

Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

VON PRIM. UNIV.-PROF. DR. HANS GEINITZ UND OA DR. CLEMENS VENHODA

Ösophaguskarzinome sind relativ seltene, aber häufig sehr aggressive Tumore, die zum überwiegenden Teil in lokal fortgeschrittenen Stadien (T3 oder T4 bzw. N+) diagnostiziert werden. Sie haben dann eine schlechte Prognose mit Fünf-Jahres-Überlebensraten um die 10 bis 30 Prozent. Eine der Hauptsäulen der Therapie ist die Ösophagusresektion mit Lymphadenektomie.

Da die Ergebnisse dieser Behandlung bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren unbefriedigend sind, wird die Operation heutzutage – in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen des Patienten – mit einer neoadjuvanten

präoperativen Therapie kombiniert. Hier kommt bei den Plattenepithelkarzinomen die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie zum Einsatz und bei den Adenokarzinomen entweder die alleinige neoadjuvante Chemotherapie oder ebenfalls die kombinierte Radiochemotherapie. Alternativ zum chirurgischen Vorgehen kann die Radiochemotherapie in höherer Dosierung auch als alleinige Therapie dem Patienten angeboten werden. Nach den bisherigen Daten sind die Überlebensraten nach dieser Behandlung der des chirurgischen Vorgehens gleichwertig.

→ Randomisierte Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie plus Operation versus alleinige Operation

Autor	Jahr	n	Histo	Dosis in Gy GD/ED	RT	CTx (mg/m2)	OS Mon	OS % 3 Jahre	OS % 5 Jahre	OP-Mort.	R0-Res. %	pCR
van Hagen	2012	178 RCT OP 188 OP	PE 23% AD 75%	41,4/ 1,8	3D	Carboplatin AUC2 + Paclitaxel 50 weekly	49,4 s 24,0	58 44	47 34	4% 4%	92 s 69	29% -
Cao	2009	118 RCT OP 118 OP	PE 100%	40/2 -	2D	Cis 20 d1-5 FU 500 d1-5 MMC 10 d1	n.a. n.a.	73,3 s 53,4	n.a. n.a.	0 Pat. 0 Pat.	98 s 73	22% -
Tepper	2008	30 RCT OP 26 OP	PE 25% AD 75%	50.4/ 1,8 -	n.a.	Cis 100 d1+29 + Fu 1000 d1-4/29-32	53,7 s 21,4	n.a. n.a.	39 16	0 Pat. 1 Pat.	n.a. n.a.	40% -
Natsugoe	2006	22 RCT OP 23 OP	PE 100%	40/2 -	n.a.	Cis 7 for 4 weeks FU 350 for 4 weeks	n.a. n.a.	n.a. n.a.	57 ns 41	1 Pat. 0 Pat.	n.a. n.a.	13% -
Burmeister	2005	128 RCT OP 128 OP	PE 38% AD 62%	35/2,3	2D	Cis 80 d1 FU 800 d 1-4	22,2 19,3	n.a. n.a.	n.a. n.a.	5 Pat. 6 Pat.	80 s 59	16% -
Lee	2004	51 RCT OP 50 OP	PE 100%	45,6/ 1,2 bid -	n.a.	Cis 60 d1+22 + FU 1000 2-5	28,2 27,3	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	43% -
Urba	2001	50 RCT OP 50 OP	PE 25% AD 75%	45/ 1,5 bid -	3D	Cis 20 d1-5, 17-21 + FU 300 d1-21 Vin 1 d1-4, 17-20	16,9 17,6	30 ns 16	n.a. n.a.	1 Pat. 2 Pat.	n.a. n.a.	28% -
Bosset	1997	143 RCT OP 139 OP	PE 100%	37/3,7 split c. -	3D	Cis 80 2x	18,6 18,6	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	26% -
Walsh	1996	58 RCT OP 55 OP	AD 100%	40/2,67 -	2D + 3D	Cis 75 2x FU 2x 5 days	16 s 11	32 s 6	n.a. n.a.	4 Pat. 1 Pat.	n.a. n.a.	25% -
Apinop	1994	35 RCT OP 34 OP	PE 100%	40/2 -	2D	Cis 100 d1+29 + FU 1000 d1-4/29-32	9,7 ns 7,4	n.a. n.a.	24 ns 10	n.a. n.a.	n.a. n.a.	20% -
Le Prise	1994	41 RCT OP 45 OP	PE 100%	20/2 (d8-19) -	2D	Cis 100 d1+21 + FU 600 d2-5, 22-25	n.a. n.a.	19,2 ns 13,8	n.a. n.a.	8,5% 7,0%	n.a. n.a.	n.a. -
Nygaard	1992	47 RCT OP 41 OP	PE 100%	35/ 1,75 -	2D	Cis 20 d1-5, 15-19 + Bleo 2x5, d wie Cis	n.a. n.a.	17 9	n.a. n.a.	8 Pat. 5 Pat.	55 ns 37	n.a. -

