

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

**48-jähriger Patient mit fokal fortgeschrittenem, distalem
Ösophaguskarzinom - Beispiel einer geglückten
interdisziplinären Zusammenarbeit**

Hohla F, Vaszi A, Datz L, Rettenbacher L, Hutter J

Tumorboard 2012; 1 (1), 27-30

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Tumorboard

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

48-jähriger Patient mit lokal fortgeschrittenem, distalem Ösophaguskarzinom – Beispiel einer gelungenen interdisziplinären Zusammenarbeit

F. Hohla¹, A. Vaszi², L. Datz³, L. Rettenbacher⁴, J. Hutter⁵

Fallbericht

Ein 48-jähriger männlicher Patient im stabilen Allgemeinzustand (ECOG 0–1), jedoch untergewichtigem Ernährungsstatus (183 cm/67 kg, entsprechend einem BMI von 20), präsentierte sich im Oktober 2010 mit Dysphagie sowie Gewichtsverlust von 10 kg (12 %) innerhalb der letzten 2 Monate an der onkologischen Ambulanz.

Eine auswärtig durchgeführte Gastroskopie ergab ein hochgradig stenosierendes, mittelgradig differenziertes Plattenepithelkarzinom (PLECA) des Ösophagus mit einer Ausdehnung von 31–40 cm ab Zahnreihe, entsprechend dem distalen thorakalen Ösophagusdr Drittel. Bildgebend erbrachte das FDG-PET-CT eine Mehrspeicherung im Bereich des distalen Ösophagus mit einem SUV von 12,0 sowie mehrerer retroperitonealer Lymphknoten mit einem SUV von 6,0. Das Low-dose-CT zeigte eine Ausdehnung des Primums von 4 × 4,5 × 7,5 cm mit Infiltration aller Wandschichten sowie mehr als sechs, bis zu 2 cm vergrößerte und somit als suspekt einzustufende, paraaortale Lymphknoten kranial des Nierenstils (siehe Abbildung 1). Aufgrund der hochgradigen Stenosierung sowie einer Längsausdehnung des Tumors von über 5 cm musste auf eine Endosonographie zur genaueren Ermittlung des T/N-Stadiums verzichtet werden. Zum Ausschluss einer peritonealen Karzinose wurde eine diagnostische Lapa-

roskopie durchgeführt, wobei im Zuge dieser OP bei ausgeprägter Tumorkachexie und Dysphagie eine Jejunocath-Anlage zur zusätzlichen enteralen Ernährung erfolgte.

Die Laborchemie sowie das Blutbild erbrachten bis auf ein leicht erhöhtes CRP von 1,2 mg/dl (normal bis 1,0 mg/dl) unauffällige Befunde. Die zusätzlich durchgeführte HNO-ärztliche Untersuchung ergab keinen Hinweis auf ein Zweitkarzinom. An Begleiterkrankungen bestand ein Alkoholabusus mit einem täglichen Konsum von bis zu 3 l Bier, wobei der Patient die letzten Wochen alkoholabstinient war. Ein Nikotinabusus bestand nicht. Pulmonal sowie kardial war der Patient voll belastungsfähig und klinisch kompensiert. Das psychiatrische sowie neurologische Gutachten mit EEG ergab keine Befunderweiterung.

Nach durchgeführtem Staging basierend auf Befunden der Gastroskopie, FDG-PET-CT sowie diagnostischen Laparoskopie wurde der Patient am 15.10.2011 im interdisziplinären Tumorboard des Landeskrankenhauses Salzburg im Beisein von internistischen Onkologen, onkologisch versierten Chirurgen, Strahlentherapeuten, Nuklearmedizinern und Radiologen mit der Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, mittelgradig differenzierten PLECA des distalen Ösophagusdr Drittels cT3N3M0 entsprechend einem Stadium IIIC vorgestellt.

Strahlentherapie

A. Vaszi

Das Ösophagus-Ca ist ein radiosensitiver Tumor. Die alleinige präoperative RTX wird aufgrund unbefriedigender Daten nicht mehr durchgeführt und eine konkomitante RTX/

CTX auf Datenbasis der Landmarkstudie RTOG 85-01 von Al Sarraf et al. gilt als Standard [1]. Eine RTX/CTX ist indiziert, wenn ein Stadium II–III vorliegt. Die Strahlendosis beträgt für diese Indikation 30–50 Gy in konventioneller Fraktionierung von 1,8–2 Gy/d, 5× pro Woche in Kombination mit einer CTX.

