

Empfehlungen zur Diagnostik,  
Therapie und Nachsorge

# MANUAL



## Gastrointestinale Tumoren

10. Auflage 2020  
J. Werner (Hg.)  
für die Projektgruppe  
Gastrointestinale  
Tumoren

ZUCKSCHWERDT



Tumorzentrum München  
an den Medizinischen Fakultäten der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN  
COMPREHENSIVE CANCER CENTER



## **Gastrointestinale Tumoren**

# MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität

## Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

### Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
  - Ernährung in der Onkologie
  - Hirntumoren und spinale Tumoren
  - Knochentumoren und Weichteilsarkome
  - Kopf-Hals-Malignome
  - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
  - Maligne Lymphome
  - Maligne Melanome
  - Maligne Ovarialtumoren
  - Malignome des Corpus uteri
  - Mammakarzinome
  - Multiples Myelom
  - Psychoonkologie
  - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
  - Tumoren der Lunge und des Mediastinums
  - Urogenitale Tumoren
  - Vulvakarzinom
  - Zervixkarzinom
-

# MANUAL

## Gastrointestinale Tumoren

### **Bandherausgeber:**

Prof. Dr. med. J. Werner

Direktor der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantationschirurgie  
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern,  
LMU München  
Marchioninistraße 15, D-81377 München

für die Projektgruppe  
Gastrointestinale Tumoren

10. überarbeitete Auflage 2020

### **Herausgeber:**

Tumorzentrum München

Geschäftsstelle

Pettenkoferstraße 8a

D-80336 München

Telefon (089) 4400-522 38

Telefax (089) 4400-547 87

E-Mail [TZMuenchen@med.uni-muenchen.de](mailto:TZMuenchen@med.uni-muenchen.de)

Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag  
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

## Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-334-8

© 2020 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH  
München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:

© Explode – shutterstock.com

### Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnah-

men sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Druck und Bindung:  
Elanders GmbH, D-71332 Waiblingen  
Printed in Germany

**Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.**

# Vorwort

In der erfolgreichen Reihe der Tumormanuale des Tumorzentrums München freue ich mich Ihnen nun die nächste Auflage des Manuals zum Thema „Gastrointestinale Tumore“ vorlegen zu können. Das Manual bietet aktuelle, interdisziplinär erarbeitete Empfehlungen zur modernen Diagnostik, Therapie und Nachsorge aller entscheidenden Tumore des Gastrointestinaltraktes.

Das Handbuch ist nach Organentitäten aufgeteilt, wobei in jedem Kapitel neben kurativen auch palliative Konzepte, sowie epidemiologische Aspekte berücksichtigt werden. Das so entstandene Handbuch ist für die tägliche Praxis im Umgang mit Tumorpatienten gedacht. Trotz großer Sorgfalt bei der gemeinsamen Zusammenstellung der einzelnen Manuskripte durch Autoren und Herausgeber kann für die Richtigkeit der Detailangaben wie z.B. Empfehlungen von Medikamentendosierungen und Bestrahlungsdosen keine Gewähr übernommen werden.

Mein besonderer Dank gilt allen Kollegen und Kolleginnen aus der Projektgruppe, die sich neben Ihren vielfältigen Aufgaben im klinischen Alltag so engagiert für die Erstellung dieser Neuauflage dieses Manuals „Gastrointestinale Tumore“ eingesetzt haben. Die Erstellung des Manuals war durch ein angenehmes kollegiales Miteinander geprägt, dass durch Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Krankenhäusern, Instituten, Universitäten und Praxen nicht beeinträchtigt wurde. Das gemeinsame Ziel der Projektgruppe gastrointestinale Tumore ist es durch interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen die Qualität der Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Tumorerkrankungen ständig zu verbessern.

Wir hoffen, dass wir mit diesem neu aufgelegten Manual dem Ziel für die optimale Versorgung unserer Patientinnen und Patienten ein Stück näher gekommen sind.

München, November 2020

Univ.-Prof. Dr. med. Jens Werner  
für die Projektgruppe Gastrointestinale Tumore

Vorstand der Projektgruppe:

Prof. Dr. Hana Algül  
Univ.-Prof. Dr. Volker Heinemann  
Dr. Gerlinde Michl  
Prof. Dr. Jens Neumann  
Prof. Dr. Jens Werner



# Inhalt

## Ösophagus-Plattenepithelkarzinom

<i>S. Lorenzen, C. Schlag, J. Slotta-Huspenina, W. Weichert, M. Feith, M. Angele, P. Zimmermann, F. Roeder, M. Duma, R. Gertler</i> .....	1
Epidemiologie .....	1
Risikofaktoren .....	1
Anatomie .....	2
Pathologie, Typisierung, Ausbreitungsstadien (TNM-Klassifikation) .....	2
Definition, Morphologie .....	2
Lokalisation und Ausbreitung .....	5
Prognostische und prädiktive Faktoren .....	5
Klinik, Diagnostik und Staging .....	7
Therapie .....	8
Allgemeine Therapiestrategien .....	8
Radiotherapie .....	9
Neoadjuvante Radiochemotherapie .....	11
Adjuvante Radio(chemo)therapie .....	12
Definitive alleinige Strahlen(chemo)therapie .....	12
Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	14
Frühevaluation .....	14
Zukünftige Entwicklungen .....	15
Operative Therapie .....	16
Endoskopische Therapie .....	18
Rezidivtherapie, Metastasen, palliative Maßnahmen .....	20
Nachsorge .....	22

## AEG (Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs)

<i>Lorenzen S, M. Quante, M. Angele, J. D'Haese, P. Zimmermann, W. Weichert, S. Münch, J. Slotta-Huspenina, M. Feith</i> .....	27
Epidemiologie .....	28
Tumorbiologie .....	30
Diagnostische Aspekte .....	31
Prognosefaktoren .....	32
Therapeutische Strategien .....	33
Perioperative Chemotherapie .....	33
Chirurgische Therapieverfahren .....	35
Multimodale Therapieverfahren .....	37
Palliation .....	38
Nachsorge und Rezidivtherapie .....	38

## Magenkarzinom

<i>S. Stintzing, V. Heinemann, K. Heinrich, B.W. Renz, J. Engel, P. Janetschek, A. Novotny, W. Schepp, A. Schlesinger-Raab, W. Weichert, M. Schlitter, M. Jesinghaus, Ch. Schulz, M. K. Angele, S. Lorenzen</i> ..	42
Epidemiologie .....	42
Risikofaktoren und Grundlagen der Karzinogenese .....	47

Die Helicobacter-pylori-Infektion des Magens: Chronische Gastritis und Adenokarzinome im distalen Magen .....	48
Diagnostik und Therapie der H.-pylori-Infektion .....	48
Präkancerösen und Vorläuferläsionen des Magenkarzinoms .....	49
Molekulare Grundlagen des Magenkarzinoms .....	50
Pathologie .....	51
Magenfrühkarzinom .....	51
Fortgeschrittenes Magenkarzinom .....	51
Histopathologie und Grading .....	52
Immunhistochemie .....	54
Pathologische Responsebeurteilung nach neoadjuvanter Chemotherapie .....	54
Diagnostik und Staging .....	55
Anamnese .....	55
Klinischer Befund .....	56
Paraneoplastische Tumormanifestationen .....	56
Diagnostik bei Tumorverdacht .....	56
Tumormarker .....	56
Genetik .....	57
Prävention und Früherkennung durch Screening? .....	57
Endoskopie .....	57
State-of-the-art-Diagnostik: Endoskopie des Magens mit Biopsie-Entnahmen .....	58
Staging .....	59
Sonographie .....	59
Röntgen-Thorax und CT-Thorax .....	59
Endosonographie (EUS) zum T-Staging .....	59
CT, MRT und PET-CT .....	60
Parazentese bei Aszites .....	60
Laparoskopie .....	60
Qualitätsanforderungen .....	61
Endoskopische Therapie .....	62
Leitliniengerechte Patientenselektion .....	62
Präinterventionelle Diagnostik .....	64
Endoskopische Mukosaresektion (EMR) .....	64
Endoskopische Submukosadisektion (ESD) .....	65
Erweiterte Selektionskriterien für die lokale endoskopische Therapie .....	67
Anschluss-therapie und Nachsorge nach lokaler endoskopischer Therapie .....	68
Lokale endoskopische Therapie in westlichen Ländern .....	68
Lokale endoskopische Therapie mit gewebezerstörenden Techniken .....	69
Operative Therapie .....	69
Magenfrühkarzinom (early gastric cancer, Stadium 0 und IA) .....	69
Lokal fortgeschrittenes Magenkarzinom (Stadium IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB und IIIC) .....	70
Verfahrenswahl .....	71
Magenkarzinome des distalen Drittels .....	71
Karzinome des mittleren Magendrittels .....	71
Magenkarzinom des proximalen Drittels, AEG III .....	72
Lymphadenektomie .....	73
Metastasiertes Magenkarzinom (Stadium IV) .....	74
Minimalinvasive Verfahren in der Chirurgie des Magenkarzinoms .....	74
Perioperative und neoadjuvante Therapie .....	76
Chemotherapie .....	76

Präoperative Radiotherapie und Radiochemotherapie .....	79
Adjuvante Therapie .....	80
Chemotherapie .....	80
Intraoperative Radiotherapie (IORT) .....	81
Adjuvante Radiotherapie .....	81
Adjuvante Radiochemotherapie .....	82
Postoperative additive Strahlentherapie oder kombinierte Chemo-/Strahlentherapie (bei R1-Resektion) .....	84
Palliative Therapie .....	85
Endoskopische und operative Verfahren .....	85
Lasertherapie .....	85
Argon-Plasma-Koagulation (APC-Beamer) .....	85
Endoskopische Stenttherapie .....	85
Peritonealkarzinose .....	86
Prinzipien der palliativen Chemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms .....	86
Standard-Chemotherapieprotokolle .....	87
Cisplatin .....	87
Oxaliplatin statt Cisplatin? .....	87
Docetaxel .....	88
Oxaliplatin .....	88
Peroral applizierbare 5-Fluorouracil-Prodrugs .....	89
Irinotecan .....	89
Trastuzumab .....	90
Salvage Therapie .....	90
Neue Entwicklungen und Immunonkologie .....	91
Second-line-Therapie .....	93
Palliative Radio- und Radiochemotherapie .....	93
Nachsorge .....	93
Rehabilitation und Nachsorge .....	93

## Hepatozelluläres Karzinom

<i>E. N. De Toni, M. Seidensticker, J. Neumann, J. Andrassy, M B. Schoenberg,</i>	
<i>F. Roeder, H. Helmberger, A. Schlesinger-Raab, A. Philipp, M. op den Winkel, J. Mayerle, J. Ricke,</i>	
<i>J. Werner, M. Guba</i> .....	102
Epidemiologie .....	102
Risikofaktoren und Pathogenese .....	107
Pathologische Klassifikation, Stadieneinteilung und Tumorausbreitung .....	108
Prävention und Surveillance .....	111
Primäre Prävention .....	111
Sekundäre Prävention .....	111
Diagnostischer Algorithmus .....	113
Bildgebende Diagnostik .....	113
Stagingsysteme .....	115
Chirurgische Therapie des HCC .....	116
Leberresektionen beim HCC .....	117
Lebertransplantation beim HCC .....	121
Interventionelle Therapie .....	125
Therapie des very early (BCLC 0) und early (BCLC A) HCC .....	125
Very early stage HCC (BCLC 0) .....	126

Early stage HCC (BCLC A) .....	127
Therapie des intermediate stage HCC (BCLC B) .....	128
Therapie des advanced stage HCC (BCLC C) .....	130
Neue lokale Ablationsmöglichkeiten für HCC Patienten im Stadium BCLC 0, A und B .....	132
Stereotaktische Radiotherapie .....	133
Definition und Vorgehen .....	133
Ausblick .....	138
Systemische Therapie .....	138
Nachsorge .....	141

**Lebermetastasen**

<i>J. Andrassy, J. Holch, M. Rentsch, M. Guba, B. Renz, M. Duma, H. Kramer, H. Friess, H. Algül, V. Heinemann, J. Ricke, F. Streitparth, J. Werner</i> .....	150
Epidemiologie .....	150
Prognose .....	151
Bildgebende Diagnostik .....	152
Kolorektale Lebermetastasen .....	153
Diagnostik und Therapie kolorektaler Lebermetastasen .....	153
Prätherapeutische Prognosebeurteilung bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome .....	154
Indikation zur Resektion von kolorektalen Lebermetastasen .....	155
Präoperative Einschätzung des verbleibenden Lebervolumens .....	155
Differenzierte operative Therapie kolorektaler Lebermetastasen .....	156
Operative Prinzipien und Techniken der Leberresektion .....	157
Besonderheiten der Leberresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie .....	158
Prognose nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen .....	159
Effektivität einer präoperativen Chemotherapie .....	159
Adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen .....	160
Lokalablative Therapieverfahren kolorektaler Lebermetastasen .....	160
Transarterielle lokoregionäre Therapieverfahren kolorektaler Lebermetastasen .....	163
Chirurgische Resektion von Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs .....	165
Mammakarzinom .....	166
Lokalablative Therapieverfahren bei lokal begrenzten Lebermetastasen des Mammakarzinoms .....	167
Loko-regionäre Therapieverfahren bei fortgeschrittenen Lebermetastasen des Mammakarzinoms .....	168
Nierenzellkarzinom .....	169
Pankreaskarzinom .....	169
Magenkarzinom .....	170
Ovarialkarzinom .....	170
Sarkome .....	171
Neuroendokrine Tumoren .....	171
Präoperative Diagnostik .....	172
Lebermetastasenresektion unter kurativer Absicht .....	172
Intraoperativer Ultraschall und Einfluss der chirurgischen Erfahrung .....	174
Indikation zu palliativen Resektionen und zum Debulking .....	174
Aggressives Vorgehen bei hepatisch oder mesenterial metastasierten NET in palliativer Situation? .....	175

Hinweise auf verbessertes Überleben bei aggressiver Behandlung von metastasierten Pankreas-NET? .....	175
Weitere Therapiestrategien .....	175
Indikation zur Lebertransplantation .....	176
Besonderheiten der Anästhesie bei neuroendokrinen Tumoren .....	176
Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae .....	176
Transarterielle Embolisation (TAE)/Chemoembolisation (TACE) .....	177
Selektive interne Strahlentherapie –Radioembolisation .....	178
Lokal ablative Verfahren .....	178
Hochpräzisionsradiotherapie von Lebermetastasen .....	180

### **Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region**

<i>B.W. Renz, S. Böck, C.B. Westphalen J. Neumann, B. Konukiewitz, H. Friess, J. D'Haese, F. Roeder, H. Algül, S. Kruger, V. Heinemann, A. Schlesinger-Raab, J. Mayerle, J. Werner</i> .....	189
Was ist zu beachten? .....	189
Epidemiologie .....	190
Prognose .....	194
Risikofaktoren .....	195
Hereditäre Faktoren .....	196
Familiäres Pankreaskarzinom (FPC) .....	196
Hereditäre Pankreatitis .....	197
Präkanzerosen .....	198
Vorläuferläsionen des duktales Pankreaskarzinoms: pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystische Neoplasien (MCN) .....	198
Vorläuferläsionen des Ampullenkarzinoms .....	200
Pathologie .....	200
Tumorklassifikation und chirurgisch-anatomische Einteilung .....	200
Tumorausbreitung .....	201
Histopathologische Typisierung und Differenzierung .....	204
Diagnostik und Staging .....	205
Klinische Symptomatik .....	205
Spezielle Diagnostik .....	206
Operative Therapie .....	208
Hintergrund .....	208
Päoperative Diagnostik .....	208
Standardeingriffe .....	209
Definition Resektabilität und „grenzwertig mögliche Resektion“ .....	212
Erweiterte Resektionsstrategien .....	217
Lokalrezidive und (Oligo-) Metastasierung .....	217
Komplikationsmanagement .....	219
Zusammenhang zwischen Anzahl an behandelten Patienten und Kurz- und Langzeitergebnissen .....	220
Neoadjuvante Therapie des primär resektablen Pankreaskarzinoms .....	221
Adjuvante Chemotherapie .....	222
Additive Therapie .....	224
Nachsorge .....	225
Palliative Chemotherapie .....	225
Chemotherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms .....	225

Intensivierte Kombinationschemotherapie .....	227
Zweitlinientherapie .....	228
Radio(chemo)therapie .....	229
Primär resektables Karzinom .....	229
Borderline resektables Karzinom .....	230
Irresektables Karzinom .....	232
Lokalrezidiv .....	233
Bestrahlungstechnik .....	234

**Gallenblasen- und Gallengangskarzinome**

*H. Algül, S. Böck, H. Friess, M. Fuchs, M. Guba, D. Hartmann, H. Helmberger, A. Kleespies, J. Mayerle, J. Neumann, J. Ricke, A. Schlesinger-Raab, A. Schlitter, R. Schmid, C.B. Westphalen* . . . 241

Epidemiologie .....	241
Risikofaktoren .....	243
Gallenblasenkarzinome .....	243
Gallengangskarzinome .....	243
Präkanzerosen .....	244
Gallenblasenkarzinome und Gallengangskarzinome .....	244
Pathologie, TNM .....	244
Lokalisation .....	244
Metastasierung .....	244
Gallenblasenkarzinome .....	244
Histopathologische Typisierung .....	245
Gallenblasenkarzinome und Karzinome des Ductus cysticus .....	245
Gallengangskarzinome .....	246
Prognose .....	250
Diagnostik und Staging .....	250
Klinik .....	250
Bildgebende Verfahren .....	250
Histologische Sicherung .....	251
Operative Therapie .....	252
Neoadjuvante/adjuvante/additive Therapie .....	256
Palliative Therapie Palliation .....	257
Endoskopische/interventionelle Therapie .....	257
Radiologisch-interventionelle Therapieverfahren .....	257
Chemotherapie .....	258
Nachsorge .....	260

**Dünndarmtumoren**

*A. Kleespies, V. Heinemann, B.W. Renz, HJ. Neumann, D. Wilhelm* .....

