Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs

Diagnostische und operative Strategien

Die Behandlung der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) als eine eigene Entität hat sich in der Vergangenheit eindeutig bewährt und spiegelt sich in der zunehmenden internationalen Verwendung der AEG-Klassifikation wider. Entsprechend internationalem Konsens werden alle Tumoren 5 cm oral bis 5 cm aboral der anatomischen Kardia unter dem Begriff AEG subsumiert. Der Begriff Kardia bezieht sich dabei auf den Übergang der 2-schichtigen Muskulatur der Ösophaguswand zur 3-schichtigen Muskulatur der Magenwand. Diese anatomische Struktur ist allerdings nur am Operationspräparat als Übergang des serosabedeckten Magens zur tubulären, nichtserosabedeckten Speiseröhre eindeutig festzulegen.

Es werden innerhalb der AEG-Tumoren 3 Subtypen differenziert, die sich im Hinblick auf Epidemiologie, Pathogenese, Prognose und Therapiestrategien voneinander unterscheiden: AEG-Tumoren Typ I entsprechen Adenokarzinomen des distalen Ösophagus, die auf einer intestinalen Metaplasie basieren, bei AEG-Tumoren Typ II handelt es sich um Karzinome, deren Haupttumormasse in der Kardia liegt, wogegen AEG-Tumoren Typ III einem subkardialen Magenkarzinom entsprechen.

Im lokal fortgeschrittenen Stadium (>cT3 und/oder cN+) wird mittlerweile bei allen 3 Subtypen eine neoadjuvante Therapie entweder mit alleiniger Chemotherapie (AEG-Typ I–III) oder kom-

biniert als Radiochemotherapie (AEG-Typ I) durchgeführt, wodurch günstigere Voraussetzungen für eine R0-Resektion geschaffen und zusätzlich das Gesamtüberleben verbessert wird. Entscheidend hierfür ist das Ansprechverhalten des Tumors auf die verwendete Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie. Dies kann bisher eindeutig nur histopathologisch mittels der Responsegraduierung gemessen am verbliebenen Anteil vitaler Tumorzellen diagnostiziert werden.

» Prognoseentscheidend ist die Response auf die neoadjuvante Chemo-/Radiochemotherapie

In den letzten Jahren lag daher das Augenmerk auf der frühzeitigen Identifizierung der „Responder“ bzw. „Nonresponder“ im Rahmen der Vorbehandlung. Erste Ergebnisse diesbezüglich konnten mittels Positronenemissionstomographie zu Therapiebeginn und nach 14 Tagen erzielt werden. Das zukünftige Ziel wird sein, die vielversprechenden, molekularbiologischen Ansätze zur Identifikation prädiktiver Marker anhand des initialen Biopsiematerials zu vertiefen, um individuelles Therapieansprechen möglichst vor Behandlungsbeginn vorhersagen zu können.

Der wesentliche unabhängige Prognosefaktor ist die komplette mikroskopische und makroskopische Resektion des Tumors (R0-Resektion). Dies gilt in glei-

chem Maße für alle 3 Subtypen der AEG-Tumoren. Entscheidend ist auch hier mittlerweile der zirkumferenzielle Resektionsrand (CRM). Nach aktuellen Auswertungen von Verhage et al. [1] ist entsprechend der CAP-Kriterien (College of American Pathologists) ein zirkumferenzieller Resektionsrand positiv zu bewerten, wenn Tumorzellen am lateralen Resektionsrand nachweisbar sind, und gilt dann als unabhängiger prognostischer Faktor für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben bei T3-Adenokarzinomen der Speiseröhre.

In der Gruppe der R0-resezierten Patienten sind wiederum der Lymphknotenstatus und die T-Kategorie unabhängige Prognosefaktoren. Auch hat sich das Auftreten postoperativer Komplikationen als prognostisch ungünstig gezeigt. Auf der molekularen Ebene gibt es bisher keine definitiven Prognoseprädiktoren. p53-Mutationen sind mit einer schlechteren Prognose für alle 3 AEG-Subgruppen vergesellschaftet, die Korrelation einer erhöhten COX-2-Expression mit einem verminderten Gesamtüberleben konnte lediglich für AEG-Tumoren Typ I, nicht jedoch für die AEG-Tumoren Typ II und III festgestellt werden.

Die therapeutische Strategie orientiert sich neben Prognosefaktoren und der Möglichkeit der R0-Resektion maßgeblich auch am Allgemeinzustand des Patienten. Aufgrund der therapieassoziierten Mortalität und Morbidität ist eine genaue Erfassung des allgemeinen Gesund-

heitszustand des Patienten entscheidend, der sich durch verschiedene Scoringssysteme wie POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity) und ASA (American Society of Anesthesiologists) erfassen lässt. Insbesondere zur funktionellen Risikoabschätzung des Patienten vor ggf. einem 2-Höhlen-Eingriff haben sich neben Scoringssystemen praktikable Tests wie das Treppensteigen von mindestens 3 Etagen etabliert.

Entscheidend für die Beurteilung der Resektabilität ist das T-Stadium. Tumoren im Stadium cT2 werden derzeit primär einer operativen Therapie zugeführt, während lokal fortgeschrittene cT3-Tumoren bzw. resektabel erscheinende cT4-Tumoren primär einer Vorbehandlung unterzogen werden mit dem Ziel der Reduktion der Primärtumormasse und eventueller Lymphknotenmetastasen.

Grundsätzlich kommen für die AEG-Tumoren zwei operative Verfahren in Betracht:

- zum einen die transthorakal En-bloc-Ösophagektomie mit 2-Feld-Lymphadenektomie und Rekonstruktion durch Magenhochzug mit hoch-intra-thorakaler Anastomose bei AEG-Tumoren Typ I,
- zum anderen die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion sowie entsprechender D2-Lymphadenektomie und Rekonstruktion nach Roux-Y mit Ösophagojejunostomie für AEG-Tumoren Typ II und III.

Das Ausmaß der transhiatalen distalen Ösophagusresektion richtet sich nach der proximalen onkologischen Ausdehnung des Tumors. Gelegentlich kann es aufgrund ausgedehnten bidirektionalen Wachstums bei AEG-Tumoren Typ II notwendig sein, abdominothorakal vorzugehen. Das Ausmaß der Lymphknotendissektion wird immer noch kontrovers diskutiert, sollte sich aber auf jeden Fall nach der Tumorlokalisation richten. Beim AEG-Tumor Typ I zeigt die Verteilung der Lymphknotenmetastasen nur in einem kleinen Prozentsatz ein abdominelles Vorkommen hauptsächlich im Bereich des Truncus coeliacus. Daher sollte sich hier die Aufmerksamkeit auf die mediasti-

nale Lymphadenektomie richten. Schwieriger ist die Situation bei AEG-Tumoren Typ II, da die Lymphknotenbeteiligung eine bidirektionale Verteilung aufweist, sodass die Lymphadenektomie sowohl dem Resektionsausmaß nach mediastinal angepasst werden muss, als auch im Sinne einer systematischen D2-Lymphadenektomie wie beim Magenkarzinom durchgeführt werden sollte. Die 30-Tage-Mortalität der beiden Operationsverfahren liegt heutzutage in erfahrenen Zentren zwischen 3–5%, die postoperative Morbidität, hauptsächlich geprägt durch Anastomoseninsuffizienzen und pulmonale Komplikationen, nach wie vor zwischen 25–40%. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Abhängigkeit vom Subtyp der AEG-Tumoren zwischen 20–40% zugunsten der AEG-Tumoren Typ I.

Zur Verbesserung der postoperativen Morbidität bei Erhalt der onkologischen Radikalität hat Cuschieri [2] 1994 erstmalig thorakoskopische und/oder laparoskopische Techniken insbesondere zur Ösophagusresektion eingeführt. Mittlerweile existiert eine Vielzahl verschiedenartig kombinierter minimal-invasiver Verfahren zur Ösophagusresektion sowie transhiataler Gastrektomie mit mehr oder weniger großen Fallzahlen. Die Mehrzahl der Arbeiten beschreibt die Machbarkeit der minimal-invasiven Technik mit vergleichbaren Komplikationsraten, aber auch vergleichbaren onkologischen Resultaten insbesondere im Hinblick auf das Ausmaß der Lymphknotendissektion. Die bislang einzige multizentrische, randomisierte Studie (NTR TC 2452) von Biere et al. [3] beschreibt allerdings eine signifikant geringere pulmonale Infektionsrate bis 2 Wochen postoperativ bei minimal-invasiver rechts-transthorakaler Ösophagektomie in Bauchlage gegenüber dem offenen ebenfalls rechts-transthorakalen Vorgehen.

Die Behandlung der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs ist unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Pathogenese, Tumorbilogie und Prognose eine interdisziplinäre Aufgabe, die an einem erfahrenen Zentrum stattfinden sollte. Durch sorgfältige Patientenselektion unter Berücksichtigung der Komorbidität und Einbettung in multimodale Behandlungskonzepte

wird die Therapie der AEG-Tumoren zunehmend individualisiert. Auch die Bandbreite der chirurgischen Optionen unter Einbeziehen der minimal-invasiven Techniken muss dem Risikoprofil des Patienten und dem individuell zu erwartenden onkologischen „Outcome“ angepasst werden, um die persönliche Lebensqualität des Patienten zu erhalten.

Prof. Dr. C.J. Bruns

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C.J. Bruns

Chirurgische Klinik und Poliklinik,
LMU München, Klinikum Großhadern
Marchioninistr. 15, 81377 München
Christiane.Bruns@med.uni-muenchen.de

Literatur

1. Verhage RJ, Zandvoort HJ, ten Kate FJ van Hillegersberg R (2011) How to define a positive circumferential resection margin in T3 adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 35:919–926
2. Cuschieri A (1994) Thoracoscopic subtotal oesophagectomy. *Endosc Surg Allied Technol* 2:21–25
3. Biere SS, van Berge Henegouwen MI et al (2012) Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379:1887–1892