Chirurgie

J. Hutter

Aus chirurgischer Sicht fließen nach Klärung der technischen Resektabilität das Tumorstadium und die Tumorlokalisation, der Performance-Status sowie das Vorhandensein etwaiger Komorbiditäten in die Entscheidung für eine Operation mit ein.

Während Tumore im Stadium I mit Ausnahme von Ösophagus-Ca des zervikalen Abschnitts meist primär reseziert werden, soll ab Stadium II nicht mehr alleine operiert werden, sondern ein multimodales Konzept zur Anwendung kommen. Da bei einer R0-Resektion im zervikalen Abschnitt (ca. 15–18 cm ab Zahnreihe) der Kehlkopf mit entfernt werden muss, hat sich aus Gründen der Lebensqualität auch bei fehlender Fernmetastasierung die kombinierte RTX/

Aus der ¹UK für Innere Medizin III mit Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektiologie, ²UK für Radiotherapie, ³UI für Radiologie, ⁴UK für Nuklearmedizin und Endokrinologie, ⁵UK für Chirurgie, Private medizinische Universität Salzburg

Korrespondenzadresse: Dr. Florian Hohla, UK für Innere Medizin III, Private medizinische Universität Salzburg, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48, E-mail: f.hohla@salk.at

CTX bei Tumoren dieser Lokalisation als definitive Behandlung durchgesetzt. Die Subgruppenanalyse von 35 Patienten mit PLECA des Ösophagus mit zervikalem Sitz, die im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Studie mit einer RTX/CTX behandelt wurden und erst im Falle eines Rezidivs einer Laryngektomie unterzogen wurden, zeigte, dass bei 15 Patienten (43 %) der Larynx erhalten werden konnte [2]. Das 10-Jahres-Überleben betrug 22 % (7 Patienten), 6 davon mit funktionierendem Larynx. Während bei Tumorlokalisierung im mittleren Drittel die thorako-abdominelle Resektion des Ösophagus als Zweihöhleneingriff durchgeführt wird, kann bei distalem Sitz alternativ zum thorako-abdominellen Eingriff unter Verzicht der Thorakotomie eine transhiatale Ösophagektomie in Frage kommen. Bei insgesamt kürzerer OP-Dauer und tendenziell geringerer Morbidität ist das 5-Jahres-Überleben bei diesem Eingriff aufgrund fehlender Möglichkeit der *en bloc*-Lymphadenektomie schlechter als bei trans-thorakalem Zugang. Die minimalinvasive Operation mit laparoskopischer Schlauchmagenbildung und Lymphadenektomie hat sich in spezialisierten Zentren als gleichwertig erwiesen, jedoch bei Fehlen prospektiv randomisierter Studien (PRS). Aktuelle laufende PRS sind in der Rekrutierungsphase (TIME trial Niederlande).

Eine Operation ist nur dann indiziert, wenn eine R0-Resektion wahrscheinlich sowie das allgemeine OP-Risiko vertretbar ist. Allgemeine Faktoren, die gegen ein operatives Vorgehen bei einem Ösophagus-CA sprechen, sind eine erheblich eingeschränkte Lungenfunktion oder therapierefraktäre Herzinsuffizienz, eine Leberzirrhose im Stadium Child B und C, ein unkontrollierter Alkoholabusus, ein höherer Performance-Status (ECOG > 1) sowie ein höheres Alter > 70 Jahre. In einer prospektiven britischen Studie wurde der Einfluss des Lebensalters der Patienten auf das Überleben in Abhängigkeit von der Therapiemodalität überprüft [3]. Dabei wiesen Patienten im Alter über 70 Jahre, die mit einer RTX/CTX und nachfolgender Operation behandelt wurden, verglichen mit Patienten, die lediglich eine RTX/CTX erhielten, bei ähnlichem 2-Jahres-Überleben von 45,1 % vs. 46,3 % ($p = 0,992$) eine signifikant erhöhte 30-Tages-Mortalität von 7 vs. 0 % ($p = 0,029$) auf. Dagegen profitierten Patienten im Alter unter 70 Jahre von einer RTX/CTX und Operation mit einem signifikant erhöhten 2-Jahres-Überleben von 57,5 vs. 47,3 % ($p = 0,011$), verglichen mit jenen Patienten, die lediglich einer RTX/CTX unterzogen wurden, ohne signifikante Erhöhung der 30-Tages-Mortalität (2,4 vs. 0 %, $p = 0,207$).

