

Ösophaguskarzinome

VNR: 2760602020162220005

Dr. med. Jens Wetzka, Prof. Dr. med. Andrea May

Das Ösophaguskarzinom liegt mit 456.000 Neuerkrankungen im Jahr auf Platz acht aller Krebserkrankungen weltweit. Das weltweite Verbreitungsmuster ist jedoch sehr heterogen. So liegt die Inzidenz in industrialisierten Ländern wie z. B. in Europa bei 5,8/100.000 (Männer) und 1,2/100.000 (Frauen), während die Inzidenz in weniger industrialisierten Ländern bei 10,1/100.000 für Männer und 4,1/100.000 für Frauen liegt [9]. Auf die Plattenepithelkarzinome (PLK)*, meist im mittleren Ösophagus lokalisiert, entfallen 50–60 %, wobei der Anteil an Adenokarzinomen (AC)*, welche fast ausschließlich im distalen Ösophagus lokalisiert sind, stetig wächst. Beide Entitäten entwickeln sich histologisch über eine niedriggradige intraepitheliale Neoplasie (LGIN) zu einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (HGIN) und schließlich zu einem Karzinom. Dabei bildet sich das Adenokarzinom* aus einer präkanzerösen Vorstufe, dem sogenannten Barretttephel. Als Risikofaktoren für PLK wurden vor allem Alkohol und Nikotinabusus identifiziert. Für AC sind die wichtigsten Risikofaktoren der gastroösophageale Reflux, männliches Geschlecht, Nikotin, Adipositas und genetische Faktoren [26].

Primärdiagnostik und Staging

Endoskopie

Die frühzeitige Diagnose von Ösophaguskarzinomen ist von prognostisch entscheidender Bedeutung, da die sogenannten Frühkarzinome zumeist endoskopisch-kurativ behandelt werden können. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von PLK oder AC im UICC-Stadium 0 liegt bei > 95 % und im Stadium I immer noch bei 50–80 %. Bei weiter fortgeschrittenen Karzinomen sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate drastisch ab (Tab. 1). Deshalb sollten alle Patienten mit Warnsymptomen wie z. B. Sodbrennen, Dysphagie, Gewichtsverlust, Inappetenz oder gastrointestinalen Blutungen einer zeitnahen En-

doskopie zugeführt werden [25]. Durch die Entwicklung hochauflösender Endoskope (high-definition-Auflösung, Vergrößerungsendoskopie und Chromoendoskopie) konnte die Detektionsrate früher Neoplasien im Ösophagus deutlich gesteigert werden. Die Erfahrung und die Untersuchungszeit bleiben jedoch weiterhin der wichtigste Faktor, um maligne Läsionen zu erkennen [11]. Zusätzlich sollten Biopsien aus allen suspekten Läsionen entnommen und getrennt asserviert werden; beim Barrettösophagus (Bild 1) zudem 4-Quadrantenbiopsien alle 1–2 cm (Seattle Protokoll). Eine Mindestanzahl an Biopsien aus der Läsion ist jedoch nicht definiert. In der histopathologischen Aufarbeitung müssen die Art der neoplastischen Veränderung (low-grade Intraepitheliale Neoplasie, high-grade Intraepitheliale Neoplasie/Karzinom), der histologische Typ (PLK oder AC) und das Grading (G1–3) erfasst sein [24].

Chromoendoskopie

Die Chromoendoskopie eignet sich vor allem zur Detektion früher Neoplasien. Die aktuellen Videoendoskope besitzen alle Filterverfahren für die sogenannte virtuelle Chromoendoskopie (Bild 3), die auf Knopfdruck zugeschaltet werden können. Die Chromoendoskopie beruht auf der Ände-



Bild 1: Barrett nativ



Bild 2: Barrett Essig

rung des Farbspektrums in Richtung grün und blau, was die Tiefenpenetration des Lichtes vermindert. So können Oberflächen oder Kapillargefäße besser dargestellt und Neovaskularisationen als diagnostisches Kriterium bei frühen Neoplasien einfacher und früher entdeckt werden [39]. Zusätzlich kommt die klassische Farbespray-Chromoendoskopie zum Einsatz. Hier wird zur Detektion von Plattenepithel-
frühkarzinomen die Ösophagusschleimhaut mit Lugol'scher Lösung 1 % (Jodalkali) mittels Sprühkatheter angefärbt (Bild 5). Die Jodhaltige Lösung färbt das Epithel mit einer gelb-braunen Farbe, wobei das glykogenarme neoplastische Gewebe nicht angefärbt wird. Bei der Barrettschleimhaut wird 1,5–2,5 %-ige Essigsäure eingesetzt (Bild 2). Dabei kommt es zu einer weißli-

Tab. 1: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs [41]

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium o	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

chen Verfärbung des Barrettepithels durch eine temporäre Veränderung der Oberflächenproteine. Es entsteht eine weißliche homogene Gyrierung. Bei der Untersuchung wird vor allem auf rasche Entfärbungen und Rötungen geachtet.

Durch die Anwendung von Chromoendoskopie kann die diagnostische Ausbeute im Vergleich zur Weißlichtendoskopie um bis zu 34 % erhöht werden [5, 35].

Endomikroskopie

Neue endoskopische Verfahren wie die Endomikroskopie oder die Endozytoskopie, welche über eine sehr hohe Auflösung verfügen, vergleichbar mit der konventionel-

len Histologie, haben ihren Wert unter wissenschaftlichen Aspekten. Aufgrund der fehlenden Eignung als Screeningverfahren, der Kosten und limitierten Datenlage, haben sich diese Verfahren in der täglichen Routine nicht etablieren können.

Endosonographie

Da die Prognose des Ösophaguskarzinoms mit der Infiltrationstiefe (T-Stadium) und dem Grad der lymphatischen Ausbreitung (N-Stadium) korreliert, ist das prätherapeutische Staging extrem wichtig. Die Endosonographie (EUS) liefert aufgrund der hohen Ortsauflösung die beste Treffsicherheit. Für das T-Stadium

liegt die Sensitivität bei 91–92 % und die Spezifität bei 94–99 % . Allerdings muss den Untersuchern bewusst sein, dass die T-Kategorie häufiger über- als unterschätzt wird. Insbesondere bei T2-Karzinomen liegt das Overstaging aufgrund peritumoraler Prozesse bei bis zu 12,5 % . Für das lokale N-Staging liegt die Sensitivität und Spezifität der EUS bei 85 % . Diese kann jedoch mittels EUS-gesteuerter Feinnadelpunktion auf bis zu 97 % bzw. 96 % erhöht werden [34].

Neue Techniken wie Kontrastmittel-EUS oder Elastographie ergänzen die diagnostischen Möglichkeiten, um potenziell maligne Lymphknoten besser zu identifizieren. Bei bereits stenosierenden Prozessen kann auf eine EUS verzichtet werden, da nicht passierbare Tumore fast immer fortgeschritten ($\geq T3$) sind. Beim Staging bezüglich der Frühkarzinome liegt der Wert der EUS in der Beurteilung der Lymphknoten. Hinsichtlich des T-Stadiums ist das geschulte Auge der Endoskopiker entscheidend [22]. Beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ist die Beurteilung beim Vorliegen einer axialen Hiatushernie deutlich erschwert.

Abdomensonographie

Eine Abdomensonographie ist risikofrei, nicht invasiv und breit verfügbar. Daher sollte sie immer im Rahmen des Stagings zur Beurteilung von Fern-, insbesondere Lebermetastasen, eingesetzt werden. Durch den zusätzlichen Einsatz von Kontrastmittel kann sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität deutlich gesteigert werden [7], so dass die Abgrenzung von Metastasen gegenüber primären Lebertu-



Bild 3: Barrett virtuelle Chromoendoskopie



Bild 4: Barrettfrühkarzinom T1a (m4)

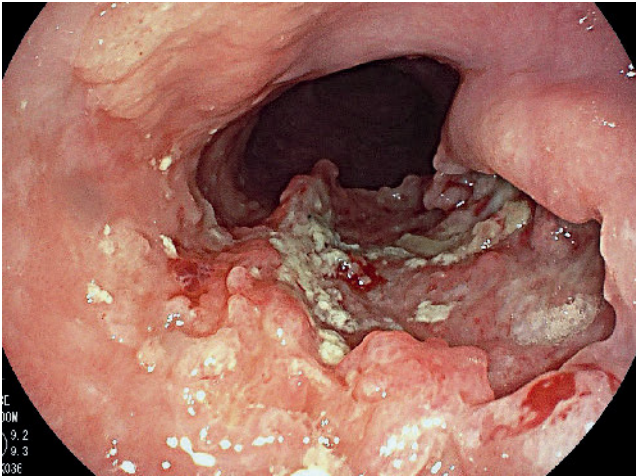


Bild 5: Plattenepithelkarzinom nativ

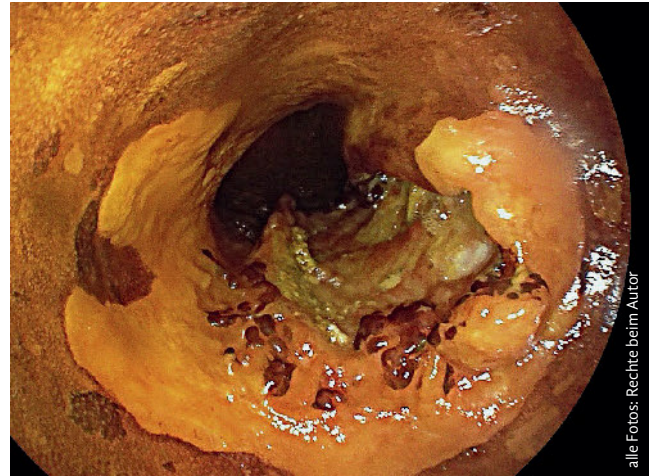


Bild 6: Plattenepithelkarzinom mit Lugol

moren mit einer im Vergleich zur Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) identischen Genauigkeit von mehr als 90 % möglich ist. Zusätzlich sollten bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen mittels Halssonographie (ggf. CT Hals) die cervikalen Lymphknoten beurteilt werden.

Radiologische Bildgebung

Eine Schnittbildgebung des Thorax ist zum Staging und somit zur weiteren Therapieplanung insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen obligat [3]. Die diagnostische Qualität kann durch die orale Gabe von negativem Kontrastmittel (idealerweise Wasser) in Kombination mit intravenösem Kontrastmittel noch erhöht werden. Da pelvine Metastasen eine Rarität darstellen, kann auf eine Bildgebung in diesem Bereich verzichtet werden. Die Minimalanforderungen für die CT-Scanner liegen bei mindestens 16 Zeilen. Das MRT kann ebenfalls eingesetzt werden. Es liefert hinsichtlich des TNM-Stadiums vergleichbare Ergebnisse, allerdings ist es für pulmonale Läsionen weniger gut geeignet [16]. Eine Positronenemissionstomographie kann in Ausnahmefällen im Rahmen des Stagings erwogen werden, kommt jedoch nicht routinemäßig zum Einsatz. Auf eine Röntgen-Thorax oder Breischluckuntersuchung sollte aufgrund der deutlichen Überlegenheit der anderen diagnostischen Möglichkeiten verzichtet werden.

Additive Verfahren

Bei fortgeschrittenen Tumoren kommen unter bestimmten Voraussetzungen auch

eine Bronchoskopie oder eine diagnostische Laparoskopie zum Einsatz. Eine Bronchoskopie ist bei Tumoren des proximalen und v. a. mittleren Ösophagus empfehlenswert, um eine Infiltration in das Tracheobronchialsystem auszuschließen oder nachzuweisen. Bei der diagnostischen Laparoskopie kann gelegentlich bei tiefsitzenden Tumoren die Irresektabilität festgestellt werden. Zudem bietet sie die Möglichkeit bei Risikopatienten (z. B. Nachweis von Aszitespfützen in der EUS), eine Peritonealkarzinose zu detektieren. Zur Primärdiagnose und Verlaufskontrolle des Ösophaguskarzinoms haben Tumormarker keinen diagnostischen Zugewinn. Eine Auflistung der Stagingmaßnahmen mit entsprechendem Empfehlungsgrad siehe Tab. 2.

Kurative Therapie

Endoskopische Therapie

Die endoskopische Therapie ist für frühe Karzinome, die sich auf die Mukosa beschränken, bereits etabliert. Hierbei kommen als resezierende Verfahren die endoskopische Resektion (ER) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD) zum Einsatz. In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass die ER sicher und effektiv ist und im Vergleich zur Ösophagusresektion bei gleicher Heilungsrate eine wesentlich geringere Mortalität und Morbidität aufweist [8, 21]. Die histologische bzw. mikroskopische Unterteilung der Mukosa erfolgt für Adenokarzinome* in Deutschland in vier Schichten (m1-m4) (und in anderen Ländern teils nur in drei

Schichten (m1-m3); wogegen die Unterteilung der Plattenepithelkarzinome* generell in drei Schichten erfolgt (m1-m3). Die Submukosa wird für beide Entitäten analog in drei Schichten (sm1-sm3) eingeteilt.

Durch die endoskopische Therapie konnte bei mukosalen Barrettkarzinomen in einer aktuellen Studie eine Langzeitremission in fast 94 % der Fälle erzielt werden. Die tumorassoziierte Mortalität lag dabei gerade einmal bei 0,2 % [29]. Grundsätzlich sollten alle mukosalen AC ohne Risikofaktoren, sogenannte low-risk (LR)-Karzinome (pT1m, G1/2, keine Lymphgefäßinvasion, keine Blutgefäßinvasion und eine R0-Resektion nach basal) einer kurativen endoskopischen Therapie zugeführt werden. Für AC mit submukosaler Invasion steigt das Lymphknotenmetastasierungsrisiko in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe stetig an [17]. Bei Patienten mit nur geringer Submukosainfiltration (sm1) und LR-Kriterien ist die ER mit strikter Nachsorge die Alternative zur Operation bzw. zeigt sich dieser überlegen, weil die Lymphknotenmetastasierungsrate unter der Letalität der Ösophagusresektion liegt [18]. Das gilt in der Regel nur für „High-volume“-Zentren [17, 28]. Für Plattenepithelkarzinome* liegt das Risiko einer Lymphknotenbeteiligung allerdings höher. So steigt das Lymphknotenrisiko ab einer tiefen mukosalen Infiltration (m3) bereits signifikant an [10, 33]. Eine Überlegenheit der ESD bezüglich Rezidiven aufgrund ihrer en-bloc-Resektionsmöglichkeit bei Läsionen > 15mm gegenüber der piece-meal-Resektion konnte

für AC bisher nicht gezeigt werden [38]. Zwar ist die höhere en-bloc-Resektionsrate der entscheidende Vorteil, schlägt aber mit einer höheren Komplikationsrate, deutlich höherem Zeitaufwand, höheren Kosten und Intubationspflichtigkeit zu Buche. Aufgrund des oft multifokalen landkartenartigen Wachstums mit Mischung aus LGIN, HGIN und Karzinom ist eine laterale R0-Resektion deutlich schwerer zu erreichen als z. B. beim Plattenepithelkarzinom. So konnte für die ESD von mukosalen Plattenepithelkarzinomen* (m1-m2) > 15mm bei R0-en-bloc-Resektion eine höhere kurative Resektionsrate bei gleichzeitig niedrigerer Rezidivrate gezeigt werden [4, 14]. Bei der Wahl der Resektionstechnik bestimmen Aetas und Komorbiditäten, welche Resektionstechnik der Patientin bzw. dem Patienten sinnvoll zugeordnet werden kann. Wegen des Gesamtaufwandes eignet sich die ESD nicht als diagnostische Maßnahme bei makroskopisch für eine kurative endoskopische Therapie grenzwertigen Befunden.

Bei mukosalen Karzinomen und Nachweis von Karzinomresten im lateralen Resektionsrand kann die endoskopische Therapie weiter fortgeführt werden. Erst eine R1-Resektion nach basal oder die fehlende Resektionsmöglichkeit nach Narbenbildung kann zu einem alternativen Therapiekonzept führen.

Nach Resektion aller neoplastischen Areale im Barrettösophagus ist eine Ablationstherapie (Argon-Plasma-Koagulation (APC),

Hybrid-APC- oder Radiofrequenzablation) der nicht neoplastischen Barrettsschleimhaut zwingend erforderlich, da hiermit die Rate an metachronen Läsionen und Rezidiven um bis zu 34 % bzw. auf etwa 1 % gesenkt werden kann [19, 20, 32]. Neuere Verfahren wie die Kryoablation befinden sich derzeit noch in der Evaluationsphase.

Primär chirurgische Therapie

Die chirurgische Ösophagusresektion war lange Jahre der Goldstandard in der Therapie bei potenziell resektablen Ösophaguskarzinomen im mittleren bis distalen Drittel. Mittlerweile ist das Feld der primären (also ohne Vortherapie) Ösophagusresektion auf Tumore mit tiefer Submukosainfiltration, T2-Karzinome und endoskopisch nicht resektable Tumore (z. B. multiple Vortherapien, schlechte Abheilung etc.) eingegrenzt. In der Regel wird, um eine R0-Resektion anzustreben, ein Sicherheitsabstand nach proximal und distal von 2–4 cm eingehalten. Zur Festlegung der Wahl des OP-Verfahrens dient die AEG-Klassifikation [36]. Das Standardverfahren für Tumore des mittleren und distalen Ösophagusdrittels sowie des gastroösophagealen Überganges ist die Ivor-Lewis-Resektion mit Zweifeld-Lymphadenektomie [12, 13]. Prinzipiell gelten Tumore, auch wenn die en-bloc-Resektion auf das Perikard oder einen infiltrierten Lungenlappen ausgedehnt werden muss, noch als resektabel. Ein alternatives Resektionsverfahren kann eine transhiatale

Ösophagusresektion mit hoher cervicaler Anastomose sein. Dabei sind jedoch zwei Nachteile zu beachten. Zum einen ist die Rate an Anastomoseninsuffizienzen höher. Zum anderen ist die Lymphadenektomie weit weniger radikal. Zwar wird für eine pN0-Klassifikation lediglich die histologische Untersuchung von sieben Lymphknoten gefordert. Es zeigte sich in Studien jedoch, dass eine geringere Anzahl an Lymphknoten mit einem signifikant schlechteren Überlebensvorteil vergesellschaftet ist [23, 31]. Standard für die Lymphadenektomie ist die thorakale und die abdominelle Ausräumung. Dabei werden in der Regel zwischen 20–33 Lymphknoten entfernt. Bei cervicalen Karzinomen sollte das dritte (cervicale) Kompartiment ebenfalls reseziert werden. Allerdings ist bei sehr hochsitzenden Ösophaguskarzinomen aufgrund der hohen Rate an Anastomoseninsuffizienzen, Ein-schluckstörungen und Aspirationen auch eine definitive Radio-Chemotherapie zu erwägen. Als Rekonstruktionsverfahren der Wahl ist der Magenhochzug anzusehen. Eine Koloninterposition oder ein Jejunuminterponat kommen meist nur bei Voroperationen am Magen in Betracht. Bezüglich der Resektionstechnik, ob total minimal invasiv, offener Ösophagusresektion oder Hybrid-Technik (Kombination aus beiden) gibt es keine eindeutige Richtlinie. Die Hybrid-Technik mit laparoskopischer Gastrolyse in Kombination mit offener transthorakaler Ösophagusresektion hat sich jedoch aufgrund der geringeren Rate an pulmonalen Komplikationen, kürzerem Intensiv- und Krankenhausaufenthalt derzeit als Standardoperationstechnik etabliert [28, 42].

Multimodale Therapiekonzepte

Die Prognose für lokal fortgeschrittene oder Lymphknoten-positive Ösophaguskarzinome ist schlecht. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen im Stadium IIa bei 30–40 % (Bild 4), im Stadium IIb bei 10–30 % und im Stadium III bei 10–15 %. Durch eine alleinige operative Therapie lassen sich die Überlebensraten nur geringfügig steigern. Bezogen auf den Endpunkt „Überleben“ weisen mehrere Studien einen signifikanten Vorteil einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Operation auf. Zudem

Tab. 2: Apparative Diagnostik zum Staging des Ösophaguskarzinoms [24]

Methoden	Empfehlungsgrad
Abdomensonographie (ggf. mit Kontrastmittel)	Soll
Halssonographie	Kann
Endosonographie	Soll
CT Thorax/Abdomen	Soll
CT Hals	Soll
Positronenemissionstomographie	kann (keine Routine)
Laparoskopie	kann (fortgeschrittene Stadien)
Bronchoskopie	T3/4 (proximaler/mittlerer Ösophagus)
Breischluck	nicht geeignet
Tumormarker	nicht geeignet

werden größere R0-Resektionsraten und geringere Lokalrezidivraten berichtet. Ein verbessertes Gesamtüberleben durch die neoadjuvante Therapie im Vergleich mit alleiniger Operation zeigte sich in einer Metaanalyse mit einer Hazard Ratio von 0,80 (95 % Konfidenzintervall: 0,68–0,93; $p=0,004$) [37]. In der CROSS-Studie konnten diese Ergebnisse für AC, aber auch für PLK bestätigt werden (van Hagen 2012 #31). Adjuvante Therapien nach primärer Operation zeigen jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,87, 95 % CI 0,67–1,14) [27]. In Deutschland werden für PLK zwei Therapieregime favorisiert. Simultan zu einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit 5x1,8 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 41,4–45 Gy werden entweder Cisplatin (75 mg/m² an Tag 1+29) und 5 FU (1000 mg/m² Tage 1–4 und 29–32) oder Carboplatin (AUC 2 Tage 1, 8, 15, 22, 29) und Paclitaxel (50 mg/m² Tage 1, 8, 15, 22, 29) appliziert. Für eine alleinige Chemotherapie gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen AC und PLK. Während für das PLK ein Effekt nicht nachweisbar ist, ist der positive Effekt für das AC unbestritten [37]. Da unter anderem in der Magic-Studie ein Effekt sowohl neo- als auch adjuvant gezeigt werden konnte, sollte beim AC die Chemotherapie präoperativ begonnen werden und, wenn möglich, postoperativ fortgeführt werden [6].

So können AC sowohl mit neoadjuvanter Radio-Chemotherapie als auch mit perioperativer Chemotherapie alleine therapiert werden. In Deutschland hat in Anlehnung an die Therapie von Magenkarzinomen das FLOT-Schema (Docetaxel 50 mg/m², 5 FU 2600 mg/m², Leucovorin 200mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Wiederholung alle zwei Wochen, vier Zyklen präoperativ und vier Zyklen postoperativ) eine weite Verbreitung gefunden. Ein Vergleich zwischen FLOT- und CROSS-Protokoll für AC wird aktuell im Rahmen der ESOPEC-Studie durchgeführt. Falls der Tumor nicht resektabel ist oder Patienten funktionell nicht operabel sind, besteht durchaus die Möglichkeit, in den Stadien II-III eine definitive Radio-Chemotherapie durchzuführen, wobei Fünf-Jahres-Überlebensraten von bis zu 35 % erzielt werden konnten [15]. Beim PLK des cervicalen Ösophagus wird aufgrund der schwierige-

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu dem Artikel „Ösophaguskarzinome“ von Dr. med. Jens Wetzka und Prof. Dr. med. Andrea May finden Sie im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich online über das Mitglieder-Portal vom 25. Mai 2020 bis 24. Mai 2021 möglich.

Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

Dieser Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Angaben der Autoren sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte.

ren Anastomosensituation und der damit verbundenen gehäuften dysphagischen Beschwerden eine definitive Radio-Chemotherapie sogar empfohlen.

Palliative Therapie

Radio-Chemotherapie

Eine palliative Chemotherapie kann Patienten im Stadium IV oder nicht kurativ behandelbaren Ösophaguskarzinomen angeboten werden. Dies gilt für beide Entitäten, allerdings ist ein Überlebensvorteil für Patienten mit PLK nicht belegt. Wichtig ist es, möglichst frühzeitig einen HER2-Status bei Patienten mit AC zu bestimmen. Patienten mit einem negativen Status sollten eine Platin- und Fluoropyrimidin basierte Kombinationstherapie erhalten [40]. Der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab wird beim AC mit Überexpression des HER2-Status additiv zur palliativen Chemotherapie empfohlen [1]. Mit Ramucirumab steht zusätzlich ein weiterer Antikörper zur Verfügung, bei welchem sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens abzeichnet. Von strahlentherapeutischer Seite kann in ausgewählten Fällen eine intraluminale Brachytherapie durchaus eine Therapieoption sein.

Endoskopie

Ein limitierender Faktor bei fortgeschrittenen Karzinomen des Ösophagus ist die Dysphagie bedingt durch das teilweise stenosierende Wachstum. Daher liegt das Ziel der Therapie im Erhalt der Passage durch den Ösophagus. Dafür stehen verschiedene endoskopische Techniken zur Verfügung. Einerseits können Bougierungen

oder bei exophytischem Wachstum thermische Verfahren zur Tumorverkleinerung eingesetzt werden. Zusätzlich können auch selbstexpandierende Metallstents (SEMS) eingesetzt werden [2]. Bei vollgecoverten SEMS ist die Gefahr der Stentmigration nach distal relativ hoch, wogegen ungecoverte Stents zwar ein geringeres Risiko der Stentmigration zeigen, jedoch der Tumor relativ schnell durch die Maschen wachsen kann und es erneut zu dysphagischen Beschwerden kommt. Hier bieten teilgecoverte SEMS die wohl beste Alternative. Neuere Daten belegen allerdings auch den Einsatz der vollgecoverten Stents in dieser Situation [30]. Bei der Nutzung von SEMS sollte jedoch auch beachtet werden, dass es, falls der gastroösophageale Übergang überbrückt wird, zu einem deutlichen Volumenreflux kommen kann, der die Lebensqualität der Patienten einschränkt.

Dr. med. Jens Wetzka

Leitender Oberarzt

E-Mail: j.wetzka@asklepios.com

Prof. Dr. med. Andrea May

Chefärztin

Beide sind Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie der Klinik für Gastroenterologie, Hämatologie/Onkologie und Pneumologie an der Asklepios Paulinen Klinik Wiesbaden.

* Zwei Diagramme zu Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus sowie die Literatur finden Sie auf www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

Multiple Choice-Fragen:

Ösophaguskarzinome

VNR: 2760602020162220005

(nur eine Antwort ist richtig)

1. Welche Antwort zur Diagnostik bei Ösophaguskarzinomen ist richtig?

- 1) Adenokarzinome sind zumeist im distalen Ösophagus und Plattenepithelkarzinome meist im proximalen und mittleren Ösophagus lokalisiert.
- 2) Eine Präkanzerose bei Plattenepithelkarzinomen ist das Barrettepithel.
- 3) Frauen sind häufiger als Männer von Ösophaguskarzinomen betroffen.
- 4) Bezüglich der Inzidenz von Ösophaguskarzinomen gibt es keinen relevanten Unterschied zwischen industrialisierten und weniger industrialisierten Ländern.

2. Welche Antwort ist richtig?

- 1) Mit der Chromoendoskopie kann die Detektionsrate an frühen Neoplasien um bis zu 34 % gesteigert werden.
- 2) Zur Detektion von frühen Neoplasien im Plattenepithel wird 1,5–2,5 % Essigsäure eingesetzt.
- 3) Grundsätzlich müssen bei allen Ösophaguskarzinomen 4-Quadranten Biopsien aus dem gesamten Ösophagus zum Ausschluss von Zweitneoplasien entnommen werden.
- 4) Bei der virtuellen Chromoendoskopie wird das Farbspektrum in Richtung gelb-rot verändert.

3. Welche Antwort ist richtig?

- 1) Im Rahmen der Staginguntersuchungen sollte auf einen Röntgen Breischluck nicht verzichtet werden.
- 2) Eine Abdomensonographie mit Kontrastmittel bringt keinen diagnostischen Zugewinn.
- 3) Die Endosonographie ist der Computertomographie hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität bei der Beurteilung des nodalen Status überlegen.
- 4) Die Endomikroskopie bringt einen relevanten diagnostischen Zugewinn insbesondere bei den frühen mukosalen Karzinomen.

4. Welche Antwort ist richtig?

- 1) Bei Patienten mit Adenokarzinomen und submukosaler Infiltrationstiefe ist eine endoskopische Therapie kontraindiziert.
- 2) Die ESD ist der klassischen Ligatur- oder Kappenresektionsmethode bei Barrettkarzinomen überlegen.
- 3) Nach Resektion aller neoplastischer Areale senkt eine nachfolgende Ablationsbehandlung nicht neoplastischer Barrettschleimhaut die Rezidivrate deutlich.
- 4) Beim Nachweis einer R1 Situation lateral nach endoskopischer Resektion sollte eine Ösophagusresektion durchgeführt werden.

5. Welche Aussage ist richtig?

- 1) T2 Karzinome müssen vor einer Ösophagusresektion neoadjuvant vorbehandelt werden.
- 2) Für eine N0-Klassifikation bei einer Ösophagusresektion werden mindestens 20 Lymphknoten gefordert.
- 3) Die Hybrid-Technik mit laparoskopischer Gastrolyse in Kombination mit offener transthorakaler Ösophagusresektion hat sich aufgrund der häufigen komplikativen Verläufe nicht durchgesetzt.
- 4) Die definitive Radiochemotherapie ist eine Alternative zur Ösophagusresektion bei T2 Karzinomen, wenn der Tumor sehr knapp unterhalb des oberen Ösophagussphinkters sitzt.

6. Welche Aussage ist richtig?

- 1) Lokal fortgeschrittene Tumore (> T2) sollten einer primären Ösophagusresektion zugeführt werden.
- 2) Der Nutzen der neoadjuvanten Radio-(Chemotherapie) bei nodal positiven Tumoren ist nicht belegt.
- 3) Für Plattenepithelkarzinome ist ein Effekt der alleinigen Chemotherapie nicht nachgewiesen.

- 4) Eine definitive Radio-(Chemotherapie) wird für Patienten im Stadium II-III nicht empfohlen.

7. Welche Aussage ist richtig?

- 1) Eine palliative Chemotherapie kann bei nicht mehr resektablen Tumoren im Stadium IV angeboten werden.
- 2) Bei Plattenepithelkarzinomen sollte möglichst frühzeitig der HER2-neu Status bestimmt werden.
- 3) Der Einsatz von Antikörpern ist in der palliativen Therapie von Ösophaguskarzinomen leider nicht möglich.
- 4) Zur palliativen Therapie bei Ösophaguskarzinomen sollten möglichst nur ungedeckte Stents benutzt werden um das Risiko der Stentmigration zu mindern.

8. Welche Aussage ist richtig?

- 1) Der gastroösophageale Reflux ist ein zu vernachlässigendes Problem beim Einsatz von Metallstents wenn der gastroösophageale Übergang überbrückt wird.
- 2) Die 5-Jahres Überlebensrate liegt im Stadium III bei nicht therapierten Ösophaguskarzinomen bei ca. 50 %.
- 3) Bei mukosalen Ösophaguskarzinomen können die endoskopische Resektion oder die endoskopische Submukosadisektion eingesetzt werden.
- 4) Das T-Stadium wird bei der Endosonographie häufiger unter- als überschätzt.

9. Welche Aussage ist richtig?

- 1) Die Ivor-Lewis Resektion ist das Operationsverfahren der Wahl bei Ösophaguskarzinomen im mittleren und distalen Drittel.
- 2) Pulmonale Komplikationen sind bei der Ösophagusresektion eine Rarität.
- 3) Platinhaltige Medikamente sollten bei der Chemotherapie von Ösophaguskarzinomen nicht eingesetzt werden.

4) Frühsymptome bei Ösophaguskarzinomen sind meist Dysphagie und Schmerzen.

10. Welche Aussage ist richtig?

1) Die Endosonographie und Abdomensonographie gehören nicht zu den Standarduntersuchungen im Rahmen des Stagings.

2) Eine Bronchoskopie ist auch bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen nicht erforderlich.

3) Karzinome mit den Merkmalen pT1m, G1/2, keine Lymphgefäßinvasion, keine Blutgefäßinvasion und eine R0 Resektion nach basal werden als sogenannte low-risk Karzinome bezeichnet).

4) Die endoskopische Submukosadissektion sollte bei Barrettkarzinomen zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden.

Grafiken zum Artikel:

Ösophaguskarzinome

von Dr. med. Jens Wetzka und Prof. Dr. med. Andrea May

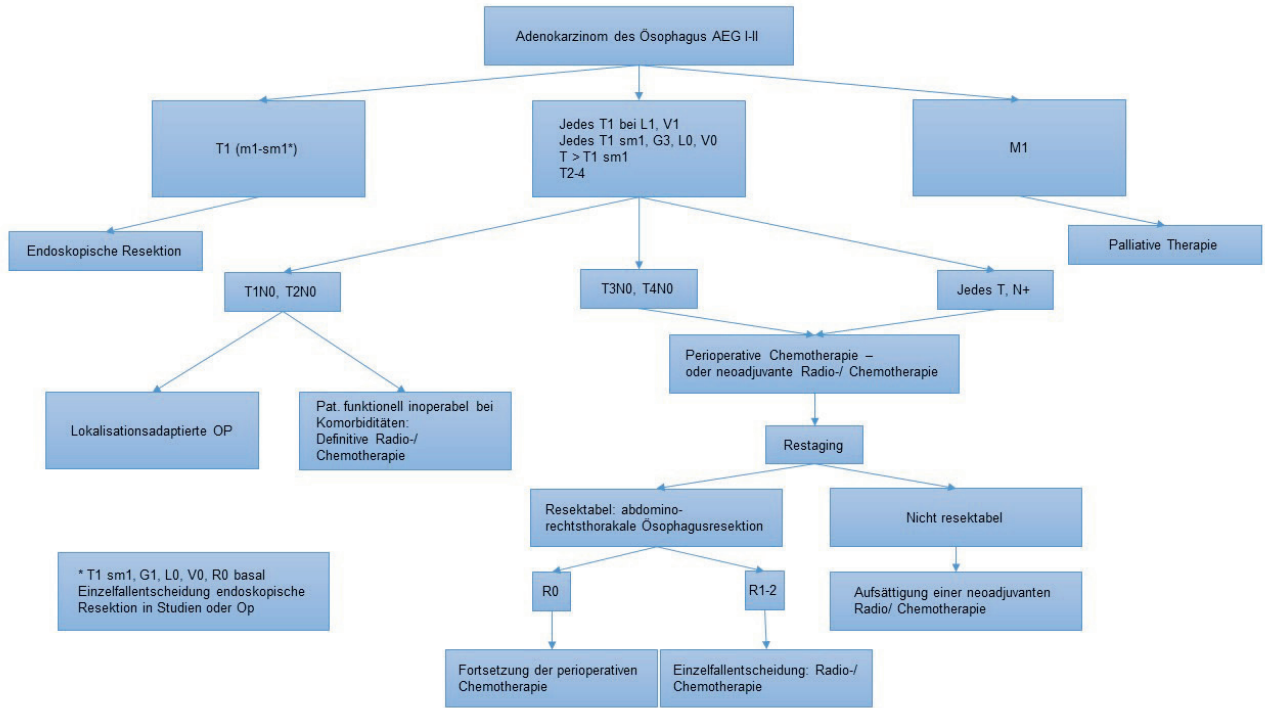
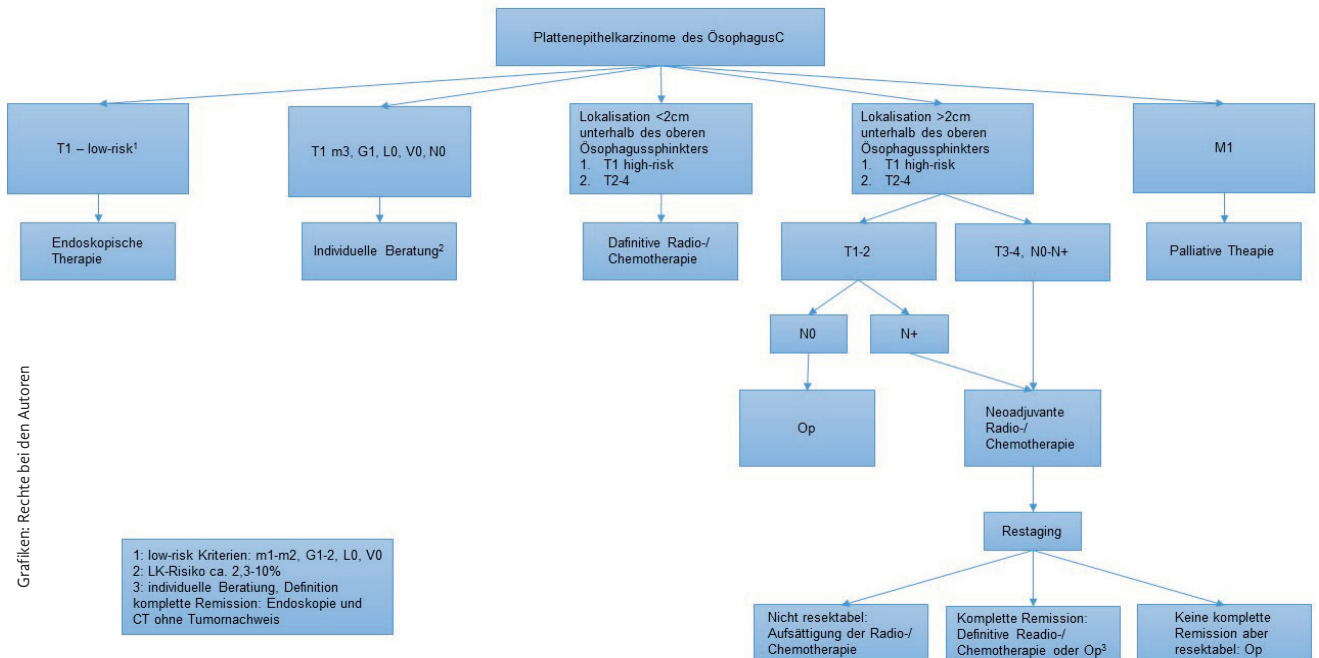


Schaubild 1: Flussdiagramm Adenokarzinome des Ösophagus.



Grafiken: Rechte bei den Autoren

Schaubild 2: Flussdiagramm Platteneithelkarzinome des Ösophagus

Literatur zum Artikel:

Ösophaguskarzinome

von Dr. med. Jens Wetzka und Prof. Dr. med. Andrea May

1. Bang Y-J, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang Y-K (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA). A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376(9742):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X
2. Baron TH (2001) Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. *N Engl J Med* 344(22):1681–1687. doi:10.1056/NEJM200105313442206
3. Blank S, Bläker H, Schaible A, Lordick F, Grenacher L, Buechler M, Ott K (2012) Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg* 397(1):45–55. doi:10.1007/s00423-011-0805-8
4. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F (2009) Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 41(9):751–757. doi:10.1055/s-0029-1215053
5. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, Fraquelli M, Casazza G, Ragunath K (2016) Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 83(1):57–67.e1. doi:10.1016/j.gie.2015.07.023
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJH, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC TP (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531
7. Dietrich CF (2006) Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *WJG* 12(11):1699. doi:10.3748/wjg.v12.i11.1699
8. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Müller H, Seitz G, Stolte M (2000) Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 118(4):670–677
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide. Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5):E359–86. doi:10.1002/ijc.29210
10. Gockel I, Domeyer M, Sgourakis GG, Schimanski CC, Moehler M, Kirkpatrick CJ, Lang H, Junginger T, Hansen T (2009) Prediction model of lymph node metastasis in superficial esophageal adenocarcinoma and squamous cell cancer including D2–40 immunostaining. *J Surg Oncol* 100(3):191–198. doi:10.1002/jso.21336
11. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, Bansal A, Rastogi A, Sharma P (2012) Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 76(3):531–538. doi:10.1016/j.gie.2012.04.470
12. Hölscher AH, Schröder W, Bollschweiler E, Beckurts KTE, Schneider PM (2003) Wie sicher ist die hoch intrathorakale Ösophagogastrostomie? *Chirurg* 74(8):726–733. doi:10.1007/s00104-003-0649-z
13. Hölscher AH, Schneider PM, Gutschow C, Schröder W (2007) Laparoscopic ischemic conditioning of the stomach for esophageal replacement. *Ann Surg* 245(2):241–246. doi: 10.1097/01.sla.0000245847.40779.10
14. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, Masuda E, Higashino K, Kato M, Narahara H, Tatsuta M (2008) Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 68(6):1066–1072. doi:10.1016/j.gie.2008.03.1114
15. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M, Roberts SA, Crosby T, Lewis WG (2014) Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg* 101(5):502–510. doi:10.1002/bjs.9437
16. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, Ruehm SG, Barkhausen J (2004) Whole-body MR imaging. Evaluation of patients for metastases. *Radiology* 233(1):139–148. doi:10.1148/radiol.2331030777
17. Lorenz D, Origer J, Pauthner M, Graupe F, Fisseler-Eckhoff A, Stolte M,

- Pech O, Ell C (2014) Prognostic risk factors of early esophageal adenocarcinomas. *Ann Surg* 259(3):469–476. doi:10.1097/SLA.000000000000017
18. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, Gossner L, Stolte M, Vieth M, Ell C (2013) Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(6):630–5; quiz e45. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.040
 19. Manner H, Rabenstein T, Pech O, Braun K, May A, Pohl J, Behrens A, Vieth M, Ell C (2014) Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection. A randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 46(1):6–12. doi:10.1055/s-0033-1358813
 20. Manner H, May A, Kouti I, Pech O, Vieth M, Ell C (2016) Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 30(4):1364–1370. doi:10.1007/s00464-015-4336-1
 21. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Günter E, Mayer G, Müller H, Seitz G, Vieth M, Stolte M, Ell C (2002) Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. Acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14(10):1085–1091
 22. May A (2004) Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography. A comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 53(5):634–640. doi:10.1136/gut.2003.029421
 23. Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Kate FJW ten, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJB (2007) Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus. Five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 246(6):992–1000; discussion 1000–1. doi:10.1097/SLA.0b013e31815c4037
 24. Porschen R, Fischbach W, Gockel I, Hollerbach S, Hölscher A, Jansen PL, Miehke S, Pech O, Stahl M, Thuss-Patience P, Vanhoefer U (2019) S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol* 57(3):336–418. doi:10.1055/a-0833-5712
 25. Palmer JB, Drennan JC, Baba M (2000) Evaluation and treatment of swallowing impairments. *Am Fam Physician* 61(8):2453–2462
 26. Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, Green AC, Whiteman DC (2010) Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer. Are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut* 59(1):31–38. doi:10.1136/gut.2009.190827
 27. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, Geh JJ, Griffiths EA (2017) Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma. A Network Meta-analysis. *Ann Surg* 265(3):481–491. doi:10.1097/SLA.0000000000001905
 28. Pasquer A, Renaud F, Hec F, Gandon A, Vanderbeken M, Drubay V, Caranhac G, Piessen G, Mariette C (2016) Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk? A Nationwide Study. *Ann Surg* 264(5):823–830. doi:10.1097/SLA.0000000000001768
 29. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, Hartmann U, Manner N, Huijsmans J, Gossner L, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, Ell C (2014) Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 146(3):652–660.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.006
 30. Persson J, Smedh U, Johnsson Å, Ohlin B, Sundbom M, Nilsson M, Lundell L, Sund B, Johnsson E (2017) Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia. Results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 31(10):4025–4033. doi:10.1007/s00464-017-5441-0
 31. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, Hölscher A, Lerut T, Law S, Rice TW, Ruol A, van Lanschot JJB, Wong J, DeMeester TR (2008) The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer. An international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 248(4):549–556. doi:10.1097/SLA.0b013e318188c474
 32. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, Bisschops R, Schoon EJ, Ragnath K, Fullarton G, Di Pietro M, Ravi N, Visser M, Offerhaus GJ, Seldenrijk CA, Meijer SL, Kate FJW ten, Tijssen JGP, Bergman JGHM (2014) Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia. A randomized clinical trial. *JAMA* 311(12):1209–1217. doi:10.1001/jama.2014.2511
 33. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, Ceglie A de, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langer C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Ruge M, Saunders BP, Robaszekiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau J-M, Hassan C, Deprez PH (2015) Endoscopic submucosal dissection. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.

- Endoscopy 47(9):829–854.
doi:10.1055/s-0034–1392882
34. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR (2008) Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound. A meta-analysis and systematic review. *WJG* 14(10):1479.
doi:10.3748/wjg.14.1479
35. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, Wolfsen H, Sharma P, Wallace MB (2013) Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus. A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(12):1562–70.e1–2.
doi:10.1016/j.cgh.2013.06.017
36. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W (1987) Kardiocarcinom. Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg* 58(1):25–32
37. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebski V (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma. An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12(7):681–692. doi:10.1016/S1470–2045(11)70142–5
38. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, Schumacher B, Neuhaus H (2017) A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 66(5):783–793. doi:10.1136/gutjnl-2015–310126
39. Uedo N, Fujishiro M, Goda K, Hirasawa D, Kawahara Y, Lee JH, Miyahara R, Morita Y, Singh R, Takeuchi M, Wang S, Yao T (2011) Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer. Current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc* 23 Suppl 1:58–71. doi:10.1111/j.1443–1661.2011.01119.x
40. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M (1997) Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15(1):261–267. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.261
41. Wittekind C (2010) TNM-System 2010. Zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Pathologe* 31(5):331–332. doi:10.1007/s00292–010–1349–3
42. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W (2016) Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer. A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 14(1):304. doi:10.1186/s12957–016–1062–7