Epidemiologie .....	264
Risikofaktoren und Abklärung von Syndromen .....	264
Pathologie und klinisches Staging .....	265
Klinik (Symptome) .....	267
Diagnostik .....	267
Sonographie .....	267
Endoskopische Verfahren .....	268
ÖGD/Koloskopie .....	268

Kapselendoskopie (KE) .....	268
Intestinoskopie .....	269
Radiologische Verfahren .....	270
Mehrreihen-CT-Enterographie und-Enteroklysma (Computertomographie) .....	270
MR-Enterographie und MR-Enteroklysma („MRT-Sellink“) (Magnetresonanztomographie) .....	270
Therapie .....	271
Operative Therapie .....	272
Kurativ resektable Tumore und Metastasen (Chirurgie) .....	272
Palliative operative Therapie .....	273
Radiotherapie .....	273
Neoadjuvante Therapie (Neoadjuvanz) .....	274
Adjuvante Therapie (Adjuvanz) .....	274
Palliative Therapie (Palliation) .....	275
Nachsorge .....	275

**Kolonkarzinom**

<i>V. Heinemann, A. Schlesinger-Raab, J. Engel, J. Neumann, S. Stintzing, J. Mayerle, M. Sackmann, M. Gross, D. Modest, A. Khandoga, D. Wilhelm, J. Holch, G. Michl, T.S. Schiergens, M. Rentsch</i> ..	279
Epidemiologie (Schlesinger-Raab, Engel) .....	279
Molekulare Karzinogenese (Neumann) .....	285
Prävention und Screening (Mayerle) .....	287
Prävention .....	287
Risikogruppen .....	287
Risikogruppen .....	288
Risiko-adaptierte Vorsorge .....	289
Nachsorge nach Polypektomie .....	290
Pathologie und Tumorausbreitung (Neumann) .....	291
Lokalisation .....	291
Histopathologische Klassifikation (WHO 2010) .....	291
Grading .....	292
Pathologische Klassifikation nach dem TNM-System (UICC 2009, 7. Auflage) .....	293
Weitere morphologische Kriterien mit prognostischer Relevanz .....	294
Lymphogene Metastasierung .....	295
Fernmetastasen .....	296
Resektionsränder .....	297
Tumorklassifikation, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren .....	297
Stadienabhängige Prognose .....	299
Zytologische, histologische und molekular-genetische Prognosefaktoren .....	300
Langzeitprognose .....	300
Klinik und Diagnostik (Gross) .....	301
Klinik .....	301
Diagnostik bei Karzinomverdacht .....	302
Interdisziplinäre Tumorkonferenz .....	303
Therapie .....	303
Endoskopische Therapie (Mayerle) .....	303
Palliative endoskopische Therapie beim Kolonkarzinom .....	305
Chirurgische Therapie (Schiergens, Rentsch) .....	305
Kurative Resektion .....	305

Zökum- und Aszendenskarzinom .....	307
Karzinom der rechten Kolonflexur und des proximalen Colon transversum .....	307
Karzinom des distalen Transversumdrittels und der linken Kolonflexur .....	308
Karzinom des mittleren Colon transversum .....	308
Karzinom des Colon descendens .....	308
Sigmakarzinom .....	308
Notfallsituation .....	309
Obstruierendes Karzinom .....	309
Karzinom mit Perforation .....	309
Karzinom mit Blutung .....	309
Laparoskopische Kolonresektion .....	310
Palliative Situation .....	310
Radiotherapie .....	311
Metastasen Chirurgie beim Kolonkarzinom .....	311
Karzinom ohne synchrone Fernmetastasen .....	311
Karzinom mit Fernmetastasen .....	311
Adjuvante Chemotherapie (NN) .....	312
Nodal negative Patienten (UICC-Stadium I und II) .....	313
UICC-Stadium II mit Risikofaktoren .....	314
Kontraindikationen gegen eine adjuvante Chemotherapie .....	314
UICC-Stadium III .....	314
Beginn der adjuvanten Therapie .....	314
Dauer der adjuvanten Therapie .....	315
Bedeutung des Alters .....	315
Optionen der adjuvanten Chemotherapie .....	315
Fluoropyrimidin-Protokolle .....	315
Oxaliplatin-basierte Regime (Tabelle 16) .....	316
Keine Indikation für den adjuvanten Einsatz von Irinotecan, Bevacizumab oder Cetuximab .....	317
Die Wahl der adjuvanten Chemotherapie im Stadium III (Tabelle 17) .....	317
Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms (Heinemann, Holch, Michl) .....	318
Beginn der palliativen Chemotherapie .....	319
Bedeutung des Patientenalters .....	319
Synchrone Metastasierung .....	319
Therapieentscheidungen beim metastasierten kolorektalen Karzinom .....	319
Therapieführung in Abhängigkeit von Prognose und Resektabilität .....	320
Primär resektable Metastasierung .....	320
Anti-EGFR Therapie in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus .....	326
Quintessenz .....	339

**Rektumkarzinome**

<i>D. Wilhelm, J. Neumann, M. Gross, G. Michl, A. Khandoga, T. Schiergens, W. Thasler, F. Roeder, S. Combs, J. Ricke, S. Böck, V. Heinemann, M. Rentsch</i> .....	346
Einleitung (M. Rentsch) .....	346
Epidemiologie und Ätiologie (G. Michl) .....	346
Pathologie, Tumorausbreitung (J. Neumann) .....	348
Lokalisation .....	348
Histopathologische Typisierung nach WHO (2010) .....	348

Tumorausbreitung .....	348
Tumorklassifikation, Stazinose (M1 (PER)) .....	349
Tumorklassifikation nach dem TNM-System .....	349
Einfluss des zirkumferenziellen Resektionsrandes auf die Prognose .....	349
Bestimmung des Regressionsgrades nach neoadjuvanter Radiochemotherapie rektaler Karzinome .....	350
Klinik und Diagnostik (M. Gross, J. Ricke) .....	353
Klinik .....	353
Vorsorgeuntersuchung und Früherkennung .....	353
Diagnostik bei Karzinomverdacht .....	355
Staginguntersuchungen .....	355
Therapie .....	357
Karzinom ohne Fernmetastasen (W. Thasler) .....	357
Karzinom mit Fernmetastasen (M. Rentsch) .....	360
Operative Therapie des Primärtumors (T. Schiergens) .....	361
Notfallsituationen (M. Rentsch) .....	368
Palliative chirurgische Maßnahmen (M. Rentsch) .....	368
Endoskopische Therapie (M. Gross) .....	369
(Neo)adjuvante Therapie bei optimierter Chirurgie (S. Combs) .....	369
Neoadjuvante versus adjuvante Radiochemotherapie .....	370
Systemische Therapie – optimales Regime in Kombination mit der Strahlentherapie (V. Heinemann) .....	372
Intensivierung der Chemotherapie im Rahmen der neoadjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie (V. Heinemann) .....	372
Biologisch zielgerichtete Substanzen („targeted therapy“) und Radiochemotherapie ..	373
Neoadjuvante Therapie bei primär inoperablen Tumoren (F. Roeder) .....	374
Adjuvante Chemotherapie (G. Michl) .....	375
Vorgehen beim lokal fortgeschrittenen Karzinom des oberen Rektumdrittels (M. Rentsch) .....	376
Lokoregionäres Rezidiv (M. Rentsch) .....	379
Fernmetastasen (T. Schiergens) .....	380
Metastasenresektion .....	380
Systemische, palliative Chemotherapie .....	380
Nachsorge (T. Schiergens, M. Rentsch) .....	380
UICC-Stadium I .....	381
UICC-Stadium II, III und IV (nach kurativer Resektion) .....	381
 <b>Betreuung von Stomapatienten</b>	
<i>E.-M. Kalusche-Bontemps, P. Zimmermann</i> .....	389
Quintessenz .....	393
 <b>Analkarzinom</b>	
<i>H. Dapper, M. Jesinghaus, D. Wilhelm, M. Rentsch, R. C. Miksch, J. Neumann, S. Böck, A. Schlesinger-Raab, S. E. Combs</i> .....	395
Epidemiologie .....	395
Risikofaktoren .....	398
Prävention/Früherkennung .....	398
Anatomie .....	399

Pathologie .....	399
TNM-Klassifikation (Tabelle 2) .....	400
Prognostische Faktoren .....	401
Klinik und Staging .....	401
Allgemeine Therapiestrategien .....	403
Radiochemotherapie .....	403
Radiochemotherapie versus alleinige Strahlentherapie .....	404
Mitomycin nötig? .....	404
Ersatz von Mitomycin C durch Cisplatin? .....	405
Induktionschemotherapie .....	406
Weitere Substanzen in der kombinierten Radiochemotherapie .....	406
Bestrahlungstechnik, Zielvolumina, Fraktionierung, Gesamtdosis .....	407
Brachytherapie .....	408
Adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Radiochemotherapie .....	409
Nebenwirkungen der Therapie .....	409
Akute Toxizität .....	409
Chronische Nebenwirkungen .....	409
Behandlung früher Analkarzinome .....	410
Therapie bei HIV-positiven Patienten .....	410
Perianale Karzinome (Analrandkarzinome) .....	411
Adenokarzinome des Analkanals .....	411
Therapie der Präkanzerose/Anale intra-epitheliale Neoplasie (AIN) .....	411
Rezidivtherapie .....	412
Nachsorge .....	412
Metastasierte Erkrankung .....	413
Quintessenz .....	414

**Neuroendokrine Neoplasien des GastroEnteroPankreatischen Systems**

<i>C.J. Auernhammer, M.K. Angele, G. Schubert-Fritschle, T. Knösel, C. Spitzweg, Y. Mehraein, D. A. Clevert, F. Bösch, J. Schirra, H. Kramer, H. Ilhan, H. Vogelsang, A. Kleespies, M. Guba, A. Novotny, P.M. Paprottka, S. Gerum, L. Schaaf</i> .....	417
--	-----

**Gastrointestinale Lymphome**

<i>T. Weiglein, E. Hiller, S. Ihrler</i> .....	422
Allgemeines .....	422
Klassifizierung und Morphologie .....	423
Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MALT-Typ) des Magens (früher: niedrigmalignes MALT-Lymphom) .....	423
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens (früher: hochmalignes MALT-Lymphom) .....	425
Sonstige gastrointestinale Lymphomtypen .....	425
Lymphome des Magens .....	426
Diagnostik und Stadieneinteilung .....	426
Behandlungsstrategie .....	427
Therapie .....	428
Marginalzonenlymphome des Magens Stadium I und II .....	428
Fortgeschrittene Stadien III und IV .....	431
Hochmaligne Lymphome des Magens .....	434
Mantelzell-Lymphome (lymphomatöse Polyposis) .....	435

Follikuläre Lymphome .....	436
Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome des Dün- und Dickdarms .....	436
Immunoproliferative Dünndarmkrankheit (IPSID) .....	437
Quintessenz .....	438

### **Gastrointestinale Stromatumoren**

<i>P.J. Jost, S. Jilg, B. Ismann, M. Albertsmeier, R.C. Miksch, T. Kirchner, M.K. Angele, L.H. Lindner</i> ..	441
Epidemiologie .....	441
Pathologie .....	441
Histopathologische Formen .....	441
KIT-Mutation .....	441
Chromosomale Veränderungen .....	442
Risikoeinteilung .....	442
Lokalisation und Klinik .....	443
Diagnostik .....	444
Therapie .....	445
Chirurgische Therapie .....	445
Strahlentherapie .....	447
Medikamentöse Therapie .....	447
Nachsorge .....	450
Quintessenz .....	451
Literatur .....	452

### **Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

<i>G. Keller, V. Steinke-Lange, P. Zimmermann, M. Gross, S. Langer-Freitag, J. Neumann, U. Nitsche, H. Vogelsang, H. Algül, E. Holinski-Feder</i> .....	454
Epidemiologie .....	454
HNPCC- und Polyposis-Syndrome .....	454
Adenomatöse Polyposis-Syndrome .....	455
Serratiertes Polyposis-Syndrom .....	465
Adenomatöse Polyposis ohne Mutationsnachweis .....	470
HNPCC/Lynch-Syndrom (HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal carcinoma) ...	471
Hereditäre Aspekte sonstiger gastrointestinaler Erkrankungen .....	485
Magenkarzinom .....	485
Pankreaskarzinom .....	487
Literatur .....	490

### **Ernährung bei gastrointestinalen Tumoren und therapie-bedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen**

<i>M. E. Martignoni, J. Holch, M. H. Schoenberg, C. Schäfer, K. W. Jauch</i> .....	492
Evaluierung und Screening des Ernährungszustandes .....	493
Perioperative Ernährung .....	494
Additive präoperative Ernährung .....	495
Parenteral .....	495
Enteral .....	495
Additive postoperative Ernährung .....	495
Parenteral .....	495
Enteral .....	495

Total parenterale Ernährung bei fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren .....	496
Enterale Immunonutrition .....	496
Praktische Durchführung der enteralen Ernährung .....	497
Praktische Durchführung der parenteralen Ernährung .....	497
Besonderheiten der Ernährung bei verschiedenen gastrointestinalen Tumoren .....	497
Ösophaguskarzinom .....	497
Magenkarzinom .....	498
Pankreas- und Papillenkarzinome, endokrine Tumoren .....	499
Hepatozelluläres Karzinom .....	500
Kolon- und Dünndarmkarzinom .....	500
Besonderheiten der Ernährung während und nach Radio- und Radiochemotherapie ...	500
Weiterführende Informationen .....	502
Quintessenz .....	502
<b>Onkologische Nachsorge und Rehabilitation</b>	
<i>E.-M. Kalusche-Bontemps, S. Rosenlechner, B. Weber</i> .....	506
Voraussetzungen für die onkologische Rehabilitation .....	506
Zugang zur Rehabilitationsmaßnahme .....	507
Kooperation zwischen Vor- und Weiterbehandelnden .....	508
Ziele der Rehabilitation .....	509
Multimodale Therapie im multiprofessionellen Team .....	510
Schwerpunkte der Rehabilitation bei ausgewählten Tumorerkrankungen .....	511
Magenkarzinom .....	511
Pankreaskarzinom .....	512
Kolonreales Karzinom .....	512
Einfluss von Sport und körperlicher Aktivität auf Lebensqualität und Prognose des Kolonkarzinoms .....	514
Zusammenfassung .....	516
<b>Individualisierte Therapie des kolorektalen Karzinoms</b>	
<i>K. Riedmann, A. Jung, H. Algül, J. Holch, B. Westphalen, T. Kirchner, P.J. Jost</i> .....	518
RAS-Mutation als prädiktiver Biomarker für Anti-EGFR-Therapien .....	519
Andere Biomarker .....	519
Monoklonale Antikörper .....	519
Prädiktive Biomarker für nicht zielgerichtete Chemotherapie .....	520
DNA-Reparatur-Gene (MMR) .....	520
Mikrosatelliteninstabilität als prädiktiver Biomarker für 5-Fluorouracil-Monotherapie ...	520
Mikrosatelliteninstabilität und MSI-H als molekulare Rationale für Immuncheckpoint- Inhibition .....	521
Mikrosatelliteninstabilität als therapierelevanter prognostischer/prädiktiver Biomarker .	521
Immunhistochemische Testung für Karzinome mit MSI-H als prädiktiven Biomarker ...	522
PI3KCA-Mutation als prädiktiver Biomarker für Aspirin (NSAID)-Therapie .....	522
Quintessenz .....	523

<b>Molekulare Charakterisierung des gastroösophagealen Adenokarzinoms</b>	
<i>S. Lorenzen</i> .....	524
Einleitung .....	524
Molekularpathologie .....	524
Zusammenfassung .....	525
<b>Psycho-onkologische Gesichtspunkte</b>	
<i>C. Riedner, A. Beraldi, P. Heußner, S. Jung-Munkwitz</i> .....	528
Einführung .....	528
Screening und Diagnostik psychosozialer Belastungen .....	529
Belastungsaspekte .....	531
Belastungsaspekte infolge der Behandlung bei gastrointestinalen Tumoren allgemein .....	531
Lebensqualität von Patienten mit kolorektalen Tumoren .....	532
Spezielle Belastungsaspekte beim Magenkarzinom .....	533
Spezielle Belastungsaspekte beim Pankreaskarzinom .....	534
Besonderheiten des familiären Darmkrebses .....	535
Was ist neu? .....	537
Was sollte beachtet werden? .....	537
<b>Autoren und Mitglieder der Projektgruppe</b> .....	540
<b>Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München</b> .....	551
Beratungsstellen des Tumorzentrums München .....	551
Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM .....	552
Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München .....	553
Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM .....	553
Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“ .....	554



# Ösophagus-Plattenepithelkarzinom

S. Lorenzen, C. Schlag, J. Slotta-Huspenina, W. Weichert, M. Feith,  
M. Angele, P. Zimmermann, F. Roeder, M. Duma, R. Gertler

## Epidemiologie

### Schlagwörter

exogene Noxen • Frühkarzinome • Klassifikation der Tumorausdehnung • Prognosefaktor • Leitsymptom • Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms • Wahl des Therapiekonzepts • strahlentherapeutische Behandlung • Chemotherapie • Afterloading • neoadjuvante Radiochemotherapie • alleinige Strahlentherapie • Nebenwirkungen • Spätnebenwirkungen • intensitätsmodulierte Strahlentherapie • Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko • transthorakale Ösophagektomie • Ivor-Lewis-Prozedur • endoskopische Resektionsverfahren • Tumorrezidiv • diffus metastasierte Erkrankung • Lebensqualität

Die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre zeigt weltweit erhebliche regionale Unterschiede. Während im Iran, einigen asiatischen Ländern und im subsaharischen Ostafrika die höchsten Inzidenzraten von 50–>200/100.000 Einwohner gefunden werden, und der histologische Subtyp des Plattenepithelkarzinoms hier mit über 90% der überwiegende aller Speiseröhrenmalignome ist, stellt dieser Tumor in Deutschland eine relativ seltene Erkrankung dar (Bosman FT 2010). Die Inzidenz in Deutschland beträgt 5–6/100.000 Einwohner, wobei Männer ungefähr 7× häufiger erkranken als Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 65 Jahren, während Frauen im Durchschnitt mit 70 Jahren erkranken. Der Tumor zeigt eine hohe Mortalitätsrate, da plattenepitheliale Ösophaguskarzinome nach wie vor in über 70% der Fälle in den fortgeschrittenen Stadien UICC III und IV diagnostiziert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtheit der Ösophaguskarzinompatienten liegt entsprechend niedrig bei 10–20% (Bosman FT 2010).

## Risikofaktoren

Klassische Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stellen vor allem exogene Noxen wie hochprozentiger und Nikotin dar. Die Kombination beider Faktoren zeigt dabei einen synergistischen Effekt. Darüber hinaus scheinen Mangelernährung sowie die fehlende Aufnahme von Obst und Gemüse das Risiko zusätzlich zu erhöhen. Umgekehrt soll die Aufnahme von Obst und Gemüse (Vitamin C, Beta-Karotin) einen protektiven Einfluss haben. Die Einnahme heißer Getränke wiederum erhöht das Ösophaguskarzinomrisiko. Wei-

*Nikotin*

*Mangelernährung  
fehlende Aufnahme  
von Obst und Gemüse*

*Säure- bzw. Laugen-  
verätzung  
vorausgegangene  
Strahlentherapie*

terhin tritt das ösophageale Plattenepithelkarzinom gehäuft bei Patienten mit Plummer-Vinson-Syndrom, Zöliakie, Sklerodermie, perniziöser Anämie, langjähriger Achalasie, in Ösophagusdivertikeln sowie nach vorangegangener Säure- bzw. Laugenverätzung des Ösophagus auf. Ein erhöhtes Risiko besteht auch nach vorausgegangener Strahlentherapie des Halses oder des Thorax. Bezüglich der Rolle von humanen Papillomviren bei der Entstehung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms gibt es widersprüchliche Untersuchungsergebnisse, wobei auch hier von bedeutsamen regionalen Unterschieden auszugehen ist. Tylosis palmaris et plantaris ist eine seltene, familiär gehäuft auftretende Hauterkrankung, die mit einer über 90%igen Inzidenz des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms einhergeht.

Bis zur Entwicklung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bedarf es nach heutiger Auffassung mehrerer Schritte. Hierbei entwickelt sich das normale ösophageale Plattenepithel über Zwischenstufen (Basalzellhyperplasie und intra-epitheliale Neoplasie) in das eigentliche invasive Plattenepithelkarzinom. Entsprechend werden intra-epitheliale Neoplasien wesentlich häufiger in Hochrisikoregionen als in Niedrigrisikoregionen gesehen. Darüber hinaus finden sich in der Nachbarschaft von invasiven Plattenepithelkarzinomen in bis zu 20% der Fälle plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasien. Epidemiologische Follow-up-Untersuchungen zeigen eine Erhöhung des Risikos für die Entstehung des invasiven Plattenepithelkarzinoms bei einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie um den Faktor 2 und bei einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie um den Faktor 60–70.

