

Nach Publikation der CROSS Studie

# Präoperative Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms

Das Ösophaguskarzinom gehört unter den Krebserkrankungen nach wie vor zu den „top ten“ in der Mortalitätsrate. In der Schweiz sind gemäss Angaben vom Bundesamt für Statistik in den Jahren 2005 bis 2009 374 Patienten jährlich an Ösophaguskarzinomen erkrankt und 315 Patienten daran verstorben. Dies bedeutet im Vergleich zu den 1980er Jahren einen Anstieg der Inzidenz um über 50%. Der Anstieg betrifft vor allem die Adenokarzinome.



Le cancer de l'œsophage reste parmi les maladies cancéreuses dans les «top ten» du taux de mortalité. En Suisse, selon les données de l'Office fédéral de la statistique dans les années 2005 à 2009, 374 personnes chaque année tombent malades d'un cancer de l'œsophage et 315 patients sont décédés de celui-ci. Cela signifie par rapport à 1980 une augmentation de l'incidence de plus de 50%. L'augmentation concerne principalement les adénocarcinomes.

Die Behandlung des Ösophaguskarzinoms erfolgt abhängig von Ausbreitung und Lokalisation. Frühstadien werden meist chirurgisch behandelt, während fortgeschrittene Stadien entweder mit einer multimodalen Behandlung unter Einschluss der Chirurgie oder mittels definitiver Radiochemotherapie (RCT) behandelt werden. Bezüglich Lokalisation unterscheidet man zervikale, mittlere und distale Karzinome sowie Karzinome des gastroösophagealen Übergangs. Patienten mit zervikalen Karzinomen erhalten oft eine definitive Radiochemotherapie mit dem Ziel des Kehlkopferhalts.

Die Meilenstein Studie von Herskovic et al. [1, 2], die 1992 im NEJM veröffentlicht wurde, gilt nach wie vor als Paradebeispiel für den Nutzen einer definitiven kombinierten RCT im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (RT). In dieser Studie wurden 121 Patienten entweder mit einer alleinigen RT mit 64Gy oder einer kombinierten Behandlung bestehend aus 50.4Gy in Kombination mit 5-FU/Cisplatin behandelt. Das 5-Jahresüberleben betrug 0% versus 27% ( $p < 0.0001$ ). Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, da im Kontrollarm eine relevant höhere Strahlendosis verabreicht wurde. Das sogenannte Herskovic-Schema wird in der Klinik bis heute für die definitive RCT angewendet. Eine Verbesserung des Ergebnisses der RCT durch Eskalation der Bestrahlungsdosis war leider nicht erfolgreich [3]. Die klinische Forschung konzentrierte sich in den letzten beiden Jahrzehnten vor allem auf multimodale Therapiestrategien unter Einbezug der Chirurgie. Im Folgenden wird diese Entwicklung zusammengefasst unter besonderer Berücksichtigung der kürzlich publizierten CROSS Studie [5].

## Präoperative Radiochemotherapie

In einer kürzlich im Lancet Oncology publizierten Meta-Analyse zur präoperativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms, die ins-



PD Dr. med. Oliver Riesterer  
Zürich

gesamt 17 randomisierte Studien und 4188 Patienten einschloss, betrug die HR für die Mortalität (alle Ursachen) nach neoadjuvanter RCT 0.78 (95% CI 0.70–0.88,  $p < 0.0001$ ) und für die neoadjuvante Chemotherapie 0.87 (95% CI 0.79–0.96,  $p = 0.005$ ) [4]. Der Vergleich zwischen RCT und CT ergab eine HR von 0.88 zugunsten der RCT, wobei der Unterschied knapp nicht signifikant war ( $p = 0.07$ ). Zahlreiche randomisierte Studien zur präoperativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms wurden in den letzten beiden Jahrzehnten veröffentlicht, leider bezüglich dem wichtigsten Endpunkt Überleben mit widersprüchlichen Ergebnissen.

Im Jahr 2012 wurde nun die grösste randomisierte Studie zur präoperativen RCT versus der alleinigen Chirurgie, die sog. CROSS Studie, publiziert [5]. Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der CROSS Studie (Van Hagen et al.) vor dem Hintergrund der älteren randomisierten Studien [5–13] sowie zusätzlich einer Schweizer Phase II Studie [14]. In der CROSS Studie wurden 368 Patienten (Tumorstadien T1N1 oder T2-3 N0-1; Tumurlänge und -Breite max. 8cm bzw. 5cm) randomisiert zu alleiniger Chirurgie versus präoperativer RT (41Gy) in Kombination mit wöchentlich Carboplatin (AOC2) und Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) plus Chirurgie. Die Akuttoxizität dieser Kombination war vergleichsweise gering mit nur 7% hämatologischer Grad 3–4 Toxizität, davon 2% Neutropenie. Die Studie wurde an 7 grossen niederländischen Zentren durchgeführt. Erfreulicherweise war die Mortalität im Gegensatz zu den meisten Vorgängerstudien im Arm mit präoperativer RCT nicht erhöht und in beiden Armen mit 4% niedrig. Allerdings war die Rate an postoperativen Komplikationen im Vergleich zu anderen Studien hoch (Tab. 2). Die Autoren führen als Erklärung nur die sehr genaue Erfassung der Nebenwirkungen und Komplikationen an. Das pathologische Ergebnis bezüglich Vollständigkeit der Resektion war nach trimodaler Behandlung sehr gut (92% versus 69% R0 Resektionen,  $p < 0.001$ ) und die Rate an pathologisch komplettem Ansprechen betrug 29%. Das mediane Überleben betrug 49.4 versus 24 Monate und das 5-Jahres Überleben 47% versus 34% zugunsten der präoperativen Behandlung (HR 0.657, 95% CI 0.495–0.871,  $p = 0.003$ ). Das 5-Jahresüberleben in der Studie war damit deutlich höher als in allen anderen randomisierten Studien. Die Cross Studie setzt damit einen neuen Standard für die präoperative Behandlung.

TAB. 1 Randomisierte Studien (bis auf Ruhstaller et al.) zur präoperativen Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom											
Studien	Histo	Therapie	n	CT	RT Dosis	CR (%)	RO (%)	Postop Mortalität (%)	Medianes Überleben (Monate)	Überleben (%)	P
Walsh 1996	100%: A	Chir. RCT + Chir	55 58	CF	40Gy/2.6Gy	25	kA	4 9	11 16	3-J: 6 3-J: 32	<0.01
Bosset 1997	100%: P	Chir. RCT + Chir	139 134	C	37Gy/3.7Gy	26	kA	12 4	18.6 18.6	kA kA	0.78
Urba 2001	76%: A 24%: P	Chir. RCT + Chir	50 50	CFV	45/1.5	28	88 98	4 2	17.6 16.9	3-J:16 3-J: 30	0.15
Burmeister 2005	63%: A 37%: P	Chir. RCT + Chir	128 128	CF	35Gy/2.3Gy	17	59 80	5 4	19.3 22.2	kA kA	0.57
Stahl 2005	100%: P	RCT + Chir RCT	86 86	FLEP	40Gy/2Gy ≥ 65Gy		82	13 4	16.4 14.9	2-J: 39.9 2-J: 35.4	ns
Bedenne 2007	11%: A 89%: P	RCT + Chir RCT	129 130	CF	66 Gy/2Gy 45Gy/3Gy	23	75	9 1	17.7 19.3	2-J: 34 2-J: 40	0.44
Tepper 2008	75%: A 25%: P	Chir RCT + Chir	26 30	CF	50.4/1.8	40	kA	4 0	21.5 53.8	5-J: 16 5-J: 39	0.002
Stahl 2009	100%: A	CT + Chir RCT + Chir	64 62	CLF CLF	30Gy/2Gy	2.0 15.6	70 72	4 10	21.1 33.1	3-J: 27.7 3-J: 47.4	0.07
Ruhstaller 2009	55%: A 45%: P	RCT + Chir	66	CD	45Gy/1.8Gy	23	93	9	36.5	3-J: 53	-
Hagen 2012	75%: A 23%: P	Chir. RCT + Chir	188 178	CAT	41.4Gy/1.8Gy	29	69 92	4 4	24.0 49.4	3-J:44, 5-J: 34 3-J:58, 5-J: 47	0.003

Abkürzungen: A: Adenokarzinom, P: Plattenepithelkarzinom; CT: Chemotherapie; RCT: Radiochemotherapie; CF: Cisplatin/Fluorouracil.; PLF: Cisplatin/Leukovorin/Fluorouracil; CD: Cisplatin/Doxetacel; CAT: Carboplatin/Paclitaxel; FLEP: Fluorouracil, Leucovorin, Etoposid, Cisplatin; ns: nicht signifikant; kA: keine Angaben

Ungeklärt bleibt allerdings weiterhin die Frage, welche Patienten von einer Operation profitieren bzw. für welche Patienten eine alleinige definitive RCT ausreicht. Zwei randomisierte Studien verglichen Radiochemotherapie und Operation mit alleiniger Radiochemotherapie ohne Nachweis eines Überlebensvorteils durch die Operation [6, 9]. Die perioperative Mortalität war in beiden Studien jedoch verhältnismässig hoch (13% und 9%). Obgleich diese Studien den Therapiestandard nicht ändern konnten, eröffnen sie doch Spielraum für individualisierte Therapieentscheide. Basierend auf diesen Daten wird bei Patienten mit hohem Operationsrisiko und hohem Risiko für postoperative Komplikationen eine definitive RCT empfohlen.

Die schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) untersucht zurzeit den Nutzen einer intensivierten präoperativen Behandlung. In der Phase II Studie von Ruhstaller et al. wurde bei 66 Patienten die präoperative RCT in Form von 2 Zyklen Induktionstherapie (Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, Doxetacel 75 mg/m<sup>2</sup>, Tage 1 und 22) gefolgt von der RT(45 Gy/1.8Gy) in Kombination mit wöchentlich Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> und Doxetacel (20 mg/m<sup>2</sup>) untersucht [14]. Die häufigsten Grad 3–4 hämatologischen Nebenwirkungen während der Induktionstherapie waren Neutropenie (52%) und febrile Neutropenie (11%) und während der anschliessenden kombinierten RCT bei 8% der Patienten die Thrombopenie. Diese Zahlen zeigen deutlich, dass diese intensiviert Chemotherapie verhältnismässig toxisch ist. Die Rate an kompletten Resektionen war auch in dieser Studie mit 93% hoch und das pathologisch komplette Ansprechen betrug 23%. Dieses Konzept wird nun in einer randomisierten Studie verglichen mit derselben RCT in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper

TAB. 2 Postoperative Komplikationen in der CROSS Studie, Anzahl Patienten/Total (%)		
	RCT und Chirurgie	Chirurgie alleine
Lunge	78/168 (46)	82/186 (44)
Kardial	36/168 (21)	31/186 (17)
Chylothorax	17/168 (10)	11/186 (6)
Mediastinitis	5/168 (3)	12/186 (6)
Anastomosensleck	36/161 (22)	48/161 (30)
Tod (innerhalb 30 Tage)	6/168 (4)	8/186 (4)

gegen EGFR, Cetuximab (SAKK 75/08). Die nordamerikanische Studiengruppe RTOG führt zur Zeit eine ähnliche Studie durch wobei die RT mit Cisplatin, Paclitaxel und Cetuximab kombiniert wird (RTOG 0436, www.rtog.org).

Die Frage, ob distale Adenokarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs nicht mit präoperativer RCT, sondern stattdessen mit präoperativer Chemotherapie behandelt werden sollen, wie dies durch die Ergebnisse der MAGIC [15] und der ACCORD07 [16] Studien nahegelegt wird, ist ebenfalls ungeklärt. Für die RCT analog CROSS Studie spricht die hohe Rate an Adenokarzinomen (75%) und von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (22%) in der CROSS Studie, die hohe Rate an Magenkarzinomen von 70% in der Magic Studie und 25% in der ACCORD07 Studie und vor allem die vergleichsweise niedrige Akuttoxizität der niedrigdosierten RCT in der CROSS Studie.