GD=Gesamtdosis; ED=Einzeldosis; Gy=Gray; OS=Gesamtüberleben; Mort.=Mortalität; Res.=Resektion; pCR=pathologisch komplette Remission; RCT=Radiochemotherapie; PE=Plattenepithelkarzinom; AD=Adenokarzinom; bid=zweimal tägliche Bestrahlung; split c.=split course, geplante Strahlentherapiepause; 3D=CT-geplante 3D-konformale Strahlentherapie; 2D=auf planaren Röntgenaufnahmen basierte Strahlentherapie; Cis=Cisplatin; FU=Fluorouracil; MMC=Mitomycin C; Bleo=Bleomycin; Vin=Vinblastine; n=Anzahl der Patienten; n.a.=nicht angegeben; ns=nicht signifikant; s=signifikant

Neoadjuvante, präoperative Radiochemotherapie

Mittlerweile sind mindestens zwölf randomisierte Studien publiziert, die die alleinige Operation des Ösophaguskarzinoms (sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinom) mit einer Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie gefolgt von einer Ösophagusresektion vergleichen (siehe Tabelle). Fasst man die Daten dieser Studien zusammen, so zeigt sich, dass durch die neoadjuvante Behandlung die vollständige Resektionsrate (R0-Resektion) der Tumore erhöht wurde. In 13 bis 43 Prozent der Fälle führt die neoadjuvante Radiochemotherapie zu einer pathologisch kompletten Remission.

Neuere Metaanalysen, die die einzelnen Studien zusammenfassen, zeigen, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie das Überleben der Patienten verbessert (HR 0,81). Werden moderne Strahlentherapietechniken und Fraktionierungsschemata angewandt (siehe weiter unten), dann wird durch die neoadjuvante Radiochemotherapie die postoperative Mortalität nicht erhöht. Diese Ergebnisse werden durch die kürzlich publizierte CROSS-Studie unterstrichen: Hier wurden 368 Patienten mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom des Ösophagus in einen alleinigen OP-Arm und in einen Arm mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (3D-konformale Strahlentherapie mit 41,4Gy plus Paclitaxel und Carboplatin) randomisiert. Die Fünf-Jahres-Überlebens-

raten lagen bei 34 Prozent im alleinigen OP-Arm und bei 47 Prozent nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Die Hospital-Letalität betrug vier Prozent in beiden Armen. Sowohl Patienten mit Plattenepithelkarzinom als auch solche mit Adenokarzinom profitierten signifikant von der neoadjuvanten Behandlung, wobei der Effekt bei den Adenokarzinomen geringer ausgeprägt war (HR 0,74 vs. 0,42).

Zwei kleine randomisierte Studien vergleichen die neoadjuvante Radiochemotherapie mit der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom. In einer Metaanalyse, die beide Studien zusammenfasst, zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zu einem besseren Überleben mit neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Da die kombinierte Behandlung für den Patienten eine stärkere Belastung mit einer höheren Morbidität darstellt als die alleinige Operation, sollte die Indikation zu diesem Vorgehen umsichtig in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen gestellt werden. Die multimodale Therapie sollte in enger Abstimmung zwischen den beteiligten Disziplinen in erfahrenen Zentren erfolgen, und supportive Maßnahmen sollten frühzeitig und umfangreich eingesetzt werden. Da eine neoadjuvante Radiochemotherapie für eine Kurierung als alleinige Behandlung zu niedrig dosiert ist, sollte sichergestellt werden, dass