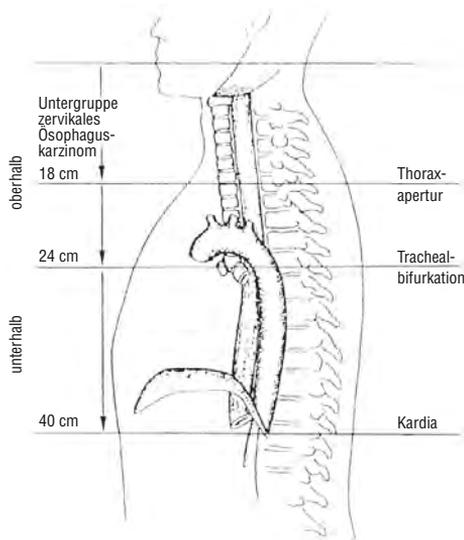
## Anatomie

Die Lage von Ösophaguskarzinomen kann topographisch-anatomisch (zervikal, thorakal, abdominal) und in Ösophagusdritteln (oberes, mittleres, unteres Drittel) angegeben werden. Für therapeutische Überlegungen (vor allem aus Sicht der modernen Chirurgie) ist zudem eine Lokalisationsbeschreibung anhand des Bezugs zum Tracheobronchialsystem am sinnvollsten. Es werden rein zervikale Karzinome, Karzinome mit Bezug zum Tracheobronchialsystem (suprabifurkale Karzinome) und Karzinome unterhalb der Trachealbifurkation (infrabifurkale Karzinome, auch ohne Kontakt zum linken Hauptbronchus) unterschieden (Abbildung 1). Während infrabifurkale Karzinome selbst im lokal fortgeschrittenen Stadium meist primär R0-resektabel erscheinen, sind die Resektionsgrenzen zum Erreichen einer R0-Resektion bei suprabifurkalen Tumoren aufgrund der direkten Nachbarschaft von Ösophagus zur Trachea bzw. zum linken Hauptbronchus deutlicher enger. Bei zervikaler Tumorklassifikation ist insbesondere nach operativer Therapie eine zu erwartende eingeschränkte Schluckfunktion zu beachten.

## Pathologie, Typisierung, Ausbreitungsstadien (TNM-Klassifikation)

### Definition, Morphologie

Die derzeit gültige WHO-Klassifikation definiert das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus als malignen epithelialen Tumor mit plattenepithelialer Zelldiffe-



**Abbildung 1** Klassifikation der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus nach topographischen Gesichtspunkten.

renzierung (Bosman FT 2010). Als Frühkarzinome werden dabei Tumoren definiert, deren Infiltration auf die Mukosa und Submukosa begrenzt ist (T1), und zwar unabhängig vom möglichen Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. In China und Japan wird die Bezeichnung Frühkarzinom hingegen nur für Tumoren verwendet, die nicht tiefer als die Submukosa infiltrieren und nicht metastasiert haben. Das auf die Mukosa oder Submukosa beschränkte Frühkarzinom kann hinsichtlich seiner Wuchsform in Anlehnung an das Magenfrühkarzinom weiter klassifiziert werden. Es werden Tumoren mit exophytischem Wachstum, flachem Wachstum oder exkaviertem Wachstum unterschieden. Diese Klassifikation hat insbesondere in der Therapieplanung vor einer endoskopischen Therapie Relevanz, da es Hinweise darauf gibt, dass polypöse und exkavierte Tumoren häufiger als flache Tumoren bereits die Submukosa infiltriert haben und damit für eine endoskopische Therapie nicht in Betracht kommen.

*Mukosa  
Submukosa*

Als lokal fortgeschritten werden Karzinome bezeichnet, die die Lamina muscularis propria überschreiten. Auch hier werden drei verschiedene Wachstumsformen unterschieden,

- das polypöse Karzinom mit überwiegend exophythischer Wachstumskomponente und scharfer Abgrenzung zur Umgebung
- das ulzeröse Karzinom mit überwiegend intramuralem Wachstum, zentraler Ulzeration und erhabenen Ulkusrändern und
- das infiltrative Karzinom mit ebenfalls dominant intramuralem Wachstum, aber unscharfer Abgrenzung zur Umgebung; diese Form ist die seltenste, allerdings häufig mit tumorbedingten Ösophagusstenosen assoziiert.

Die Graduierung der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (Tabelle 1) basiert auf den Parametern Mitoseaktivität, dem Umfang bzw. dem prozentualen Anteil reifender plattenepithelialer Zellen sowie nukleären Atypien, ist jedoch nicht standardisiert, unterliegt einer starken Interobservervariabilität und weist keine ausreichende prognostische Relevanz auf (Jesinghaus M 2017). Seltene histologische Varianten der Graduierung sind das verruköse Plattenepithelkarzinom, das Spindelzellkarzinom sowie das basaloide Plattenepithelkarzinom. Wie bei anderen Tumorentitäten zeigt sich auch für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, dass die Art der Invasion und das Ausmaß der entzündlichen Begleitreaktion eine unabhängige prognostische Bedeutung haben. Die Graduierung anhand der Kontur der Invasionsfront (sog. Budding) hat sich auch beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus als prognostisch relevant erwiesen, ist jedoch in der Routinediagnostik bislang nicht etabliert (Jesinghaus M 2017).

#### TNM-Klassifikation

#### Tumorregression Regressionsgraduierung

Für die Klassifikation der Tumorausdehnung wird die TNM-Klassifikation (Tabelle 2) verwendet (Brierley JD 2017). Für Tumoren, die eine präoperative Therapie erhalten haben, sollte zudem auch der histopathologische Grad der Tumorregression angegeben werden. Im Tumorzentrum München wird die von Becker et al. für Magenkarzinome beschriebene Regressionsgraduierung verwendet, die sich auch für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus als prognostisch relevant erwiesen hat (Becker K 2003, Brucher BL 2006).

*Tabelle 1 Graduierung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus.*

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

*Tabelle 2 TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (8.Auflage, 2017).*

Tis	Carcinoma in situ/hochgradige intraepitheliale Neoplasie
T1	Lamina propria oder Submucosa T1a Lamina propria oder Muscularis mucosae T1b Submucosa
T2	Muscularis propria
T3	Adventitia
T4	Angrenzende Strukturen T4a Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder angrenzendes Peritoneum T4b andere angrenzende Strukturen, z. B. Aorta, Wirbelkörper, Trachea
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	1–2 regionale Lymphknotenmetastasen

Tabelle 2 Fortsetzung.

N2	3–6 regionale Lymphknotenmetastasen
N3	> 6 regionale Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

## Lokalisation und Ausbreitung

Die meisten ösophagealen Plattenepithelkarzinome treten im mittleren und unteren Ösophagusdrittel auf, das obere Drittel ist nur in 10–15% der Fälle betroffen. Die direkte Ausbreitung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms betrifft zunächst die Wandschichten der Speiseröhre und anschließend die angrenzenden Gewebe und Organe (Pleura, Perikard, Peritoneum, Zwerchfell, Tracheobronchialsystem, Aorta, Wirbelkörper). Metastasen sind am häufigsten in regionären Lymphknoten lokalisiert. Das Risiko für Lymphknotenmetastasen steigt von etwa 5% bei Mukosakarzinomen auf 20%–40% bei Submukosakarzinomen bis zu über 80% bei organüberschreitend wachsenden Karzinomen. Entsprechend ihrer Primärlokalisation metastasieren Karzinome des oberen Ösophagusdrittels in der Regel zunächst in zervikale und mediastinale Lymphknoten, während Tumoren des mittleren Drittels vorwiegend in die mediastinalen und epigastrischen Lymphknoten metastasieren. Karzinome des unteren Ösophagusdrittels metastasieren in die unteren mediastinalen und abdominalen Lymphknoten. Eine Tumordinfiltration von Blut- und Lymphgefäßen kann bereits in frühen Tumorstadien erfolgen. Die Prävalenz steigt signifikant mit zunehmender Tiefeninfiltration des Primärtumors an mit Lymphangiosis-carcinomatosa-Raten von circa 30% bei T1/2-Tumoren im Vergleich zu knapp 50% bei T3/4-Tumoren. In diesem Zusammenhang ist auch die intraösophageale Metastasierung als besondere Form der Tumorausbreitung zu nennen, die ihren Ausgang von einem Tumorzellwachstum in submukösen Lymphgefäßen nimmt (submuköser Lymphangiosisstrang). Dies kann bei bis zu 30% der fortgeschrittenen Karzinome, zu einem geringen Prozentsatz (ca. 5%) aber auch bei Frühkarzinomen, beobachtet werden. Eine Fernmetastasierung zeigt sich am häufigsten in Lunge und Leber, sowie in Nebennieren, Nieren und dem zentralen Nervensystem (Bosman FT 2010).

## Prognostische und prädiktive Faktoren

Der wichtigste Prognosefaktor für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist das Tumorstadium, das auf der UICC-Klassifikation beruht (Brierley JD 2017). In Tabelle 3 ist die anatomische Stadieneinteilung der UICC auf Grundlage der TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2017) dargestellt. Die AJCC schlägt zudem eine prognostische Stadieneinteilung vor, die neben der anatomischen Tumorausdehnung (T, N, M) zusätzlich die Tumorgraduierung und die Tumorklassifikation berücksichtigt. Im Tumorzentrum München wird ausschließlich die UICC-Stadieneinteilung angewandt. Die stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensraten werden mit

*Tumorstadium*

bis zu 70% im UICC-Stadium I, 30% im Stadium II, 15% im Stadium III und 5% im Stadium IV angegeben.

**Tabelle 3** *Klinische Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms (UICC, 8. Auflage 2017).*

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0
Stadium II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IVA	T4a, T4b	jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

*Allgemeinzustand  
 Komorbiditäten  
 Tumortherapie  
 Residualtumorstatus  
 R-Klassifikation  
 zirkumferenter Resek-  
 tionsrand  
 Blut- und Lymphgefäß-  
 invasionen  
 Ratio  
 Regression*

Weitere etablierte Prognosefaktoren sind der Allgemeinzustand des Patienten, relevante Komorbiditäten, die Art der möglichen Tumortherapie sowie der Residualtumorstatus nach Tumorsektion (R-Klassifikation), soweit es sich um eine Infiltration des oralen bzw. des aboralen Absetzungsrandes handelt. Kontrovers diskutiert wird dagegen die prognostische Bedeutung einer Infiltration des zirkumferenten Resektionsrandes. Auch der Nachweis von Blut- und Lymphgefäßinvasionen wird als prognostisch relevant beschrieben. Zudem wird die Ratio aus metastatisch befallenen Lymphknoten und der Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten am Ösophagektomiepräparat als prognoserelevanter Faktor vorgeschlagen. Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte hat sich das Ansprechen des Tumors auf eine Radio(chemo)therapie (Regression) ebenfalls als prognostisch relevant herausgestellt (Brucher BL 2006). Hingegen zeigten die Proliferationsrate der Tumorzellen und die DNA-Ploidie in Studien keinen reproduzierbar signifikanten prognostischen Wert. Ebenso hat sich das Tumorgading nicht als prognostisch signifikant herausgestellt.

Obwohl in den letzten Jahren eine Vielzahl von Untersuchungen zu Aberrationen von Genen aus der Gruppe der Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren, von Transkriptionsfaktoren, zellzyklusregulierenden Genen, Zelladhäsionsmolekülen sowie Regulatoren der Apoptose durchgeführt wurden, und molekulare Signaturen in einzelnen Studien als unabhängige prognostische Faktoren herausgearbeitet wurden, konnten diese Erkenntnisse bislang nicht in den klinischen Alltag übertragen werden. Gleiches gilt für die Thematik der Prädiktion des Ansprechens auf Radiotherapie (RTX) oder Chemotherapie (CTX). Auch hier konnte trotz einiger vielversprechender Studien bislang kein molekularer Marker identifiziert werden, der das Ansprechen auf eine R/CTX sicher vorhersagen konnte.

## Klinik, Diagnostik und Staging

Das Leitsymptom von Karzinomen des Ösophagus ist die Dysphagie oder Odynophagie. Im Frühstadium ist der Tumor jedoch asymptomatisch, sodass bei Diagnosestellung meistens bereits ein fortgeschrittenes Stadium vorliegt. Frühe Tumorstadien werden daher eher zufällig im Rahmen einer Endoskopie zur Abklärung anderer Symptome oder im Rahmen von Staging-Untersuchungen bei Karzinomen des Mund-Kiefer-Bereiches oder des Larynx detektiert. Eine „Screeninguntersuchung“ von Risikogruppen (überdurchschnittlich hoher Alkohol- und Nikotinkonsum) kann bei vergleichsweise geringer Tumorzinzidenz derzeit nicht allgemein empfohlen werden.

*Dysphagie  
Odynophagie*

Zum Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist die hochauflösende videoendoskopische Untersuchung mit gezielter Biopsie obligat. Im Falle einer geplanten endoskopischen Resektion sollten im Vorfeld möglichst wenig Biopsien entnommen werden um eine submukosale Fibrosierung, welche insbesondere die Durchführung einer ESD unnötig verkomplizieren kann, zu vermeiden.

*videoendoskopische  
Biopsie*

Durch Färbung mit Lugolscher Lösung kann die Ausbeute neoplastischer Läsionen um circa 30 % erhöht werden (neoplastisches Gewebe ist glykogenarm und wird somit nicht angefärbt) (Inoue H 2001). Zudem ist eine Lugolfärbung hilfreich bei der Abgrenzung der lateralen Ränder von oberflächlichen Tumoren und vor allem bei der Detektion synchroner ösophagealer Läsionen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass neben malignen Veränderungen auch entzündliche Schleimhautveränderungen von der Färbung ausgespart bleiben, so dass die Spezifität der Chromoendoskopie mit Lugolscher Lösung folglich relativ niedrig ist. Ein weiterer Nachteil besteht in der Induktion einer Fibrosierung, so dass im Falle einer geplanten endoskopischen Resektion eine Lugol-Färbung nur unmittelbar vor dem geplanten Eingriff erfolgen sollte.

*Färbung mit Lugolscher  
Lösung*

Die durch neuere Technologien verfügbare virtuelle Chromoendoskopie wie beispielsweise das Narrow-Band-Imaging (NBI) zielen darauf ab, die digitale Änderung des Farbspektrums mittels bestimmter Lichtfilter eine bessere Darstellung von Kapillargefäßen sowie der Mukosabeschaffenheit zu ermöglichen und somit als diagnostisches Kriterium zur Detektion früher Neoplasien zu nutzen. NBI hat sich als sehr nützlich in der Detektion von ösophagealen Neoplasien bei Hochrisikopatienten gezeigt und konnte sogar eine vergleichbare Sensitivität bei besserer Spezifität im Vergleich zur Lugol-Färbung aufzeigen (Lee CT 2010, Takenaka R 2009, Kuraoka K 2009,). Sein Einsatz sollte somit im Rahmen der endoskopischen Diagnostik des ösophagealen Plattenepithelcarcinoms falls verfügbar regelhaft erfolgen.

*virtuelle Chromoendo-  
skopie  
Narrow-Band-Imaging*

Für eine optimale Therapieplanung ist ein möglichst genaues Staging der Tumorerkrankung Voraussetzung (Tabelle 4). Dieses beinhaltet neben der hochauflösenden Endoskopie mit gezielter Biopsie (einschließlich (virtueller) Chromoendoskopie) zunächst die Endosonographie zur Klärung der Tumordinfiltrationstiefe und des regionalen Lymphknotenstatus. Die diagnostische Treffsicherheit der Endosonographie in der Vorhersage des T-Stadiums liegt hierbei in erfahrenen Händen bei ca. 80–90 %, während für regionale Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 76 % und Spezifität von 72 % zu erwarten ist (Rampado S 2008, Sgouakis G 2011, Thosani N 2012). Kann die Tumorstenose mit der Endosonographiesonde nicht passiert werden, so ist zumindest in der Regel eine eingeschränkte Beurteilung der kranialen Tumorteile durch ein Aufsetzen der Endosonographiesonde

*Endosonographie*

*Computertomographie  
Positronenemissions-  
tomographie*

auf den Tumor möglich. Meistens ist in diesem Fall jedoch bereits von einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium (mindestens T3) auszugehen.

Die Abklärung von Lymphknoten- und Fernmetastasen erfolgt neben der körperlichen Untersuchung mit Fokus auf tastbare Lymphknoten mittels Computertomographie des Thorax und des Abdomens (einschließlich des Halses bei suprabifurkalem Ösophaguskarzinomen). Die Positronenemissionstomographie (PET) ergibt eine höhere Ausbeute des Nachweises von Fernmetastasen und ist geeignet, eine regionale Lymphknotenmetastasierung zu verifizieren (Fletcher JW 2008). Außerdem kann sie im Falle einer geplanten (neoadjuvanten) Radiotherapie wertvolle Hinweise zur Zielvolumendefinition sowie im Rahmen der Responseevaluation liefern. Die aktuelle S3-Leitlinie schlägt vor, dass das PET-CT bei lokal fortgeschrittenen, nodal positiven Patienten zum M-Staging eingesetzt werden kann, wenn sich aus dem Ergebnis eine klinische Relevanz für das Behandlungskonzept ergibt. Weitere gezielte diagnostische Maßnahmen richten sich nach der Lokalisation des Tumors (Bronchoskopie bei Tumoren mit Bezug zum Tracheobronchialsystem) oder entsprechenden klinischen Hinweisen (Skelettszintigraphie, kraniale CT/MRT). Tumormarker sind im Rahmen der initialen Diagnostik unspezifisch und wenig sensitiv.

