

26. März 2015

Ösophagus- und Magenkarzinom: Multimodale Therapiestandards und Neuigkeiten

In der Diagnostik und Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms wurden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht. Multimodale Therapiestandards und Neuigkeiten bei diesen Tumoren waren diesmal Inhalt der neuen Fortbildungsreihe "Interdisziplinäre Viszeralmedizin - Chirurgie im Dialog" des Klinikums der Universität München am Campus Großhadern.

Ein dramatischer Inzidenzanstieg wurde in den letzten Jahren beim Barrett-Karzinom beobachtet, berichtete Prof. Jörg Schirra, München. Die jährliche Inzidenz liegt mittlerweile bei 0,12-0,14%. Risikofaktoren für die Entstehung eines Karzinoms sind die Dauer des Bestehens eines Barrett-Ösophagus sowie dessen Länge und "visible lesions". Die Risikostratifizierung erfolgt durch eine Indexendoskopie.

Endoskopische Therapieoptionen

Die Rationale für eine endoskopische Therapie der GI-Tumoren resultiert aus dem Lymphknotenmetastasenrisiko. Die Grenze, die eine kurative endoskopische Resektion signalisiert, liegt beim Ösophagus bei einer Tumordinfiltration bis in die tiefe Mukosa (m3), beim Magen bis in die 1. Schicht der Submukosa (sm1 = 500 µm) und beim Rektum bis in die mittlere Submukosachicht (sm2, 1.000 µm) (Abb. 1 und 2).

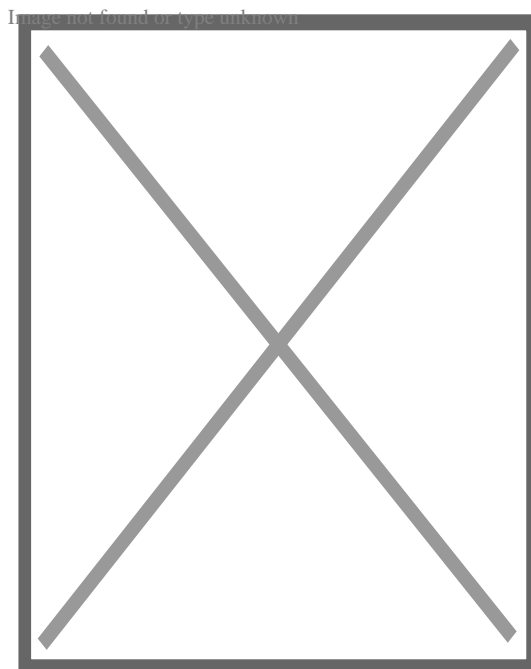


Abb. 1: Frühkarzinom: Rationale für die Endotherapie.

Eine endoskopische R0-Resektion ist nicht gleichzusetzen mit einer kurativen Resektion, betonte Schirra. Liegt ein G3-Stadium vor oder ist die Submukosa infiltriert, dann ist dies eine klare Indikation zur Chirurgie oder Radiochemotherapie.

Die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) ist endoskopischer Standard bei Frühkarzinomen von Magen und Rektum sowie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Sie ermöglicht eine en-bloc-Resektion auch größerer Areale sowie eine gute Beurteilung des R-Status durch die Pathologen. Ein Nachteil ist der Zeitaufwand. Das Verfahren dauert 1,5-2 Stunden.

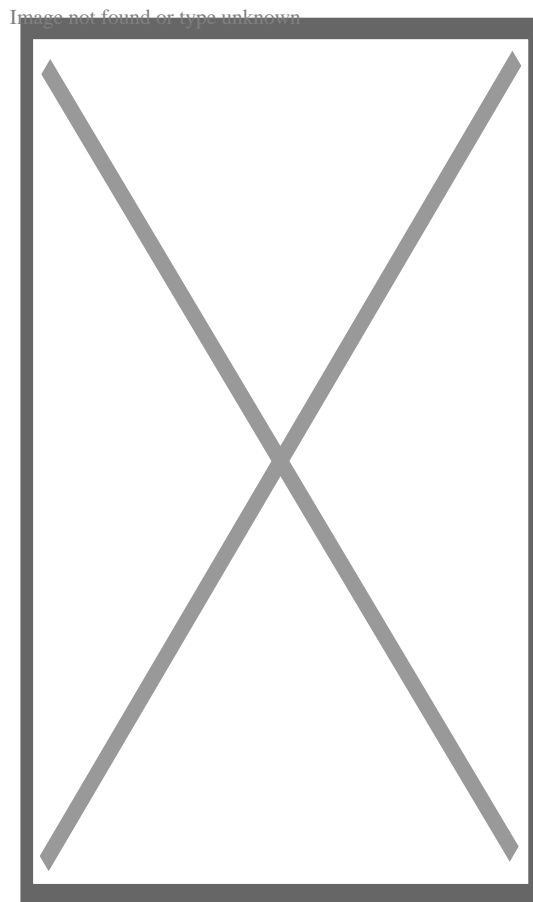


Abb. 2: Stadieneinteilung beim Ösophaguskarzinom.

Beim Barrett-Karzinom sei der Stellenwert der ESD weniger eindeutig, so Schirra. Er stellte eine Studie der Wiesbadener Arbeitsgruppe vor, die sehr gute Ergebnisse mit der endoskopischen Mukosaresektion (EMR), gefolgt von der Ablation des Barretts erzielen konnte (1). Bei 1.000 Patienten mit Mukosakarzinom wurden die "visible lesions" mittels EMR entfernt, gefolgt von Eradikation des Barretts mittels Argon-Plasma-Koagulation oder Radiofrequenzablation. Die Komplettremissionsrate betrug 96,3%. Die meisten metachronen Neoplasien konnten endoskopisch behandelt werden, und nach einem medianen Follow-up von 56,6 +/- 33,4 Monaten lag die Rate der Komplettremissionen bei 93,8% (n=938). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 91,5%. Das gesamte Setting war sehr risikoarm bei einer Stenoserate von nur 1,3%. Diese Studie wird nach Einschätzung Schirras sicher mit herangezogen werden, um einen Standard für die Therapie von Frühkarzinomen des Ösophagus zu definieren.

Zuvor hatte sich in dieser Studie bereits gezeigt, dass weniger Rezidive auftreten, wenn nach Resektion der "visible lesions" der Rest-Barrett abladiert wird. Daher soll man einen dysplastischen Barrett immer komplett reseziieren, ebenso einen Barrett mit bestätigten low-grade und high-grade Dysplasien (HGD) ohne "visible lesions". Die hierfür effektivste und komplikationsärmste Methode ist derzeit die Radiofrequenzablation, sagte Schirra.

Auch lokal fortgeschrittene Frühkarzinome des Magens können endoskopisch sicher und komplikationsarm entfernt werden mit Langzeitresultaten, die mit denen der Gastrektomie vergleichbar sind, und zwar differenzierte Karzinome G2 ohne Ulzeration jeglicher Größe sowie differenzierte Karzinome G2 mit Ulzeration < 3 cm und Submukosa-Infiltration bis 500 µm.

Chirurgische Standards und Innovationen

Standards und technische Innovationen im Bereich der Ösophagus- und Magen Chirurgie stellte Prof. Martin Angele, München, vor. Ein Problem beim Magenkarzinom ist die bei Diagnosestellung oft schon bestehende Peritonealkarzinose, sagte Angele. Bei einigen dieser Patienten kann durch eine zytoreduktive Therapie kombiniert mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) ein gutes Langzeitüberleben erreicht werden. Dies zeigte eine retrospektive multizentrische Studie von Glehen et al. (2). Eingeschlossen waren 159 Patienten. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 9,2 Monaten, wobei der einzige unabhängige prognostische Indikator in der multivariaten Analyse die komplette zytoreduktive Chirurgie war.

In einer weiteren Studie von Kuramoto et al. (3) zeigte sich, dass bei einer Subgruppe von Patienten mit nachgewiesener positiver Zytologie in der explorativen Lavage, jedoch ohne makroskopische Peritonealkarzinose durch eine ausgedehnte intraoperative peritoneale Lavage gefolgt von intraperitonealer Chemotherapie das Überleben signifikant verbessert werden kann im Vergleich zu alleiniger Lavage oder alleiniger Chirurgie im Rahmen eines multimodalen Konzepts. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate betrug mit Lavage + intraperitonealer Chemotherapie 43,8% im Vergleich zu 4,6%, wenn sie nur eine Lavage erhielten und 0% in der allein chirurgisch behandelten Gruppe. In der multizentrischen Phase-III-Studie Gastripec wird nun der Stellenwert der HIPEC bei Peritonealkarzinose prospektiv untersucht.

In manchen Zentren sind inzwischen minimalinvasive Operationstechniken etabliert. In einer in Lancet veröffentlichten Studie (4), in die Patienten mit Ösophaguskarzinom und Karzinom des ösophagogastralen Übergangs eingeschlossen wurden, konnte durch die minimalinvasive Ösophagektomie im Vergleich zur offenen Ösophagektomie die pulmonale Infektionsrate von 34 auf 12% signifikant reduziert werden.

Multimodale Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium

Fortgeschrittene Stadien des Ösophaguskarzinoms werden multimodal unter Einbeziehung der Chirurgie bei Resektabilität und/oder mit Radiochemotherapie behandelt. Ein Grundproblem stellt die Stadieneinteilung dar, sagte Prof. Florian Lordick, Leipzig: Schwierig sei die Einschätzung der Lymphknotenmetastasierung, da der Tumor bereits bei Eindringen in die Muskelschicht oder Submukosa Anschluss an das Lymphgefäßsystem finden und Metastasen in die umliegenden Lymphknoten streuen kann. Lymphknotenmetastasen verschlechtern die Prognose dramatisch, und es gibt Überlegungen dahingehend, auch schon bei relativ frühen Karzinomen eine multimodale Therapie in die Wege zu leiten. Ein unkritischer Einsatz der neoadjuvanten Therapie bei frühen Karzinomen sei außerhalb von Studien allerdings nicht zu empfehlen, so Lordick. Eine französische

Multicenterstudie von Christoph Mariette et al. (5) zeigte, dass Patienten mit frühen Ösophaguskarzinomen keinen Vorteil von einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur primären Operation hatten. Das 3-Jahresüberleben in der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie lag bei 47,5%, das der primär operierten Patienten bei 53,0%. Zudem war die postoperative Letalität in der Radiochemotherapiegruppe mit 11,1% höher als in der Gruppe der primär operierten Patienten mit 3,4%.

Nach einer australischen Meta-Analyse mehrerer randomisierter Studien, die bei Patienten mit resektablem Ösophaguskarzinom eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie gefolgt von Operation mit der alleinigen Operation verglichen, konnte durch die neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie eine Überlebenszeitverbesserung erzielt werden. Allerdings ließ sich kein klarer Vorteil einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie darstellen (6).

Eine signifikante Verbesserung des 5-Jahresüberlebens durch die neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie zeigte sich in der holländischen Studie CROSS (7). Das "CROSS-Schema" bestand aus einer moderaten Strahlentherapie (41 Gy) und einer niedrig dosierten Chemotherapie (wöchentlich Carboplatin (AUC2) + Paclitaxel (50 mg/m²)). Das Patientenkollektiv war repräsentativ für das Spektrum von Patienten in der klinischen Praxis, sagte Lordick. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren, es waren mehr Männer als Frauen eingeschlossen, etwa zwei Drittel hatten ein Adenokarzinom, meist T3. Die R0-Resektionsrate nach Radiochemotherapie war erhöht, die komplette Remissionsrate lag bei 30%. Die Letalität nach neoadjuvanter Radiochemotherapie war nicht erhöht. Nach einer Subgruppenanalyse scheint der positive Effekt der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom größer zu sein als bei Patienten mit Adenokarzinomen. Eine Analyse der CROSS-I- und -II-Studien (n=418) ergab außerdem, dass v.a. die lokoregionären Rezidive durch die alleinige neoadjuvante Radiochemotherapie sehr gut verhindert werden können. In Hinblick auf die Verhinderung der Fernmetastasen war der Vorteil jedoch nur marginal. Offenbar war die Chemotherapie nicht wirksam genug, folgerte Lordick.

In der ESOPEC-Studie soll jetzt bei Patienten mit Ösophaguskarzinom Stadium II und III randomisiert eine neoadjuvante Radiochemotherapie nach dem CROSS-Regime mit einer neoadjuvanten Chemotherapie nach dem FLOT-Regime verglichen werden, jeweils gefolgt von einer Resektion.

Auch beim Magenkarzinom wird derzeit der Stellenwert der Radiochemotherapie intensiv untersucht. Die skandinavische Studie CRITICS, die vor kurzem die Rekrutierung abgeschlossen hat, integriert die adjuvante Strahlentherapie in ein perioperatives Konzept.

Die EORTC-Studie TOPGEAR vergleicht die neoadjuvante Radiochemotherapie, gefolgt von Resektion und adjuvanter Chemotherapie mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von Resektion und adjuvanter Chemotherapie.

Standard beim fortgeschrittenen Magenkarzinom ist die perioperative Chemotherapie. In den in Europa durchgeführten Studien konnte mit der perioperativen Therapie vs. alleiniger Chirurgie ein Überlebensvorteil nach 5 Jahren von 13 bzw. 14% nachgewiesen werden (8, 9). Eine adjuvante Chemotherapie ist in Deutschland keine empfohlene Vorgehensweise, jedoch Standard in Asien. So konnte in der CLASSIC-Studie ein Unterschied von 9% im 5-Jahresüberleben (78% vs. 69%) zugunsten der adjuvanten Chemotherapie mit Capecitabin + Oxaliplatin nach D2-Gastrektomie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie gezeigt werden (10). Lordick folgerte daraus, dass selbst nach optimaler Operation eine adjuvante Chemotherapie die Prognose verbessern kann, insbesondere bei

hohem Rezidivrisiko. Nodalpositiven Patienten, die keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, weil z.B. ihr Risiko unterschätzt wurde, würde er deshalb eine adjuvante Chemotherapie anbieten. Ein bisher nicht gelöstes Problem stellen die Non-Responder dar, so Lordick. Die Prognose der metabolischen Non-Responder im FDG-PET ist ungünstig und lässt sich auch durch eine intensiviertere Therapie offensichtlich nicht wesentlich verbessern, wie die Ergebnisse der MUNICON-II-Studie gezeigt hatten. Möglicherweise könnten hier neue Therapieansätze eine Verbesserung erzielen. Inzwischen konnten 4 molekulare Subtypen beim Magenkarzinom identifiziert werden (EBV-assoziiert, Mikrosatelliten instabil, genomisch stabil, chromosomal instabil), was eine Chance für den Einsatz neuer molekularer Substanzen bieten könnte.

Realität ist inzwischen die Anti-HER2-Therapie beim Magenkarzinom. Etwa jeder 5. Patient wird HER2+ getestet und profitiert in der metastasierten Situation von der Kombination Trastuzumab plus Chemotherapie. Der neoadjuvante Ansatz einer Anti-HER2-Therapie wird jetzt in der Studie INNOVATION untersucht. Diese prüft zunächst in der Phase II randomisiert präoperativ Chemotherapie vs. Chemotherapie + Trastuzumab vs. Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab. In der Phase III wird die alleinige präoperative Chemotherapie mit dem in Phase II ermittelten besten experimentellen Arm verglichen.

Auch Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom (Stadium IV) könnten multimodale Konzepte einen Vorteil bieten. Erste Hinweise darauf lieferte die FLOT-3-Studie, in der Patienten mit einer limitierten Metastasierung von einem bimodalen Therapieansatz (Chemotherapie + Operation) mit einem guten progressionsfreien Überleben (PFS) und OS profitierten (11).

Radiochemotherapie

In der Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms gibt es keine wesentlichen Optimierungen gegenüber einer Cisplatin-basierter Therapie, berichtete Dr. Minglun Li, München. In der PRODIGE5/ACCORD17-Studie, in die Patienten mit Ösophaguskarzinom Stadium I-III eingeschlossen waren, zeigte sich kein Unterschied im PFS zwischen Cisplatin/5-FU- und FOLFOX-basierter Radiochemotherapie (12). In der SCOPE-1-Studie wirkte sich bei Patienten mit Ösophaguskarzinom die Hinzunahme von Cetuximab zu Cisplatin/5-FU-basierter Radiochemotherapie nachteilig aus, so dass die Addition von Cetuximab nicht empfohlen wird (13).