■ Medizinische Onkologie

F. Hohla

Nach Klärung der Operabilität spielen aus medizinisch-onkologischer Sicht für das weitere therapeutische Vorgehen bei PLECAs des Ösophagus neben dem TNM-Stadium die Tumorphistologie und Lokalisation sowie der Performance-Status eine entscheidende Rolle. Während bei insgesamt dünner Datenlage die vorhandene Evidenz für eine primäre Resektion und gegen ein neoadjuvantes Setting in Frühstadien (Stadium I) des Ösophagus-CA spricht [4], sollte ab Stadium II ein multimodales Therapiekonzept in Form einer kombinierten RTX/CTX mit nachfolgender Resektion zur Anwendung kommen. Die Standardkombination stellt dabei 5-FU bzw. wahlweise bei gleicher Wirksamkeit das orale Prodrug Capecitabin (Xeloda) mit Cisplatin dar. Weitere wirksame Kombinationen konkomitant zu einer RTX sind Paclitaxel/Carboplatin [5] oder Cisplatin/Etoposid [6].

Während der Großteil jener Studien, in denen eine neoadjuvante RTX/CTX gefolgt von Chirurgie mit einer alleinigen Resektion verglichen wurde, einen signifikanten Vorteil der Kombinationsbehandlung hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle sowie einer signifikant gesteigerten R0-Resektionsrate zeigte [7], konnte in nur wenigen Studien ein signifikanter Überlebensvorteil durch die kombinierte Behandlung gezeigt werden [8].

Zwei große prospektive Studien sind der Frage nachgegangen, inwiefern ein multimodales Therapieregime unter Ein-

schluss der Chirurgie mit einer hochdosierten, definitiven Radiotherapie ohne Resektion verglichen werden kann. In der französischen Studiengruppe wurden nach zwei Zyklen Cisplatin/5-FU und simultaner RTX (46 Gy) die klinischen Responder zwischen Resektion und Fortsetzung der kombinierten RTX/CTX (3 weitere Kurse mit Cisplatin/5-FU sowie 20 Gy) randomisiert [10]. Die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug 40 % für den nichtoperativen Arm gegenüber 34 % nach der Resektion ohne statistisch signifikante Differenz. Demgegenüber betrug die lokale Rezidivrate nach Chirurgie lediglich 34 % vs. 57 % nach kombinierter RTX/CTX ($p = 0,0014$). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine Phase-III-Studie (FLEP-Studie) der deutschen Studiengruppe [6], in der 172 Patienten mit lokal fortgeschrittenem PLECA des Ösophagus randomisiert wurden zwischen 3 Zyklen Cisplatin/5-FU/Leucovorin/Etoposid (FLEP), gefolgt von neoadjuvanter RTX/CTX (40 Gy, Cisplatin/Etoposid) und Resektion (Arm A) sowie definitiver RTX/CTX (3 Zyklen FLEP gefolgt von simultaner RTX/CTX: Cisplatin/Etoposid/65 Gy, Arm B). Die lokale Kontrolle nach 2 Jahren betrug im operativen Arm 64 % vs. 41 % nach definitiver RTX/CTX ($p = 0,003$). Das 2-Jahres-Überleben in beiden Armen war nicht signifikant verschieden (Arm A: 40 % vs. 35 % Arm B). Somit wäre bei Patienten, die gut auf eine neoadjuvante RTX/CTX ansprechen, oder bei multimorbiden Patienten mit erhöhter postoperativer Mortalität eine definitive RTX/CTX gerechtfertigt.