## Therapie

### Allgemeine Therapiestrategien

*stadienabhängiger  
Therapiealgorithmus  
endoskopische Resek-  
tionsverfahren*

*Radio(chemo)therapie  
chirurgische Resektion  
Kombination*

Obwohl die Prognose des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus insgesamt schlecht ist, handelt es sich hierbei um eine durchaus kurativ behandelbare Tumorentität, für die eine Vielzahl differenzierter Behandlungskonzepte vorliegt. Die Wahl des Therapiekonzepts erfolgt in Abhängigkeit vom Tumorstadium sowie den Gegebenheiten und Wünschen des Patienten/der Patientin. Im Rahmen eines stadienabhängigen Therapiealgorithmus kommen nur bei sehr frühen Tumorstadien (maximal T1bSm1, N0, M0), mit keinem oder minimalen Risiko einer Lymphknotenmetastasierung, endoskopische Resektionsverfahren in Betracht, wobei zu beachten gilt, dass die Inzidenz der Lymphknotenmetastasierung stark von der Invasionstiefe, Differenzierung sowie lymphatischen und vaskulären Invasion abhängt. Ansonsten stehen für alle nicht fernmetastasierten Tumorstadien (jedes T, jedes N, M0) die chirurgische Resektion, die Radio(chemo)therapie oder die Kombination dieser beiden als neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von der Operation zur Verfügung. Eine primäre Operation (ohne neoadjuvante Radiochemotherapie) ist nur bei frühen und nodal negativen Tumorstadien (T1/2, N0, M0) zu empfehlen. Operationen fortgeschrittener, nicht fernmetastasierter Ösophaguskarzinome sind heutzutage in multimodale Therapiekonzepte einzubeziehen. Prinzipiell werden sowohl die Operation (mit oder ohne neoadjuvante Radio(chemo)therapie) als auch die definitive Radio(chemo)therapie in kurativer Intention durchgeführt. Wie oben bereits erwähnt, ist hierbei das Ansprechen des Tumors auf die Radio(chemo)therapie (Regressionsgrad) prognostisch entscheidend (Brucher LBL 2006, Bedenne L 2007). Bei ausbleibendem oder schlechtem Ansprechen auf eine Radiochemotherapie stellt nur noch die Operation eine Chance auf Kuration dar, vorausgesetzt es besteht R0-Resektabilität. Da eine Evaluation des Ansprechens unter laufender Radio(chemo)therapie derzeit nicht sicher möglich ist, hat die Entscheidung über jedes Therapiekonzept unbedingt initial prätherapeutisch

im interdisziplinären Konsens zu erfolgen. Zudem muss selbstverständlich immer eine ausführliche Aufklärung des Patienten/der Patientin über die bei ihm/ihr in Frage kommenden Therapieoptionen und deren Chancen und Risiken durchgeführt werden.

Für die Wahl des Therapiekonzeptes sind neben dem Tumorstadium auch patientenspezifische Merkmale wie Allgemeinzustand, Performancestatus, Komorbiditäten (insbesondere pulmonal, kardial, hepatisch und -renal) und die Compliance entscheidend. Diese bedingen nicht nur die (funktionelle) Operabilität, sondern können auch Kontraindikationen für eine Radio(chemo)therapie darstellen. Ein florider Alkoholabusus oder eine gestörte Compliance des Patienten erschweren in der Regel aufwendige Therapieverfahren.

Nicht selten ist vor allem bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren die Sicherung der Ernährung vor Beginn einer zielgerichteten Therapie essenziell. Dies sollte möglichst enteral via perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) oder Jejunostomie (PEJ) erfolgen, ansonsten parenteral via Port.

*Tumorstadium  
Performancestatus  
Allgemeinzustand  
Komorbiditäten  
Compliance*

## Radiotherapie

### Indikationen

Die Radiotherapie oder die Radiochemotherapie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sowohl in der neoadjuvanten Situation vor Operation als auch als alleinige Therapie in kurativer Intention angewendet. Auch im palliativen Setting ist die Strahlen- oder Strahlenchemotherapie zur Linderung oder Prävention von Symptomen oder zur Verlängerung der lokalen Kontrolle und des Überlebens eine sinnvolle Behandlungsoption. Derzeit weisen mehrere randomisierte Studien darauf hin, dass die definitive Radiochemotherapie in kurativer Intention der Operation ( $\pm$  neoadjuvanter Radiochemotherapie) hinsichtlich des Überlebens gleichwertig ist (Pöttgen C 2012, Bedenne L 2007, Stahl M 2005). Gegenüber der Operation hat die Strahlentherapie bzw. die Strahlenchemotherapie den Vorteil, nicht invasiv zu sein, nicht zu einer Immobilisierung der Patienten zu führen und auch dann noch durchgeführt werden zu können, wenn die Patienten aufgrund von Komorbiditäten inoperabel sind.

### Strahlentherapeutische Techniken, Fraktionierung, begleitende Chemotherapie

Da die Strahlentherapie nur dort wirkt, wo ausreichend Dosis appliziert wird, ist ein akkurates Staging mit vollständiger Darstellung des Tumors in der Schnittbildgebung vor Beginn der Bestrahlungsplanung unabdingbar. Falls der Tumor nur in der Endoskopie bzw. im endoskopischen Ultraschall darstellbar ist, sollten die obere und untere Tumorgrenze vor Anfertigung der Planungs-CT clipmarkiert werden. Untersuchungen deuten darauf hin, dass für die Detektion befallener Lymphknoten die FDG-PET im direkten Vergleich mit der CT eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität besitzt (Kato H 2002). Dies ist zu berücksichtigen, da der Befall von tumordistanten Lymphknoten unter Umständen das radiotherapeutische Konzept (Zielvolumen, Dosisverschreibung) fundamental ändern kann. Standard in der strahlentherapeutischen Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus sind die 3D-konformale, CT-basierte Strahlentherapie bzw.

*3D-konformale, CT-basierte Strahlentherapie*

*intensitätsmodulierte  
Radiotherapie*

die intensitätsmodulierte Radiotherapie. In der neoadjuvanten Situation wird eine Gesamtdosis von 41,4–50,4 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8–2 Gy innerhalb von 5 Wochen verabreicht. In der definitiven Situation werden bei der kombinierten Radiochemotherapie 50–60 Gy in 5–6 Wochen verabreicht. Die bei der Radiochemotherapie bevorzugt parallel zur Strahlentherapie verabreichten Substanzen sind Cisplatin und 5-FU bzw. Paclitaxel und Carboplatin.

*Strahlensensibilisierung  
parallele Applikation*

Die parallel zur Strahlentherapie applizierte Chemotherapie wird hauptsächlich zur Strahlensensibilisierung eingesetzt, um so die Effektivität der Strahlentherapie zu erhöhen. Wichtig ist hierbei die parallele Applikation von Strahlentherapie und Chemotherapie, die sequenzielle Verabreichung, d. h. die Gabe der Chemotherapie vor oder nach der Strahlentherapie bringt keine zusätzliche Effektivität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (Wong R). Es existieren unterschiedlichste Radiochemotherapie-Schemata. Außerhalb klinischer Studien stellen die in Tabelle 4 aufgeführten Schemata gute Therapieoptionen dar.

**Tabelle 4** *Empfohlene Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (cT 2–4 bzw. cN 1–3)*

Radiotherapie	Neoadjuvant: 41,4–50,4 Gy; 1,8–2,0 Gy/Tag Definitiv: 50–60 Gy; 1,8–2 Gy/Tag	5x/Woche
Chemotherapie Regime 1		
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> Kurzinfusion alternativ: 20 mg/m <sup>2</sup> Kurzinfusion	Tag 1 und 29 Tag 1–5 und 29–33
5-Fluorouracil	1 000 mg/m <sup>2</sup> kontinuierliche Infusion alternativ: 225 mg/m <sup>2</sup> kontinuierliche Infusion alternativ: 500 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1–4 und Tag 29–32 Tag 1–39 Tag 1–5 und 29–33
Chemotherapie Regime 2		
Carboplatin	AUC2	wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22 und 29)
Paclitaxel	50 mg/m <sup>2</sup>	wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22 und 29)

## Afterloading

Der Nutzen eines Afterloading-Boostes zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie ist nicht erwiesen. In der kurativen Situation kann ein Afterloading in speziellen Situationen bei oberflächlichen Tumoren eingesetzt werden. Eine Afterloading-Behandlung ist in der palliativen Situation eine sinnvolle Therapieoption. Zwei randomisierte Studien haben eine bessere langfristige Palliation der Dysphagie durch eine einmaligen Brachytherapie und eine geringe Komplikationsrate im Vergleich zum Metallstent gezeigt (Homs MY 2004, Berquist H 2005)

*Palliation der Dysphagie  
geringe Komplikationsrate*

## Neoadjuvante Radiochemotherapie

In der Vergangenheit wurden mehrere randomisierte klinische Studien durchgeführt, die den Stellenwert neoadjuvanter Therapiekonzepte untersucht haben. Die meisten Studien schlossen sowohl Patienten mit Plattenepithel- als auch Adenokarzinomen des Ösophagus ein. Die Einschlusskriterien (u.a. Tumorstadium, Tumorentität, Tumorlokalisation) unterschieden sich ebenso wie die Therapiekonzepte (Art und Dosierung der Chemotherapie; Gesamtdosis, Fraktionierung und Größe des Zielvolumens der Radiotherapie) beträchtlich, was die Durchführung von Metaanalysen erschwert. Zwei Einzelstudien sowie mehrere Metaanalysen zeigten, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Operation führt. Im sog. CROSS trial (van Hagen 2012) wurden 368 Patienten mit resektablem Ösophaguskarzinom zwischen neoadjuvanter RCHT und OP randomisiert. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien wurde ein überschaubares Volumen mit einer eher geringen Dosis (41,4 Gy) bestrahlt und mit einer simultanen wöchentlichen Gabe von Carboplatin/Paclitaxel kombiniert, während sonst typischerweise größere Volumina, etwas höhere Dosen in Kombination mit Cisplatin/5-FU zum Einsatz kamen. In dieser Studie konnte nicht nur deutlicher Anstieg der pCR-Raten und der R0-Resektionsraten, sondern auch ein ausgeprägter Überlebensvorteil (median 49 vs 24 Monate) gezeigt werden. Daneben fand sich eine sehr geringe Rate an höhergradiger Toxizität und das Fehlen jeglicher Erhöhung der postoperativen Komplikationsrate (4% in beiden Armen). Die jüngste Metaanalyse schloss 12 randomisierte Studien zur neoadjuvanter Radiochemotherapie (1 854 Patienten), neun randomisierte Studien zur neoadjuvanter Chemotherapie (1 981 Patienten), sowie zwei randomisierte Studien zur neoadjuvanter Radiochemotherapie versus neoadjuvanter Chemotherapie ein (Sjooquist KM 2011). Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Resektion (HR 0,78 (0,01–0,88);  $p < 0,001$ ) mit einem absoluten Überlebensvorteil von 8,7% nach zwei Jahren bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Ösophagus.

*Überlebensvorteil*

*Anstieg der pCR-Raten  
R0-Resektionsraten*

Für die kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Operation ist von einer etwas höheren Toxizität im Vergleich zur alleinigen Operation auszugehen, sodass durch ein umfassendes prätherapeutisches Risikoassessment geeignete Patienten für dieses Vorgehen selektioniert werden sollen. Während der Therapie sollten der Patient engmaschig überwacht und supportive Maßnahmen frühzeitig eingeleitet werden. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist für diese Behandlung unumgänglich.

Für die alleinige Strahlentherapie im neoadjuvanten Setting konnte bisher kein Überlebensvorteil gefunden werden, sodass in multimodalen Therapiekonzepten für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus die neoadjuvante Radiochemotherapie als Standard anzusehen ist.

### **Adjuvante Radio(chemo)therapie**

*kein Überlebensvorteil*

Für die adjuvante alleinige Strahlentherapie zeigte sich kein Überlebensvorteil (Malthaner RA 2004). Zum Einsatz der adjuvanten Radiochemotherapie gibt es bislang keine randomisierten Studien. Nicht-randomisierte Daten legen eine erhöhte lokale Kontrolle ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben nahe. In bestimmten Situationen, z.B. nach unvollständiger Resektion, sollte über die Applikation der adjuvanten Radiochemotherapie individuell und interdisziplinär entschieden werden. Allerdings bieten neoadjuvante Ansätze wesentliche Vorteile, z. B. die mögliche Verbesserung der Operabilität bzw. die Erhöhung der R0-Resektionsrate, die Möglichkeit zur Responseevaluation im Hinblick auf weitere Therapiestratifizierung sowie die typischerweise kleineren Zielvolumen und geringeren Dosen, und sollten deshalb bevorzugt angewendet werden.

*individuell und interdisziplinär*

Die Immuncheckpoint-Inhibition ist in zahlreichen Ländern und Regionen – nicht jedoch in Deutschland und der Europäischen Region – etablierte Behandlung für chemorefraktäre Ösophagus- und Magenkarzinome. Demnach gibt es für den Einsatz von Immuncheckpoint Inhibitoren außerhalb von klinischen Studien in Deutschland bislang keine Zulassung.

Das Potential der Immuntherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms wurde erst kürzlich im Rahmen des ESMO 2020 Kongresses verdeutlicht. Im Rahmen der CheckMate577 Studie wurde der Einsatz der PD-1 Inhibitors Nivolumab im adjuvanten Setting untersucht. In dieser Phase-III-Studie wurden 794 Patienten mit lokalisiertem Ösophagus- und gastroösophagealen Übergangskarzinom im UICC Stadium II/III eingeschlossen. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und onkologischer R0-Resektion erhielten die Patienten eine adjuvante zweiwöchentliche Therapie mit Nivolumab oder Placebo über 16 Wochen, gefolgt von Nivolumab oder Placebo in vierwöchentlichen Abstand. Die maximale Therapiedauer betrug ein Jahr. Die adjuvante Therapie mit Nivolumab führte im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Verdoppelung des krankheitsfreien Überlebens mit 22,4 Monaten versus 11,0 Monaten (DFS HR 0,69;  $p=0,0003$ ). Nivolumab wurde gut vertragen und zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Inzidenz von schweren Therapie-assoziierten Nebenwirkungen war  $\leq 9\%$  gegenüber  $3\%$  im Placebo-Arm. Die CheckMate577 Studie zeigt somit erstmalig seit Jahren einen Fortschritt in der adjuvanten Therapie des Ösophaguskarzinoms und legt eindrücklich nahe, dass die adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab das Potential zu einer neuen Standardtherapie hat.

### **Definitive alleinige Strahlen(chemo)therapie**

Eine alleinige Strahlentherapie oder eine kombinierte Strahlenchemotherapie kann Plattenepithelkarzinome des Ösophagus heilen. In der RTOG-Studie 85–01 fand sich nach Radiochemotherapie mit 50Gy und Cisplatin/5-FU ein 5-Jahres-Überleben von  $26\%$  (Cooper JS 1999). Diese Ergebnisse wurden durch neuere Stu-

dien bestätigt bzw. übertroffen (z. B. SCOPE-1) In (Crosby T 2013). Derzeit liegen Daten von insgesamt fünf randomisierten Studien vor, die eine definitive Radio(chemo)therapie mit einer Operation ± neoadjuvanter Radiochemotherapie vergleichen. Drei dieser Studien sind voll publiziert (Bedenne L 2007, Chiu PW 2005, Stahl M 2005), einzelne Daten der beiden anderen Studien liegen bislang nur als Abstract vor (Carstens H 2007, Yu J 2006).

In der französischen Studie von Bedenne et al. erhielten 259 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithel- oder Adenokarzinomen des Ösophagus zunächst nach einer Radiochemotherapie (30 Gy in 3 Gy pro Fraktion oder 46 Gy in 2 Gy pro Fraktion sowie 2-mal Cisplatin/5-FU) (Bedenne L 2007). Nur Patienten, die auf diese Induktions-Radiochemotherapie ansprachen, wurden randomisiert entweder für eine Operation (Arm A) oder die Fortsetzung der Radiochemotherapie bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy bzw. 66 Gy (Arm B). Das 2-Jahres-Überleben (34% versus 40%) und das mediane Überleben (17,7 Monate versus 19,3 Monate) unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Armen. Die 2-Jahres-lokale-Kontrollrate war im Operationsarm signifikant höher (66% versus 57%), jedoch auch die 3-Monats-Mortalität (9,3% versus 0,8%). Eine klare methodische Schwäche dieser Studie ist die Beurteilung des Ansprechens auf die Induktions-Radiochemotherapie mittels Ösophagogramm und Dysphagieverlauf.

In die Studie von Stahl et al. wurden 172 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eingeschlossen (Stahl M 2005). Alle Patienten erhielten zunächst eine Chemotherapie mit drei Zyklen 5-FU, Leukovorin, Etoposid und Cisplatin (FLEP), gefolgt von einer Radiochemotherapie (40 Gy und 1-mal Cisplatin/Etoposid). In den Arm A randomisierte Patienten wurden operiert, Patienten im Arm B erhielten eine Fortführung der Strahlentherapie mit 20–25 Gy ± Afterloading. Das 2-Jahres-Überleben (40% versus 35%) und das mediane Überleben (16,4 Monate versus 14,9 Monate) unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Armen. Korrespondierend zu den Ergebnissen von Bedenne et al. zeigte sich eine signifikant höhere lokale Kontrollrate im Operationsarm (64% versus 41%) bei einer höheren Letalität (12,8% versus 3,5%). Ein Update dieser Studie mit einem medianen Follow-up von 10 Jahren zeigte ein grenzwertig besseres 10-Jahres-Überleben für den operativen Arm (19% versus 12%,  $p=0,06$ ) (Stahl M 2008). Allerdings war dieser Überlebensvorteil in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nicht nachweisbar. Auch die Studie von Stahl et al. weist methodische Schwächen auf: Zum einen ist das verwendete Etoposid kein Radiosensitizer und wird normalerweise nicht für eine Radiochemotherapie bei Ösophagus-Karzinomen verwendet, zum anderen wurde die Chemotherapie nur einmal parallel zur Strahlentherapie verabreicht. Somit muss die Radiochemotherapie in dieser Studie als suboptimal angesehen werden.

Im Jahr 2013 wurde ein Update der Studie von Chiu et al. publiziert (Chiu PW 2005, Teoh AY 2013). Die Studie randomisierte zwischen 2000 und 2004 81 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Patienten erhielten entweder eine alleinige Operation oder eine definitive Radiochemotherapie (50–60 Gy und Cisplatin/5-FU). Das 2-Jahres- und das 5-Jahres-Überleben unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Armen (55% versus 58% bzw. 29% versus 50%). Es gilt zu beachten, dass, wie oben ausgeführt, inzwischen die Überlegenheit der Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Operation nachgewiesen ist, und somit die operierten Patienten in dieser Studie nach heutigem Wissen „untertherapiert“ wurden.

*Gleichwertigkeit  
hinsichtlich des Ge-  
samtüberlebens*

Eine Metaanalyse aller publizierter Studien zeigte die Gleichwertigkeit von definitiver Radiochemotherapie und Operation hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0,98 (0,8–1,2);  $p=0,84$ ). Im definitiven Radiochemotherapiearm gab es einen Trend zu mehr tumorbedingten Todesfällen (HR 1,19 (0,98–1,44);  $p=0,07$ ), meist bedingt durch eine lokoregionäre Progression (HR 1,54 (1,2–1,98);  $p<0,001$ ). Jedoch waren im definitiven Radiochemotherapiearm die therapiebedingten Todesfälle geringer (HR 0,16 (0–0,89);  $p=0,001$ ) und die Compliance besser.

*Operation nach neoad-  
juvanter Radiochemo-  
therapie  
Gesamtüberleben  
lokale Kontrolle verbes-  
sert*

Zusammenfassend ergibt sich in diesen randomisierten Studien kein eindeutiger Vorteil der Operation gegenüber der alleinigen Radiochemotherapie bei der Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Letztlich kann man auf Basis der vorliegenden Daten davon ausgehen, dass eine Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur Therapiefortsetzung zwar die lokale Kontrolle verbessert, nicht aber das Gesamtüberleben wesentlich beeinflusst. Leider werden in den Publikationen weder detaillierte Angaben zu den Grad-III/IV-Toxizitäten der einzelnen Behandlungsarme noch zur Dysphagie gemacht. Lediglich in einer Studie wird die Lebensqualität untersucht. Unklar bleibt auch, ob eine konformale Strahlentherapie in den Studien eingesetzt wurde. Dieses erscheint zumindest für die voll publizierten Studien aufgrund des Behandlungszeitraums eher unwahrscheinlich. In keiner der Studien wird über eine Qualitätssicherung berichtet, weder für die Radiochemotherapie noch für die durchgeführten Operationen, bei denen sowohl ein einheitlicher Standard als auch detaillierte Angaben zum Resektions- und Lymphadenektomieausmaß fehlen.

## Nebenwirkungen der Strahlentherapie

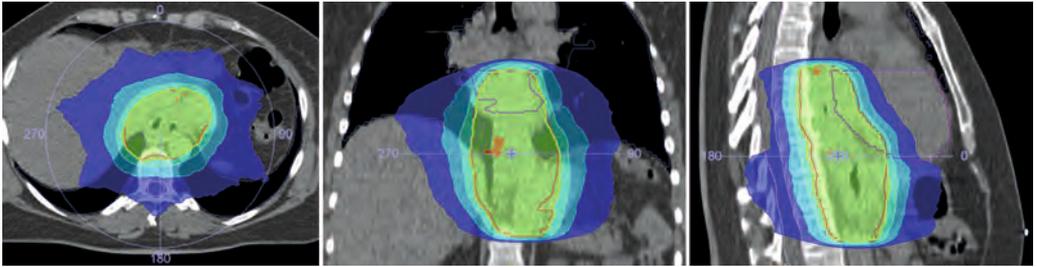
*Ösophagitis  
Schluckbeschwerden  
Hautrötung  
Heiserkeit  
Mundtrockenheit*

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind vorwiegend lokal und umfassen die Ösophagitis mit Schluckbeschwerden, Hautrötung sowie – insbesondere bei Patienten mit Tumoren im oberen Ösophagusdrittel – Heiserkeit und gegebenenfalls Mundtrockenheit. An systemischen Nebenwirkungen können Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten. Eine symptomatische Pneumonitis ist selten. Ösophagusperforationen sind sehr selten. Spätnebenwirkungen können Ösophagusstenosen, Schleimhautulzera, Motilitätsstörungen sowie lokale, meist asymptomatische Lungenfibrosen umfassen. Die Chemotherapie kann die lokalen Nebenwirkungen der Strahlentherapie verstärken, insbesondere die Ösophagitis. Zusätzlich sind die spezifischen Nebenwirkungen der eingesetzten Chemotherapeutika zu beachten.

*Ösophagusstenosen,  
Schleimhautulzera,  
Motilitätsstörungen  
Lungenfibrosen*

## Frühevaluation

Zur Evaluation des metabolischen Ansprechens von Ösophaguskarzinomen liegen mittlerweile eine ganze Reihe von Studien vor. Dabei konnten für verschiedene Parameter klare Korrelationen zum histologischen Ansprechen als auch zur Prognose gezeigt werden. Wieder et al. beispielsweise beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen dem relativen SUV Abfall 2 Wochen nach Beginn einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit dem histopathologischen Ansprechen und dem Gesamtüberleben (Wieder HA 2004). Hanai et al. konnten einen ähnlichen Zusammenhang zwischen dem Abfall des maximalen SUV vor und nach



**Abbildung 2** IMRT Plan. Dosisverteilung in axialer, frontaler und sagittaler Schnitführung: rot: 105 %, grün: 95 %, türkis: 80 %, hellblau: 60 %, dunkelblau: 40 %, Verschreibungsdosis 41,4 Gy

einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit der Rate an pathologisch kompletten Remissionen sowie dem krankheitsspezifische Überleben zeigen und Hegemann et al. beschrieben eine signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten mit Ansprechen im PET-CT nach PERCIST Kriterien in einer retrospektiven Analyse (Hania Y 2016, Hegemann NS 2018). Der optimale Zeitpunkt und die optimalen Parameter zur Response-Bewertung sind jedoch gegenwärtig weiterhin nicht eindeutig geklärt, so dass eine alleinige Therapieentscheidung auf Basis des Ansprechens im PET-CT derzeit nicht empfohlen werden kann.

## Zukünftige Entwicklungen

### IMRT/IGRT

Mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) kann die Strahlendosis (Hochdosisbereich) besser an das Planungszielvolumen bzw. an den Tumor angepasst werden als mit der herkömmlichen 3D-konformalen Strahlentherapie. Dadurch können angrenzende Organe besser geschont werden, siehe Abbildung. Durch die bildgeführte Radiotherapie (Image Guided Radiotherapy (IGRT)) kann der Tumor bzw. der Ösophagus vor jeder Bestrahlungsfraction visualisiert und die Patientenposition entsprechend der aktuellen Lage adaptiert werden. Durch den Einsatz dieser modernen Strahlentherapietechniken erhofft man sich, die Effektivität der Strahlentherapie weiter zu steigern und/oder die behandlungsassoziierte Toxizität zu senken. Dadurch ist eine Verkleinerung der sonst notwendigen Sicherheitssäume möglich, die in einer weiteren Senkung der Toxizität resultieren sollte. Durch den Einsatz dieser modernen Verfahren ist letztlich eine Steigerung der Effektivität und/oder eine Senkung der Toxizität zu erwarten. Randomisierte Vergleiche zur klassischen 3D-conformalen Radiotherapie liegen nicht vor, jedoch bestätigen eine Reihe von Planvergleichstudien (Fakhrian K 2013, Nutting CM 2001) und nicht-randomisierte klinische Serien sowohl die dosimetrischen Vorteile als auch ihre klinische Relevanz.

*Planungszielvolumen*

*Organe besser geschont*

*Verkleinerung  
Senkung der Toxizität*

### Kombination mit biologisch zielgerichteten Substanzen

Eine weitere Strategie zielt auf die Kombination der Radiochemotherapie mit biologisch zielgerichteten Substanzen („targeted therapy“) ab. Da Ösophaguskarzinome sehr häufig den Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) überexprimieren,

schien besonders die EGFR-Blockade in Kombination mit der Radiochemotherapie eine vielversprechende Strategie darzustellen. Randomisierte Studien konnten jedoch einen Vorteil durch Hinzunahme von Cetuximab zur Radiochemotherapie nicht bestätigen (Scope-1), suntharalingam et al. *JAMA Oncology* 2017;3:1 520–28), im Gegenteil ergab sich teilweise sogar ein Überlebensnachteil (Crosby T 2013, Suntharalingam M 2017). Inwieweit andere vielversprechenden Substanzen wie z. B. Inhibitoren des VEGF oder Her2-neu Signalkaskade in Kombination mit einer Radiochemotherapie zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen muss weiter untersucht werden.

Aufgrund der Vielfalt und ausgeprägten Verschiedenheit der Therapieoptionen beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sind eine ausführliche und interdisziplinäre Abklärung und die Aufklärung jedes Patienten unabdingbar. Zusammenfassend erscheint bei niedrigem Operationsrisiko die Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie die beste Aussicht auf eine langfristige Tumorkontrolle oder Heilung zu bieten. Bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko können sowohl ein multimodales Therapiekonzept aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation als auch eine alleinige Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. Hier sollte insbesondere auch die Patientenpräferenz mit in die Entscheidung einfließen. Für Patienten mit hohem Operationsrisiko ist die alleinige Radiochemotherapie zu favorisieren.

## Operative Therapie

Die radikale En-bloc-Resektion des Ösophagus mit systematischer Lymphadenektomie bietet Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine realistische Aussicht auf dauerhafte, rezidivfreie Heilung. Der entscheidende prognostische Faktor neben dem Tumorstadium ist dabei die komplette Tumorresektion (R0) sowohl im Bereich des Primärtumors als auch im regionalen Lymphabflussgebiet (Gertler R 2011). Wird dieses Ziel nicht erreicht, bleibt der Eingriff aufgrund eines raschen Tumorprogresses palliativ (Siewert JR 2001). Dies konnte bislang auch nicht durch postoperative, additive Therapien (Radio-, Chemo- oder Radiochemotherapie) entscheidend verbessert werden. Eine deutliche Prognoseverbesserung konnte jedoch durch die Vorschaltung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie vor der Operation lokal fortgeschrittener, resektabler Plattenepithelkarzinome des Ösophagus erreicht werden. Eine Operation sollte primär, also ohne neoadjuvante Radiochemotherapie nur bei frühen und nodal negativen Tumorstadien (T1/2, N0, M0) durchgeführt werden, ansonsten sind Operationen lokal fortgeschrittener, resektabler Plattenepithelkarzinome des Ösophagus in multimodale Therapiekonzepte einzubetten.

Die onkologische Resektion von Ösophaguskarzinomen birgt perioperativ ein erhebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Entscheidend sind hierbei nicht nur die Erfahrung des Chirurgen selbst, sondern auch die Expertise aller an der Behandlung beteiligten Fachrichtungen (insbesondere Anästhesie, Intensivmedizin, Endoskopie, interventionelle Radiologie), um möglichen Problemen vorzubeugen sowie Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Hierbei ist ein klarer Zusammenhang sowohl von surgeon-volume als auch von hospital-volume mit einem verbesserten Ergebnis mehrfach nachgewiesen. Dieser Tatsache wurde in Deutschland durch die Einführung von Operationsmindestmengen Rechnung getragen. Wichtig für eine komplikationsarme Ösophaguschirurgie ist zudem eine

genaue Analyse der oben bereits erwähnten patientenspezifischen Merkmale wie Allgemeinzustand, Performancestatus, Komorbiditäten und Compliance. So steigt die perioperative Morbidität und Mortalität bei mangelnder Compliance, floridem Alkoholabusus sowie bei funktionseinschränkenden hepatischen, pulmonalen, kardialen und renalen Begleiterkrankungen erheblich (Bartels H 1998). Unter Beachtung dieser Kriterien sollte in erfahrenen Zentren eine Krankenhausmortalität unter 5% erreicht werden (Siewert JR 2001).

*Analyse der patientenspezifischen Merkmale*

Sowohl das Resektions- und Lymphadenektomieausmaß als auch die Rekonstruktion der Speisepassage hängen von der Tumorlokalisation ab. Bei sehr hoch sitzenden, suprabifurkalen Ösophaguskarzinomen ist dabei der Abstand zum oberen Ösophagus-sphinkter zu beachten, um nach erfolgter Resektion und Rekonstruktion eine ausreichende Anschluckstrecke und damit ein entsprechendes funktionelles Ergebnis zu gewährleisten. Die onkologische Ösophagektomie wird standardmäßig als rechts-transthorakale Ösophagektomie und Resektion des gastro-ösophagealen Übergangs inklusive der kleinen Magenkurvatur mit Zwei-Feld-Lymphadenektomie (mediastinal und abdominal) durchgeführt.

*en-bloc mediastinale Lymphadenektomie*

Hierbei erfolgt die transthorakale Ösophagektomie en-bloc mit der mediastinalen Lymphadenektomie über eine rechtsseitige Thorakotomie im 5. Interkostalraum in Linksseitenlage bei seitengetrennter Intubation. Unter Mitnahme der rechtsseitigen Pleura mediastinalis sowie des Ductus thoracicus umfasst die mediastinale Lymphadenektomie die paraösophagealen Lymphknoten vom gastroösophagealen Übergang bis zur oberen Thoraxapertur, die supradiaphragmalen Lymphknoten, die Lymphknoten der Trachealbifurkation, die mediastinalen paraaortalen Lymphknoten sowie die rechtsseitigen paratrachealen Lymphknoten. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die suffiziente Versorgung des Ductus thoracicus sowie auf die Schonung des Tracheobronchialsystems, der großen Gefäße und der Nervi recurrentes zu richten. Zusätzlich zur mediastinalen erfolgt standardmäßig über eine Oberbauchlaparotomie auch eine abdominelle Lymphadenektomie (Zwei-Feld-Lymphadenektomie) mit Resektion der parakardialen Lymphknoten, der Lymphknoten der kleinen Kurvatur sowie der Lymphknoten entlang der A. gastrica sinistra, des Tr. coeliacus, der A. hepatica communis sowie der A. lienalis.

Für Karzinome des unteren und mittleren Ösophagusdrittels kann die Ösophagektomie als Zwei-Höhlen-Eingriff unter Erhalt des zervikalen Ösophagus als subtotale Ösophagektomie beendet werden und eine Rekonstruktion im hinteren Mediastinum mit intrathorakaler Anastomose erfolgen (Ivor-Lewis-Prozedur). Für Karzinome des oberen Ösophagusdrittels ist onkologisch eine Erweiterung zum Drei-Höhlen-Eingriff sinnvoll. Hierbei erfolgt über eine linksseitige Zervikotomie die Resektion auch (eines Teils) des zervikalen Ösophagus inklusive benachbarten Lymphgewebes (zervikale Lymphadenektomie) und die Rekonstruktion mit zervikaler Anastomose, welche technisch sowohl im hinteren als auch vorderen Mediastinum erfolgen kann. Während die Rekonstruktion durch das hintere Mediastinum den kürzeren und anatomisch vorgegebenen Weg darstellt, bietet die retrosternale Rekonstruktion den Vorteil, den Hochzug vom ehemaligen Tumorbett zu distanzieren und damit zu verhindern, dass im Falle eines lokalen Tumorrezidivs die weitere Therapie durch den Hochzug kompromittiert wird. Die intrathorakale Rekonstruktion scheint im Vergleich zur zervikalen Rekonstruktion mit einem besseren funktionellen Ergebnis sowie geringerem Risiko einer Anastomoseninsuffizienz einherzugehen. Im Falle einer Anastomoseninsuffizienz ist diese in intrathorakaler Lokalisation jedoch meist klinisch gravierender als in zervikaler Lokalisation.

*Erhalt des zervikalen Ösophagus subtotale Ösophagektomie intrathorakale Anastomose*

Zur Rekonstruktion der Speisepassage nach Ösophagektomie wird in der Regel der Magen als Schlauchmagen (nicht als Ganzmagen) hochgezogen. Insbesondere wenn der Magen aufgrund von Vorerkrankungen oder Voroperationen nicht zum Hochzug qualifiziert ist, steht alternativ das Kolon als Interponat zur Verfügung.

Die oben beschriebene transthorakale Ösophagektomie mit En-bloc-Lymphadenektomie ist der transhiatalen (transmediastinalen) Ösophagektomie mit technisch bedingt eingeschränkter mediastinaler Lymphadenektomie onkologisch überlegen. Die transhiatale Ösophagektomie, bei der die Speiseröhre stumpf von abdominell transhiatal als auch von zervikal mit dem hierüber limitiert erreichbaren Lymphabflussgebiet herausgelöst wird, bleibt damit Patienten mit hohem pulmonalen Risiko vorbehalten, bei denen sich ein transthorakaler Zugang mit erforderlicher Ein-Lungen-Ventilation verbietet. Ob diese Patienten nicht mehr von einer definitiven Radiochemotherapie profitieren, ist nicht geklärt. Ebenfalls nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob eine zusätzliche zervikale Lymphadenektomie (Drei-Feld-Lymphadenektomie) standardmäßig oder nur bei klinisch suspekten zervikalen Lymphknoten erfolgen sollte. Inzwischen werden auch minimal-invasive Operationsverfahren bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre angewendet, sowohl laparoskopische, thorakoskopische und roboter-assistierte Verfahren als auch deren Kombination mit offenen Techniken. Die Wertigkeit dieser OP-Techniken bezüglich perioperativer Morbidität und Mortalität, funktionellem Outcome sowie onkologischer Qualität ist jedoch bislang unzureichend geklärt. Daher sollten solche Verfahren nur in Studien angewendet und systematisch untersucht werden.

## Endoskopische Therapie

Der Einsatz endoskopischer Resektionsverfahren ist nur bei Ösophaguscarcinomen mit keinem oder minimalen Risiko einer Lymphknotenmetastasierung indiziert, welches stark von der Invasionstiefe, Tumordifferenzierung (G1–2, vs. G3) und möglicher lymphatischer oder vaskulärer Invasion abhängen. Diese Faktoren können allerdings sicher nur mittels einer endoskopischen en bloc Resektion bestimmt werden (Pimental-Nunes P 2015).

*endoskopische Submukosadisektion*

Prinzipiell gilt heutzutage die endoskopische Submukosadisektion (ESD) als endoskopisches Resektionsverfahren der Wahl, womit sich bei oberflächlichen Plattenepithelcarcinomen des Ösophagus en bloc Resektionsraten von 83–100 %, R0-Resektionsraten von 78–100 % und Rezidivraten von 0–2,6 % erzielen lassen. Hinsichtlich der Größe der Läsionen bestehen bei der ESD keine absoluten Limitationen, so dass prinzipiell auch eine zirkumferentielle Abtragung möglich ist. Dagegen sollte eine endoskopische Mukosaresektion (EMR) lediglich bei Läsionen < 10 mm in Betracht gezogen werden, weil diese insbesondere bei größeren Läsionen mit niedrigeren en bloc und R0-Resektionen und höheren Rezidivraten einhergeht (Pimental-Nunes P 2015). Allerdings gilt zu beachten, dass es sich bei der ESD um eine technisch anspruchsvolles Verfahren handelt, welches nur an entsprechenden Zentren mit Expertise und Erfahrung mit dieser Methode durchgeführt werden sollte. Als relevante Komplikationen sind in 0–23 % Blutungen sowie in 0–11 % Perforationen beschrieben, welche beide jedoch mehrheitlich während der Prozedur auftreten und sich fast immer endoskopisch erfolgreich beheben lassen (Ishihara R 2008, Sgourakis G 2013). Bei ESDs, welche > 3/4 der Circumferenz

*endoskopische Mukosaresektion*

einschließen, ist mit einem erhöhten Auftreten von Strikturen zu rechnen (Ono S 2009).

Die endoskopische Resektion kann als Standardtherapie oberflächlicher Plattenepithelcarcinome des Ösophagus (T1a-m1 (intraepitheliale Neoplasie) und T1a-m2 (Infiltration der lamina propria)) angesehen werden, weil hier nahezu kein Risiko einer Lymphknotenmetastasierung besteht und diese im Falle einer en bloc R0-Resektion als kurativ gilt (Japan Esophageal Society 2017). Dagegen steigt das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung auf 8–18 % bei T1a-m3-Tumoren (Infiltration der muscularis mucosae), auf 11–53 % bei T1b-sm1-Tumoren (Submukosa-infiltration  $\leq 200 \mu\text{m}$ ) sowie auf 30–54 % für tiefer infiltrierende Läsionen (T1b-sm2) (Tajima Y 2000, Natsugoe S 1998). Allerdings berichten neuere ESD-Serien auch für gut differenzierte (G1–2) m3- und sm1-Läsionen ohne lymphovaskuläre Invasion ein niedrigeres Risiko der Lymphknotenmetastasierung von  $< 5\%$ , so dass die ESD auch für solche Tumoren unter erweiterter Indikationsstellung insbesondere bei älteren Patienten und/oder signifikanter Komorbidität als Alternative zur Ösophagektomie angesehen werden kann ((Moriya H 2011, Shi Q 2011). Tiefer infiltrierende Carcinome (T1b-sm2 (Submukosainfiltration  $> 200 \mu\text{m}$ ), Carcinome mit lymphovaskulärer Infiltration und undifferenzierte Carcinome (G3) lassen sich dagegen endoskopisch nicht kurative therapieren und bedürfen somit einer weiteren/alternativen Therapie (Radiochemotherapie und/oder Chirurgie) (Pimental-Nunes P 2015, Japan Esophageal Society 2017).