➔ TUMORE DES OBEREN VERDAUUNGSTRAKTS

der Patient auch wirklich operiert wird. Es empfiehlt sich, den Patienten mit einer aktuellen Bildgebung gegen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie noch einmal mit der Fragestellung, ob es bei dem kombinierten Vorgehen bleibt, vorzustellen. Falls nicht, sollte die Dosis der Strahlentherapie erhöht und diese als definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden. Sollte erst bei der präoperativen Re-Evaluation ca. vier Wochen nach Ende der neoadjuvanten Therapie festgestellt werden, dass die Operation nicht durchführbar ist, so kann die Gesamtdosis der Strahlentherapie nicht mehr sinnvoll erhöht werden, und es besteht aufgrund der niedrigen applizierten Strahlendosis keine realistische Aussicht auf eine Kuration.

Alleinige, definitive Radiochemotherapie

Bereits Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts zeigten die Daten einer randomisierten gemeinsamen Studie der RTOG/SWOG/NCCTG (RTOG 85-01), dass mit der alleinigen kombinierten Radiochemotherapie Patienten mit Ösophaguskarzinom (sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinom) geheilt werden können und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 26 Prozent erreicht werden (siehe Abbildungen rechts). Nachfolgend wurden drei randomisierte Studien publiziert, die einen operativen Arm (alleinige OP oder neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation) mit einem konservativen Arm (alleinige Radiochemotherapie) vergleichen (siehe Tabelle unten). In keiner der Studien konnte ein signifikant besseres Überleben des operativen Arms gezeigt werden, allerdings war die lokale Kontrolle in den Behandlungsarmen höher, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer nachfolgenden Operation beinhalteten.

Auch zusammenfassende Metaanalysen dieser Studien finden keinen signifikanten Überlebensvorteil für diejenigen Patienten, die eine Operation erhielten. Die Therapiemortalität in den ope-



Patient mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom vor Radiatio...

rativen Armen war signifikant höher als in den rein konservativ behandelnden Patientengruppen. Aufgrund der besseren lokalen Kontrolle bietet sich bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit guter Organfunktion und geringen Ko-Morbiditäten die neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation als Therapie der Wahl an. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder mit einer mäßigen bis hohen Last an Begleiterkrankungen sollte der alleinigen Radiochemotherapie der Vorzug gegeben werden.

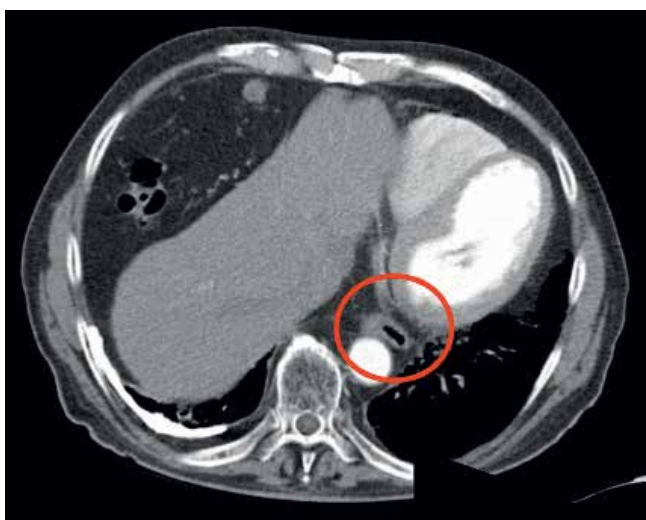
Radiochemotherapie – Ablauf und Techniken

Standard in der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms ist heutzutage die CT-geplante dreidimensional-konformale (3D) Strahlentherapie, bei der die Dosisverteilung vor der Applikation am virtuellen 3D-Datensatz des Patienten optimiert werden kann. Eine rein auf planaren Röntgenaufnahmen basierte Strah-

➔ Randomisierte Studien zur definitiven Radiochemotherapie versus Operation (+/- neoadjuvante Radiochemotherapie)

