



Radio- und Chemotherapie beim Ösophaguskarzinom

# Neoadjuvante Radio-Chemotherapie als Standard

Beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (>T2, nodal positiv) gilt heute der multimodale Therapieansatz mit kombinierter neo-adjuvanter Radio-Chemotherapie und nachfolgender chirurgischer Resektion als Standard. Die alleinige Chirurgie ist einzig im Frühstadium angezeigt.

**O**bwohl mehr als 80% der Ösophaguskarzinome bei Diagnosestellung lokal begrenzt sind, erleiden viele Patienten entweder ein lokoregionäres Rezidiv oder entwickeln Fernmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensraten sind nach alleiniger Chirurgie mit nur 20–25% trotz verringerter perioperativer Mortalität unbefriedigend, noch schlechter schneidet die alleinige Radiotherapie ab mit Langzeit-Überlebensraten von unter 10%. Um diese Resultate zu verbessern, wurde eine Vielzahl von neo-adjuvanten, perioperativen und adjuvanten Therapien getestet.

## Multimodale Therapiekonzepte

Der Einsatz der *alleinigen neo-adjuvanten* (=präoperativen) oder *adjuvanten* (=postoperativen) Radiotherapie erbrachte in randomisierten Studien keine Verbesserung der Resultate. Ebenso wenig konnte mit einer *alleinigen adjuvanten Chemotherapie* das Überleben verbessert werden. Der *neo-adjuvante Einsatz der Chemotherapie* wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. Metaanalysen zeigten einen nur marginalen Effekt auf das Gesamtüberleben. Hingegen konnte mittels eines *intensivierten perioperativen Chemotherapie-Regimes* (Etoposid, Cisplatin, 5-Fluorouracil) eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens sowohl bei Magenkarzinomen, als auch bei Adenokarzinomen des unteren Ösophagus erzielt werden.

## Kombinierte neo-adjuvante Therapie

Aufgrund der enttäuschenden Resultate der je einzeln getesteten Therapiemodalitäten lag es nahe, auch die Kombination von Radio- und Chemotherapie zu überprüfen. In der Tat wurde in einer bereits 1996 publizierten randomisierten Studie von Walsh (N Engl J Med 1996) eine erhebliche Verbesserung der Überlebensrate berichtet. Nachfolgende Studien hingegen zeigten zwar mehrheitlich in dieselbe Richtung, aber ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Erst *Metaanalysen* konnten durch Pooling der Daten eine genü-

gend solide Evidenz erarbeiten, so dass heute die *kombinierte neo-adjuvante Radio-Chemotherapie* gefolgt von der *chirurgischen Resektion* als *Standard* akzeptiert wurde. Als Alternative hierzu kann bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen des unteren Ösophagus die oben erwähnte intensivierte perioperative Chemotherapie eingesetzt werden.

## Ist die Operation noch notwendig?

Bereits früh stellte sich die Frage, ob auf eine Ösophagus-Resektion mit all den damit verbundenen Belastungen verzichtet werden kann, wenn Patienten einer kombinierten Radio-Chemotherapie zugeführt wurden. Eine kürzlich zu diesem Thema publizierte Studie zeigte zwar tatsächlich, dass das Überleben durch die zusätzliche Chirurgie nicht verbessert wird, dass aber die *lokale Kontrolle* und damit die funktionelle Integrität der Patienten nach Resektion signifikant besser war.

## Hoffnungsvolle Zukunftsperspektiven

Die Aufarbeitung der Resektionspräparate nach neo-adjuvanter Radio-Chemotherapie hat gezeigt, dass in 10–30% der Fälle eine vollständige pathologische Remission durch die Vorbehandlung erzielt werden kann. Der Tumor konnte in den Resektionspräparaten nicht mehr nachgewiesen werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war in diesen Fällen deutlich erhöht. Diese Resultate zeigen den Weg in die Zukunft: Durch eine Erhöhung der Rate an pathologisch kompletter Remission durch Vorbehandlungen soll die Prognose weiter verbessert werden. Dies wird durch eine Vielzahl von Strategien versucht: Einerseits kommen neue Chemotherapeutika oder Antikörper-Therapien zum Einsatz, andererseits sollen verschiedene Kombinationen und Dosis-Intensivierungen dieser Substanzen getestet werden. Technologische Fortschritte im Bereich der Radiotherapie, welche mit besserer Schonung von Risikoorganen und Möglichkeiten der Dosissteigerung einhergehen, werden das ihre dazu beitragen, den Lebenshorizont von Patienten mit Ösophaguskarzinomen zu erweitern.