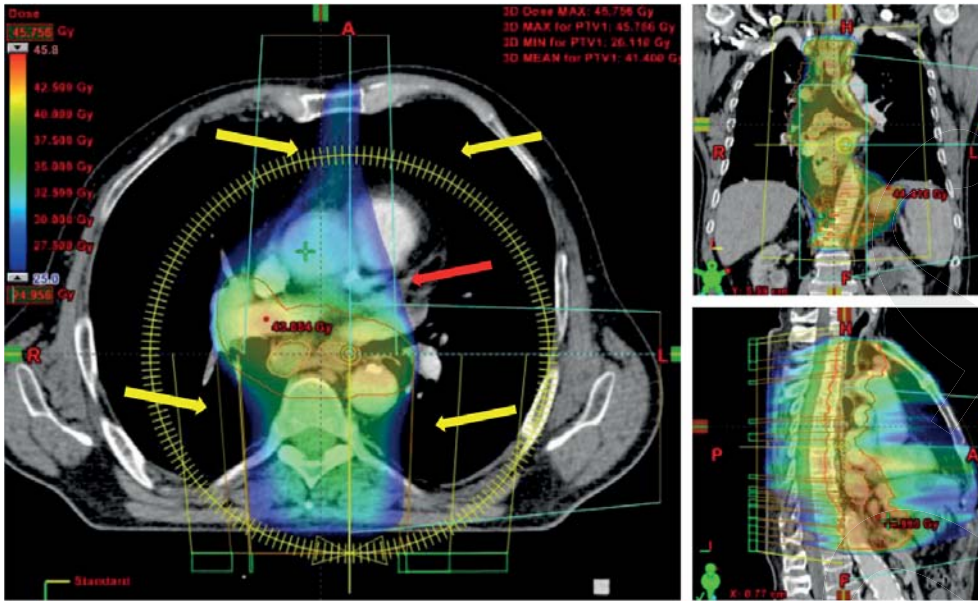


Abb. 1: Beispiel eines intensitätsmodulierten Bestrahlungsplans (Rotationsbestrahlung, Volumetric Arc) eines Patienten mit einem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Siewert II) im Stadium uT2N1. Der Patient wurde analog CROSS Studie behandelt. Mit der intensitätsmodulierten Technik lassen sich Lunge und Herz besser schonen (gelbe Pfeile: Lungenschonung, roter Pfeil: Koronararterien (dmax in diesem Bereich 30 Gy). Bild rechts oben: koronare Ansicht des Bestrahlungsplans. Rote Linie: Zielvolumen, Rosa Linie: Primärtumor und subkarinäre LK Metastasen

### Technik der modernen RT

Die erhöhte perioperative Mortalität in den früheren randomisierten Studien ist mindestens teilweise durch die pulmonale und kardiale Toxizität der präoperativen RCT erklärt. Seit einigen Jahren wird zunehmend die sogenannte intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) eingesetzt. Mit Hilfe der IMRT kann die Bestrahlungsdosis besser um das Zielvolumen konformiert und vor allem können Herz und Lunge besser geschont werden. Die Abbildung 1 zeigt das Beispiel einer modernen intensitätsmodulierten Rotationsbestrahlung mit Herz und Lungenschonung. Da es keine randomisierten Studien gibt, die neue und alte Technik vergleichen, ist die Quantifizierung des Nutzens für die Patienten durch die IMRT schwierig. Eine retrospektive Studie vom MD Anderson Cancer Center verglich die Ergebnisse der mit IMRT behandelten Patienten (n=263) mit den Ergebnissen derjenigen Patienten, die in der Ära vor Verfügbarkeit der IMRT behandelt wurden (n=413, Gesamt-Zeitspanne 1998–2008). Die mit IMRT behandelten Patienten hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben ( $p < 0.0001$ ) und eine bessere lokale Tumorkontrolle ( $p < 0.01$ ). Kein Unterschied bestand in der krebspezifischen Mortalität und in der Metastasierungsrate. Jedoch bestand eine erhöhte kumulative Inzidenz an kardialer Mortalität in der Gruppe der mit alter Technik (3DRTR behandelten Patienten ( $p = 0.05$ )) [17]. Weitere Neuerungen sind die 4-dimensionale Bestrahlungsplanung und die Bildsteuerung mittels in den Linearbeschleuniger integrierter Computertomographie. Der Ösophagus ist ein flexibles Organ. Besonders gilt dies für den distalen Ösophagus, der sich zusammen mit dem Zwerchfell atemabhängig mehrere Zentimeter hin und her bewegen kann [18]. Die Bestrahlungsplanung mittels 4-dimensionaler Computertomographie sowie regelmässige Kontrollaufnahmen mittels Cone Beam CT am Bestrahlungsgerät erlauben dieser Beweglichkeit des Zielvolumens besser Rechnung zu tragen und verbessern damit die Präzision der Bestrahlung.

### Zusammenfassung

Die präoperative Radiochemotherapie analog CROSS Schema ist ein neuer Standard in der präoperativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms ausserhalb von klinischen Studien. Ein neuer Ansatz zur Verbesserung des Therapieergebnisses ist die Radiochemotherapie in Kombination mit

dem monoklonalen Antikörper Cetuximab, der aktuell von der SAKK untersucht wird. Eine weiterhin ungelöste Frage ist, welche Patienten von einer Operation überhaupt profitieren bzw. welche Patienten stattdessen eine definitive Radiochemotherapie erhalten sollten.

#### PD Dr. med. Oliver Riesterer

Radio-Onkologie FMH  
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie  
Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich  
oliver.riesterer@usz.ch

#### ✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Die präoperative Radiotherapie analog dem Schema der CROSS-Studie ist ein neuer Standard in der präoperativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms
- ◆ Ein neuer Ansatz zur Verbesserung des Therapieergebnisses ist die Radiochemotherapie in Kombination mit Cetuximab, der aktuell von der SAKK untersucht wird
- ◆ Eine weiterhin ungelöste Frage ist, welche Patienten von einer Operation überhaupt profitieren bzw. welche Patienten stattdessen eine definitive Radiochemotherapie erhalten sollten

#### Message à retenir

- ◆ La radiothérapie préopératoire similaire au schéma de l'étude CROSS est un nouveau standard dans le traitement préopératoire du cancer de l'œsophage
- ◆ Une nouvelle approche pour améliorer les résultats du traitement est la radiochimiothérapie en association avec le cetuximab, qui est actuellement à l'étude par le SAKK
- ◆ Une question encore en suspens est quels patients bénéficieront d'une intervention chirurgicale ou même quels patients devraient plutôt obtenir une chimioradiothérapie définitive

## Literatur:

1. al-Sarraf, M., et al., Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 277–84
2. Herskovic, A., et al., Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 1992. 326(24): p. 1593–8
3. Minsky, B.D., et al., INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1167–74
4. Sjoquist, K.M., et al., Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2011. 12(7): p. 681–92
5. van Hagen, P., et al., Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(22): p. 2074–84
6. Bedenne, L., et al., Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*, 2007. 25(10): p. 1160–8
7. Bosset, J.F., et al., Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 1997. 337(3): p. 161–7
8. Burmeister, B.H., et al., Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*, 2005. 6(9): p. 659–68
9. Stahl, M., et al., Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*, 2005. 23(10): p. 2310–7
10. Stahl, M., et al., Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, 2009. 27(6): p. 851–6
11. Tepper, J., et al., Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*, 2008. 26(7): p. 1086–92
12. Urba, S.G., et al., Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001. 19(2): p. 305–13
13. Walsh, T.N., et al., A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1996. 335(7): p. 462–7
14. Ruhstaller, T., et al., Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02). *Ann Oncol*, 2009. 20(9): p. 1522–8
15. Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(1): p. 11–20
16. Ychou, M., et al., Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29(13): p. 1715–21
17. Lin, S.H., et al., Propensity Score-based Comparison of Long-term Outcomes With 3-Dimensional Conformal Radiotherapy vs Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 84(5): p. 1078–85
18. Yaremko, B.P., et al., Determination of respiratory motion for distal esophagus cancer using four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(1): p. 145–53