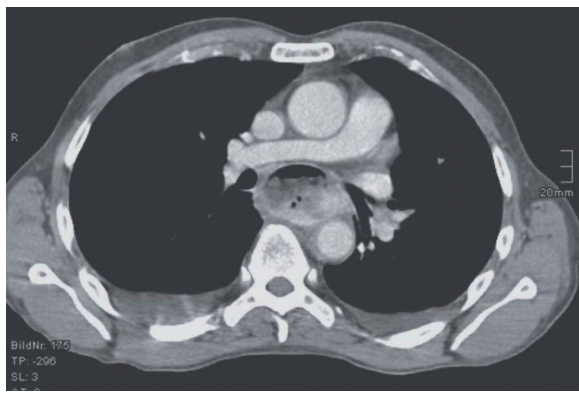


Abbildung 1: KM-unterstütztes CT als Ausgangsbefund (10/2010): Ausgedehnte tumoröse Raumforderung mit einer Wanddicke von bis zu 4 cm.

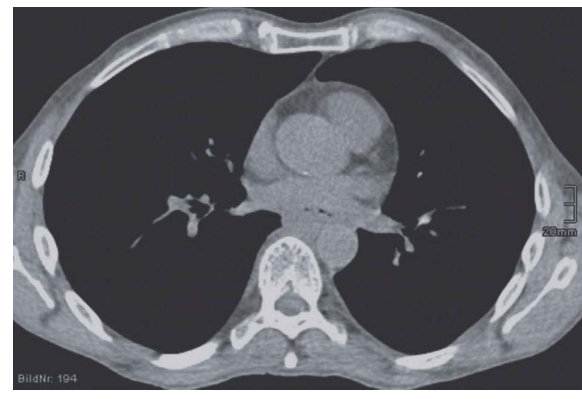


Abbildung 2: CT-Abdomen (Nov. 2010): nach 3 Zyklen der Chemioimmuntherapie Größenregredienz auf 28 x 18 mm

Radiologie

L. Datz

Das KM-unterstützte PET/CT vom 20.10.2010 vor Therapiebeginn zeigte eine deutliche Dilatation des proximalen Ösophagus bis in Höhe TH 8 (Abb. 1). In der Verlaufskontrolle vom November 2010 (PET/CT nativ low dose) zeigt sich die tumoröse Wandverbreiterung im kaudalen Ösophagusdrittel größenregredient (Abb. 2). Das Restaging-CT (PET/CT nativ low dose) vom 26.5.2011 zeigt einen Zustand nach Magenhochzug ohne Hinweis auf ein Rezidiv (Abb. 3).

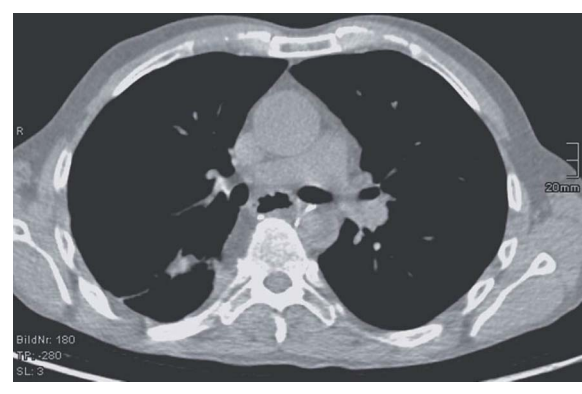


Abbildung 3: Low-dose-CT (5/2011): 4 Monate nach durchgeführter thorako-abdominaler Ösophagusresektion besteht ein Zustand nach Magenhochzug ohne Rezidivhinweis.

Zusammenfassung und Diskussion des Vorgehens

Im interdisziplinären Tumorboard vom 15.10.2010 erfolgte nach eingehender Diskussion der beteiligten Disziplinen die Entscheidung zur Radiochemotherapie (RTX/CTX) in neoadjuvanter Intention mit einer Gesamtdosis von 45 Gy fraktioniert zu 1,8 Gy/d, konkomitant zur Gabe von Cisplatin 75 mg/m² (140 mg absolut an d1, d29 der Strahlentherapie) und Capecitabin (Xeloda®) 2 x 650 mg/m²/d (2500 mg/d absolut an d1 sowie d29 der Radiotherapie für jeweils 14 Tage) beginnend ab dem 25.10. bis 30.11.2010.