Autor	Jahr	n Pat.	Histo	Dosis in Gy GD/ ED	RT Technik	CTx (mg/m ²)	OS Mon med	OS % 3 a	OS % 5 a	Mort.	LC 2a %	FFLP %
Bedenne	2007	129 RCT OP	PE 88,8% AD 11,2%	30/ 3 split c. d1-5, 22-26 or 46/ 2 + Boost 15Gy d43-47 or + Boost 20Gy	3D	Cis 15 d1-5 2x FU 800 d1-5 2x	17,7	33,6 (2a)	n.a.	9,3% s 3 Mon	66.4	-
		130 def. RCT				+ Cis/FU 3x	19,3	39,8 ns (2a)	n.a.	0,8% 3 Mon	57.0	-
Chiu	2005	44 OP	PE 100%	-	2D + 3D	Cis 60 d1+22 FU 200 d1-42	n.a.	54,4 (2a)	n.a.	6,8% 1 Mon	n.a.	-
		36 def. RCT		50-60/ 2			n.a.	58,3 (2a)	n.a.	0%	n.a.	-
Stahl	2005	86 Ind.CTx + RCT OP 86	PE 100%	40/ 2	2D	Ind.CTx FLEP 3x + PE	16,4	31,3	n.a.	11 Pat.	-	64,3
		Ind.CTx + def. RCT		40/ 2 + Boost (+/- Brachy)	3D	Ind.CTx FLEP 3x + PE	14,9	24,4	n.a.	3 Pat.	-	40,7

GD=Gesamtdosis; ED=Einzeldosis; Gy=Gray; OS=Gesamtüberleben; Mort.=Mortalität; LC=lokale Kontrolle; FFLP=freedom from local progression; RCT=Radiochemotherapie; PE=Plattenepithelkarzinom; AD=Adenokarzinom; split c.=split course, geplante Strahlentherapiepause; Brachy=endoluminale Brachytherapie; 3D=CT-geplante 3D-konformale Strahlentherapie; 2D=auf planaren Röntgenaufnahmen basierte Strahlentherapie; Cis=Cisplatin; FU=Fluorouracil; Ind.CTx=Induktionschemotherapie; FLEP=d1-3: FU 500 mg/m², Leucovorin 300 mg/m², Etoposid 100 mg/m², Cisplatin 30 mg/m²; PE=Cisplatin 50 mg/m² d2+8, Etoposid 80 mg/m² d3-5; n.a.=nicht angegeben; ns=nicht signifikant; s=signifikant;



... und vier Jahre nach alleiniger definitiver Strahlentherapie

Strahlentherapie (2D) ist nicht mehr Stand der Technik. Die kumulativen Gesamtdosen bei der alleinigen definitiven Radiochemotherapie liegen im Bereich von 50 bis 60Gy mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 bis 2,0Gy pro Tag und einer Gesamtbehandlungszeit von fünf bis sechs Wochen. Präoperativ werden im Allgemeinen 40 bis 45Gy in 1,8 bis 2,0Gy pro Fraktion in vier bis fünf Wochen verabreicht. Eine geplante Therapiepause zur Regeneration des nicht tumortragenden Gewebes (split course) wird heutzutage wegen des schlechteren Outcomes nicht mehr angewandt. Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie

werden als Radiosensitizer häufig 5-FU gemeinsam mit Cisplatin verwandt, aber auch Carboplatin und Paclitaxel sind effektiv. Die Chemotherapie führt in dieser Situation vor allen Dingen zu einer Erhöhung der Effektivität der lokalen Wirkung der Strahlentherapie. Kann keine Chemotherapie verabreicht werden, so sollte eine Erhöhung der strahlentherapeutischen Gesamtdosis überprüft werden. Nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie erfolgt die Resektion im Allgemeinen nach einem Intervall von einigen Wochen.

Die tägliche Patientenpositionierung am Linearbeschleuniger erfolgt Laser-gestützt und wird mehr und mehr durch direkt in den Beschleuniger integrierte bildgebende Verfahren ergänzt, die es ermöglichen, die exakte Lage des Tumors bzw. des zu bestrahlenden Areals direkt vor der Bestrahlungsfraction zu verifizieren, um so die Präzision der Behandlung zu erhöhen (bildgeführte Strahlentherapie, IGRT). Als weitere Hochpräzisionstechnik steht heutzutage die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) zur Verfügung, die es ermöglicht, den Hochdosisbereich noch besser an das zu bestrahlende Volumen anzupassen. <



Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Geinitz



OA Dr. Clemens Venhoda
Abteilung für Strahlentherapie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz