

Kombinationstherapien in der Onkologie

Multimodale Therapie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts

U. Fink, H. J. Stein und J. R. Siewert

Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. J. R. Siewert), Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Multimodal therapy for tumors of the upper gastrointestinal tract

Summary. Adjuvant and neoadjuvant therapeutic principles have in recent years received increasing attention in the management of patients with carcinoma of the upper gastrointestinal tract. A series of randomized prospective trials has demonstrated that adjuvant postoperative radiation or chemotherapy does not result in a convincing survival advantage after complete tumor resection in gastric or esophageal cancer. The available data on the role of neoadjuvant preoperative therapy in these patients as yet permit no conclusion. While neoadjuvant therapy may reduce the tumor mass in a substantial portion of patients, a series of randomized controlled trials has shown that, compared to primary resection, a multimodal approach does not result in a survival benefit in patients with loco-regional, i. e. potentially resectable, tumors. In contrast, in patients with locally advanced tumors, i. e. tumors for which complete removal with primary surgery appears unlikely, neoadjuvant therapy increases the chance for complete tumor resection on subsequent surgery. However, only patients with objective histopathologic response to preoperative therapy appear to benefit from this approach. Compared to preoperative chemotherapy alone, combined radio-chemotherapy increases the rate of response, particularly in squamous cell esophageal cancer, but may also increase postoperative morbidity and mortality. Neoadjuvant therapy should therefore currently only be performed in experienced centers within the context of prospective clinical trials. The identification of factors that would allow prediction of response to neoadjuvant or adjuvant therapy is the focus of ongoing studies.

Key words: Esophageal cancer – Barrett cancer – Gastric cancer – Multimodal therapy.

Zusammenfassung. Adjuvante und neoadjuvante Therapiekonzepte finden in der Behandlung der Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts in den letzten Jahren

ein zunehmendes Interesse. Neuere prospektiv randomisierte Studien zeigen jedoch, daß eine adjuvante postoperative Bestrahlung oder Chemotherapie nach einer R0-Resektion keinen zusätzlichen Überlebensvorteil bringt. Im Gegensatz dazu sind die vorliegenden Daten zur neoadjuvanten präoperativen Therapie sowohl beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus wie auch beim Adenocarcinom der distalen Speiseröhre, des oesophagogastralen Übergangs und Magens bisher nicht schlüssig. Bei Patienten mit potentiell resektablen Tumoren konnte in mehreren Phase-III-Studien kein überzeugender Prognosegewinn durch präoperative Radiatio, Chemotherapie oder kombinierte Radio-/Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Resektion aufgezeigt werden. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, d. h. Tumoren die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mit ausreichendem Sicherheitsabstand primär komplett reseziert werden können, kann durch neoadjuvante Therapie eine Verkleinerung des Primärtumors und damit eine Erhöhung der R0-Resektionsrate erreicht werden. Ein Überlebensvorteil mit diesem multimodalen Vorgehen ist jedoch nur bei Ansprechen auf die Vorbehandlung und nachfolgender kompletter Tumorresektion zu erwarten. Im Vergleich zur alleinigen präoperativen Chemotherapie verbessert die kombinierte Radio-/Chemotherapie zumindest beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus die Ansprechrate, führt jedoch auch zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und Letalität. Neoadjuvante Therapiekonzepte sollten somit nur im Rahmen von prospektiven Studien an streng selektierten Patienten in spezialisierten Zentren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: Oesophaguscarcinom – Magencarcinom – Barrett-Carcinom – multimodale Therapie.

Trotz deutlicher Fortschritte in der chirurgischen Therapie der Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts hat sich die Prognose von Patienten mit Plattenepithel-

carcinom des Oesophagus oder Adenocarcinom des distalen Oesophagus, oesophagoastralen Übergangs und Magens in den letzten Jahren nur unwesentlich verbessert. Dies ist vor allem auf die nach wie vor hohe Prävalenz fortgeschrittener Tumorstadien und die frühe lymphatische Metastasierung der Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts zurückzuführen.

So hat in der westlichen Welt zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung bei mehr als $\frac{2}{3}$ der Patienten mit Oesophagus- oder Magencarcinom der Tumor bereits die Organwand überschritten [8, 14, 53, 60]. Die Chance auf eine komplette Tumoresektion, d. h. R0-Resektion entsprechend den Kriterien der UICC 1997 [21], ist bei diesen Patienten in der Regel geringer als 60% (Tabelle 1). Darüber hinaus ist aufgrund des ausgeprägten submucosalen lymphatischen Netzwerks im oberen Gastrointestinaltrakt bereits bei einem hohen Prozentsatz der Patienten auch bei noch auf die Organwand beschränkten Tumoren mit Lymphknotenmetastasen zu rechnen (Tabelle 2). In mehreren uni- und multivariaten Analysen konnte in den letzten Jahren sowohl beim Oesophagus- als auch beim Magencarcinom der Lymphknotenbefall als der entscheidende prognostische Faktor aufgezeigt werden [9, 39, 49, 51, 52]. Trotz sorgfältiger Lymphadenektomie entwickeln viele dieser Patienten im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen.

Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die Beobachtung, daß selbst bei Patienten mit gut resektablem Oesophagus- oder Magencarcinom durch immunhistochemische Methoden häufig Tumorzellen im Knochenmark, in konventionell histologisch tumorfreien Lymphknoten oder im Peritoneum nachweisbar sind. Unabhängig von den eindrucksvollen Langzeitüberlebensraten bei Patienten mit Frühcarcinomen, beträgt somit die Gesamt 5-Jahres Überlebensrate nach R0-Resektion eines Carcinoms des oberen Gastrointestinaltrakts nur etwa 40% [46, 48, 51, 52].

Aufgrund dieser Situation finden adjuvante und neoadjuvante Therapiekonzepte, d. h. Radiatio, Chemotherapie oder kombinierte Radio-/Chemotherapie nach oder vor einer chirurgischen Resektion ein zunehmendes Interesse [14, 32, 33, 47]. Die folgende Übersicht versucht, anhand der verfügbaren Originaldaten den derzeitigen Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Therapiemaßnahmen bei den Carcinomen des oberen Gastrointestinaltrakts kritisch zu bewerten. Dabei wurden, soweit verfügbar, vor allem randomisierte Phase-III-Studien berücksichtigt.

Adjuvante Therapie bei Carcinomen des oberen Gastrointestinaltrakts

Eine puristische Definition der adjuvanten Therapie umfaßt alle postoperativen Therapiemaßnahmen bei Patienten mit einem hohen Risiko eines Tumorrezidivs nach makroskopisch und mikroskopisch kompletter Tumoresektion (R0-Resektion) [47]. Gegenüber der präoperativen Radiatio oder Chemotherapie bietet die adjuvante Therapie den Vorteil, daß ihre Ergebnisse nach objektiven intraoperativen und pathohistologischen Be-

Tabelle 1. R0-Resektionsraten bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts in Abhängigkeit vom T-Stadium (Daten der chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München 1982–1997)

	Plattenepithelcarc. des Oesophagus [%]	Adenocarcinom des dist. Oesoph. od. oesophagoastr. Übergangs [%]	Magencarcinom [%]
pT1	91	100	99
pT2	87	81	86
pT3	54	71	59
pT4	19	54	37

Tabelle 2. Prävalenz von Lymphknotenmetastasen bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts in Abhängigkeit vom T-Stadium (Daten der chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München 1982–1997)

	Plattenepithelcarc. des Oesophagus [%]	Adenocarc. des dist. Oesoph. od. oesophagoastr. Übergangs [%]	Magencarcinom [%]
pT1			
– Mucosa	0	1	4
– Submucosa	23	19	14
pT2	64	77	66
pT3	71	83	86
pT4	82	96	90

funden, d. h. dem pTNM-Stadium, bewertet werden können. Erschwerend wirkt sich hierbei jedoch eine verminderte Strahlen- und Chemosensitivität des nach Resektion ischämischen und fibrotischen Gewebes sowie die Anwesenheit des Speiseröhren- oder Magenersatzes aus.

Beim *Plattenepithelcarcinom des Oesophagus* konnte in zwei neueren prospektiv randomisierten Studien nach R0-Resektion kein Prognosegewinn durch eine postoperative Radiatio gezeigt werden [18, 56]. Der einzige Vorteil der postoperativen Bestrahlung liegt gemäß dieser Studien in einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle im Mediastinum mit einer um 10–40% geringeren Rate an Lokalrezidiven und tracheobronchialen Fisteln im weiteren Verlauf. In zwei randomisierten Studien der Japanese Oncology Group erbrachte die postoperative Chemotherapie ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur postoperativen Radiatio oder alleinigen Resektion ohne adjuvante Therapiemaßnahmen [4, 23].

Beim *Adenocarcinom des distalen Oesophagus oder oesophagoastralen Übergangs* konnte in Phase-II-Studien die klinische Durchführbarkeit und Sicherheit einer postoperativen Chemotherapie zwar überzeugend gezeigt werden [6, 12], randomisierte Studien liegen derzeit jedoch weder zur adjuvanten Chemotherapie noch zur adjuvanten Radiatio oder kombinierten Radiochemotherapie vor.

Beim *Magencarcinom* konnte in der westlichen Welt – im Gegensatz zu einer Reihe japanischer Studien –

bislang noch kein überzeugender Überlebensvorteil durch postoperative Chemotherapie nach R0-Resektion aufgezeigt werden. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von mehr als 2000 Patienten aus 11 publizierten Studien ergab sich durch adjuvante Chemotherapie kein eindeutiger Prognosegewinn im Vergleich zur alleinigen Resektion [11, 22]. Jedoch waren in dieser Analyse zwei positive Studien nicht berücksichtigt worden. Trotz der ermutigenden Ergebnisse japanischer Studien bleibt der klinische Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie auch bei Risikopatienten in der westlichen Welt damit umstritten. Die Diskrepanz in der Beurteilung der Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie zwischen Zentren der westlichen Welt und Berichten aus japanischen Zentren, in denen eine adjuvante Chemotherapie heute praktisch routinemäßig durchgeführt wird, erklärt sich zum Teil durch Unterschiede in der Art, dem Zeitpunkt und dem Applikationsmodus der eingesetzten Chemotherapien. Im Gegensatz zur westlichen Welt erfolgt die postoperative Chemotherapie in Japan in der Regel unmittelbar im Anschluß an die Resektion (Therapiebeginn häufig am zweiten postoperativen Tag) oder wird sogar bereits intraoperativ durch intraperitoneale Instillation von Mitomycin eingeleitet [15, 34]. Ein größeres Resektionsausmaß und die systematische Lymphadenektomie sowie Unterschiede im Staging-System, die einen stadienweisen Vergleich zwischen japanischen und westlichen Studien erschweren, tragen ebenfalls zu den unterschiedlichen Erfahrungen mit der adjuvanten Chemotherapie bei. Eine Reihe offener Fragen, wie die Identifikation und Definition von Patientensubgruppen, welche von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten, die Selektion der aktivsten Chemotherapiekombination, das optimale Timing (d. h. unmittelbar nach Resektion oder 3–4 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus), die beste Applikationsart (d. h. nur intravenös, nur intraperitoneal oder intraperitoneal und intravenös) der postoperativen Chemotherapie und die Bewertung weiterer potentiell relevanter Faktoren (wie das Ausmaß der Lymphadenektomie, die Größe des sog. Lymphknotenquotienten, das Vorhandensein von Mikrometastasen in Lymphknoten und der Nachweis von Tumorzellen in der Peritoneallavage oder im Knochenmark) müssen zunächst beantwortet werden.

Demnach besteht derzeit weder beim Plattenepithelcarcinom des Oesophaguscarcinoms noch beim Adenocarcinom des distalen Oesophagus, oesophagogastralen Übergangs oder Magens außerhalb kontrollierter prospektiver Studien eine gesicherte Indikation zur adjuvanten postoperativen Radiatio oder Chemotherapie nach makroskopisch und mikroskopisch kompletter Tumorsektion [14, 15, 35, 52, 53].

Neoadjuvante Therapie bei Carcinomen des oberen Gastrointestinaltrakts

Aufgrund der insgesamt enttäuschenden Ergebnisse der postoperativen adjuvanten Chemotherapie oder Radiatio und einer Reihe theoretischer Argumente zugunsten

präoperativer Therapiekonzepte hat die neoadjuvante Therapie in den letzten Jahren deutlich an Attraktivität gewonnen [14, 15, 33]. So wird aufgrund des postoperativ in der Regel reduzierten Allgemein- und Ernährungszustandes des Patienten eine adjuvante Chemotherapie oder Radiatio häufig nur schlecht toleriert oder aufgrund von postoperativen Komplikationen erst nach einer Verzögerung von mehreren Wochen eingeleitet. Des Weiteren erreicht eine systemische Chemotherapie aufgrund von Narbenbildung und der postoperativ veränderten Blutversorgung und zerstörter Lymphabflußwege die kritischen Gebiete nicht in ausreichend hoher Konzentration. Darüber hinaus führt die chirurgische Resektion praktisch immer zu einer vorübergehenden Suppression des Immunsystems mit einem Proliferationsstimulus für zurückgelassene Tumorzellen, welcher – zumindest experimentell – durch präoperative Chemotherapie oder Radiatio unterdrückt werden kann [17, 20].

Das Ziel der neoadjuvanten Radiatio, Chemotherapie oder kombinierten Radio-/Chemotherapie ist somit eine Verlängerung der gesamten und krankheitsfreien Überlebenszeit durch präoperative Verkleinerung und Devitalisierung des Primärtumors und damit Erhöhung der Chance für eine komplette Tumorsektion, eine Senkung der intraoperativen Tumorzellaussaat und eine frühzeitige systemische Behandlung von potentiell vorhandenen Mikrometastasen. Darüber hinaus erlaubt die präoperative Chemotherapie eine individuelle Überprüfbarkeit der Wirkung der eingesetzten Cytostatika in vivo.

Entsprechend der unterschiedlichen Ausgangspunkte und therapeutischen Alternativen sind bei präoperativen Therapiekonzepten grundsätzlich folgende zwei Situationen zu unterscheiden:

- die eigentliche neoadjuvante Therapie bei Patienten mit *potentiell resektablen Tumorstadien*,
- neoadjuvante oder besser präoperative Therapie bei Patienten mit *lokal fortgeschrittenen* und damit *nicht sicher komplett resezierbaren Primärtumoren*.

Bei Patienten mit potentiell resektablen Tumoren müssen die Ergebnisse der neoadjuvanten Therapie mit denen der primären Resektion als „Goldstandard“ unter kontrollierten Studienbedingungen verglichen werden [14, 15, 43]. Dagegen sind bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren kontrollierte Studien nur schwer möglich, da eine primäre Resektion bei diesen Tumoren häufig nicht möglich ist. Jede Therapieform, die bei diesem Patientengut ein Langzeitüberleben ermöglicht, stellt einen deutlichen Fortschritt dar [14, 15, 43]. Im Gegensatz zur adjuvanten Therapie, welche sich auf ein exaktes histopathologisches Tumorstadium stützen kann, basiert die Klassifikation in potentiell resektable und lokal fortgeschrittene Tumorstadien bei der neoadjuvante Therapie auf dem indirekten präoperativen Staging [45] sowie der Einstellung des Chirurgen. Die damit verbundenen Unzulänglichkeiten erschweren die Beurteilung der verfügbaren Daten.

Tabelle 3. Prospektiv randomisierte Studien: Präoperative Radiatio (RTx) gegen primäre Resektion bei Patienten mit potentiell resektablem Plattenepithelcarcinom des Oesophagus

Autor	Behandlungsmodalität	Patienten-Zahl	Lokalrezidiv im Verlauf [%]	Mediane Überlebenszeit	Überlebensraten [%]		Signifikanz
					2 Jahre	5 Jahre	
Gignoux et al. [19]	Primäre Resektion	106	67	11 Monate	30	10	n. s.
	Präop. 33 Gy + Res.	102	46	11 Monate	28	10	
Launois et al. [29]	Primäre Resektion	57	–	12 Monate	35	12	n. s.
	Präop. 40 Gy + Res.	67	–	11 Monate	20	10	
Arnott et al. [5]	Primäre Resektion	86	–	10 Monate	30	17	n. s.
	Präop. 20 Gy + Res.	90	–	10 Monate	25	9	
Wang et al. [61]	Primäre Resektion	102	52	–	–	30	n. s.
	Präop. 40 Gy + Res.	104	48	–	–	35	
Nygaard et al. [36]	Primäre Resektion	41	–	–	–	9	$p < 0,05$
	Präop. 35 Gy + Res.	48	–	–	–	21	

n. s. = nicht signifikant

Neoadjuvante Therapie beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus

- Studien bei Patienten mit potentiell resektablen Tumorstadien

Frühere unkontrollierte, meist retrospektiv erhobene Untersuchungen erbrachten Hinweise für eine mögliche Verbesserung der Prognose durch eine präoperative Strahlentherapie beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus. Demgegenüber stehen die Ergebnisse von mehreren prospektiv randomisierten Studien, in denen eine präoperative Strahlentherapie zu keiner Steigerung der Resektionsraten und zu keiner signifikanten Verbesserung der Überlebensrate führte (Tabelle 3). In einer skandinavischen randomisierten Multizenterstudie zeigte sich zwar ein positiver Effekt mit präoperativer Radiatio bei Patienten mit resektablem Oesophaguscarcinom [36], die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch aufgrund einer zu kleinen Fallzahl gering. Der klinische Stellenwert einer alleinigen präoperativen Strahlentherapie beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus ist demnach derzeit mehr als fraglich.

Eine präoperative Chemotherapie wurde bisher vorwiegend bei Patienten mit potentiell resektablen Primärtumoren eingesetzt. Die Ergebnisse von 6 derzeit vorliegenden prospektiv randomisierten Studien zeigen zwar keine wesentliche Gefährdung der Patienten durch die Vorbehandlung und keine gesteigerte postoperative Letalität, jedoch führte die präoperative Chemotherapie nur in einer der Studien [28] zu einer signifikanten Verbesserung der im Vergleich mit einer alleinigen Resektion erzielten Langzeitprognose (Tabelle 4). Gemeinsam ist allen Studien, daß von der präoperativen Chemotherapie nur Patienten zu profitieren schießen, die auf die Vorbehandlung angesprochen hatten. Die Rate an kompletten histopathologischen Remissionen mit alleiniger präoperativer Chemotherapie lag in jeder der Studien jedoch unter 10 %.

Der geringe Anteil an histologisch kompletten Remissionen mit präoperativer Chemotherapie gab Anlaß, zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, die Chemotherapie mit der Strahlentherapie zu kombinieren.

Die größten Erfahrungen liegen mit der Kombination von Cisplatin/5-Fluorouracil mit einer simultanen Radiotherapie vor. Die zusätzliche Anwendung von Strahlentherapie führt im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu einer eindeutigen Zunahme an histopathologischen kompletten Remissionen. Der gesteigerten lokalen Kontrolle steht jedoch eine Zunahme der Morbidität und postoperativen Letalität gegenüber (Übersicht in [14]). Nur eine [57] der vier bisher vorliegenden randomisierten Studien zeigt nach präoperativer Radio-/Chemotherapie bei Patienten mit resektablen Tumorstadien eine signifikante Verbesserung der Prognose (Tabelle 5). Bei zumindest einer weiteren Studie [59] zeichnet sich bei bislang nur kurzer Nachbeobachtung ein Trend für eine Prognoseverbesserung durch neoadjuvante Radiochemotherapie ab. Darüber hinaus zeigte sich in der größten bislang vorliegenden Phase-III-Studie [7] zwar keine Verbesserung der Gesamtprognose durch neoadjuvante Radiochemotherapie, jedoch konnte hier trotz einer nicht simultan zur Chemotherapie durchgeführten Radiatio eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und eine signifikante Reduzierung der tumorbedingten Todesfälle nach multimodalem Vorgehen dokumentiert werden. Weiterhin fand sich in allen vorliegenden Phase-II- und Phase-III-Studien eine deutliche Verbesserung der Prognose für die Patienten, bei denen die präoperative Radio-/Chemotherapie zu einer klinischen oder gar einer kompletten histopathologischen Remission geführt hatte. Da bisher keine verlässlichen prätherapeutischen Faktoren identifiziert werden konnten, die im Einzelfall ein Ansprechen auf die Vorbehandlung zuverlässig voraussagen lassen, stellt die präoperative Radio-/Chemotherapie bei Patienten mit potentiell resektablem Plattenepithelcarcinom des Oesophagus jedoch nach wie vor ein ungesichertes Therapieverfahren dar, welches nur im Rahmen kontrollierter Studien eingesetzt werden sollte.

- Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumorstadien

Im Gegensatz zu Patienten mit potentiell resektablen Tumoren ist die Durchführung randomisierter Vergleiche

Tabelle 4. Prospektiv randomisierte Studien: Präoperative Chemotherapie (CTx) vs. primäre Resektion bei Patienten mit potentiell resektablem Plattenepithelcarcinom des Oesophagus

Autor	Behandlungsmodalität	Patientenzahl	Klin. Ansprech-chen [%]	Histopathologisch komplette Remission [%]	Postoperative Letalität [%]	Mediane Überlebenszeit	Langzeitüberlebensrate	Signifikanz
Roth et al. [41]	Primäre Resektion	19	–	–	0	9 Monate	5 % (3 Jahre)	
	CDDP/BLM/VDS + Resektion	17	47	6	12	9 Monate	25 % (3 Jahre)	n. s.
Schlag et al. [44]	Primäre Resektion	41	–	–	10	9 Monate	–	
	CDDP/5 FU + Res.	34	41	6	19	8 Monate	–	n. s.
Nygaard et al. [36]	Primäre Resektion	41	–	–	13	–	3 % (5 Jahre)	
	CDDP/BLM + Res.	50	–	n. a.	15	–	9 % (5 Jahre)	n. s.
Law et al. [30]	Primäre Resektion	73	–	–	8,7	13 Monate	31 % (2 Jahre)	
	CDDP/5 FU + Res.	74	58	6,7	8,3	16,8 Monate	44 % (2 Jahre)	n. s.
Kok et al. [28]	Primäre Resektion	74	–	–	4	11 Monate	21 % (3 Jahre)	
	CDDP/Etoposid + Resektion	74	n. a.	8,7	3	18,5 Monate	41 % (3 Jahre)	$p = 0,002$
Kelsen et al. [27] ^a	Primäre Resektion	221	–	–	n. a.	16,8 Monate	40 % (2 Jahre)	
	CDDP/5-FU + Res.	202	n. a.	n. a.	n. a.	16,1 Monate	38 % (2 Jahre)	n. s.

n. s. = nicht signifikant; n. a. = nicht angegeben; CDDP = Cisplatin; BLM = Bleomycin; VDS = Vindesin; 5-FU = 5-Fluorouracil

^a 55 % Adenocarcinome

Tabelle 5. Prospektiv randomisierte Studien: Präoperative kombinierte Radio-/Chemotherapie (RTx/CTx) vs. primäre Resektion bei Patienten mit potentiell resektablem Plattenepithelcarcinom des Oesophagus

Autor	Behandlungsmodalität	Patientenzahl	Klin. Ansprech-chen [%]	Histopathologisch komplette Remission [%]	Postoperative Letalität [%]	Mediane Überlebenszeit	Langzeitüberlebensrate	Signifikanz
LePrise et al. [31]	Primäre Resektion	45	–	–	8,5	11 Monate	13,8 % (3 Jahre)	
	CDDP/5-FU/20 Gy + Resektion	41	n. a.	10,2	7,0	11 Monate	19,2 % (3 Jahre)	n. s.
Urba et al. [57] ^a	Primäre Resektion	50	–	–	n. a.	17,5 Monate	15 % (3 Jahre)	
	CDDP/5-FU/45 Gy + Resektion	50	n. a.	28	n. a.	16,9 Monate	32 % (3 Jahre)	$p = 0,04$
Bosset et al. [7]	Primäre Resektion	139	–	–	3,6	18,6 Monate	24 % (5 Jahre)	
	CDDP/37 Gy + Res.	143	n. a.	26	12,8	18,6 Monate	24 % (5 Jahre)	n. s.
Walsh et al. [59]	Primäre Resektion	32	–	–	n. a.	13 Monate	27 % (2 Jahre)	
	CDDP/5-FU/40 Gy + Resektion	30	n. a.	34	n. a.	17 Monate	37 % (2 Jahre)	n. s.

^a 75 % Adenocarcinome

che neoadjuvanter Therapieprotokolle mit primärer Resektion bei Patienten mit *lokal fortgeschrittenen Tumorstadien* praktisch nicht möglich, da diese Tumoren in der Regel irresektabel oder zumindest nicht R0-resektabel sind. Die bisher verfügbaren Behandlungsergebnisse im Rahmen von Phase-II-Studien zeigen jedoch, daß eine präoperative Chemotherapie oder kombinierte Radio-/Chemotherapie auch bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelcarcinomen des Oesophagus zu einer erheblichen Verkleinerung des Primärtumors und sogar zur kompletten histopathologischen Remission führen kann [3, 43]. Hierdurch wird die Aussicht auf eine komplette Tumorexstirpation mit nachfolgender Verbesserung der Prognose deutlich gesteigert [3, 43]. In unserer Erfahrung ermöglichte die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie eine nachfolgende Resektion bei mehr als 85 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelcarcinom des suprabifurkalen Oesophagus. Eine R0-Resektion konnte dabei bei mehr als

70 % aller neoadjuvant radio-/chemotherapierten Patienten bzw. mehr als 80 % der resezierten Patienten nach einer nur 3wöchigen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil-Dauerinfusion und 30 Gy Bestrahlung erzielt werden [14, 53]. Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe mit lokal fortgeschrittenen Oesophaguscarcinomen, die einer primären Resektion zugeführt wurden, verbesserte die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie mit nachfolgender Resektion dabei signifikant die R0-Resektionsrate und die Überlebenszeit (Abb. 1). Die detaillierte Analyse zeigte jedoch, daß ein Prognosegewinn mit neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie nur bei Patienten mit objektiver Tumorremission unter Vorbehandlung und nachfolgend kompletter Resektion zu erwarten ist. Für alle anderen Patienten war dieses Vorgehen mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Letalität ohne Überlebensvorteil verbunden. Die künftige Identifizierung von prognostischen Parametern, welche ein Ansprechen auf neoadjuvante Therapie vor-

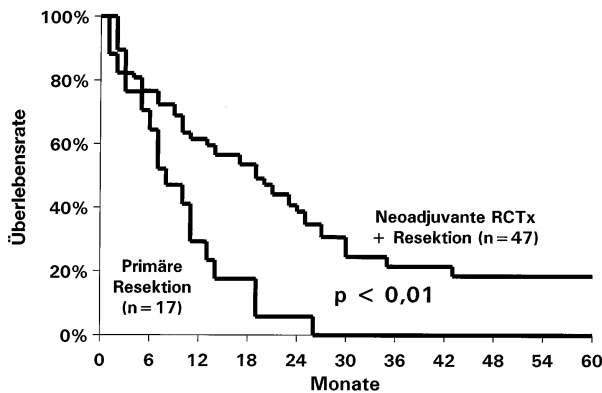


Abb. 1. Kumulative Überlebensrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelcarcinom des Oesophagus mit Bezug zum Tracheobronchialsystem. Primäre Resektion (pT3/4, historische Kontrolle) im Vergleich zu neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie (RTx/CTx) mit nachfolgender Resektion (cT3/4). Daten aus einer laufenden Studie an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München (nach [14])

hersagen lassen, ist daher von außerordentlicher Bedeutung.

Neoadjuvante Therapie beim Adenocarcinom des distalen Oesophagus und oesophagogastralen Übergangs

Im Gegensatz zum Plattenepithelcarcinom der Speiseröhre nimmt in der westlichen Welt die Häufigkeit des Adenocarcinoms des distalen Oesophagus und oesophagogastralen Übergangs fast epidemisch zu. Obwohl sich das Adenocarcinom des distalen Oesophagus und oesophagogastralen Übergangs sowohl aus epidemiologischer als auch aus biologischer Sicht wesentlich vom Plattenepithelcarcinom der Speiseröhre unterscheidet, werden in der überwiegenden Mehrzahl der publizierten neoadjuvanen Therapiestudien diese Tumorentitäten nicht differenziert.

Die vorliegenden Phase-II-Studien zur neoadjuvanen Chemotherapie oder Radio-/Chemotherapie bei homogenen Patientengruppen mit potentiell resektablem Adenocarcinom des Oesophagus und oesophagogastralen Übergangs ergaben widersprüchliche Ergebnisse [26, 53]. In der einzigen bislang abgeschlossenen prospektiv randomisierten Phase-III-Studie führte eine präoperative kombinierte Radiochemotherapie zwar zu einem signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur primären Resektion [58], jedoch entsprachen in dieser Studie die Ergebnisse der alleinigen chirurgischen Resektion mit einer 3-Jahres-Überlebenszeit von weniger als 15% nicht einmal annähernd dem internationalen Standard (5-Jahres-Überlebenszeit ca. 35%) [51, 63]. Bis die endgültigen Ergebnisse weiterer derzeit laufender Studien zur Verfügung stehen, bleibt beim potentiell resektablen Adenocarcinom der Speiseröhre und des oesophagogastralen Übergangs damit die primäre chirurgische Resektion die Therapie der Wahl [51].

Im Gegensatz dazu ist beim T4-Adenocarcinom des distalen Oesophagus oder oesophagogastralen Übergangs die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion gering (Tabelle 1). An unserer Klinik wird deswegen seit 1991 die neoadjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenocarcinom des distalen Oesophagus und oesophagogastralen Übergangs (Primärtumorkategorie „advanced“ T3 und T4) im Rahmen einer Phase-II-Studie durchgeführt. Basierend auf unserer Erfahrung mit neoadjuvanter Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magencarcinom [13] erfolgt die präoperative Therapie mit mehreren Zyklen einer alleinigen Kombinationschemotherapie. Unsere bisherige Erfahrung zeigt, daß dieses Vorgehen bei ca. 65% aller behandelten Patienten – bzw. etwa 85% aller resezierten Patienten – eine R0-Resektion ermöglicht [16, 53]. Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe von Patienten mit primärer Resektion führte die neoadjuvante Chemotherapie hierbei zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Abb. 2) ohne eine Erhöhung der postoperativen Letalität und Morbidität. Eine Analyse der Rezidivmuster zeigt jedoch eine hohe Rate an Lokalrezidiven vor allem im Lymphabstromgebiet, so daß eine Kombination der präoperativen Chemotherapie mit einer Bestrahlung in zukünftigen Protokollen mit in Betracht gezogen werden sollte. Allerdings muß hier der theoretische Vorteil der zusätzlichen Bestrahlung gegen die zu erwartende höhere Morbidität abgewogen werden.

Neoadjuvante Therapie beim Magencarcinom

Durch eine Reihe von Berichten über substantielle und, in Einzelfällen, sogar komplette Tumorregressionen mit verschiedenen Chemotherapieschemata bei Patienten mit irresektablem Magencarcinom wurde zu Beginn der 80er Jahre die Ära der neoadjuvanen Chemotherapie des Magencarcinoms eingeleitet. Die Ansprechraten und Toxizität der zu diesem Zeitpunkt verwendeten Chemotherapieprotokolle waren jedoch nicht kalkulierbar. Erst nach Einführung cisplatinhaltiger oder auf FAMTx basierender Chemotherapieprotokolle mit kalkulierbaren Ansprechraten wurde in den letzten Jahren eine systematische Untersuchung des Stellenwerts der neoadjuvanen Chemotherapie beim Magencarcinom möglich. Untersuchungen zur neoadjuvanen Radiatio oder kombinierten präoperativen Radiochemotherapie beim Magencarcinom liegen bislang nicht vor.

In einer Reihe prospektiver Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, daß bei bis zu 50% der Patienten mit einem bei der *initialen Laparotomie irresektablem Magencarcinom* nach einer Polychemotherapie eine R0-Resektion möglich wurde [37, 40, 62]. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug in den einzelnen Studien zwischen 19 und 24 Monaten, im Vergleich zu weniger als 6 Monaten bei Patienten mit irresektablem Magencarcinom in historischen Kontrollgruppen. Basierend auf diesen überzeugenden Ergebnissen wurde in einer Reihe von Studien daraufhin die neoadjuvante Chemotherapie auch bei Patienten mit *potentiell resektablem*

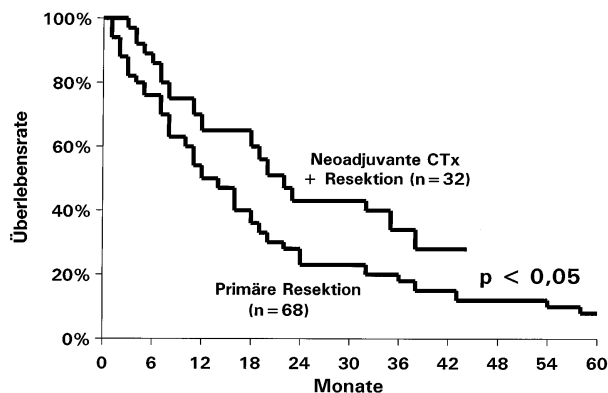


Abb. 2. Kumulative Überlebensrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenocarcinom des distalen Oesophagus. Primäre Resektion (pT3/4, historische Kontrollgruppe) im Vergleich zu neoadjuvanter Chemotherapie (CTx) mit nachfolgender Resektion (cT3/4). Daten aus einer laufenden Studie an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München (nach [16])

Magencarcinom evaluiert. Alle publizierten Untersuchungen bei diesem Patientengut (ausschließlich unkontrollierte Phase-II-Studien) zeigten übereinstimmend, daß eine präoperativen Chemotherapie nicht zu einer Erhöhung der postoperativen Letalität oder Morbidität führt [1, 2, 32]. Die mit der präoperativen Polychemotherapie verbundene Knochenmarksuppression konnte in der Regel durch Dosisreduktion und den Einsatz von knochenmarkstimulierenden Faktoren beherrscht werden. Eine objektive Analyse der Ansprechraten auf die neoadjuvante Therapie ist jedoch aufgrund unzureichender prätherapeutischer Staging-Untersuchungen und Schwierigkeiten bei der Messung der Tumormasse nur eingeschränkt möglich. Komplette histopathologische Remissionen ohne Nachweis vitaler Tumorstellen im Resektat traten jedoch selten auf. Die R0-Resektionsraten und Überlebenszeiten in diesen Untersuchungen waren nicht höher als sie auch nach einer primären Resektion bei diesem Patientengut zu erwarten sind [38, 52]. Bei Patienten mit potentiell resektablem Magencarcinom sollte die präoperative Chemotherapie somit derzeit als experimentell betrachtet und nur im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Magencarcinom, bei denen anhand des präoperativen Stagings eine komplette Tumorresektion unwahrscheinlich erscheint, stellen derzeit die für eine neoadjuvante Therapie interessanteste Patientenpopulation dar. Eine Reihe von Phase-II-Studien zeigte, daß bei etwa der Hälfte dieser Patienten durch eine präoperative Chemotherapie eine klinische Remission induziert und bei bis zu 89% der Patienten eine R0-Resektion möglich wird ohne die postoperative Morbidität oder Letalität zu erhöhen (Tabelle 6). Die mediane Überlebenszeit nach neoadjuvanter Chemotherapie und nachfolgender Resektion betrug in diesen Studien zwischen 16 und 18 Monaten und ist damit wesentlich länger als die mediane Überlebenszeit von 6–8 Monaten nach primärer Resektion bei Patienten mit vergleichbaren Tumorsta-

dien (Abb. 3). Die Verlaufsverfolgung zeigt, daß vor allem Patienten mit klinischem Ansprechen auf die Vorbehandlung und nachfolgender kompletter Resektion von diesem multimodalen Vorgehen profitieren. Die vorläufigen Ergebnisse einer derzeit noch laufenden prospektiv randomisierten Studie zur neoadjuvanten Polychemotherapie vs. primäre Resektion bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magencarcinom scheinen diese Beobachtungen zu bestätigen [24] (Tabelle 6).

Die Ergebnisse der bislang verfügbaren neoadjuvanten Therapiestudien bei Patienten mit „lokal fortgeschrittenem Magencarcinom“ müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Das prätherapeutische Staging war in der Mehrzahl der Untersuchungen nicht adäquat, so daß davon auszugehen ist, daß auch eine relevante Anzahl von Patienten mit primär resektablen Tumoren oder Patienten mit Fernmetastasen in die Studien mit aufgenommen worden waren. Die entscheidende Rolle des präoperativen Stagings [45] wird aus einer Analyse der Patienten ersichtlich, bei denen nach neoadjuvanter Chemotherapie keine komplette Tumorresektion erzielt werden konnte. Bei einer großen Zahl dieser Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der Laparotomie eine vermutlich bereits vor Einleitung der Chemotherapie vorhandene Peritonealcarcinose [15]. Aufgrund der schlechten Prognose und der Ineffizienz derzeitiger Chemotherapieprotokolle beim Bestehen einer Peritonealcarcinose sollten diese Patienten primär von neoadjuvanten Therapieprotokollen ausgeschlossen werden [15]. Dies kann jedoch derzeit nur durch eine diagnostische Laparoskopie erreicht werden. Der consequente Einsatz einer prätherapeutischen Staging-Laparoskopie erbringt unserer Erfahrung nach und anhand der Berichte anderer Gruppen [10, 54] bei nahezu 30% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magencarcinom die Diagnose einer Peritonealcarcinose oder den Nachweis von in den Standardstaginguntersuchungen nicht erfaßten Lebermetastasen und damit ein Ausschlusskriterium für eine neoadjuvante Therapie. Eine prätherapeutische diagnostische Laparoskopie ist somit bei allen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magencarcinom, bei denen eine neoadjuvante Therapie geplant ist, als obligat zu fordern.

Ferner werden in der Mehrzahl der publizierten Studien zur neoadjuvanten Therapie keine Angaben zu Rezidivraten und Rezidivmustern gemacht. Unserer Erfahrung nach muß trotz R0-Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie bei bis zu 60% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magencarcinom im weiteren Verlauf mit einem lokoregionalen Rezidiv oder der Entwicklung einer Peritonealcarcinose gerechnet werden [13, 15]. Bei diesen Patienten sollte demzufolge der Einsatz einer zusätzlichen postoperativen intraperitonealen Chemotherapie in Studien untersucht werden.

Schlußfolgerungen und offene Fragen

Trotz der großen Zahl publizierter Studien ist der klinische Stellenwert adjuvanter und neoadjuvanter Therapiekonzepte für die Mehrzahl der Carcinome des obe-

Tabelle 6. Präoperative Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magencarcinom, Phase-II- und Phase-III-Studien

Autor	Präoperatives CTx-Schema	Patientenzahl	Klin. Ansprechen [%]	Histopathologisch komplette Remission [%]	Resektionsrate [%]	R0-Resektionen ^a [%]	Mediane Überlebenszeit (alle Patienten)	Mediane Überlebenszeit (nach R0-Res.)
<i>Phase-II-Studien:</i>								
Rougier et al. [42]	5-FU/CDDP (3 Zyklen)	30	56	0	80	64	16 Monate	30 Monate
Kelsen et al. [25]	FAMTx (3 Zyklen)	44	n. a.	n. a.	68	62	n. a.	n. a.
Fink et al. [13]	EAP (3–4 Zyklen)	30	63	0	90	89	18 Monate	23 Monate
Fink et al. ^b	CDDP/Leucovorin/5-FU	41	37,5	0	100	73	n. a.	n. a.
<i>Phase-III-Studien:</i>								
Kang et al. [24]	Primäre Resektion	54	–	–	70	79	30 Monate	n. a.
	5-FU/Etoposid/Cisplatin (3 Zyklen)	53	n. a.	0	61	61	43 Monate	n. a.

FAMTx = 5-Fluorouracil/Adriamycin/Methotrexat; EAP = Etoposid/Adriamycin/Cisplatin

^a Basierend auf den resezierten Patienten; ^b Unpublizierte Daten

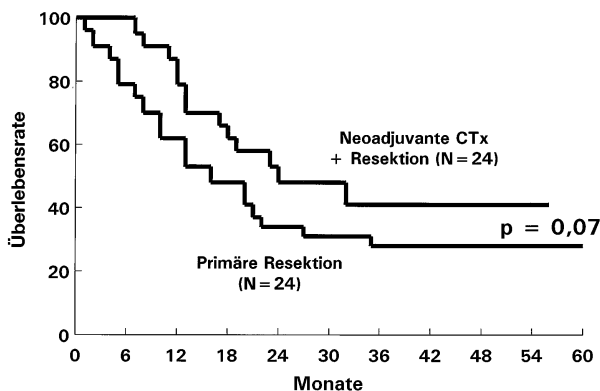


Abb. 3. Kumulative Überlebensrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magencarcinom. Primäre Resektion (pT3/4) vs. neoadjuvante Chemotherapie (CTx) mit nachfolgender Resektion (cT3/4). „Matched-pairs-Analyse“ (nach [13])

ren Gastrointestinaltrakts derzeit nicht endgültig geklärt. Während keine der verfügbaren Studien derzeit auf eine wesentliche klinische Rolle adjuvanter Therapiemaßnahmen nach R0-Resektion eines Plattenepithelcarcinoms des Oesophagus hinweist, ist der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim Adenocarcinom des distalen Oesophagus, oesophagogastralen Übergangs und Magens unklar. Die Identifikation von Risikogruppen für die Entwicklung eines lokoregionalen Rezidiv, einer Peritonealcarcinose oder von Fernmetastasen im weiteren Verlauf ist somit dringend erforderlich. Der Nachweis von freien Tumorzellen in der Peritoneallavage zum Zeitpunkt der Resektion, die Anzahl befallener Lymphknoten bzw. die Ratio aus befallenen und tumorfreien entfernten Lymphknoten, der immunhistochemische Nachweis von Tumorzellen am Abtragungsrand, im Knochenmark oder in konventionell histologisch tumorfreien Lymphknoten und verschiedene morphologische und molekulare Marker bieten hier mögliche Ansatzpunkte.

Bei der Analyse des Stellenwertes neoadjuvanter Therapieprotokolle muß eindeutig zwischen potentiell R0-resektablen und lokal fortgeschrittenen, d. h. wahrscheinlich nicht R0-resektablen, Tumorstadien unterschieden werden [14, 15, 47]. Der Genauigkeit des präoperativen Stagings kommt somit bei der Selektion von Patienten für eine neoadjuvante Therapie eine wesentliche Rolle zu [45, 50]. Bei den Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts steht die R0-Resektabilität in direktem Zusammenhang mit der Eindringtiefe des Primärtumors und dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung (Tabelle 1, 2). Eine komplette Tumorresektion ist bei Tumoren, die auf die Mucosa, Submucosa oder Muscularis (d. h. T1- oder T2-Tumoren) beschränkt sind, praktisch immer möglich. Beim Oesophaguscarcinom ist aufgrund der engen anatomischen Beziehung zwischen Oesophagus und Tracheobronchialbaum eine komplette Tumorresektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand bereits bei T3-Tumoren in Höhe oder oberhalb der Trachealbifurkation in der Regel nicht mehr möglich [46]. Beim Carcinom des distalen Oesophagus, des oesophagogastralen Übergangs und des Magens wird bei einem wandüberschreitenden Wachstum, einer Infiltration benachbarter Organe oder einem ausgedehntem Lymphknotenbefall im Bereich des Truncus coeliacus eine Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand unwahrscheinlich [47, 52]. Der endoskopische Ultraschall stellt heute die genaueste verfügbare prätherapeutische Staging-Untersuchung zur Beurteilung der Wandinfiltrationstiefe des Primärtumors dar. Der Nachweis einer Peritonealcarcinose, die Beurteilung der Infiltration des Zwerchfells, der Leber oder des Pankreas und die Lymphknotenmetastasierung entlang des Truncus coeliacus können beim Adenocarcinom des distalen Oesophagus, oesophagogastralen Übergangs und Magens am besten mittels diagnostischer Laparoskopie und laparoskopischem Ultraschall erfolgen. In der Mehrzahl der verfügbaren neoadjuvanter Therapiestudien wurde jedoch weder der endosko-

pische Ultraschall noch die diagnostische Laparoskopie zur Stratifizierung der Patienten in potentiell resektable und lokal fortgeschrittene Tumorstadien eingesetzt. Weiterhin ist das Ausmaß der Resektion und der Lymphadenektomie nach neoadjuvanter Therapie in den verfügbaren Studien in der Regel nicht einheitlich und die histopathologische Aufarbeitung des Präparats entspricht in der Regel nicht den UICC-Kriterien. Hierdurch wird die Aussagekraft der Mehrzahl der verfügbaren Untersuchungen deutlich beeinträchtigt.

Unabhängig von diesen Einschränkungen zeigt die kritische Analyse der verfügbaren prospektiv randomisierten Studien jedoch, daß bei allen Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts, bei denen durch eine primäre Resektion eine R0-Situation erzielbar ist, derzeit keine Indikation zur neoadjuvanter Therapie besteht. Im Gegensatz dazu kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, bei denen die Aussicht auf eine R0-Resektion durch primäre Resektion gering ist, durch neoadjuvante Therapiemaßnahmen eine deutliche Verkleinerung der Primärtumormasse und damit eine Erhöhung der Chance auf eine R0-Resektion erzielt werden. Dies gilt insbesondere für lokal fortgeschrittene Plattenepithelcarcinome des Oesophagus mit Bezug zum Tracheobronchialsystem, d.h. T3- oder T4-Tumoren in oder oberhalb der Höhe der Tracheal bifurkation, und wandüberschreitende Adenocarcinome des distalen Oesophagus, des oesophagogastralen Übergangs und des Magens. Ob bei diesen Tumoren durch eine neoadjuvante Therapie auch eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden kann, muß jedoch noch durch prospektiv randomisierte Studien gesichert werden.

Des weiteren ist die wirksamste Art der Vorbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Primärtumoren bisher nicht definiert. Durch eine Kombination der präoperativen Chemotherapie mit einer simultanen Bestrahlung läßt sich zumindest beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus die Ansprechrate erhöhen und bei bis zu 30% der Patienten eine komplette histopathologische Remission erzielen. Im Vergleich zur alleinigen präoperativen Chemotherapie erhöht die simultane Radiatio aber auch deutlich die postoperative Morbidität und Letalität. Die physische und psychische Belastbarkeit des Patienten ist somit zumindest bei geplanter kombinierter neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie des Oesophaguscarcinoms ein wesentlicher Faktor, der bei der Indikationsstellung zur multimodalen Therapie berücksichtigt werden muß [55].

Als Folge einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle mit neoadjuvanter Therapie stirbt die Mehrzahl der Patienten im weiteren Verlauf an Fernmetastasen. Die Entwicklung effektiver und weniger toxischer Chemotherapieprotokolle, eine Verbesserung der Applikationsformen und der Einsatz adjuvanter postoperativer Therapiemaßnahmen, einschließlich der Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, zusätzlich zur neoadjuvanter Therapie stellen hier die wesentlichen Aufgaben für zukünftige Studien dar.

Weiterhin offen ist das Problem der Beurteilung der Remission nach neoadjuvanter Therapie. Die Mehrzahl

der verfügbaren Studien zeigt deutlich, daß ein Prognosegewinn nach neoadjuvanter Therapie auf Patienten mit Ansprechen auf die Vorbehandlung beschränkt ist, während die Resektion bei Patienten ohne Remission mit einer deutlich erhöhten postoperativen Morbidität und häufig sogar mit einem Prognoseverlust verbunden ist. Eine prätherapeutische Identifizierung von Faktoren, die ein Ansprechen auf die Vorbehandlung vorherzusagen lassen, und eine Verbesserung der diagnostischen Methoden zur präoperativen Beurteilung des Ansprechens sind derzeit Gegenstand mehrerer Untersuchungen. Die Analyse des endoskopischen Tumorstadiumstyps, der Nachweis von Mutationen im Tumorsuppressorgen p53, eine Überexpression des Thymidylat-Synthase-Gens, und eine Reihe andere subzellulärer und molekularer Marker bieten anhand einzelner erster Untersuchungen Ansatzpunkte für die Prädiktion des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie. Die objektive präoperative Beurteilung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie ist mit den herkömmlichen bildgebenden Verfahren einschließlich der Endosonographie nur unbefriedigend möglich, da sich hier vitales Tumorgewebe nicht von dem einer Narbe nach Bestrahlung und Chemotherapie unterscheidet. Der Einsatz der neuen Technologie der Positronenemissionstomographie zeigt jedoch erste vielversprechende Ergebnisse in der Quantifizierung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie.

Unklar ist weiterhin das erforderliche Ausmaß der Resektion nach neoadjuvanter Therapie. Von einzelnen Untersuchern wird die Notwendigkeit einer Resektion nach gutem klinischen Ansprechen auf die Vorbehandlung sogar gänzlich in Frage gestellt. Eine kritische Analyse der Verläufe nach alleiniger Chemotherapie oder kombinierter Radio-/Chemotherapie beim Oesophagus- und Magencarcinom zeigt jedoch bei nahezu allen Patienten auch nach gutem initialem Ansprechen innerhalb weniger Wochen oder Monate erneut eine lokale Tumorprogression. Konsequenterweise sollte somit eine Resektion nach Vorbehandlung nur bei Patienten mit objektiv dokumentiertem Nichtansprechen auf die Vorbehandlung, Tumorprogression oder Verschlechterung des Allgemeinzustands unterbleiben. Bei allen anderen Patienten sollte auch bei fehlendem objektivem Nachweis einer Remission die Resektion zur lokalen Tumorkontrolle und histopathologischen Beurteilung des Responses im Resektat erfolgen. Das Ausmaß der Resektion und der Lymphadenektomie sollte sich dabei an der ursprünglichen Ausdehnung des Primärtumors vor Beginn der neoadjuvanter Therapie richten und auch bei deutlichem Ansprechen auf die Vorbehandlung nicht eingeschränkt werden.

Zusammenfassend scheint nur eine Subgruppe von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts von einem neoadjuvanter Vorgehen zu profitieren. Eine strenge Patientenselektion anhand eines möglichst akkuraten prätherapeutischen Stagings einschließlich der Endosonographie und, beim lokal fortgeschrittenen Adenocarcinom des distalen Oesophagus, oesophagogastralen Übergangs und Ma-

gens, der diagnostischen Laparoskopie mit laparoskopischem Ultraschall sowie einer detaillierten Analyse der funktionellen Reserven sind essentiell zur Vermeidung von Fehlschlägen. Randomisierte Studien, die eine endgültige Beurteilung der multimodalen Therapiekonzepte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts erlauben, stehen jedoch noch aus. Demzufolge sollten multimodale Therapiekonzepte bei den Carcinomen des oberen Gastrointestinaltrakts derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien in erfahrenen Zentren an ausgewählten Patienten durchgeführt werden.

Literatur

- Ajani JM, Ota DM, Jessup M, Ames FC, et al (1991) Resectable gastric carcinoma: An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 68: 1501
- Ajani JM, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, et al (1993) Preoperative and postoperative chemotherapy for patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 85: 1839
- Ancona E, Ruol A, Castoro C, Chiarion-Sileni V, et al (1997) First-line chemotherapy improves the resection rate and long-term survival of locally advanced (T4, any N,M0) squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 226: 714
- Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, et al (1997) A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 205
- Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, et al (1992) Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 24: 108
- Bamias A, Cunningham D, Nicolson V, Norman A, et al (1995) Adjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer with epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF): a Royal Marsden pilot study. *Br J Cancer* 71: 583
- Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tirret E, et al (1997) Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 337: 161
- Böttcher K, Roder JD, Busch R, Fink U, et al (1993) Epidemiologie des Magenkarzinoms aus chirurgischer Sicht. *Dtsch Med Wochenschr* 118: 729
- Bumm R, Feussner H, Bartels H, Stein HJ, et al (1997) Radical transhiatal esophagectomy with two-field lymphadenectomy and endodissection for distal esophageal adenocarcinoma. *World J Surg* 21: 822
- Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF (1997) Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 225: 262
- Douglass HO Jr. (1994) Adjuvant therapy of gastric cancer: Have we made any progress? *Ann Oncol [Suppl 3]* 5: 49
- Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, et al (1994) A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5 fluorouracil (ECF). *Ann Oncol* 5: 609
- Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, Busch R, et al (1995) Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma; Feasibility, response, and outcome after surgical resection. *Br J Surg* 82: 1248
- Fink U, Stein HJ, Wilke HJ, Roder JD, Siewert JR (1995) Multimodal treatment for squamous cell esophageal cancer. *World J Surg* 19: 198
- Fink U, Stein HJ, Schuhmacher C, Wilke HJ (1995) Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Update. *World J Surg* 19: 509
- Fink U, Stein HJ, Völke K, Dittler HJ, Siewert JR (1995) Chemotherapy followed by resection for locally advanced adenocarcinoma of the esophagus or cardia. A phase II study. Abstract Book, Sixth World Congress International Society for Diseases of the Esophagus, Milan 1995, p 127
- Fisher B, Saffer EA, Rudock C, Coyle J, Gunduzum N (1979) Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res* 49: 2163
- Fok M, Sham JST, Choy D, Cheng SWK, Wong J (1993) Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: A prospective, randomized controlled study. *Surgery* 113: 138
- Gignoux M, Roussel A, Paillot B, et al (1987) The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer. Results of a study of the EORTC. *World J Surg* 11: 426
- Gunduz N, Fisher B, Saffer EA (1979) Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 39: 3861
- Hermanek P, Sobin LH (1997) UICC/TNM classification of malignant tumors. 6th rev. edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon AMG, Bunt MC, et al (1993) Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer. *J Clin Oncol* 11: 1441
- Japanese Oncology Group (1993) A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 104: 203
- Kang Y-K, Choi D-W, Im Y-H, Kim C-M, et al (1996) A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. *Proc ASCO* 15: 215
- Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, Saltz L, et al (1994) Neoadjuvant and postoperative chemotherapy for high-risk gastric cancer. *Proc ASCO* 13: 195
- Kelsen D (1997) Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 26: 635
- Kelsen DP, Ginsberg R, Qian C, Gunderson L, et al (1997) Chemotherapy followed by operation versus operation alone in the treatment of patients with localized esophageal cancer: a preliminary report of intergroup study 113 (RTOG 89-11). *Proc ASCO* 16: 276a
- Kok TC, Lanschot J v, Siersema PD, Overhagen H v, Tilanus HW (1997) Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized controlled trial. *Proc ASCO* 16: 277a
- Launois B, Delarue Champion JP, et al (1981) Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 153: 690
- Law S, Fox M, Chow S, Chu K, Wong J (1997) Preoperative chemotherapy versus surgery alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 210
- Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, et al (1994) A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73: 1779
- Leichman L, Silberman H, Leichman CG, Spears CP, et al (1992) Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: A University of Southern California Pilot Program. *J Clin Oncol* 10: 1933
- Mathew G, Jamieson GG (1997) Neoadjuvant therapy for oesophageal cancer. *Br J Surg* 84: 1185
- Nakajima T (1995) Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World J Surg* 19: 570
- Nishihira T, Nakano T, Mori S (1994) Adjuvant therapy for cancer of the thoracic esophagus. *World J Surg* 18: 388
- Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, et al (1992) Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of pre-oper-

- ative radiotherapy and chemotherapy. the second scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 16: 1104
37. Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DTH, Grond J, Verschuereen RJC (1991) Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. *Br J Surg* 78: 955
 38. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, et al (1993) Prognostic factors in gastric carcinoma: Results of the German gastric carcinoma study 1992. *Cancer* 72: 2089
 39. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR (1994) Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 81: 410
 40. Rosen HR, Scheithauer W, Jakesz R, Böhmig HJ, et al (1995) Epirubicin, Etoposide and cisplatin in the treatment of locally advanced, nonresectable gastric carcinoma – results of a multicentric pilot study. *GI Cancer* 1: 49
 41. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, et al (1988) Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with Cisplatin, Vindesine, and Bleomycine for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 242
 42. Rougier Ph, Lasser Ph, Ducreux M, Mahjoubi M, et al (1994) Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5: S59
 43. Ruol A and Panel of Experts (1996) Multimodality treatment for non-metastatic cancer of the thoracic esophagus. Results of a consensus conference. *Dis Esophagus* 9: 39
 44. Schlag P für die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie Study Group (1992) Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Arch Surg* 127: 1146
 45. Sandler A, Dittler HJ, Feussner H, Nekarda H, et al (1995) Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment. *World J Surg* 19: 501
 46. Siewert JR, Bartels H, Bollschweiler E, Dittler HJ, et al (1992) Plattenepithelcarcinom des Oesophagus: Behandlungskonzepte der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München. *Chirurg* 63: 693
 47. Siewert JR, Fink U (1992) Multimodale Therapieprinzipien bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Chirurg* 63: 242
 48. Siewert JR, Stein HJ (1996) Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 9: 173
 49. Siewert JR, Stein HJ, Böttcher K (1996) Lymphadenektomie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts. *Chirurg* 67: 977
 50. Siewert JR, Stein HJ, Sandler A (1997) Chirurgische Relevanz bildgebender Diagnostik bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts – Entscheidungswege beim Oesophagus-, Magen, Colon- und Rectumcarcinom. *Chirurg* 68: 317
 51. Siewert JR, Stein HJ (1997) Barrett's cancer: Indications, extent and results of surgical resection. *Semin Surg Oncol* 13: 245
 52. Siewert JR, Fink U, Sandler A, Becker K, et al (1997) Gastric cancer. *Curr Probl Surg* 34: 835
 53. Stein HJ, Fink U (1997) Adjuvante und neoadjuvante Therapie beim Oesophaguscarcinom. *Chirurg Gastroenterol* 13: 6
 54. Stein HJ, Kraemer SJM, Feussner H, Siewert JR (1997) Clinical value of diagnostic laparoscopy with laparoscopic ultrasound in patients with cancer of the esophagus or cardia. *J Gastrointest Surg* 1: 167
 55. Stein HJ, Fink U, Siewert JR (1994) Who benefits from combined modality treatment of esophageal carcinoma? *Dis Esophagus* 7: 156
 56. Teniere P, Hay J-M, Fingerhut A, Fagniez P-L (1991) Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 173: 123
 57. Urba S, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, et al (1997) A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer: updated analysis. *Proc ASCO* 16: 277a
 58. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al (1996) A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335: 462
 59. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, et al (1996) Multimodality treatment plus surgery versus surgery alone for oesophageal squamous cell carcinoma. In: Peracchia A (ed) Recent advances in diseases of the esophagus. *Monduzzie Editori, Bologna*, p 451
 60. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, et al (1993) Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 218: 583
 61. Wang M, Gu XZ, Yin W, et al (1989) Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma. Report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 325
 62. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, et al (1989) Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: A phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol* 7: 1318
 63. Wilke HJ, Fink U (1989) Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *N Engl J Med* 335: 509

Prof. Dr. U. Fink
Chirurgische Klinik und Poliklinik der TU
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Straße 22
D-81675 München