*oberflächliche Plattenepithelcarcinome*

Neben der endoskopischen Resektion können aktuell andere Therapiemodalitäten wie ablative Verfahren mittels Radiofrequenzablation (RFA), Argon Plasma Koagulation (APC) oder Photodynamische Therapie (PDT) bei der kurativen Therapie der frühen Plattenepithelcarcinome des Ösophagus nicht empfohlen werden. Prinzipiell wurden zwar für die RFA in einer Fallserie mit 96 Patienten mit Plattenepithelneoplasien des Ösophagus Ansprechraten von bis zu 84 % beschrieben, allerdings liegt der Hauptnachteil dieser Methoden in der fehlenden Möglichkeit einer histologischen Aufarbeitung der behandelten Läsionen und damit verbundenen ungenügenden Risikoabschätzung (He S 2015).

Die palliative endoskopische Therapie beinhaltet im Wesentlichen die Beseitigung oder zumindest Verringerung der in der Regel bei fortgeschrittenen Tumorstadien vorliegenden Dysphagie bedingt durch eine Tumorstenose. Die einfachste Maßnahme ist die endoskopische Bougierung, welche jedoch aufgrund des nur kurzen Therapieeffektes eher als vorbereitende Maßnahme für die Platzierung einer PEG-Sonde, der palliativen Ablation von Tumorgewebe oder einer Stentimplantation erachtet werden muss und zudem mit dem möglichen Risiko einer Perforation einhergeht. Als ablatives Verfahren kommt in der Palliation in erster Linie die Argon Plasma Koagulation (APC), wodurch sich lexophytisch wachsende Tumoren verkleinern lassen, zum Einsatz. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass diese Methode bei langstreckigen Tumoren technisch limitiert ist und es zudem bereits nach 4–6 Wochen zu Restenosen kommen kann und somit häufige Behandlungen unumgänglich sind. Andere Alternativen wie die Kryoablation oder Ethanolinjektion in den Tumor haben sich nicht durchsetzen können. Die beste Evidenz in der endoskopischen Palliation bei nicht resektablen, stenosierenden Ösophaguscarcinomen liegt zur Einlage selbst-expandierender Metallstents (SEMS) vor, welche zu einer Besserung der Dysphagie in circa 70 % aller Fälle führt (Dai Y 2014). Ist eine begleitende Radiochemotherapie geplant, so sollte für den Fall der Tumorremission ein extrahierbarer voll-gecoverter Metallstent (FC-SEMS) bevorzugt werden. Bestehende oder drohende ösophago-bronchiale oder ösophago-

go-tracheale Fisteln erfordern ebenfalls die Einlage eines voll-gecoverten Metallstents. Berücksichtigt werden muss, dass neben den Frühkomplikationen des Stentings (Schmerzen in bis zu 40 % der Fälle) in etwa einem Drittel der Fälle Spätkomplikationen, wie Migration oder Ein-/Überwachsen des Stents, auftreten, welche wiederum weitere Therapiemaßnahmen (Extraktion, Einlage weiterer Stents, thermische Ablation im Stent) erforderlich machen.

### Rezidivtherapie, Metastasen, palliative Maßnahmen

Bei einem lokalen Tumorrezidiv sollte die weitere Therapieentscheidung in Abhängigkeit der Vorbehandlung erfolgen. Prinzipiell können Radio-, Radiochemo- oder alleinige Chemotherapie angeboten werden. Eine dauerhafte Tumorkontrolle oder gar Heilung ist allerdings nur selten zu erwarten. Im Vordergrund steht daher die Sicherung der Ernährung – Stent, PEG, PORT, Afterloading oder perkutane Radiotherapie – sowie die Behandlung weiterer tumorbedingter Symptome. Eine Operation ist nur dann als Therapieoption in Betracht zu ziehen, wenn es sich um ein lokal begrenztes Tumorrezidiv bzw. einen Resttumor nach vorheriger Radio- bzw. Radiochemotherapie handelt. Lokale Metastasen werden wie bei anderen soliden Tumoren auch nur dann lokal behandelt, wenn sie symptomatisch sind oder lokale Probleme drohen (z. B. Querschnitt bei Wirbelkörperfiliae). In Abhängigkeit von der Lage und Art des Problems ist zwischen chirurgischen oder radioonkologischen Maßnahmen zu entscheiden.

Liegt eine diffus metastasierte Erkrankung vor, so sollte bei vergleichsweise gutem Allgemeinzustand des Patienten eine systemische, palliative Chemotherapie angeboten werden. Generell erzielen Kombinationschemotherapieregime höhere Tumoransprechraten als Monotherapien, allerdings ohne Vorteil im Gesamtüberleben (Lordick F 2010). Die Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU stellt weiterhin das Standardtherapieregime in der metastasierten Erkrankungssituation dar (Bleiberg H 1997). In dieser randomisierten Phase-II-Studie zeigten sich durch die Kombination von Cisplatin/5-FU Ansprechraten von 35 % gegenüber 19 % mit alleiniger Cisplatintherapie. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Cisplatin durch das weniger nephrotoxische Carboplatin ersetzt werden. Darüber hinaus stellt die Kombination, bestehend aus Oxaliplatin zusammen mit Capecitabin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Therapieoption dar. Partielle Remissionen in bis zu 44 % der Patienten wurden berichtet (Qin TJ 2009). Die zusätzliche Therapie mit Taxanen zeigte ebenfalls eine Wirksamkeit beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Kombination aus Cisplatin/5-FU und Paclitaxel führt zu einer Steigerung der Ansprechraten auf 48 % und einem medianen Überleben von 10,8 Monaten, allerdings verbunden mit erheblicher Toxizität, insbesondere Neurotoxizität (Ilson DH 1998) und sollte nur bei entsprechend fitten Patienten zur Anwendung kommen (Ilson DH 1998). Alternativ kann eine Monotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel in der Erstlinientherapie bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Platinsalze oder Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sowie in der Zweitlinientherapie nach Platinversagen erwogen werden. Einschränkend muss man allerdings anmerken, dass die derzeit empfohlenen Therapien auf Daten aus kleinen randomisierten Phase-II-Studien beruhen und es bislang keine Evidenz auf Phase-III-Niveau gibt.

Hinsichtlich zielgerichteter Therapieansätze gibt es bislang keine zugelassene Substanz beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. In einer Phase-II-Studie

*Vordergrund  
Sicherung der Ernährung  
Behandlung weiterer  
tumorbedingter Symptome*

*systemische, palliative  
Chemotherapie*

konnte gezeigt werden, dass die Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und 5-FU zusammen mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist, sicher appliziert werden kann. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab führte dabei zu einer Verbesserung des Ansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (Lorenzen S 2009). Aufgrund der geringen Fallzahl waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant. Die prospektive, randomisierte Phase-III-Power-Studie zeigte allerdings keinen Vorteil für die zusätzliche Gabe des anti-EGFR-Antikörpers Panitumumab zu einer Platin/5FU-Therapie in unselektierten Patienten mit ösophagealem Plattenepithelkarzinom (Möhler et al. 2020). Eine weitere Phase-III-Studie zum Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors Gefitinib (Iressa®) nach Versagen einer Erstlinientherapie konnte keinen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen, jedoch eine Verbesserung hinsichtlich Lebensqualität und Symptomkontrolle, allerdings mit deutlich erhöhter Diarrhörate (Dutton SJ 2014). Auf dem diesjährigen ESMO Kongress wurden erstmals positive Daten zur Immuntherapie in Kombination mit konventioneller Chemotherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms vorgestellt. KEYNOTE-590 war eine Phase-III-Studie und untersuchte die Zugabe von Pembrolizumab zu einer auf Fluoropyrimidin und Platinum basierenden Doublet-Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem, rezidivierendem oder fortgeschrittenem Ösophagus- und gastroösophagealem Übergangstumor (Siewert I). Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (ESCC) und bei Patienten mit ESCC und PD-L1 CPS  $\geq 10$ . Von 373 Patienten, die Pembrolizumab plus Chemotherapie erhielten, waren 143 Patienten PD-L1 CPS  $\geq 10$ . Bei diesen Patienten betrug das OS 13,9 Monate gegenüber 8,8 Monaten bei Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten (HR 0,57 [0,43–0,75],  $p < 0,0001$ ). Nach 24 Monaten lebten noch 31 % der Patienten mit Kombinationstherapie und 15 % der Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Dieser Einfluss schwächte sich bei allen ESCC-Patienten leicht ab, behielt jedoch seine Signifikanz bei. Selbst in der Gesamtpopulation (Adenokarzinom- plus ESCC-Patienten) betrug das OS 12,4 Monate gegenüber 9,8 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (HR 0,73 [0,62–0,86],  $p < 0,0001$ ). Diese positive Wirkung von Pembrolizumab wurde bei allen Untergruppen beobachtet. Es gab keine zusätzlichen Sicherheitssignale. KEYNOTE-590 gibt starke Hinweise darauf, dass Pembrolizumab gemeinsam mit Chemotherapie als palliative Erstlinientherapie bei Patienten mit Ösophagustumoren, insbesondere mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus, geeignet ist und zukünftig neuer Behandlungsstandard bei ausgewählten Patienten werden könnte (Enzinger 2020).

Um die Lebensqualität möglichst lange aufrecht zu erhalten, ist bei der Palliativtherapie darauf zu achten, dass das Therapiekonzept den individuellen Symptomen und Wünschen des Patienten angepasst wird. Bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index  $< 60$ ) sind rein supportive Therapien zu wählen. Vorrangige Ziele der supportiven Therapie stellen die Behebung der durch den Tumor hervorgerufenen Beschwerden (Dysphagie, Aspiration und kardiopulmonale Komplikationen) und die adäquate Schmerzlinderung dar. Zur Beseitigung der Schluckbeschwerden haben sich selbstexpandierende Stents, die Lasertherapie und die Radio- bzw. Radiochemotherapie etabliert.

*Palliativtherapie  
individuelle Symptome  
Wünsche*

*supportive Therapie*

## Nachsorge

Hinsichtlich der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen sollte bedacht werden, dass der Wert der Nachsorge im Hinblick auf die Prognoseverbesserung nicht belegt ist. Zweifelsohne kann die Nachsorge aber von individuellem Nutzen sein. Bei fehlenden Konsequenzen im Rezidivfall sollte sich daher die Nachsorge unter Reduktion möglicherweise belastender technischer Maßnahmen auf die Bewältigung von Therapiefolgen sowie auf die berufliche Rehabilitation und psychosoziale Betreuung konzentrieren. Die Nachsorge beinhaltet neben der onkologischen Betreuung die diätetische Beratung, die Schmerztherapie, die Behandlung möglicher Folgeerkrankungen, wie etwa kardiopulmonaler Funktionsstörungen, sowie eventuelle Hilfen bei der Reduzierung des Alkohol- und Nikotinabusus. In der palliativen Situation stehen die psychosoziale Beratung, Schmerztherapie, der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Nahrungspassage (Brachytherapie, Stenteinlage) und die Ernährungsberatung im Vordergrund. Nach kurativer endoskopischer Resektion eines Frühcarcinoms sollte eine engmaschige Nachsorge (nach 3–6 Monaten, dann jährlich) mittels hochauflösender Endoskopie einschließlich (virtueller) Chromoendoskopie erfolgen (Kuraoka K 2009). Diese dient in erster Linie der frühen Detektion möglicher metachroner Läsionen.

Nach kurativer Operation werden außerhalb von Studien folgende Nachsorgeuntersuchungen empfohlen, wobei die Nachsorgeabstände 3 Monate im ersten postoperativen Jahr, anschließend 6 Monate bis zum dritten postoperativen Jahr und danach ein Jahr bis zum fünften Jahr betragen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Blutbild, Serumchemie
- Oberbauchsonogramm
- CT-Thorax/Abdomen (6/12/18/24 Monate postoperativ, dann jährlich)
- Endoskopie.

---

### Erklärung zu Interessenkonflikten

P. Zimmermann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenersatzungen von AbbVie, Takeda und Falk Foundation e.V. erhalten. S. Lorenzen, C. Schlag, J. Slotta-Huspenina, W. Weichert, M. Feith, M. Angele, F. Roeder, M. Duma und R. Gertler geben keine Interessenkonflikte an.

## Quintessenz

- Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist ein seltener, aber aggressiver Tumor mit einem hohen Metastasierungspotenzial, der häufig erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt wird.
- Die Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus erfolgt stadienabhängig.
- Während bei sehr frühen Tumorstadien endoskopische Resektionsverfahren sowie Radio- bzw. Radiochemotherapien und operative Verfahren kurative Therapieoptionen darstellen, werden bei den lokal fortgeschrittenen Karzinomen multimodale Therapieverfahren angewendet. Diese bestehen zumeist aus neoadjuvanter Radiochemotherapie, gefolgt von zweizeitiger Ösophagektomie bzw. definitiver Radiochemotherapie. Die Entscheidung hierüber hängt ganz maßgeblich vom Risikoprofil des Patienten ab.
- Im Stadium IV kommen neben palliativer Chemotherapie vor allem supportive Maßnahmen zur symptomorientierten Behandlung zur Anwendung.

## Literatur

- Bartels H, Stein HJ, Siewert JR (1998) Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 85: 840–844
- Becker K, Mueller JD, Schuhmacher C et al (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 98: 1521–1530
- Bedenne L, Michel P, Bouche O et al (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25: 1160–1168
- Bergam J, Zhang YM, He S et al (2011) Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 74: 1181–1190
- Bergquist H, Wenger U, Johnsson E et al. (2005) Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 18:131–139
- Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al (1997) Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-fu) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 33: 1216–1220
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Witteking C et al. (2017) Oesophagus including oesophagogastric junction. TNM Classification of Malignant Tumors. International Union Against Cancer. 8th ed. Oxford, England: Wiley:57–62
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (2010) WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. IARC 2010
- Brucher BL, Becker K, Lordick F et al (2006) The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 106: 2119–2127
- Crosby T, Hurt CN, Falk S et al (2013) Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 14:627–37
- Carstens H, Albertsson M, Friesland S et al (2007) A randomized trial of chemoradiotherapy versus surgery alone in patients with resectable esophageal cancer. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18s: 4530
- Chiu PW, Chan AC, Leung SF et al (2005) Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 9: 794–802
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. *J Am Med Ass* 281: 1623–1627
- Dai Y, Li C, Xie Y et al. (2014) Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* DOI: 101002/14651858.CD005048.pub4: CD005048
- Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM et al. (2014) Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 15(8): 894–904
- Enginger P (2020) Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19–21, 2020; Virtual. Abstract LBA8\_PR.
- Fakhrian K, Oechsner M, Kampfer S et al. (2013) Advanced techniques in neoadjuvant radiotherapy allow dose escalation without increased dose to the organs at risk : Planning study in esophageal carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie* 189:293–300
- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP et al (2008) Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 49: 480–508
- Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N et al (2006) Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 688–694
- Gertler R, Stein HJ, Langer R et al (2011) Long term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg* 253: 689–698
- Hamai Y, Hihara J, Emi M et al. (2016) Ability of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Predict Outcomes of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgical Treatment for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 102:1132–9
- He S, Bergman J, Zhang Y et al. (2015) Endoscopic radiofrequency ablation for early esophageal squamous cell neoplasia: report of safety and effectiveness from a large prospective trial. *Endoscopy* 47: 398–408
- Hegemann NS, Koeppel R, Walter Fet al. (2018) Neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer : Surgery improves locoregional control while response based on FDG-PET/CT predicts survival. *Strahlenther Onkol* 194:435–443
- Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al (2004) Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 364(9444): 1497–1504
- Ilson, DH, Ajani J, Bhalla K et al (1998) Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 16: 1826–1834
- Inoue H, Rey JF, Lightdale C. (2001) Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 33: 75–79
- Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y et al. Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 799–804
- Japan Esophageal Society (2017) Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. *Esophagus* 14: 37–65

- Jesinghaus M, Boxberg M, Konukiewitz B et al. (2017) A Novel Grading System Based on Tumor Budding and Cell Nest Size Is a Strong Predictor of Patient Outcome in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 41:1112–1120
- Kato H, Kuwano H, Nakajima M et al (2002) Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 94: 921–928
- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al (2020) Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy: First results of the CheckMate 577 study. *Annals of Oncology* 31 (suppl\_4): S1142–S1215
- Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T et al (2009) Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). *Hepatogastroenterology* 56: 63–66
- Lee CT, Chang CY, Lee YC et al. (2010) Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 42: 613–619
- Lorenzen S, Schuster T, Porschen R et al (2009) Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 20: 1667–1673
- Lordick F, Lorenzen S (2010) Systemtherapie des Ösophaguskarzinoms und Stellenwert zielgerichteter Substanzen. *Onkologie* 16: 515–520
- Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB et al (2004) Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2: 35
- Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al. (2020) Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol* 31(2): 228–235
- Moriya H, Ohbu M, Kobayashi N et al. Lymphatic tumor emboli detected by D2–40 immunostaining can more accurately predict lymph-node metastasis. *World J Surg* 2011; 35: 2031–2037
- Natsugoe S, Baba M, Yoshinaka H et al. (1998) Mucosal squamous cell carcinoma of the esophagus: a clinicopathologic study of 30 cases. *Oncology* 55: 235–241
- Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP et al. (2001) A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 61:157–63
- Ono S, Fujishiro M, Niimi K et al. (2009) Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy* 41:661–665
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. (2015) Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 47: 829–854
- Pöttgen C, Stuschke M. (2012) Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer—a meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev* 38:599–604
- Qin TJ, An GL, Zhao XH et al (2009) Combined treatment of oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic esophageal squamous cell cancer. *World J Gastroenterol* 15: 871–876
- Rampado S, Bocus P, Battaglia G et al (2008) Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 85: 251–256
- Sgourakis G, Gockel I, Lyros O et al. (2011) Detection of lymph node metastases in esophageal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 11: 601–612
- Sgourakis G, Gockel I, Lang H (2013) Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. *World J Gastroenterol* 19: 1424–1437
- Shi Q, Zhong YS, Yao LQ et al. (2011) Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Gastrointest Endosc* 74: 1194–1200
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M et al (2001) Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 234: 360–367
- Sjoquist KM, Burmeister B, Smithers BM et al (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12(7): 681–692
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23: 2310–2317
- Stahl M, Wilke H, Lehmann N et al (2008) German Oesophageal Cancer Study Group. Long-term results of a phase III study investigating chemo-radiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. *J Clin Oncol* 26 (suppl): abstr. 4530
- Suntharalingam M, Winter K, Ilson D et al. (2017) Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 3:1520–1528.
- Tajima Y, Nakanishi Y, Tachimori Y et al. Significance of involvement by squamous cell carcinoma of the ducts of esophageal submucosal glands. Analysis of 201 surgically resected superficial squamous cell carcinomas. *Cancer* 2000; 89: 248–254
- Takenaka R, Kawahara Y, Okada H et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2942–2948
- Teoh AY, Chiu PW, Yeung WK et al (2013) Long-term survival outcomes after definitive chemoradiation versus surgery in patients with resectable squamous carcinoma of the esophagus: results from a randomized controlled trial. *Ann Oncol* 24(1): 165–171

- Thosani N, Singh H, Kapadia A et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 242–253
- Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F et al (2004) Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 22: 900–908
- Yu J, Ren R, Sun X et al (2006) A randomized clinical study of surgery versus radiotherapy in the treatment of resectable esophageal cancer. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting
- van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al. (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074–84
- Wong R, Malthaner R (2006) Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD002092

# AEG (Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs)

Lorenzen S, M. Quante, M. Angele, J. D'Haese, P. Zimmermann,  
W. Weichert, S. Münch, J. Slotta-Huspenina, M. Feith

## Schlagwörter

AEG-Klassifikation • drei Subtypen • wachsende Inzidenz • Risikoerkrankungen • Barrett-Ösophagus • Entartungstendenz • Tumorentstehung • heterogenes klinisches Bild • Symptome • Diagnosesicherung • Prognose • histopathologischer Prognosescore • neoadjuvante Therapie • individuelle Gesamtsituation • Frühkarzinome • chirurgische Therapieoptionen • Rekonstruktion • Komplikation • neoadjuvante Konzepte • inkomplette Resektion

Ösophaguskarzinome werden klinisch anhand ihres histologischen Subtyps, sowie anhand der UICC- und TNM-Klassifikation und des Differenzierungsgrades eingeteilt. UICC- und TNM-Einteilung sind für Plattenepithel- und Adenokarzinome gleich. Adenokarzinome des Ösophagus treten meist im distalen Drittel der Speiseröhre auf und metastasieren häufig in Lymphknoten paracardial, im unteren hinteren Mediastinum und entlang der kleinen Magenkurvatur (Feith WJ 2003). Fernmetastasen treten bei Karzinomen der Speiseröhre sowohl direkt in der Lunge als auch in der Leber auf. Die Prognose der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs (AEG, adenocarcinoma of esophago-gastric junction) ist besser als bei einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die Tumoren können allerdings bei Diagnosestellung häufig kurativ nur noch durch eine radikale Operation behandelt werden kann (Gertler 2011). Jedoch liegt zu diesem Zeitpunkt aufgrund von fortgeschrittenem lokalem Tumorwachstum, Fernmetastasierung oder relevanten Komorbiditäten bei jedem zweiten Patienten bereits eine palliative Situation vor. Auch nach der kurativ intendierten Operation ist die 5-Jahresüberlebensrate mit ca. 20 % niedrig (Sundelöf et al. 2002, Sundelöf et al. 2008).

Mittlerweile hat sich die Behandlung der AEG Tumore als eine eigene Entität durchgesetzt. Das zeigt auch die zunehmende internationale Verwendung der AEG-Klassifikation, sowie die entsprechende Klassifizierung in der UICC (8th edition UICC). Prinzipiell müssen die AEG pathophysiologisch und insbesondere therapeutisch sowohl vom Plattenepithelkarzinom des Ösophagus jedweder Lokalisation als auch vom typischen Magenkarzinom im mittleren und distalen Drittel unterschieden werden. Innerhalb der Gruppe der AEG Tumore werden drei Subtypen differenziert, die sich im Hinblick auf die Tumorbiologie, die Prognose sowie die Therapiestrategien voneinander unterscheiden. Dieser Klassifikation wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz Rechnung getragen. Entsprechend dieser Übereinkunft werden alle Tumoren 5 cm oral bis 5 cm aboral der anatomischen Kardia unter dem Begriff AEG subsumiert. Der Begriff Kardia bezieht sich in diesem Zusammenhang auf den muskulären Übergang der zweischichtigen Muskulatur der Ösophaguswand zur dreischichtigen Muskulatur der Magenwand. Diese anatomi-

sche Struktur ist jedoch klinisch nicht sicher identifizierbar und nur eindeutig am Operationspräparat als Übergang des serosabedeckten Magens zur tubulären, nicht serosabedeckten Speiseröhre festzulegen. Eine Unterteilung anhand der Z-Linie ist ungeeignet, da sich die Z-Linie als Grenze zwischen Plattenepithel zu Zylinderepithel im Laufe des Lebens, z. B. bei Refluxpatienten, oralwärts verschieben kann. Endoskopisch lässt sich der Übergang vom Ösophagus zum Magen am ehesten am proximalen Rand der Magenfalten erkennen. Auf dem Boden dieser endoskopisch-klinischen Definition erfolgt die Einteilung der AEG anhand der Lokalisation der Haupttumormasse (Abbildung 1)(Siewert JR 2005 & 2006).

- AEG I: Das Tumorzentrum liegt oral der Kardia bis zu 5 cm.
- AEG II: Das Tumorzentrum liegt direkt im Bereich der Kardia plus/minus 2 cm.
- AEG III: Das Tumorzentrum liegt 2–5 cm unterhalb der Kardia.

Gelingt es bei großen Tumoren nicht, das Tumorzentrum eindeutig zu identifizieren und innerhalb dieser Region zu lokalisieren, so erfolgt die Einteilung anhand der Lokalisation der Haupttumormasse.

In der TNM-Klassifikation ist leider bisher eine eigene Einteilung der AEG Tumore nicht vorgesehen. Um den unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der verschiedenen Subtypen gerecht zu werden, werden in der aktuellen TNM-Klassifikation (8. Edition) die AEG Typen I/II den Ösophagustumoren zugeordnet, während der AEG Typ III den Magenkarzinomen zugeordnet wird. Der hauptsächliche klinische Unterschied in den beiden Stagingssystemen ist, dass bei dem Ösophaguskarzinom-Stagingssystem das Grading als signifikante prognostische Variable eingeht, im Gegensatz zum Stagingssystem für die Magenkarzinome. Ein weiterer Unterschied zwischen den Stagingssystemen ergibt sich bei der Einteilung der Lymphknotenmetastasen. Während das Stagingssystem für die Ösophaguskarzinome keine Unterteilung der N3-Kategorie ( $\geq 7$  positive Lymphknoten) vorsieht, unterteilt das Stagingssystem für die Magenkarzinome die N3-Kategorie ( $\geq 7$  positive Lymphknoten) in die Stadien N3a mit 7–15 positiven Lymphknoten und N3b ( $\geq 16$  positive Lymphknoten).

## Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass das Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG) die Tumorentität mit der am schnellsten wachsenden Inzidenz in der industrialisierten Welt ist (Corley DA 2009). Die Inzidenz der Karzinome des ösophago-gastralen Übergangs ist höher bei Kaukasiern, bei Männern, und tritt häufiger beim älteren Menschen auf. Daten des „National Cancer Institutes“ der USA, welches neun verschiedene Tumorzentren der Vereinigten Staaten abdeckt und damit ca. 10% der US-Bevölkerung, ergaben, dass sich die Inzidenz des Adenokarzinoms der Speiseröhre in der männlichen, kaukasischen Bevölkerung von 1970 bis Ende 1980 verdoppelt hat. Es zeigte sich ein Anstieg der Rate an Adenokarzinomen während der 1980er Jahre zwischen 5% und 10% pro Jahr, eine Anstiegsgeschwindigkeit größer als bei jeder anderen Tumorart in diesem Zeitraum. Ähnliche Trends wurden in Dänemark, Großbritannien, Schweiz, Schweden und Norwegen gefunden. In Ermangelung eines zentralen Registers ist die genaue Beurteilung der Inzidenzzunahme in Deutschland schwierig, jedoch ergeben sich auch hier Hinweise für eine deutliche Zunahme der Adenokarzinome in den letzten 15 Jahren.

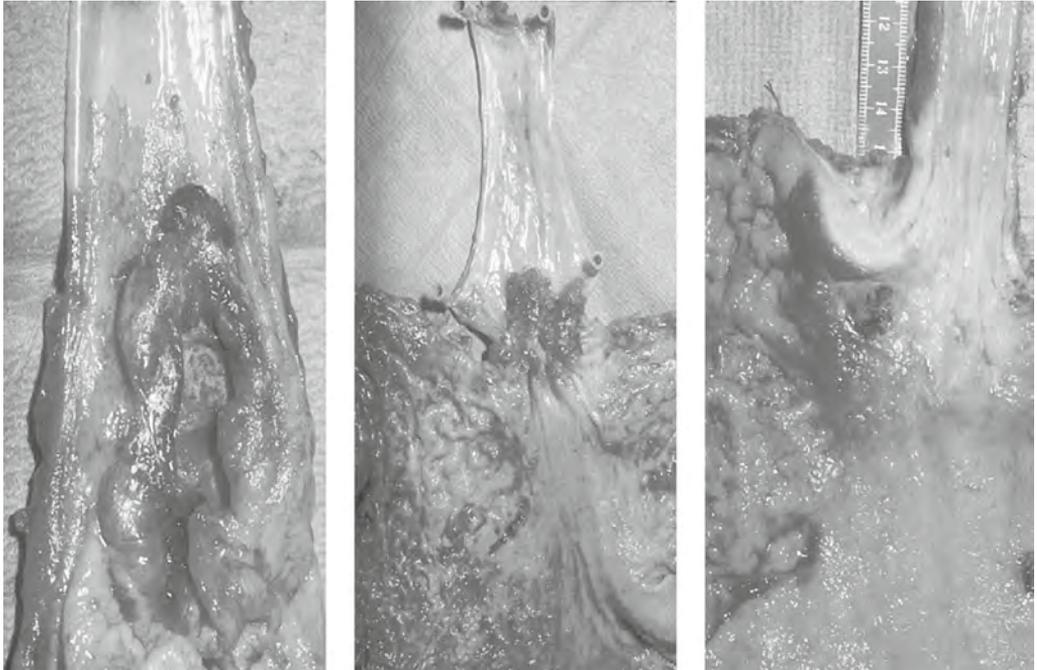


Abbildung 1 Klassische Beispiele eines AEG Typ I, AEG Typ II und AEG Typ III.

Reflux und GERD stellen weiterhin die Risikoerkrankungen für die Entstehung einer Barrett-Metaplasie dar. Dennoch lässt sich allein aus dem statistisch engen Zusammenhang zwischen Reflux und Metaplasie der Inzidenzanstieg der Barrett-Metaplasie nicht erklären (Rubenstein JH & Thrift AP 2014). Genetische Veränderungen werden als Risikofaktoren diskutiert. Da aber nicht davon auszugehen ist, dass in den Jahren des Inzidenzanstiegs auch die Prävalenz genetischer Veränderungen zugenommen haben könnte, ist ein besonderes Augenmerk auf Umweltfaktoren und epidemiologische Entwicklungen zu legen. So ist der Anteil übergewichtiger Personen an der Gesamtbevölkerung im Beobachtungszeitraum deutlich angestiegen, Protonenpumpenhemmer (PPI) werden deutlich häufiger eingesetzt und die Infektion mit *Helicobacter pylori* konsequenter behandelt. Wenngleich das Vorliegen einer Refluxerkrankung der wichtigste Risikofaktor zu sein scheint, so wurde zumindest in einer größeren Studie nachgewiesen, dass in der Kontrollgruppe ohne GERD-Symptomatik zusammen mehr Adenokarzinome, höhergradige Dysplasien und Barrett-Metaplasien zu finden waren als in der Gruppe der symptomatischen GERD-Patienten (Fan X & Snyder N 2009). Eine Refluxsymptomatik hat also nur einen geringen Vorhersagewert für das Vorliegen einer Barrett-Metaplasie und ist allein kein ausreichendes Kriterium, auf Grund dessen Vorsorgeuntersuchungen gerechtfertigt wären. Untersuchungen zum Einfluss von Übergewicht legen den Schluss nahe, dass bei der Barrett-Metaplasie eher die Verteilung des Körperfettes als die absolute Masse oder der Body-Mass-Index bedeutsam ist (Anderson LA 2007). In Bezug auf AEGs zeigen einige Studien, dass das Risiko für diese Erkrankung signifikant mit dem BMI korreliert (El-Serag H 2008). Eine ältere US-amerikanische Multicenterstudie quantifizierte den Einfluss der ein-

Barrett-Metaplasie

Genetische Veränderungen

*Übergewicht, Zigarettenrauchen, gastroösophageale Refluxerkrankung  
obst- und gemüsearme Diät  
bakterielle Besiedelung*

zelenen Risikofaktoren Übergewicht, Zigarettenrauchen, gastroösophageale Refluxerkrankung, und obst- und gemüsearme Diät mit jeweils 41 %, 40 %, 30 % und 15% der Fälle in der Studienpopulation (Kabat et al. 1993). Insgesamt war wenigstens einer der genannten Faktoren bei 79 % der Patienten zu finden.

Auch die bakterielle Besiedelung des distalen Ösophagus kommt als Risikofaktor in Frage. Es ist allerdings unklar, ob die Veränderung der Flora Ursache, Folge oder Begleiterscheinung der Metaplasie ist (Amir I 2014, Gall A 2015, Kaakoush NO 2015). Hier sind weitere Untersuchungen notwendig um den Einfluss des Mikrobioms auf die Pathogenese des Barrettkarzinoms zu verstehen. Bekannt ist, dass eine Veränderung der Diät oder eine medikamentöse Therapie, wie die mit PPI, auch zu einer Veränderung des Mikrobioms führen und somit ebenfalls ursächlich sein können. Interessanterweise scheint die Besiedelung mit *Helicobacter pylori*, insbesondere mit CagA-positiven Stämmen, eine protektive Wirkung sowohl vor einer intestinalen Metaplasie als auch bzgl. der Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms zu haben. Die genaue Ursache dieses Effektes ist bisher unklar. Eine Hypothese besagt, dass die chronische Gastritis, die durch *H. pylori* ausgelöst wird, die Säureproduktion des Magens hemmt und daher den schädigenden Einfluss der Refluxflüssigkeit mindert. Wird *H. pylori* eradiziert, so steigt das Risiko für ein Adenokarzinom des Ösophagus etwas an (Thrift et al. 2012, Rubenstein and Thrift 2015).

## Tumorbiologie

*chronischer Reflux  
intestinal-metaplastisches Zylinderepithel  
niedriggradige intraepitheliale Neoplasien  
hochgradige intraepitheliale Neoplasien*

Der Barrett-Ösophagus (BE) ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines AEG (Falk GW 2002). Man geht davon aus, dass das Plattenepithel des Ösophagus im distalen Bereich durch chronischen Reflux von Mageninhalt alteriert und durch präkanzeröses, spezialisiertes, intestinal-metaplastisches Zylinderepithel ersetzt wird (Falk GW 2002). Ein BE wird, älteren Daten nach, bei ca. 10 % aller Refluxpatienten diagnostiziert und zeigt in weiteren 10 % eine Entartungstendenz, so dass eine Inzidenz der Entstehung von AEG Tumoren aus BE mit ca. 0,5–1 % pro Jahr (abhängig von der Definition) angenommen wird (Hvid-Jensen F 2011, Gupta N 2012). Diese verläuft von den histopathologisch fassbaren „niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien“ (LG-IEN) über die „hochgradigen intraepithelialen Neoplasien“ (HG-IEN) hin zum AEG (Barbera M 2010). Es ist daher davon auszugehen, dass die dysplastische Barrettschleimhaut die direkte Vorstufe eines invasiven Adenokarzinoms des Ösophagus ist. Diese Einschätzung wird von vielen klinischen Studien unterstützt; eine intestinale Metaplasie mit hochgradiger Dysplasie ist mit einem vielfach erhöhten Risiko für ein Adenokarzinom des Ösophagus verbunden (Stein HJ 1993, Stein HJ 2000, Hvid-Jensen F 2011).

In den letzten Jahren wurde der Ursprung der Barrett-Metaplasie und Neoplasie intensiv diskutiert. Arbeiten am Mausmodell wiesen darauf hin, dass eine solche Metaplasie möglicherweise aus dem Bereich des gastroösophagealen Übergangs der Kardia entstammt und sich polyklonal in den Ösophagus ausdehnt (Quante M 2012). Auch Studien am Menschen haben gezeigt, dass das Barrettgewebe dem des Antrums sehr ähnlich sein kann; das TCGA Konsortium kam kürzlich zur selben Schlussfolgerung. Auf Basis dieser neuen – und im Rückblick eigentlich alten Theorien, die Norman Barrett selbst vorgeschlagen hatte – lässt sich ein Modell der Tumorentstehung formulieren: Aus einer Stammzellpopulation im Bereich der Kardia entstehen metaplastische Zellen, die im Laufe der Zeit und begünstigt durch

externe Faktoren (Nahrung, Bakterien, Lebensweise) den distalen Ösophagus besiedeln und die makroskopisch erkennbare Metaplasie bilden (Quante M 2012, Quante M 2013). Umweltfaktoren und epidemiologische Faktoren sind mehreren Studien zufolge wichtig für die Pathogenese. Die genaue Rolle des Mikrobioms, der Diät oder bestimmter medikamentöser Therapien, und auch andere Faktoren im Prozess der Karzinogenese, bleibt zu klären. Je mehr wir über die Pathogenese verstehen, desto besser werden wir mögliche Risikofaktoren charakterisieren und unsere Überwachungsstrategien danach ausrichten. Diesbezüglich muss auch diskutiert werden, ob die Barrett-Metaplasie selbst eine zwingende Präkanzerose für das Adenokarzinom darstellen muss, oder ob eine maligne Transformation ohne Barrett-Metaplasie in Anbetracht des niedrigen Entartungsrisikos von ca. 0,2% und der dennoch steigenden Inzidenz des Adenokarzinoms als Möglichkeit gesehen werden sollte, besonders wenn man den Einfluss externer Faktoren und die Rolle der Entzündung beachtet.

In der Tat bestehen Unterschiede zwischen den drei AEG-Typen: Die intestinale Barrett-Metaplasie kommt praktisch nur beim Typ I vor und nur ausnahmsweise beim Typ II (circa 10% der Fälle). Die Graduierung ist beim Typ I günstiger und in nahezu allen Fällen eines AEG I liegt ein intestinaler Typ nach Laurén vor. Dies unterscheidet sich deutlich vom Wachstumstyp der anderen beiden Entitäten AEG II und III. Besonders häufig finden sich beim AEG I p53-Mutationen. Auch das Auftreten der Lymphknoten-Mikrometastasierung tritt beim AEG I verzögert auf, im Gegensatz zum Typ II und III. Das AEG I lässt sich auch aufgrund des intestinalen Tumortyps besser mittels PET (Positronenemissionstomographie) darstellen. Bei den Typen II und III gelingt dies aufgrund der häufig siegelringzellhaltigen Tumoren weitaus schlechter. Die gastro-ösophageale Refluxerkrankung spielt nur beim Typ I eine entscheidende pathogenetische Rolle. Bei der Sequenzierung des humanen Ösophaguskarzinoms im Rahmen des TCGA-Netzwerkes (The Cancer Genome Atlas) wurde ebenfalls gezeigt, dass die Adenokarzinome des Ösophagus denen des Magens sehr ähnlich und wahrscheinlich gleichen Ursprungs sind. Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus sind laut diesem Konsortium aber zwei komplett unterschiedliche Erkrankungen. Somit kommt dem AEG Typ I eine Sonderstellung im Rahmen der Karzinome des ösophago-gastralen Übergangs zu. Die Typen II und III verhalten sich tumorbiologisch eher wie die Magenkarzinome. Genetisch geht der Verlust eines oder beider Allele von CDKN2A (alias p16) generell der anschließenden Mutation und LOH von P53 voran und kann bei der Vorhersage maligner Progression von Nutzen sein (Prasad GA 2008). CDKN2A und P53 sind die bis heute am signifikantesten veränderten Markergene in ösophagealen Adenokarzinomen (Buas MF 2014).

## Diagnostische Aspekte

Patienten mit einem Karzinom im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs zeigen ein heterogenes klinisches Bild. Dies reicht vom Patienten mit den typischen Refluxbeschwerden bis hin zu Patienten mit einem peptischen Ulkus in der Vorgeschichte. In allen Fällen jedoch prädisponiert eine intestinale Metaplasie, ausgelöst durch eine chronische Entzündungsreaktion, die Karzinomentstehung. Metaplastisches Epithel allein verursacht jedoch keine Symptome. Dies führt unter anderem dazu, dass die Mehrzahl der Patienten eher mit einem zumindest lokal fortgeschrittenen Karzinom vorstellig werden. Die häufigsten Symptome sind

*Refluxbeschwerden  
intestinale Metaplasie  
chronische Entzündungsreaktion*

*Dysphagie*  
*Gewichtsverlust*  
*abdominelle Schmerzen*  
*Endoskopie*  
*Biopsie*

Dysphagie, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen. Diese Symptome beruhen häufig auf schon großen Tumormassen.

Die Diagnosesicherung eines AEG erfolgt typischerweise mittels Endoskopie mit Biopsie. Dabei ist es manchmal nicht möglich, das proximale Ende der Magenfalten zu identifizieren und somit eine Einteilung innerhalb der 3 Typen vorzunehmen. Hilfreich kann hier die Identifikation begleitender Barrett-Schleimhaut sein. Liegt diese vor, so handelt es sich relativ sicher um ein AEG Typ I. Diese Schleimhaut sollte in jedem Fall getrennt biopsiert werden. Häufig lassen sich diese Tumoren auch nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie besser klassifizieren. Bei klinisch gutem Ansprechen demaskiert sich meist die unterliegende Barrett-Mukosa und die verbliebene Tumormasse kann einen Hinweis liefern zu dem möglichen Entstehungsort. So lassen sich diese Tumoren entsprechend dann doch einteilen. Eine Betrachtung des Tumors in Retroflexion ist ebenfalls erforderlich, um die mögliche Ausdehnung auf den Magen zu bestimmen. Das diagnostische Mittel der Wahl zur Bestimmung der T- und der N-Kategorie ist die Endosonographie. So kann bei Bedarf auch endosonographisch gezielt eine Feinnadelbiopsie der verdächtigen Lymphknoten durchgeführt werden. Die ergänzende Computertomographie dient zur Identifizierung möglicher Fernmetastasen.

*Endosonographie*  
*ergänzende Computertomographie*

## Prognosefaktoren

Die Prognose von Patienten mit AEG ist durch die schwierige Frühdiagnostik oft ungünstig. Häufig liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschrittene Erkrankungsstadien vor. Früh im Erkrankungsverlauf bestehen regionale Lymphknotenmetastasen. Der überwiegende Teil der Patienten wird mit einem lokalen Tumorstadium T3 oder T4 diagnostiziert (Ajani JA 1998). Im Krankengut der TU München fanden sich Lymphknotenmetastasen bei 68,6% der pT2-Tumoren, bei 80,8% der pT3-Tumoren sowie bei 92,6% der pT4-Tumoren (Siewert JR 2001).

*Überlebensvorteil*  
*Lymphknotenmetastasen*  
*tumorfreie Resektionsgrenzen*

Obwohl die Histologie Adenokarzinom einen unabhängigen günstigen prognostischen Faktor gegenüber der Histologie Plattenepithelkarzinom darstellt, ist die 5-Jahres-Überlebensrate weiterhin schlecht. Eine gute Übersicht gibt die Auswertung des Langzeitüberlebens von 2920 resezierten Ösophaguskarzinomen des Klinikums rechts der Isar (Gertler R 2011). Hier zeigt sich klar der Überlebensvorteil von Adenokarzinomen vs. Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Die Prognose wird wesentlich von dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bestimmt (Schmidt SC 2009). Neben dem prognostisch relevanten pT- und pN-Stadium, erbringen tumorfreie Resektionsgrenzen (R0) den größten prognostischen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Eine R0-Resektion wird jedoch nur in 82,9% bei pT2 Tumoren, in 69,2% bei pT3-Tumoren und im Falle eines pT4 Tumors in lediglich 59,3% der Fälle erreicht (Siewert JR 2001). Bei Vorliegen eines Residualtumors nach Resektion (R1/2) gibt es nur vereinzelte Langzeitüberleben (Gertler R 2011). Aus diesem Grund konzentrieren sich die Bemühungen darauf, eine möglichst hohe Anzahl an Patienten durch eine neoadjuvante Chemotherapie einer späteren kompletten Resektion zuzuführen.

Der wesentliche unabhängige Prognosefaktor ist nach wie vor die komplette mikroskopische und makroskopische Resektion des Tumors (R0-Resektion). Dies gilt in gleichem Maße für alle drei Typen des AEG. In einer eigenen multizentrischen Studie wurde zudem ein multifaktorieller TNM-basierter histopathologischer Prognose-

score für das neoadjuvant therapierte und resezierte Adenokarzinom des Ösophagus etabliert, welcher der UICC Klassifikation überlegen war (Langer R 2014). Des Weiteren hat sich das Vorhandensein von postoperativen Komplikationen als wichtiger eigenständiger Prognoseparameter herausgestellt. Ziel eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes ist die Verbesserung der Tumoroperabilität im Sinne einer R0-Resektion durch Downstaging. Ein weiteres Ziel liegt darin, mögliche Mikrometastasen zu eliminieren, deren prognostische Bedeutung allerdings bislang unklar ist (Mueller JD 2000, Bonavina L 2001, O'Sullivan GC 1999).

Auf der molekularen Ebene gibt es bisher keine definitiven Prognoseprädiktoren. p53-Mutationen zeigten eine Assoziation mit einer schlechteren Prognose sowohl für die AEG-I-Tumoren als auch für die AEG-II- und AEG-III-Tumoren. Die Korrelation einer erhöhten COX-2-Expression mit einem verminderten Überleben konnte lediglich für das AEG I nachgewiesen werden, jedoch nicht für die Typen II und III. Zur Prädiktion eines histopathologischen Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie wurden umfangreiche Untersuchungen mit dem FDG-PET durchgeführt. Dabei konnte in einigen Studien bei einer Reihe von Patienten eine Abnahme des SUV-Wertes nach 14 Tagen neoadjuvanter Therapie in Korrelation gebracht werden mit einem histopathologischen Ansprechen auf die Vorbehandlung. Dies zeigte sich jedoch fast nur beim AEG I. Die ohnehin schlechtere Darstellbarkeit der AEG II und III mittels FDG-PET ist wohl mit verantwortlich für die schlechteren Ergebnisse der PET-Response-Beurteilbarkeit dieser Tumortypen.

## Therapeutische Strategien

Auch beim AEG orientiert sich die Therapie an Prognosefaktoren, am Allgemeinzustand des Patienten und an der Möglichkeit der R0-Resektion. Entscheidend für die Beurteilung der Resektabilität ist das T-Stadium. Beim T3-Stadium ist in der Regel immer eine R0-Resektion möglich. Erst beim Vorliegen eines T4-Stadiums kann in der Regel mittels primärer Resektion eine R0-Situation nicht erreicht werden, allerdings stellt die Lage des Tumors im unteren Mediastinum mit Erweiterungsmöglichkeiten zum Zwerchfell kein Ausschlusskriterium da.

Eine neoadjuvante Therapie kann bei gutem Ansprechen nicht nur die lokale Resektabilität, sondern auch das Gesamtüberleben verbessern. Hierbei haben sich die Konzepte, wie sie auch beim Magenkarzinom durchgeführt werden, durchgesetzt (siehe Kapitel Magenkarzinom). Dies konnte in einigen Studien entweder mit einer präoperativen Chemotherapie oder mit einer ergänzenden Strahlentherapie gezeigt werden. Das hat dazu geführt, dass mittlerweile alle Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium (uT3, N0/+) einem multimodalen Therapiekonzept zugeführt werden. Die Frage nach der Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der einzelnen Therapieoption (neoadjuvante Radiochemotherapie oder perioperative Chemotherapie) wird in aktuell laufenden Phase-3 Studien (z.B. Neo-AEGIS, ESOPEC, RACE) näher untersucht.

*lokale Resektabilität  
Gesamtüberleben*

*lokal fortgeschrittenes  
Tumorstadium*

## Perioperative Chemotherapie

Bei kurativer Intention („präoperative“ Chemotherapie) ist eine Chemotherapie bei Patienten in akzeptablem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 50%) einzusetzen. Eine Altersgrenze bezüglich der Durchführung einer präoperativen Che-

*Allgemeinzustand  
Altersgrenze*

*biologisches Alter,  
Organfunktion*

motherapie sollte nicht numerisch festgelegt werden, sondern vor dem Hintergrund der individuellen Gesamtsituation des Patienten (biologisches Alter, Organfunktion etc.). Standardtherapie ist die perioperative Therapie mit dem FLOT Schema (Docetaxel/Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure). Diese Empfehlung beruht auf Daten aus der multizentrischen, randomisierten, Investigator-initiierten Phase-III-Studie FLOT4 (NCT01216644; Al Batran SE 2019), in der die perioperative Chemotherapie mit FLOT gegenüber ECF bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, resektablem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens verglichen wurde. Insgesamt lag der Anteil an Patienten mit AEG Tumoren in dieser Studie bei 56 % gegenüber 44 % Magenkarzinomen. Auf dem ASCO 2017 wurden die Ergebnisse des primären Endpunktes, Gesamtüberleben (OS) der Phase III vorgestellt (Al-Batran SE 2019). In beiden Gruppen konnten 90 % der Patienten die präoperative Chemotherapie, jedoch nur 37 % (ECF/ECX) bzw. 50 % (FLOT) alle postoperativen Chemotherapiezyklen absolvieren. Die FLOT-Therapie erbrachte deutliche Vorteile bezüglich des OS (im Median 35 Monate mit ECX/ECF vs. 50 Monate mit FLOT). Nach drei Jahren waren noch 57 % der FLOT-Behandelten und 48 % der ECF/ECX-behandelten Patienten am Leben. Auch das PFS nach FLOT-Therapie konnte im Vergleich zur ECF/ECX-Therapie signifikant verbessert werden (im Median 30 Monate mit FLOT und 18 Monate mit ECF/ECX). In beiden Gruppen traten in 50 % der Patienten Komplikationen während der Chemotherapie auf. Nebenwirkungen waren hauptsächlich Erbrechen (ECF/ECX) und Neutropenie (FLOT). Die postoperative Komplikations- und Sterblichkeitsraten waren in beiden Therapien gleich. Diese Studie bestätigte die signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit AEG Tumoren gegenüber Magenkarzinomen ( $p=0.014$ ); zeigte aber insbesondere für Tumore mit Nachweis einer Barrett-Mucosa einen deutlichen Trend zu einem verlängerten medianen Überleben mit FLOT gegenüber einer perioperativen Therapie mit ECX ( $p=0.067$ ). Damit ist die perioperative Therapie mit FLOT die neue Standardbehandlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und das ECF/ECX Schema sollte nicht mehr verwendet werden.

Bei Tumoren im Stadium uT2 kann laut der aktuellen S3-Leitlinie eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. Zu T3/T4-Tumoren wird in der aktualisierten Leitlinie (Moehler M 2019) ausgeführt: „Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4-Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.“

Kontrovers ist nach wie vor die Therapiestrategie bei den Frühkarzinomen. Durch die sehr gute endoskopische, mittlerweile auch En-bloc-Resektion (R0) von Frühbefunden mittels endoskopischer Submukosa Dissektion (ESD) oder endoskopischer Mukosa Resektion (EMR), ist beim histologischen Befund einer Infiltration nur der Mukosa (pT1a) keine weitere chirurgische Therapie erforderlich, da die Lymphknotenmetastasierung in diesem Stadium sehr unwahrscheinlich ist. Die endoskopische Resektion im Bereich der Kardia ist allerdings technisch anspruchsvoll. Die Rate an nicht vollständig en-bloc resezierten Befunden ist hier höher als zum Beispiel im distalen Ösophagus oder im proximalen Magen. Eine möglicherweise begleitende Barrett-Mukosa sollte zur Rezidivprophylaxe mittels Radiofrequenzablation therapiert werden. Somit sind die heutigen endoskopischen Verfahren nicht mehr nur rein diagnostisch zu werten, sondern bei entsprechender Indikationsstellung durchaus auch in definitiver, kurativer Intention anwendbar. Jüngste Studien stellen hierbei die Bedeutung des endoskopischen Ultraschalls zur Definition

*endoskopische Submukosa  
Dissektion (ESD)  
endoskopische Mukosa  
Resektion (EMR)  
pT1a*

eines frühen T1 Stadiums in Frage, so dass generell bei fehlendem Nachweis von pathologisch vergrößerten Lymphknoten und einem T1 Stadium eine endoskopische Abtragung als diagnostisch oder therapeutisches Verfahren in Erwägung gezogen werden sollte. Ein engmaschiges Follow-up ist bei allen Therapieverfahren allerdings dringend erforderlich zur rechtzeitigen Identifikation von Rezidiven.

## Chirurgische Therapieverfahren

Die chirurgischen Therapieoptionen orientieren sich zum einen am Typ des AEG (Typ I, II oder III) sowie am jeweiligen Tumorstadium (von Rahden 2006).

Beim Typ I in den Stadien T1b, T2 oder T3 nach Vorbehandlung ist die chirurgische Therapie der Wahl die Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion mit radikaler 2-Feld-Lymphadenektomie. Bevorzugt wird eine abdomino-thorakale Ösophagektomie mit mediastinaler Lymphadenektomie (Siewert RJR 2005). Dies wird über einen kombiniert abdomino-thorakalen Zugang entweder offen oder auch zunehmend in einigen Zentren laparoskopisch-thorakoskopisch durchgeführt. Ein Vorteil für die laparoskopische oder thorakoskopische Technik ist nicht belegt, es werden allerdings Kompromisse bei der Anastomosentechnik in Kauf genommen (Gertler R 2013). Eine Neuerung ist die roboterassistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE). Die technischen Vorteile dieses Vorgehens liegen in der 3-dimensionalen Sicht, der 10-fach Vergrößerung des OP-Feldes, der wiederhergestellten Auge-Hand Achse sowie in der exzellenten Beweglichkeit der verwendeten Instrumente. Die Datenlage hierzu ist bescheiden, ein Vorteil im Outcome nicht vorhanden und die minimalinvasive Technik wird auf Kosten von deutlich verlängerten OP-Zeiten erkaufte. Ein Einsatz ist nur im Rahmen von Studien zu empfehlen.

Zur Rekonstruktion wird eine Schlauchmagenbildung mit intrathorakaler Anastomose verwendet. Alternativ kann auch das Kolon als Interponat herangezogen werden. Diese Operation hat eine niedrige Komplikationsrate bei einer guten postoperativen Schluckfunktion.

Für die AEG III stellt die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit Lymphadenektomie das Standardtherapieverfahren dar. Die Rekonstruktion erfolgt mittels Roux-Y-Ösophagojejunostomie. Das Ausmaß der transhiatalen distalen Ösophagusresektion richtet sich nach der proximalen onkologischen Ausdehnung des Tumors sowie dem Ausmaß einer möglichen begleitenden Barrett-Metaplasie in den distalen Ösophagus.

Beim klassischen Kardiakarzinom neigen die erfahrenen Zentren aufgrund der oralen Risikoanastomosen zunehmend ebenfalls zur abdomino-thorakalen Resektion und Mageninterponat. Die hohe Rate an R0-Resektionen nach oral lassen sich so chirurgisch technisch leicht eliminieren bei gleicher onkologischer Wertigkeit der Resektion.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Ösophaguschirurgie klare Zentrumchirurgie darstellt und an Zentren mit entsprechendem Patientenaufkommen durchgeführt werden sollte, welche alle Techniken der Resektion und insbesondere der Rekonstruktion bieten können (Birkmeyer JD 2006).

Die Mindestmengenregelung greift beim Ösophaguskarzinom mit 10 Fällen pro Jahr, so dass zunehmend erfahrene Zentren konsultiert werden. Die Fachgesellschaften streben eine weitere Erhöhung, insbesondere auch operateurbezogene Zahlen an.

*Typ des AEG  
Tumorstadium*

*Ösophagektomie  
proximale Magenresektion  
radikale 2-Feld-Lymphadenektomie*

*Schlauchmagenbildung  
Kolon als Interponat  
intrathorakale Anastomose*

*transhiatal erweiterte  
Gastrektomie mit  
Lymphadenektomie  
Roux-Y-Ösophagojejunostomie*

*Anastomoseninsuffizienz*

Eine gefürchtete Komplikation nach Ösophagektomie stellt die Anastomoseninsuffizienz dar. Die Anastomoseninsuffizienzen werden in drei Schweregrade eingeteilt:

1. erstgradige, kleine Insuffizienz ohne Mediastinitis oder Sepsis
2. zweitgradige Insuffizienz ohne Nekrose des Magenschlauches aber mit beginnender Sepsis
3. drittgradige Insuffizienz mit Minderperfusion oder Nekrose des Magenschlauches und Sepsis

Während drittgradige Insuffizienzen immer operationsbedürftig sind, so können erst- und zweitgradige Insuffizienzen in der Regel konservativ bzw. interventionell suffizient behandelt werden. Neben dem Ösophagusstent zur Überbrückung von Insuffizienzen hat sich hier zunehmend auch die Endo-VAC Therapie etabliert, mit der sehr gute Langzeitergebnisse erzielt werden können.

Zur Behandlung der Frühkarzinome des ösophago-gastralen Übergangs steht auch die transabdominelle limitierte Resektion des distalen Ösophagus und proximaler Magenanteile als sinnvolle onkologische Alternative zur Verfügung. Da diese Frühkarzinome hauptsächlich lokale Lymphknotenmetastasen machen, ist neben der radikalen Tumorentfernung mit der limitierten Resektion auch eine onkologisch sinnvolle Lymphadenektomie möglich (Stein HJ 2000, Gertler R 2014). Somit kann an diesem Operationspräparat ein vollständiges Tumor-Staging durch den Pathologen erfolgen. Zur Vermeidung einer postoperativen Refluxproblematik erfolgt die Rekonstruktion mit einem gestielten Dünndarminterponat (modifizierte Merendino-Operation).

Das Ausmaß der Lymphknotendisektion bei den lokal fortgeschrittenen AEG wird immer noch kontrovers diskutiert, sollte sich aber auf jeden Fall nach der zu erwartenden Lokalisation wie auch nach der Wahrscheinlichkeit einer möglichen Tumorabsiedlung richten. Beim Typ I zeigt die Verteilung der Lymphknotenmetastasen nur zu einem kleinen Prozentsatz ein abdominelles Vorkommen und hauptsächlich im Bereich des unteren Mediastinums, paracardial beidseits und entlang der kleinen Krümmung zum Truncus coeliacus (Feith M 2003, Gertler R 2014). Daher sollte sich hier die Aufmerksamkeit neben der erwähnten Truncusregion auf die mediastinale Lymphadenektomie richten. Schwieriger ist die Situation beim Typ II zu beurteilen. Hier zeigt die Lymphknotenbeteiligung eine bidirektionale Verteilung, sodass die Lymphadenektomie dem Resektionsausmaß angepasst werden muss. Bei den transhiatal erweiterten Resektionen sollte eine systematische D2-Lymphadenektomie, wie auch beim Magenkarzinom, durchgeführt werden. Beim abdomino-thorakalen Vorgehen sollte analog der Dissektion beim AEG I vorgegangen werden.