Nach der Analyse der CROSS-Studien steht fest, dass die Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinomen und Tumoren des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Tumoren) die Häufigkeit von Lymphknotenrezidiven signifikant reduziert, den Tumor verkleinert und die Häufigkeit der peritonealen Aussaat signifikant reduziert. Nach Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation ist die Rezidivrate im Bestrahlungsfeld < 5%. Eine Herausforderung aus strahlentherapeutischer Sicht sind die älteren und schwachen Patienten, für die es kaum Daten und Strategien gebe, sagte Li. Außerdem existierten keine klinischen oder molekularen Prädiktoren für die Entscheidung definitive Radiochemotherapie vs. komplexer Modalitäten vs. palliativer Strategien. Nicht geklärt sei auch, ob ein AEG-Tumor wie ein Magenkarzinom oder Ösophaguskarzinom behandelt werden sollte.

Ältere Patienten

Prinzipiell gelten multimodale Konzepte auch für ältere Patienten, betonte Dr. J. G. D'Haese, München. Es würde z.B. kein Unterschied bestehen im OS nach Ösophagektomie in den verschiedenen Altersgruppen. Allerdings würden junge Patienten bestehende Komorbiditäten besser kompensieren als ältere. D'Haese schlug einen Therapiealgorithmus für ältere Patienten vor, der sich an der Lebenserwartung und der Prognose der

Tumorerkrankung orientiert (Abb. 3).

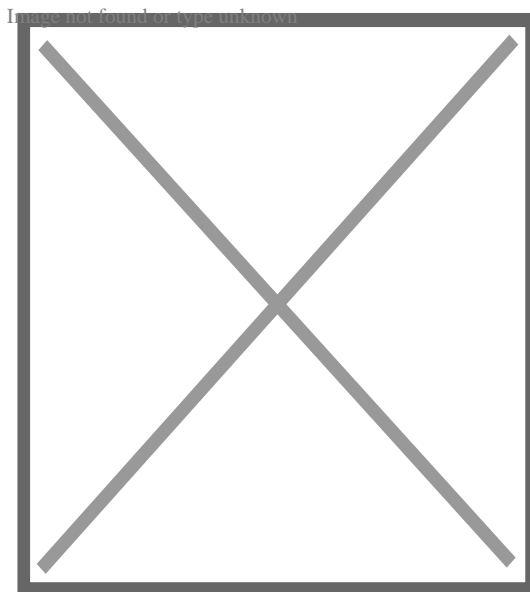


Abb. 3: Therapiealgorithmus für ältere Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinom.

Palliativmedizin

Die Palliativmedizin legt ihren Fokus auf die Behandlung und Linderung der Symptome und beinhaltet konkrete Unterstützungen für Patienten sowie Angehörige. "Natürlich steht die kurative Therapie mit all ihren Möglichkeiten erst im Vordergrund, die Palliativmedizin orientiert sich am Zustand der Patienten", betonte Dr. J. Rosenbruch, München. Er rief allerdings dazu auf, frühzeitiger an die Palliativmedizin zu denken. Der Wunsch wäre ein gemeinsames Konzept von Beginn an.

as

Fortbildungsreihe: Interdisziplinäre Viszeralmedizin Chirurgie im Dialog: Ösophagus- und Magenkarzinom. 04.02.2015, München

Literaturhinweise:

- (1) Pech et al. Gastroenterol 2014;146:652-660.
- (2) Glehen et al. Ann Surg Oncol 2010; 17: 2370-2377.
- (3) Kuramoto et al. Ann Surg 2009; 250:242-246.
- (4) Biere et al. Lancet 2012; 379(9829):1887-92.
- (5) Mariette et al. JCO 2014; 32:2416-2422.
- (6) Sjoquist et al. Lancet Oncol 2011; 12:681-692.
- (7) Van Hagen et al. NEJM 2012; 366:2074-2084.
- (8) Cunningham et al. NEJM 2006; 35:11-20.
- (9) Ychou et al. JCO 2011; 29:1715-21.
- (10) Noh et al. Lancet Oncol 2014; 15:1389-96.
- (11) Al-Batran et al. ASCO 2012, Abstr. 4090.
- (12) Conroy et al. Lancet Oncol 2014;15(3):305-14.

(13) Crosby et al. Lancet Oncol. 2013;14(7): 627-37.