

Bei Plattenepithelkrebs der Speiseröhre erhöht die präoperative Strahlenchemotherapie das Überleben

Multimodale Therapiekonzepte, die eine moderne Strahlentherapie beinhalten, können für viele Patienten mit den unterschiedlichsten Krebsarten den Behandlungserfolg gegenüber früher deutlich verbessern. Eine neue Studie zeigte dies eindrucksvoll auch für das sogenannte Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre. „Die präoperative Bestrahlung plus Chemotherapie verkleinerte den Tumor, so dass er besser operiert werden konnte“, so Frau Prof. Stephanie Combs, DEGRO-Pressesprecherin. „Die Studie zeigt, wie sehr die Patienten von der Methode profitieren können - sie wirft aber auch die Frage auf, für welche Patienten dies im Besonderen gilt, da die Studienlage uneinheitlich ist.“

In Deutschland ist der Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinome) eine eher seltene Krebserkrankung, die jedoch wegen untypischer Symptomatik meistens erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird. In Deutschland erkranken jährlich ca. 5.200 Männer und 1.500 Frauen daran [1, 2]. Somit macht Speiseröhrenkrebs bei Männern ca. 3% aller Krebserkrankungen aus (1% bei Frauen). Trotz Therapieverbesserungen durch die moderne Medizin liegen bei dieser Krebsart die 5-Jahres-Überlebensraten nur bei 22% (Männer) und 24% (Frauen). Je nachdem, von welchen Ursprungszellen der Speiseröhrenkrebs ausgeht, werden zwei Typen unterschieden, das Plattenepithel- und das Adenokarzinom. Während das Adenokarzinom als Folgeerkrankung eines chronischen Sodbrennens (Refluxkrankheit) entstehen kann, sind die wichtigsten Risikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre Alkohol und Nikotin. Auch der regelmäßige Genuss von zu heißen Speisen und Getränken kann das Risiko erhöhen. Bei den Symptomen stehen uncharakteristische Schluckbeschwerden im Vordergrund.

Die Therapie richtet sich unter anderem nach der Ausbreitung des Krebses und dem feingeweblichen Befund (histologischer Zelltyp). Zum Einsatz kommen (oft kombiniert) Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und bei bestimmten Tumoreigenschaften eine zielgerichtete Antikörpertherapie. Angestrebt wird prinzipiell immer eine Heilung („kurativer Therapieansatz“), was bei früher Diagnose gut gelingen kann, solange der Krebs auf die oberflächliche Schleimhautschicht begrenzt ist. „Wenn tiefere Schichten betroffen sind, kann eine neoadjuvante Behandlung, d. h. eine Vorbehandlung vor der Operation, die Therapieergebnisse verbessern“, erklärt Frau Prof. Stephanie Combs, DEGRO-Pressesprecherin. Die neoadjuvante Behandlung kann aus einer alleinigen Chemotherapie oder der kombinierten Chemo-Strahlentherapie bestehen.

Auch in Deutschland wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie [3] im Rahmen einer kurativen Zielsetzung in Abhängigkeit vom Tumorstadium die neoadjuvante Radio-Chemotherapie eingesetzt mit dem Ziel einer anschließenden kompletten Resektion („R0“) des Tumors. „Für die in Europa häufigeren Adenokarzinome wurde mit der europäischen CROSS-Studie [4] bereits ein Standard gesetzt - bei den Plattenepithelkarzinomen ist die Sachlage dagegen komplizierter“, so Prof. Dr. med. Wilfried Budach, Düsseldorf, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). Die meisten bisherigen Studien zum Effekt neoadjuvanter Therapien stammen aus westlichen Ländern, die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich. So zeigte beispielsweise die EORTC-Studie [5] bei einer relativ großen Patientenzahl von ungefähr 300 Patienten, dass die präoperative Strahlenchemotherapie zwar das rückfallfreie Intervall verlängert, nicht jedoch das Gesamtüberleben.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus China untersuchte eine noch größere Patientenzahl [6]. Speiseröhrenkrebs gehört dort zu den häufigsten Krebsarten, über 50% der Gesamtsterblichkeit geht zu Lasten des Ösophaguskarzinoms. Die Gründe dafür sind vielschichtig und weitgehend ungeklärt, besonders auffällig sind Assoziationen zur anderen Ernährungsweise der chinesischen Bevölkerung.

„Wir hoffen, aus der Studie vielleicht auch für unsere Patienten in Deutschland Therapieverbesserungen ableiten zu können“, so Frau Prof. Combs. Die Studie untersuchte prospektiv bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkrebs der Speiseröhre die neoadjuvante Chemo-Radiotherapie (NCRT) plus Operation im Vergleich zur alleinigen Operation.

451 Patienten mit einem potenziell vollständig operablen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ohne Fernmetastasen wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Die Therapie bestand entweder in der alleinigen Operation (n=227) oder in einer NCRT plus Operation (n=224). Die Chemotherapie innerhalb der NCRT enthielt Vinorelbin und Cisplatin und erstreckte sich insgesamt über sechs Wochen. Die Strahlentherapie erfolgte fraktioniert in 20 Bestrahlungseinheiten von jeweils 2 Gy an fünf Tagen der Woche, also über vier Wochen. Begonnen wurde am ersten Tag der Chemotherapie, die Gesamtdosis lag bei 40 Gy.

In der NCRT-Gruppe konnte bei 98% der Patienten der Tumor im Gesunden entfernt werden („R0-Resektion“), in der Gruppe mit alleiniger Operation nur bei 91%. In den bei der Operation entnommenen Lymphknoten waren in der NCRT-Gruppe bei 33% der Patienten Krebszellen nachweisbar, in der Gruppe mit alleiniger Operation bei fast 65%.

Obwohl die Chemo-Radiotherapie mit den typischen Nebenwirkungen einherging (vor allem Abfall der weißen Blutkörperchen), war die postoperative Komplikationsrate in den Gruppen ähnlich. Die gesamte therapieassoziierte Mortalität lag in der NCRT-Gruppe bei 2,2% (gegenüber 0,4% – dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant).

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten der NCRT-Gruppe betrug 100 Monate, das der Patienten ohne NCRT nur knapp 67 Monate. Die rückfallfreie Zeit dauerte bei alleiniger Operation median knapp 42 Monate, mit NCRT mehr als doppelt so lange. Nach drei Jahren lebten aus der NCRT-Gruppe noch 69% der Patienten (gegenüber 59%).

Zusammenfassend konnte in der neuen chinesischen Studie der Tumor mit der präoperativen Bestrahlung und Chemotherapie soweit verkleinert werden, dass sich die Rate an R0-Resektionen von 91% auf 98% erhöht hat. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die eine neoadjuvante Chemo-Strahlentherapie erhalten hatten, war 33 Monate länger als bei alleiniger Operation. „Die Ergebnisse scheinen klar für die Abfolge `Strahlenchemotherapie, dann Operation` zu sprechen – die Sachlage bleibt aber dennoch komplex“, so Prof. Budach. „Eine Reihe von randomisierten Studien und ein Cochrane-Review zeigen nämlich, dass sehr viele Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Falle des Ansprechens auf die Radiochemotherapie durch eine nachfolgende Operation gar keinen zusätzlichen Überlebensvorteil haben und somit auf eine anschließende, oftmals sehr belastende Operation verzichtet werden kann (und sollte). Wahrscheinlich profitieren nur die Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand mit Tumoren unterhalb der Carina (das ist die Stelle, wo sich die Luftröhre in rechte und linke Bronchien gabelt) von einer Operation.“

Inwiefern diese Erkenntnisse mit den neuen Studienergebnissen in Einklang gebracht werden können, müssen weitere Untersuchungen zeigen. „Unser Ziel ist es, durch die optimale Kombination aller Therapieoptionen, möglichst viel Patienten zu heilen oder zumindest die rückfallfreie Zeit zu verlängern“, resümiert Prof. Budach. „Dabei ist es wichtig, im Voraus abschätzen zu können, welche

Patientengruppen wovon am meisten profitieren. Im Sinne der Lebensqualität sollten Therapien, deren zusätzlicher Nutzen nicht abschließend bewiesen ist, immer gut abgewogen werden.“

Literatur

[1]
www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c15_speiseroehre.pdf?__blob=publicationFile

[2]
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/k...>

[3]
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLk_Plattenepithel_Adenokarz...

[4]
Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 16(9): 1090-98

[5]
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 (3): 161-7

[6]
Yang H, Liu H, Chen Y et al. AME Thoracic Surgery Collaborative Group. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018 Aug 8 doi:10.1200/JCO.2018 [Epub ahead of print]

Originalpublikation:

Yang H, Liu H, Chen Y et al. AME Thoracic Surgery Collaborative Group. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018 Aug 8 doi:10.1200/JCO.2018 [Epub ahead of print]

Weitere Informationen:

<https://www.degro.org/>