

Ulrich Klaus Fetzner<sup>1,2</sup>, George Saada<sup>1</sup>, Mathias Löhnert<sup>1</sup>

# Aktuelle Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms

## Teil 1

Beim nicht metastasierten Karzinom des unteren und mittleren Drittels der Speiseröhre bleibt die chirurgische Resektion Goldstandard. In den vergangenen Jahren wurden große Fortschritte hinsichtlich Morbidität und Mortalität dieser Eingriffe erzielt. Die multimodale Strategie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, hier vor allem die neoadjuvante Radiochemotherapie und Chemotherapie, hat zudem die Langzeitprognose deutlich verbessert. Frühkarzinome können unter streng formulierten Voraussetzungen endoskopisch-interventionell reseziert werden. Klinisch stehen heute das weitere Vorantreiben der Zugangsminimierung – durch laparo- /thorakoskopische und roboterassistierte Verfahren und der damit verbundenen Reduktion des Zugangstraumas – sowie die Versorgung dieser Entität in geeigneten Zentren klar im Vordergrund.

**A**ls Ösophaguskarzinom werden alle malignen epithelialen Tumore der Speiseröhre bezeichnet. Dabei entwickeln sich über die Hälfte der Tumore im distalen, etwa 35 Prozent im mittleren und nur etwa 15 Prozent im proximalen Drittel. Abzugrenzen ist das Ösophaguskarzinom vom Kardiakarzinom, das nach Siewert und Hölcher nach AEG (Adenocarcinoma of the esophagogastric junction) I bis III unterteilt wird [1]. Hinsichtlich Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms bestehen insbesondere bei den AEG-I- und -II-Tumoren breite Überschneidungen.

Weltweit wird die jährliche Anzahl der Neuerkrankungen auf 500 000 geschätzt – das Ösophaguskarzinom gehört damit zu den häufigsten Tumorentitäten. Verbreitungsgebiete mit einer Inzidenz von mehr als 100/100 000 Einwohner und Jahr sind vor allem Zentralasien, Regionen Chinas, der mittlere Osten, die Türkei, Indien, Regionen von Afrika, Japan, Korea und der Iran. In Europa, USA, Australien und Singapur ist das Ösophaguskarzinom mit einer Anzahl an Neuerkrankungen von etwa 8 bis 10/100 000 Einwohner/Jahr insgesamt zwar bedeutend seltener, jedoch weist der Subtyp Adenokarzinom (s. u.) hier eine dramatische Zuwachsrate von bis zu 400 Prozent auf [2]. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt wie bei den meisten gastrointestinalen Tumoren in der 6.–7. Lebensdekade. Männer sind drei- bis neunmal häufiger betroffen als Frauen.

<sup>1</sup> Klinikum Bielefeld Mitte, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, <sup>2</sup> Private Universität im Fürstentum Liechtenstein (UFL), Triesen (FL)

## Die invasiven Karzinome entwickeln sich jeweils über die Vorstufen der Dysplasie und des Carcinoma in situ

Praktisch handelt es sich beim Ösophaguskarzinom immer um ein Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom. Genau wie gutartige Tumore (z. B. das Leiomyom) sind auch alle anderen malignen epithelialen Tumore des Ösophagus wie kleinzellige Tumore, adenoid-zystische Karzinome, neuroendokrine Karzinome oder primäre Melanome und maligne mesenchymale Tumore (Sarkome, GIST) Raritäten [2, 3]. Das Plattenepithelkarzinom entwickelt sich mehr im zervikalen (ca. 15–20 cm ab unterer Zahnreihe) und thorakalen Drittel (ca. 20–30 cm ab unterer Zahnreihe) der Speiseröhre, das Adenokarzinom mehr im distalen Drittel (ab ca. 30 cm ab unterer Zahnreihe). Das Plattenepithelkarzinom geht von den ösophagealen Plattenepithelzellen, das Adenokarzinom von den mukösen Ösophagealdrüsen, von nach oral migrierten Magenschleimhaut-Heterotopien, oder vom metaplastischen Zylinderepithel des Barrett-Ösophagus, von den APUD-Zellen aus. Die invasiven Karzinome entwickeln sich jeweils über die Vorstufen der Dysplasie und des Carcinoma in situ. Makroskopisch wachsen die Tumore meist unregelmäßig begrenzt, entweder exulzerierend-endophytisch (häufiger) oder polypoid-exophytisch. Die Oberfläche ist meist rau und „blumenkohlartig“. Die Ursachen für die Karzinomentstehung sind noch weitgehend unverstanden, eine multifaktorielle Genese auf dem Boden einer genetischen Prädisposition gilt als gesichert. Zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung sowie einige ösophageale

Erkrankungen mit denen die Karzinome gehäuft assoziiert sind, sind hingegen durchaus identifiziert (→ Tabelle 1). Ein kausaler Zusammenhang zwischen der starken Zunahme der Adipositas in Europa und USA und dem Anstieg der Rate an Adenokarzinomen liegt in Verbindung mit dem Bindeglied GERD nahe.

**Die Dysphagie ist das Leitsymptom des Ösophagusmalignoms**

Aufgrund der rasch eintretenden Dysphagie bis zur Aphonie durch die zunehmende Stenosierung kommt es sehr schnell zum körperlichen Verfall. Bronchopulmonale Infekte werden durch latente Aspiration oder durch Ausbildung einer ösophagotrachealen oder -bronchialen Fistel eines nach dorsal gerichteten Wachstums der Karzinome des oberen oder mittleren Drittels gehäuft beobachtet. Aggressive und ungünstig gelegene Tumore können durch Arrosion von pulmonalen Gefäßen schwere bis letale Blutungen verursachen. Durch den fehlenden Serosüberzug des großen Teils der Speiseröhre kommt es rasch zur Infiltration von Nachbarstrukturen sowie zur frühen lymphovaskulären Ausbreitung zunächst regionär, dann nach zervikal und abdominal. Die ebenso frühe hämatogen vaskuläre Metastasierung folgt letztlich sowohl dem Cava- als auch dem Pfortadertyp und führt so u.a. zu Leber-, Lungen-, Knochen-, Hirn- und Nebennierenmetastasen. Ein gesunder Lebensstil mit vitaminreicher Kost, die Vorbeugung von Übergewicht und die Vermeidung der in → Tabelle 1 aufgeführten „Genussmittel“ können als stärkste und vermeidbare präventive Faktoren angesehen werden. Besonderer Bedeutung kommt der konsequenten Abklärung bei GERD und der subtilen, regelmäßigen endoskopischen Verlaufsbeobachtung mit multiplen Biopsien (Seattle-Protokoll bzw.

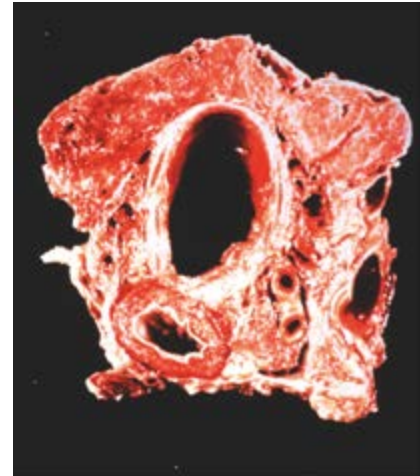


Abbildung 1 \_Anatomische Nähe von Ösophagus und Trachea

Prag-Kriterien) bei gesichertem Barrett-Ösophagus zu. Protonenpumpenhemmer, nicht-steroidale Antirheumatika, Statin-Einnahme und stattgehabte Helicobacter-pylori-Infektion wurden als unabhängige präventive Faktoren identifiziert [4]. Die Dysphagie ist das Leitsymptom des Ösophagusmalignoms – sie tritt auf, wenn etwa zwei Drittel des Lumens verlegt sind. Die typische Anamnese beinhaltet dabei eine diskontinuierliche aber progressive Schluckstörung – oft verbunden mit retrosternalem Miss-/Schmerzempfinden (Odynophagie) – bei fester, im Verlauf dann flüssiger Nahrung bis hin zur Regurgitation und schließlich Aphonie mit der Notwendigkeit des Ausspuckens von Speichel. Der damit zwangsläufig verbundene Gewichtsverlust beträgt je nach Habitus des Patienten drei bis 15 Kilogramm. Nicht selten kommt es durch mangelndes „Clearing“ (peristaltische und Schluck-getriggerte „Selbstreinigung“ nach aboral) zu einer Überinfektion der Speiseröhre mit Bakterien und Pilzen

Tabelle 1 \_Risikofaktoren für die Entwicklung eines Platten- oder Adenokarzinoms der Speiseröhre [2, 3].

Adenokarzinom	Plattenepithelkarzinom
Barrett-Ösophagus	Rauchen
Übergewicht	Alkohol <sup>a</sup>
Symptomatische GERD (Gastro-esophageal reflux disease)	Frühere Verätzung der Speiseröhre mit Säure/Lauge
Nitrosamingehalt der Nahrung	Ösophagusdivertikel, Achalasie, Plummer-Vinson-Syndrom, hereditäre Palmoplantarkeratose, Fanconi-Anämie
Schimmelpilztoxine	Humanes Papillomavirus?
Vitaminarme Kost (wenig Obst, Gemüse)	Glutensensitive Enteropathie
Frühere Strahlentherapie im Thoraxbereich	Schimmelpilztoxine
Rauchen	Frühere Strahlentherapie im Hals-/Thoraxbereich
	Niedriger sozioökonomischer Status
	Schlechte Mundhygiene
	Ernährungsdefizite, Folsäure-, Zink- und Vitamin-A-Mangel
	Heiße Getränke?

<sup>a</sup> Insbesondere der Alkoholmetabolit Aldehyd wurde als karzinogen identifiziert

(Soor-Ösophagitis). 90 Prozent der Patienten sind zum Diagnosezeitpunkt symptomatisch; dies ist ein klares klinisches Indiz für einen fortgeschrittenen Tumor (T3, T4).

Bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres ist das Ösophagusmalignom die häufigste Ursache einer neu auftretenden Dysphagie!

### Ein solides Primär-Staging mit interdisziplinärer Diskussion im Tumorboard ist Grundlage einer evidenzbasierten Therapieentscheidung

Typischerweise vergehen einige Wochen bis wenige Monate von den erinnerlichen Erstbeschwerden bis zur Diagnosesicherung. Bei den Adenokarzinompatienten erhebt man typischerweise eine langjährige (jahrzehntelange) Refluxanamnese mit nachlassenden Beschwerden in den vergangenen ein bis zwei Jahren als Ausdruck eines sich entwickelnden, zunehmend stenosierenden Karzinoms. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom erhebt man meist eine hohe Anzahl an Pack-years-Nikotinkonsum, exzessiven Alkoholgebrauch und nicht selten sogenannte „Life-Events“ (Lebenskrisen, Ehescheidung, Phasen der Arbeitslosigkeit usw.). Heiserkeit und Husten können durch die anatomische Nähe zum N. laryngeus recurrens und die Trachea bzw. die Hauptbronchien auf organüberschreitende oder lymphatisch metastasierte hochsitzende Plattenepithelkarzinome hinweisen.

Asymptomatische Karzinome werden meist nur zufällig bei Routine-Endoskopien, bei Abklärung anderer Erkrankungen (z.B. transösophageales Herz-Echo) oder im Rahmen der Barrett-Verlaufsuntersuchungen entdeckt.

Bei der körperlichen Untersuchung fallen ein reduzierter AZ, EZ und KZ auf. Wichtig sind die Dokumentation des Körpergewichtes und die Palpation der zervikalen und supraklavikulären Lymphknoten. Mittels B-Bild-Sonographie kann rasch ein orientierender Überblick über die abdominalen und retroperitonealen Organe erfolgen. Eine Leberfilialisierung oder Aszites kann so sehr schnell erkannt oder ausgeschlossen werden.

Ein solides Primär-Staging mit anschließender interdisziplinärer Diskussion im Tumorboard ist Grundlage einer evidenzbasierten Therapieentscheidung und Prognoseeinschätzung. Ohne adäquates Staging werden Patienten über- oder unterbehandelt. Schätzungen nach werden 60 bis 70 Prozent der neu diagnostizierten Ösophaguskarzinome in Europa und USA nicht fachgerecht eingestuft und somit auch keinen adäquaten Therapiepfaden zugewiesen [2]. Die zentrale Frage der chirurgisch-onkologischen Resektabilität kann ausschließlich ein in der Ösophaguschirurgie versierter Facharzt für Chirurgie bzw. Viszeralchirurgie beantworten. Neben der

Krankengeschichte und einer soliden Erhebung des körperlichen Status (s. o.) sind die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Biopsie, der endoskopische Ultraschall (Endosonographie) und die Computertomographie die wichtigsten drei Pfeiler der Diagnostik. Je nach individueller Situation sind zahlreiche weitere Spezialuntersuchungen erforderlich. Meist werden die Patienten mit bereits diagnostiziertem und histologisch gesichertem Karzinom in einer chirurgischen Einheit oder einem Zentrum vorstellig. Die ÖGD mit Biopsie sollte dennoch wiederholt werden, denn externe Lokalisationsangaben erweisen sich nicht selten als unzuverlässig, sind aber in hohem Maße therapieentscheidend.

### Die ÖGD weist die höchste Sensibilität und Spezifität für den Tumornachweis im oberen Gastrointestinaltrakt auf

Die Bestimmung von Tumormarkern spielt im Primär-Staging insoweit eine Rolle, dass in der Nachsorge initial (vor Behandlung) elevierte Parameter wie CEA, CA 19-9 beim Adenokarzinom und SCC beim Plattenepithelkarzinom durchaus Aussagekraft beim Wiederanstieg im Verlauf haben.

Die ÖGD weist die höchste Sensibilität und Spezifität für den Tumornachweis im oberen Gastrointestinaltrakt auf. Die erforderliche hochauflösende flexible Videoendoskopie (mit digitaler Dokumentation) dient der vertikalen (cm ab unterer Zahnreihe) und zirkulären Lokalisationsangabe, der Angabe der Ausdehnung und des Stenosierungsgrades der suspekten Läsion. Unbedingt mit erfasst werden sollte ebenso die Höhe des oberen Ösophagusphinkters (Norm ca. 15 cm ab unterer Zahnreihe) und der Kardia (Norm ca. 40 cm ab unterer Zahnreihe). Die Ausdehnung einer evtl. vorhandenen Barrett-Metaplasie sollte ebenfalls erfasst werden. Mittels Biopsie und nachfolgender feingeweblicher Untersuchung wird die Diagnose gesichert. Bei klinisch endoskopisch-makroskopisch malignem Aspekt, aber negativer Histologie muss ggf. eine Re-Endoskopie mit multiplen Re-Biopsien erfolgen. Sämtliche suspekten Zweit- oder Mehrfachbefunde müssen dokumentiert und biopsiert werden. Der diagnostische Wert der Chromendoskopie (Lugol-Lösung/Methylenblau) und – als digital simuliertes Imitat – des Narrow-band-imaging sowie anderer Verfahren (Autofluoreszenz, konfokale Endomikroskopie, optische Kohärenztomographie) zur besseren

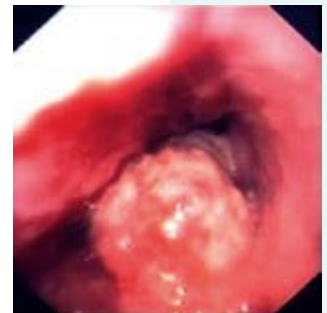
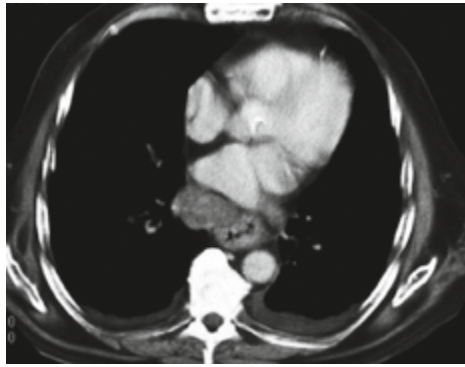


Abbildung 2\_Endoskopischer Aspekt eines Adenokarzinoms des distalen Ösophagus.



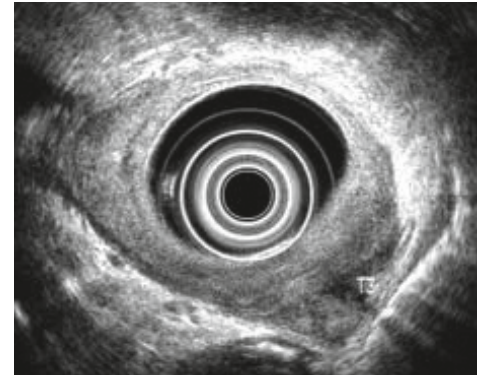
**Abbildung 3**\_CT-Thorax mit Wandverdickung bei Ösophaguskarzinom

Sichtbarmachung von Frühkarzinomen, Metaplasien oder Dysplasien ist nicht sicher belegt. Bei der histologischen Aufarbeitung der Biopsie ist eine molekulargenetische Analyse für eine multimodale Therapie auch aus Gründen der klinischen Forschung unabdingbar.

Bei histologisch gesichertem Karzinom sollte sich die Schnittbilduntersuchung (CT) von Thorax, Abdomen und ggf. des Halses (bei hochsitzenden Tumoren) mit oralem und intravenösem Kontrastmittel anschließen. Diese Reihenfolge ist sinnvoll, da bei Nachweis von Fernmetastasen eine Endosonographie obsolet ist. Der primäre Wert der Schnittbild-diagnostik liegt im Ausschluss oder Nachweis von Metastasen in parenchymatösen Organen wie Leber und Lunge. Auch Informationen über die Position des Tumors oder Organüberschreitung/Einbruch in Nachbarorgane können sehr relevant sein. Aussagen über fragliche Lymphknotenmetastasierung lassen sich nur bedingt machen. Dies liegt daran, dass die Größe von Lymphknoten oft, aber nicht immer mit der Dignität korreliert [12].

**Bei allen Tumoren auf Höhe und oberhalb der Carina sowie bei allen Plattenepithelkarzinomen sollte eine flexible Bronchoskopie durchgeführt werden**

Die Endosonographie (EUS) dient der klinischen Ermittlung der Infiltrationstiefe des Tumors (T-Status). Je nach T-Status, Erfahrung des Untersuchers und der Güte des Gerätes ist die Sicherheit der Bestimmung allerdings unterschiedlich. Bei T3- und T4-Tumoren besteht eine hohe Trennschärfe der Untersuchung. So beträgt die Sensitivität 80 bis 93 Prozent und die Spezifität 92 bis 96 Prozent. Die geringste Trennschärfe besteht hingegen zwischen T2- und T3-Tumoren [5]. Mittels EUS und mit geringerer Aussagekraft als bei dem T-Status kann auch der lokoregionäre N-Status bestimmt werden. Kombiniert man die EUS mit einer Punktion und Feinnadelaspiration vermuteter Lymphknotenmetastasen, so kann man die Sicherheit dieser Fragestellung aber wiederum von 70 auf bis zu 90 Prozent anheben. Bei stenosierenden Tumoren ist eine endosonographische Untersuchung unter



**Abbildung 4**\_EUS-Bild cT3-Ösophaguskarzinom

Umständen auch nach vorausgehender endoskopisch pneumatischer Dilatation nicht möglich.

Unter keinen Umständen darf bei der EUS mit Feinnadelpunktion durch das Karzinom punktiert werden, da sonst die Gefahr einer iatrogenen Tumorzellverschleppung besteht.

Bei allen Tumoren auf Höhe und oberhalb der Carina sowie bei allen Plattenepithelkarzinomen sollte eine flexible Bronchoskopie durchgeführt werden um eine Tracheal-/Bronchialbeteiligung bzw. Zweitkarzinome auszuschließen. Bei allen Plattenepithelkarzinomen sollte der Patient auch einer HNO-fachärztlichen Konsiliaruntersuchung zugewiesen werden, um oro-pharyngo-laryngeale Zweitkarzinome auszuschließen. Das früher sehr wichtige Verfahren der oralen Kontrastmittel-Darstellung zum Nachweis von Füllungsdefekten und Wandunregelmäßigkeiten wird heute als Gastrografinschluck im Primär-Staging nur noch erforderlich, wenn der stenosierende Tumor auch mit dünnen Endoskopen nicht mehr passierbar ist. Die 18F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-CT (18F-FDG-PET-CT) kann zur weitergehenden klinischen Klärung der Dignität auffälliger Raumforderungen (Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen) herangezogen werden, ist allerdings kein Standardverfahren. Die Durchführung des PET-CT unter neoadjuvanter Behandlung wird auch hinsichtlich der Response-Beurteilung sowie im Rahmen klinischer Studien diskutiert.

Die diagnostische Laparoskopie und/oder diagnostische Thorakoskopie dient dem Ausschluss oder der Bestätigung einer Peritoneal- oder Pleurakarzinose. Besteht der Verdacht auf Leberzirrhose (klinisch, laborchemisch) oder soll die Dignität einer Leberaumforderung geklärt werden, kann mittels Laparoskopie und Probeexzision zeitnah Klarheit geschaffen werden. Bei der minimalinvasiven Diagnostik muss allerdings aufgrund des Narkose- und Operationsrisikos immer eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Zahlreiche weitere Untersuchungen können sich aus der individuellen Befundkonstellation heraus ergeben. Am häufigsten besteht Indikation zu folgenden weitergehenden Untersuchungen oder Interventionen (Auswahl):

- ⊕ Magnet-Resonanz-Tomographie der Leber, Niere, Nebenniere bei eingeschränkter Aussagekraft des CT oder KM-Unverträglichkeit.
- ⊕ Kontrastmittel-Sonographie (CEUS) der Leber bei eingeschränkter Aussagekraft von CT oder MRT.
- ⊕ Sonographie- oder CT-gesteuerte Punktion von Leber-/Lungenrundherden bei Fragestellung Zweitkarzinom.
- ⊕ Schädel-MRT z.A. Hirnmetastase.
- ⊕ Koloskopie z.A. Zweittumor oder bei geplanter Rekonstruktion via Koloninterponat.

**Im Vorfeld der OP kann die Erfassung und ggf. Vorbehandlung spezifischer Risikofaktoren die Komplikationsrate deutlich senken**

Patienten mit Ösophaguskarzinom befinden sich oft in stark reduziertem AZ, EZ und KZ. Zudem liegen beim Plattenepithelkarzinom durch chronischen Alkohol- und Nikotinmiss-

brauch oft Begleiterkrankungen wie COPD oder Leberzirrhose vor, bei dem Adenokarzinom oft Risikofaktoren wie KHK und Adipositas. Im Vorfeld der OP kann die Erfassung und ggf. Vorbehandlung spezifischer Risikofaktoren die Komplikationsrate deutlich senken. Die subtile Anwendung von validierten präoperativen Score-Systemen kann bei Patienten mit hohem operativem Risiko in der Abwägung von Nutzen und Risiko auch gegen eine Indikationsstellung zur OP sprechen. Die Patienten werden dann alternativen Behandlungsverfahren zugewiesen. Es werden gezielt die pulmonale, kardiale, hepatische und renale Belastbarkeit bzw. Risikofaktoren erfasst. Dies erfolgt zunächst laborchemisch (Blutbild, Retentionsparameter, Leberenzyme) mittels EKG und Spirometrie. Je nach Auffälligkeiten werden weitere Spezialuntersuchungen (z. B. Herz-Echo, Belastungs-EKG, pulmonologische Abklärung usw.) erforderlich. Unter Umständen kann die operative Belastbarkeit eines Patienten durch Vorbehandlung (z. B. Atemtraining) präoperativ verbessert werden.

Nach Abschluss der Voruntersuchungen sollten die Patienten in einer fachärztlichen anästhesiologischen Sprechstunde

vorgelegt werden, um die Freigabe für einen Zweihöhleneingriff zu erhalten und/oder um abzuklären, ob weitere Voruntersuchungen bzw. präoperative Maßnahmen erforderlich sind. Auch ein Alter >80 Jahre ist grundsätzlich keine Kontraindikation für eine Ösophagektomie. Diverse Studien haben zwar ein höheres Risiko der Ösophagektomie bei Patienten >70 Jahren gezeigt, alternative Behandlungen weisen allerdings auch erhöhte Komplikationsraten auf (z.B. Chemotherapie). Demgegenüber stehen nicht wenige Fallberichte, die zeigen, dass bei Patienten weit über 80 Jahren Ösophagektomien sicher und komplikationsarm ablaufen können [7]. Zweifelsohne müssen Patienten über 70 Jahre einer besonders strengen Evaluation der funktionellen Operabilität zugeführt werden. Das Ergebnis der Untersuchung der funktionellen Operabilität geht in die Tumorboard-Besprechung ein und soll gemeinsam mit dem onkologischen Primär-Staging zu einer individualisierten Entscheidungsfindung führen.

Nach Abschluss des Primär-Staging und den Untersuchungen zur funktionellen Operabilität werden die Epikrisen der Patienten mit Ösophaguskarzinom im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Das Ergebnis ist ein verschriftlichter Konsens von

**Tabelle 2** Parameter der präoperativen Risikoevaluation [6].

	Variable	Merkmal / pathologischer Befund
Allgemeinzustand	Karnofsky-Index	kleiner 80 %
	Body-Mass-Index	Frauen größer 22 kg/m <sup>2</sup> , Männer größer 25 kg/m <sup>2</sup>
	Gewichtsverlust	größer 10 %
	Alkoholkonsum	über 150 g/Tag
	Nikotinabusus	Pack years
Kardiovaskuläre Funktion	EKG	normal-abnormal
	Röntgenthorax	normal-abnormal
	Kardiologische Einschätzung	normal-erhöhtes Risiko
Pulmonale Funktion	paO <sub>2</sub>	kleiner 70 mmHg
	paCO <sub>2</sub>	größer 45 mmHg
	Vitalkapazität	in Prozent
	Forcierte Einsekundenkapazität	in Prozent
Hepatische Funktion	Child-Klassifikation	A-C
Renale Funktion	Harnstoff	größer 90 mg/dl
	Kreatinin	größer 1,2 mg/dl
	Kreatinin-Clearance	kleiner 70 ml/min
Metabolische Funktion	Diabetes mellitus?	Ja-Nein
Sonstiges	Neoadjuvante Vorbehandlung?	Ja-Nein

Radiologen, Chirurgen (Behandlungsführer dieser Entität), Strahlentherapeuten und Onkologen – der auch die Haltung des Patienten und seiner Angehörigen mit einbindet. Ein solch umfangreiches Gremium wird der Situation einer sehr komplexen, vital bedrohenden und fachübergreifenden Natur der Erkrankung Speiseröhrenkrebs geschuldet und ist auch aus forensischen Gründen von großer Bedeutung. Auch der betreuende Hausarzt sollte in das Gremium mit einbezogen werden. Das Tumorboard kommt auch anlässlich des sogenannten Re-Staging nach Abschluss einer neoadjuvanten Therapie, Auffälligkeiten in der Nachsorge und anderen Gegebenheiten zusammen um laufend die individuelle Therapie evidenzbasiert und mit klinikübergreifendem Konsens festzulegen. Immer wieder werden und müssen hierbei auch sehr individuelle Entscheidungen abseits von Leitlinien und Standards getroffen werden, beispielhaft seien genannt:

- ⊕ Frage der Salvage-OP (s. u.) nach definitiver Radiochemotherapie
- ⊕ Rezidivsituation, etwa neu aufgetretene pulmonale/hepatische Raumforderung
- ⊕ Frage nach adjuvanter Behandlung bei ausgedehnter LK-Metastasierung bei jungem Patienten

- ⊕ Frage nach additiver Behandlung bei postoperativer R1-/R2-Situation z.B. am oralen Resektionsrand oder am Perikard
- ⊕ Re-Evaluation und radikale Resektion nach palliativer Chemotherapie, aber sehr gutem Ansprechen mit klinisch vollständiger Remission

Ein Algorithmus häufiger, praxisrelevanter Therapieentscheidungen ist Abbildung 5 zu entnehmen.

Bei Patienten mit cT2-Adenokarzinom des Ösophagus kann (z. B. bei sehr jungen Patienten) eine perioperative Chemotherapie nach FLOT durchgeführt werden, bei Patienten mit cT2-Plattenepithelkarzinom kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie nach CROSS erwogen werden (s. u.). Bei zervikalen Ösophaguskarzinomen besteht ein zunehmender Trend zugunsten einer definitiven Radiochemotherapie. Entscheidend ist hierbei die deutlich erhöhte Morbidität bei Resektion (70 % Rekurrenzläsionen bei 3-Feld-Lymphadenektomie) bei insgesamt onkologisch ungünstiger Prognose. Nähert sich das Karzinom <4 cm dem oberen Ösophagus-Sphinkter besteht i. d. R. ohnehin Irresektabilität. Bei lokal fortgeschrittenen thorakalen Plattenepithelkarzinomen ist die definitive Radiochemotherapie der Operation annähernd ebenbürtig (s. u.).

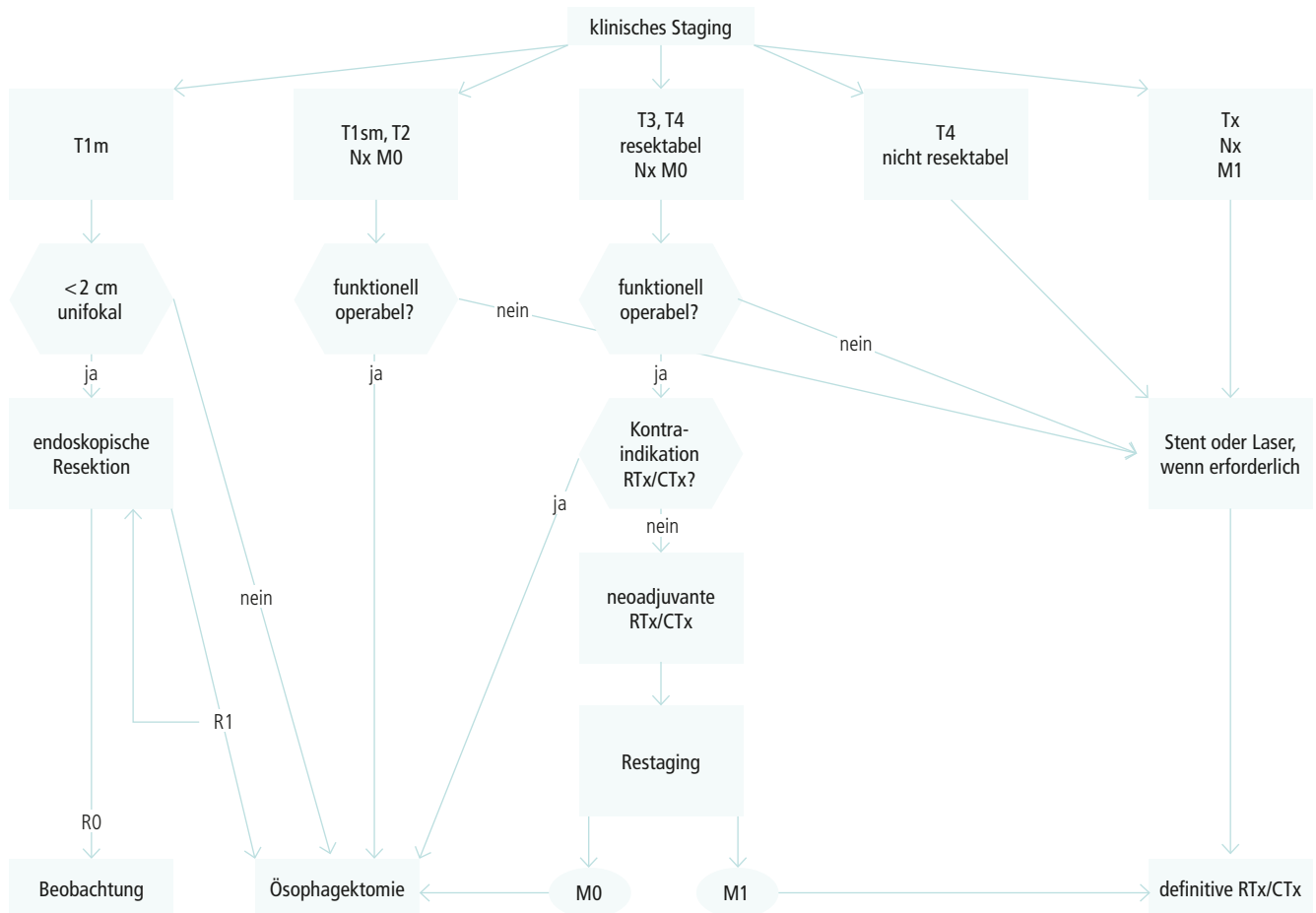


Abbildung 5. Algorithmus zu Behandlung von cT1 und cT2 Ösophaguskarzinomen sowie von cT3 und cT4 Ösophaguskarzinomen

## Endoskopische Resektion von Malignitätsvorstufen und Frühkarzinomen

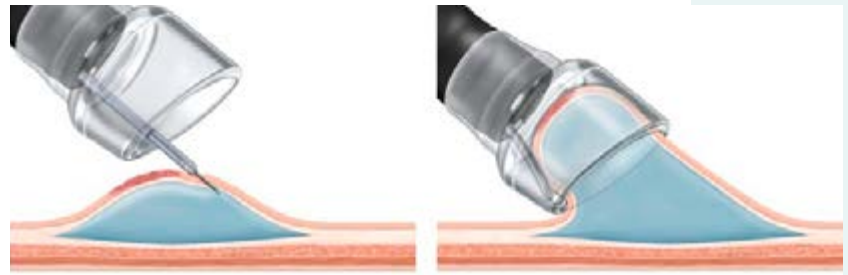
Ungünstigerweise werden Ösophaguskarzinome selten in Frühstadien und noch seltener deren Vorstufen diagnostiziert. Eine künftig subtilere Vorsorge, insbesondere die Verlaufsbeobachtung bei histologisch gesichertem Barrett-Ösophagus kann die Rate möglicherweise erhöhen. Im Gegensatz zu ablativen Verfahren (Radiofrequenzablation, Kryoablation, Argon-Plasma-Koagulation, photodynamische Therapie), die nur bei Barrett oder Low-grade-Dysplasien empfohlen werden können, erhält man durch die endoskopische Resektion (ER) – die als EMR (endoskopische Mukosa-Resektion beim Adenokarzinom) oder tiefergreifende ESD (endoskopische Submukosa-Resektion beim Plattenepithelkarzinom) durchgeführt wird – ein definiertes, histologisch untersuchbares Präparat. Dies ist ab der High-grade-Dysplasie zu fordern, da 50 Prozent der Patienten mit bioptisch gesicherter High-grade-Dysplasie nach ER im Präparat bereits ein invasives Karzinom aufweisen. Diese diagnostische Lücke wird somit mit einer ER interventionell geschlossen. Die ER kommt folglich in Frage für High-grade-Dysplasien bei Barrett, Carcinoma in situ (Cis) und bedingt bei T1a- und T1b-Tumoren (→ Tabelle 3) [8].

### Bei Plattenepithelkarzinomen ab T1a-m3 besteht die Indikation zur radikalen Ösophagektomie

Da aber auch eine ER nur ein Schleimhaut- und (partielles) Submukosa-Präparat liefert und keine regionären Lymphknoten wie die chirurgischen Verfahren sind strenge Maßstäbe an die Indikation – anhand einer risikobasierten Analyse – zu legen. Das Risiko für regionäre Lymphknotenmetastasen

**Tabelle 3** Kriterien für eine EMR (Adenokarzinom), ESD (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) [8].

Tiefeninfiltration	High-grade Dysplasie T1a: m1 (intraepitheliale Neoplasie), m2 (Infiltration der Lamina propria, Adeno- u. Plattenepithel-Ca.), m3 (Infiltration der Muscularis mucosa, nur Adenokarzinom) T1b: bis sm1, <500 µm (nur Adenokarzinom)
Angiolymphatische Invasion	kein L1, kein V1
Grading	nur G1, G2
Foci	unifokal
Resektionsstatus	R0
Makroskopie	keine Ulzerationen
Größenausdehnung	Durchmesser kleiner 20 mm



**Abbildung 6** Kappentechnik der EMR (Bildnachweis einfügen; Autor erfragt Genehmigung bei Olympus)

steigt mit dem Grad der Submukosainfiltration. Bei sm3 liegt zu 50 Prozent bereits eine lymphonoduläre Metastasierung vor. Plattenepithelkarzinome weisen in Frühstadien sogar ein noch höheres Risiko für Lymphknotenmetastasen auf als Adenokarzinome (45 versus 26% bei T1b). Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) umfasst die Resektion der Mukosa und oberen Submukosa und wird heute meist – nach Injektion von NaCl in die Submukosa („Lifting-Sign“) via Kappentechnik (Sog) per Schlinge abgetragen. Sehr erfahrene Endoskopiker tragen Frühkarzinome bereits bei der primären Endoskopie ab. Stellt sich die Entfernung dann als „im Gesunden“ heraus erübrigen sich – außer einer strukturierten Nachsorge – alle weiteren genannten Staging-Maßnahmen. Die Komplikationen der ER umfassen Blutung, Perforation und postinterventionelle Stenose/Striktur, insbesondere bei komplett zirkumferentieller Abtragung. Eine Protonenpumpeninhibition zur Förderung der Abheilung sowie eine strukturierte Nachsorge, anfänglich alle drei Monate, sind obligat. Ergibt die ER – ggf. auch nach einer Re-ER – eine nicht kurative Resektion, so ist die Ösophagektomie zu fordern.

Das perioperative Setting hat sich als entscheidend für den Erfolg der radikalen Ösophaguschirurgie erwiesen. Ganz im Fokus steht dabei die präoperative Verbesserung des Ernährungsstatus und des pulmonalen Status des Patienten. Ein Gewichtsverlust von über zehn Prozent in den sechs Monaten vor Diagnosestellung, ein BMI unter 19 kg/m<sup>2</sup>, ein Nutritional Risk Score unter 3 (ESPEN Guidelines) und ein Serumalbumin unter 30 g/l haben sich als starke prognostische Faktoren für einen komplikationsträchtigen Verlauf erwiesen (hohes „metabolisches Risiko“) [9]. Bei stark reduziertem Zustand der Patienten müssen so für die Dauer der Latenz bis zur Operation, die bei neoadjuvanter Therapie drei Monate und länger betragen kann, u.U. folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- ① Hochkalorische orale Ernährung („Astronautenkost“)
- ② Stent (welcher präoperativ wieder entfernt wird)
- ③ Implantation eines venösen Ports und parenterale Zusatzernährung
- ④ Operativ eingebrachter Jejunalkatheter
- ⑤ Atemtraining

Auf eine PEG-Installation sollte bei geplantem kurativem Ansatz mit Ösophagektomie und Rekonstruktion per Magenhochzug verzichtet werden (Gefährdung der Interponatdurchblutung)! Umgekehrt muss eine PEG (die ungünstigerweise installiert wurde) für den erfahrenen Ösophaguschirurgen keine Kontraindikation für die Verwendung des Magens als Interponat sein.

Die Erfahrung zeigt, dass sich die Dysphagie oftmals – beispielsweise unter neoadjuvanter Radiochemotherapie – schnell bessert und eine rasche Gewichtszunahme und Verbesserung des AZ und KZ eintritt. Das Betreiben von Sport hat sich auch aus psychischen Gründen als vorteilhaft erwiesen. Hinsichtlich des postoperativen Managements haben sich bewährt:

- ④ PDK-Analgesie,
- ④ zwei Tage postoperative intensivstationäre Überwachung zur Erkennung früher Komplikationen,
- ④ frühe Mobilisation (Beginn am Abend des OP-Tages),
- ④ konsequentes Atemtraining, einschließlich frühzeitiger aktiver Drainage von Pleuraergüssen,
- ④ frühestmöglicher enteraler Kostaufbau (binnen 24 Std postop.) zunächst via Jejunalsonde, subtiler oraler Kostaufbau ab dem dritten postoperativen Tag. |||

Teil 2 folgt im nächsten Heft.

Dr. med. Ulrich Klaus Fetzner  
Geschäftsführender Oberarzt  
Klinikum Bielefeld Mitte  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Teutoburger Straße 50  
33604 Bielefeld  
✉ ulrich-klaus.fetzner@klinikumbielefeld.de

Unabhängigkeitserklärung der Autoren: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen zu einer der Firmen, deren Namen oder Produkte in dem Artikel aufgeführt werden, oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Der Autor unterlag bei der Erstellung des Beitrages keinerlei Beeinflussung. Es lagen keine kommerziellen Aspekte bei der inhaltlichen Gestaltung zugrunde.

## Literatur

1. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W (1987) Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg* 58: 25–32
2. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD (2013) Oesophageal carcinoma. *Lancet* 381: 400–412
3. Lagergren J, Lagergren P (2013) Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 63: 232–248
4. Islami F, Kamangar F (2008) *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 1: 329–338
5. Kutup A, Link BC, Schurr G, et al (2007) Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy* 39: 715–719
6. Hölscher AH, Fetzner UK, Bludau M, Leers J (2011) Komplikationen und Komplikationsmanagement in der Ösophaguschirurgie. *Zentralbl Chir* 136: 213–223
7. Low DE (2013) Evolution in surgical management of esophageal cancer. *Dig Dis* 31: 21–29
8. Cao Y, Liao C, Tan A, et al (2009) Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 41: 751–757
9. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al (2003) ESPEN guidelines für nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 22: 415–421
10. Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366: 2074–2084
11. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Paulig C, et al (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus epirubicin, cisplatin and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 17: 1697–1708
12. Porschen R, Buck A, Fischbach W, et al (2015) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol* 53: 1288–1347
13. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al (2003) Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 238: 486–494
14. Wullstein C (2014) Möglichkeiten und Grenzen der minimalinvasiven Chirurgie bei Resektion des Ösophagus und des Magens. *Zentralbl Chir* 139: 37–42
15. Palanivelu C, Prakash A, Senthilkumar R, et al (2006) Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position – experience of 130 patients. *J Am Coll Surg* 203: 7–16
16. Van der Sluis PC, Ruurda JP, Verhage RJ, et al (2015) Oncologic longterm results of robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy with two-field lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 22 (Suppl 3): S1350–1356
17. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al (2002) Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 346: 1128–1137
18. Gutschow CA, Hölscher AH, Leers J, et al (2013) Health-related quality of life after Ivor Lewis esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg* 398: 231–237
19. Miao Y, Liu R, Pu Y, Yin L (2017) Trends in esophageal and esophagogastric junction cancer research from 2007 to 2016: a bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore)* 96: e6924
20. Fetzner UK, Hölscher AH (2013) A prospective randomized controlled trial of semi-mechanical versus hand-sewn or circular stapled esophagogastronomy for prevention of anastomotic stricture. *World J Surg* 37: 2246–2247
21. Hölscher AH (2001) Ösophaguskarzinom – operative Versorgung in Zentren. *Dtsch Arztebl* 98: A-1890–1894
22. Schmidt T, Mönig SP (2017) Therapeutisches Vorgehen beim oligometastasierten Magen- und Ösophaguskarzinom. *Chirurg* 88: 1024–1032

Die Antworten auf die aufgeführten Fragen können ausschließlich von Abonnenten der CHAZ und nur online über unsere Internetseite <http://cme.kaden-verlag.de> abgegeben werden. Der Einsendeschluss ist der ###.###.2018. Beachten Sie bitte, dass per Fax, Brief oder E-Mail eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.



## Fragen zum Artikel

# Aktuelle Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms

### 1\_ Zur Pathologie des Ösophaguskarzinomes ist zutreffend:

- I. Als Ösophaguskarzinom werden alle malignen mesenchymalen Tumore bezeichnet.
- II. Das Plattenepithelkarzinom entwickelt sich eher im distalen Drittel des Ösophagus.
- III. Das Plattenepithelkarzinom entwickelt sich meist aus einer Barrett-Läsion.
- IV. Sowohl beim Adeno- als auch beim Plattenepithelkarzinom besteht eine ätiologisch ungeklärte Präferenz des männlichen Geschlechtes.
- V. Die Mehrzahl der Tumore entwickelt sich im oralen Drittel der Speiseröhre.

### 2\_ Folgende Aussage zum Ösophaguskarzinom ist falsch:

- I. Weltweit ist das Ösophaguskarzinom relativ häufig.
- II. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt bei etwa 60 bis 70 Jahren.
- III. In Europa ist das Adenokarzinom des Ösophagus mittlerweile mit einer Inzidenz von > 500/100 000 Einwohner und Jahr einer der häufigsten Tumore.
- IV. Das Plattenepithelkarzinom ist weltweit der häufigste histologische Subtyp des Ösophaguskarzinoms.
- V. Weltweit existieren hohe regionale Unterschiede in der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms.

### 3\_ Zum klinischen Bild des Ösophaguskarzinoms ist nicht zutreffend:

- I. Schnelle AZ-, EZ-, und KZ-Verschlechterung sind Merkmale des Ösophaguskarzinoms.
- II. Nicht selten kommt es zur Ausbildung einer Soor-Ösophagitis.
- III. Dysphagie und Gewichtsverlust sind Leitsymptome des Ösophaguskarzinoms.
- IV. Bronchopulmonale Infekte sind durch Aspiration oder ösophago-bronchiale Fistelung möglich.
- V. Bereits beim Frühkarzinom kommt es zur Dysphagie.

### 4\_ Zum Staging des Ösophaguskarzinoms trifft nicht zu:

- I. ÖGD mit Biopsie, EUS und die CT stellen die drei wichtigsten Pfeiler des Primärstaging dar.
- II. CEA, CA-19-9, SCC spielen unter Umständen in der Nachsorge eine Rolle.
- III. Eine große Anzahl von Patienten wird selbst heutzutage in Europa keinem adäquaten Staging unterzogen und daher auch nicht den korrekten Therapiepfaden zugewiesen.
- IV. Eine externe ÖGD mit Biopsie darf bei Zuweisung zu einem Zentrum nicht wiederholt werden (Gefahr der Tumorzellverschleppung).
- V. Entscheidend ist die Vorstellung in einem interdisziplinären Tumorboard mit einem in der Ösophaguschirurgie versierten Chirurgen, einem Strahlentherapeuten, Onkologen und Radiologen.

### 5\_ Zum Primärstaging des Ösophaguskarzinoms trifft nicht zu

- I. Bei allen Adenokarzinomen ist eine Bronchoskopie und eine HNO-fachärztliche Untersuchung obligat.
- II. Biopsien anlässlich der ÖGD sollten immer auch molekulargenetisch untersucht werden.
- III. Schwächen des EUS ist die Lymphknotenbeurteilung und die Unterscheidung zwischen T2 und T3.
- IV. 18F-FDG-PET CT ist kein Standardverfahren.
- V. Mit einer diagnostischen Laparoskopie können eine Peritonealkarzinose oder die Genese/Dignität einer unklaren Leberraumforderung evaluiert werden.

### 6\_ Zur Klärung der funktionellen Operabilität trifft nicht zu:

- I. Wenn einfache Untersuchungen wie EKG, Labor und Spirometrie Auffälligkeiten ergeben, werden u.U. weitergehende Spezialuntersuchungen erforderlich.
- II. Die Verwendung von Score-Systemen zur Evaluation der Risikokonstellation hat sich bewährt.
- III. Insbesondere ist die Evaluation von pulmonalen, kardialen, renalen und hepatischen Risikofaktoren wichtig.
- IV. Beim Plattenepithelkarzinom liegen nicht selten Begleiterkrankungen wie COPD und Leberzirrhose vor.
- V. Ein Lebensalter jenseits der 80 Jahre gilt als Kontraindikation für einen Zweihöhleneingriff.

### 7\_ Zur multimodalen Behandlung des Ösophaguskarzinomes ist zutreffend:

- I. Bei cT2-Adeno- und Plattenepithelkarzinomen kann eine neoadjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie erwogen werden.
- II. Beim zervikalen Ösophaguskarzinom wird heute zunehmend die Indikation zur primären Operation gestellt.
- III. Beim thorakalen Plattenepithelkarzinom spielt die Radiochemotherapie keine Rolle.
- IV. T1-sm3-Karzinome können endoskopisch-interventionell sicher abgetragen werden.
- V. Eine stattgehabte definitive Radiochemotherapie schließt eine Operation aus.

### 8\_ Zum Frühkarzinom des Ösophagus ist nicht zutreffend:

- I. Die strenge Verlaufsbeobachtung beim Barrett-Ösophagus kann die Früherkennungsrate verbessern.
- II. Bei Malignitätsnachweis verbieten sich ablativ Verfahren.
- III. T1b-Plattenepithelkarzinome können noch endoskopisch lokal reseziert werden.
- IV. Frühkarzinome unter zwei Zentimeter Durchmesser können unter Umständen lokal abgetragen werden.
- V. Die sogenannte „Kappentechnik“ bei der EMR ist ein verbreitetes Verfahren.

### 9\_ Hinsichtlich der Kriterien für eine endoskopisch interventionelle EMR bzw. ESD trifft zu:

- I. Plattenepithelkarzinome bis T1b sm1 und < 500µm qualifizieren sich für ein lokal resezierendes Verfahren.
- II. Nur Tumore kleiner 30 Millimeter Durchmesser qualifizieren sich für ein lokal resezierendes Verfahren.
- III. Plattenepithelkarzinome bis T1a m3 qualifizieren sich für ein lokal resezierendes Verfahren.
- IV. Adenokarzinome bis T1b sm3 qualifizieren sich für ein lokal resezierendes Verfahren.
- V. Nur Tumore G1 und G2 qualifizieren sich für eine endoskopisch interventionelle Abtragung.

### 10\_ Hinsichtlich des perioperativen Settings beim Ösophaguskarzinom ist nicht richtig:

- I. Die Verbesserung des pulmonalen Status und des Ernährungsstatus steht präoperativ im Vordergrund.
- II. Die standardmäßige Anwendung der PDK-Analgesie hat die Rate an postoperativen pulmonalen Komplikationen weiter gesenkt.
- III. Die PEG-Anlage präoperativ eignet sich gut zur Anhebung des nutritiven Status.
- IV. Frühe postoperative Mobilisation und kontinuierliches Atemtraining sind von großer Bedeutung.
- V. Der frühestmögliche enterale Kostaufbau nach Ösophagektomie – ab dem dritten postoperativen Tag – hat sich bewährt.