Nach komplikationslos durchgeführter RTX/CTX und deutlicher klinischer Besserung der dysphagischen Beschwerden zeigte das am 30.11.2011 durchgeführte FDG-PET-CT lediglich eine Restspeicherung mit einem max. SUV von 6,0 im Bereich des Primums bei fehlender Speicherung der retroperitonealen Lymphknoten und Größenregredienz des vorbeschriebenen Tumors im Low-dose-CT auf 2 x 4 cm (siehe Abbildung 2). Nach beendeter RTX/CTX und subjektiver Beschwerdefreiheit des Patienten konnte mittels Gastroskopie makroskopisch die radiologisch beschriebene Remission abgesehen von einzelnen narbigen Residuen bestätigt werden.

Im interdisziplinären Tumorboard vom 17.01.2011 wurde die Entscheidung zur Operation getroffen. Am 24.01.2011, ca. 8

Wochen nach Beendigung der RTX/CTX, erfolgte komplikationslos eine abdomino-rechtsthorakale Ösophagusresektion mit Schlauchmagenbildung und Rekonstruktion (End-zu-Seit-Gastroösophagostomie). Die Histologie ergab ypT3N0 (0/34)M0, G2, R0, V0, L1 entsprechend einem Stadium IIA.

Bei fehlender Indikation für eine adjuvante Behandlung erfolgte der Einschluss in das Nachsorgeprogramm. Das zuletzt durchgeführte PET-CT vom Mai 2011 (4 Monate postoperativ) ergab vorerst keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv (Abbildung 3).

Eine neoadjuvante RTX/CTX ist mittlerweile Standard in der Behandlung von PLECAs des Ösophagus im Stadium II–III mit signifikanter Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sowie einer erhöhten Rate an R0-Resektionen. Die Notwendigkeit, bei Patienten mit Ösophagus-Ca und adäquater Therapiereponse auf eine RTX/CTX eine zusätzliche Resektion durchzuführen, steht jedoch aktuell zur Diskussion. So zeigen Daten zweier randomisierter prospektiver Studien [6, 9], dass bei Patienten mit Response auf eine Induktionschemotherapie bzw. Induktionsradiochemotherapie (definiert durch Verbesserung der Dysphagie, normale Gastroskopie sowie normale Computertomographie), ohne nachteilige Auswirkung auf das Gesamtüberleben unter Durchführung einer definitiven RTX/CTX auf eine Operation verzichtet werden kann. Im unserem Fall wäre somit eine definitive RTX/

CTX als gleichwertige Option möglich gewesen. Auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 8 Monaten postoperativ kann jedoch noch kein Vergleich mit den vorgeschriebenen Zeiten im konservativen Arm der FLEP-Studie für das progressionsfreie Überleben sowie das mediane Überleben gezogen werden. Ein klarer Vorteil für unser gewähltes Vorgehen liegt sicherlich in dem nach wie vor bestehenden kurativen Ansatz. Nachdem insbesondere die erhöhte postoperative Mortalität bei Hochrisikopatienten das Gesamtüberleben im operativen Arm der FLEP-Studie verschlechtert hat, könnte der gute AZ unseres Patienten und die damit fehlende Zugehörigkeit zu einer Hochrisikogruppe als Argument für ein operatives Vorgehen angesehen werden. Auf alle Fälle verschafft der von uns gewählte Therapieansatz dem Patienten ein längeres tumorfreies Intervall.

Zusammenfassend ist bei PLECA des Ösophagus unter kurativer Zielsetzung regelhaft ein multimodales Therapiekonzept sinnvoll, wenn der Performance-Status des Patienten wie im oben genannten Fall dies zulässt. Die Festlegung der Therapiestrategie sollte in jedem Fall bei Erstdiagnose interdisziplinär von Lokal- und Systemtherapeuten erfolgen.

Die vorhandene Evidenz hat bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren eine wesentliche Rolle für die präoperative RTX/CTX gefolgt von einer möglichen Resektion bestätigt.

Literatur:

1. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 277–84.
2. Bidoli P, Bajetta E, Stani SC, et al. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2002; 94: 352–61.
3. Davies L, Lewis WG, Arnold DT, et al. Prognostic significance of age in the radical treatment of oesophageal cancer with surgery or chemoradiotherapy: a prospective observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 578–85.
4. Mariette C. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 Suppl): Abstr. 4005.
5. Van der Gaast A. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of

patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 Suppl): Abstr. 4004.

6. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–7.
7. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161–7.
8. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305–13.
9. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1160–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung