

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Chirurgie  
Klinikum rechts der  
(Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess)

**Prognostische Relevanz einer R1-Resektion eines Adenokarzinoms  
des ösophago-gastralen Übergangs und die daraus abzuleitende  
therapeutische Konsequenz**

Julia Anna Richter

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Marcus Feith  
2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 22.06.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 20.02.2019 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Das Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs</b>	<b>4</b>
1.1.1. Definition und Epidemiologie	4
1.1.2. Pathogenese, Tumorentität, Risikofaktoren	6
1.1.3. Metastasierungswege	11
1.1.4. Stadieneinteilung und Klassifikation	11
1.1.5. Klinische Symptome und Diagnostik	14
1.1.6. Therapie und Prognose	17
<b>1.2 Zielsetzung dieser Arbeit</b>	<b>23</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Studienkollektiv</b>	<b>24</b>
<b>2.2. Datenerhebung und Datenverwaltung</b>	<b>24</b>
<b>2.3. Vorgehensweise Behandlung</b>	<b>25</b>
<b>2.4. Festlegung der Studienkriterien</b>	<b>27</b>
<b>2.5. Statistische Analyseverfahren</b>	<b>29</b>
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Demographie</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Tumorcharakteristika und Therapie</b>	<b>30</b>
<b>3.3. Lokalisation der R1-Situation</b>	<b>34</b>
<b>3.4 Rezidivrate und Rezidivmuster</b>	<b>34</b>
<b>3.4. Überlebensanalysen</b>	<b>36</b>
3.4.1. Überleben im R1 Kollektiv	36
3.4.2. Überleben des R1 resezierten Studienkollektivs und des R0 resezierten Vergleichskollektivs	40

<b>4 DISKUSSION</b>	<b>48</b>
<b>4.1. Risikofaktoren für eine R1 Resektion</b>	<b>48</b>
4.1.1. Demographische Fakten	48
4.1.2. Operationstechnik	48
4.1.3 Tumorcharakteristika	49
4.1.4 Lokalisation	50
<b>4.2. Prognostische Relevanz einer R1-Resektion</b>	<b>51</b>
<b>4.3. Potenzielle therapeutische Konsequenzen</b>	<b>55</b>
4.3.1 Diagnostik, Staging und chirurgisches Vorgehen	55
4.3.2. Postoperative Therapie	56
<b>4.4. Möglichkeiten zur Reduktion der R1 Resektionsrate</b>	<b>59</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>61</b>
<b>6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
<b>7 TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>64</b>
<b>8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>65</b>
<b>9 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>66</b>
<b>10 DANKSAGUNG</b>	<b>75</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1. Das Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs

### 1.1.1. Definition und Epidemiologie

Im Laufe der letzten 30 Jahre gab es unterschiedliche Festlegungen zur Einteilung der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs (AEG). Über die medizinisch-wissenschaftlich sinnvolle topografische Zuordnung gab es lange Diskussionen und einen stetigen Wandel. Wichtig ist die Abgrenzung der AEGs von den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und von den „klassischen“ Magenkarzinomen im Korpus- und Antrum-Bereich in pathophysiologischer und therapeutischer Hinsicht. Das Ösophaguskarzinom zählt mit circa 5000 Neuerkrankungen/Jahr nach wie vor zu den eher seltenen Tumorentitäten in Deutschland, der Anteil der AEGs daran wächst jedoch stetig. Verschiedene Studien zeigten, dass das AEG das Karzinom mit dem stärksten Inzidenzanstieg über die letzten 30 Jahre in der westlichen Welt darstellt [Pohl 2005] [Chai 2012].

Interessant ist jedoch, dass laut Daten des US-amerikanischen Krebsregisters SEER der Inzidenzanstieg des AEG im letzten Jahrzehnt leicht zurückgegangen ist. Dies trifft insbesondere auf die weiße Bevölkerung zu [Devesa 1998]. Dennoch werden in den USA bereits mehr als 50 Prozent der malignen Tumore des Ösophagus als histologisch gesicherte Adenokarzinome diagnostiziert [Behrens 2011]. Diese Tendenz ist auch in Deutschland nachzuverfolgen. Das bayerische Krebsregister für die Region Regensburg gibt einen Anstieg des prozentualen Anteils des AEG an allen Ösophaguskarzinomen von 9% auf 31% zwischen den Jahren 1992 und 2004 an.

Die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs werden nach der Siewert-Klassifikation [Siewert 1987] in die Typen AEG I-III unterteilt und als eigene Entität verstanden. Die Klassifikation findet zunehmend internationale Verwendung, da sie die jeweils unterschiedliche Lage, Pathogenese, Tumorbiologie, Prognose und die unterschiedlichen Therapiekonzepte der einzelnen Subtypen berücksichtigt [Stein 2003]. Nach dieser Einteilung werden alle Tumore, die sich 5cm oral bis 5cm aboral der anatomischen Kardia befinden, als AEG bezeichnet. Die Kardia wird anatomisch definiert als der Bereich zwischen dem muskulären Übergang der zweischichtigen Ösophagusmuskulatur zur dreischichtigen Muskulatur der Magenwand. Da

diese anatomische Lokalisation jedoch erst intraoperativ durch Beurteilung des Operationspräparats anhand der Unterscheidung zwischen Serosa bedecktem Magen und nicht Serosa bedecktem Ösophagus angegeben werden kann, ist diese Definition in der Praxis zur Diagnostik nicht geeignet. Auch eine Orientierung an der Z-Linie, welche die Grenze zwischen Platten- und Zylinderepithel wiedergibt, ist ungeeignet. Denn die Z-Linie kann sich besonders bei Refluxproblematik durch Ausbildung einer metaplastischen Barrett-Mucosa nach oral verschieben [Schmassmann 2005]. So wird die klinisch-endoskopische Definition der Kardialmucosa zur Diagnostik herangezogen. Nach dieser ist die Kardialmucosa dort lokalisiert, wo die ersten proximalen Magenschleimhautfalten zu identifizieren sind.

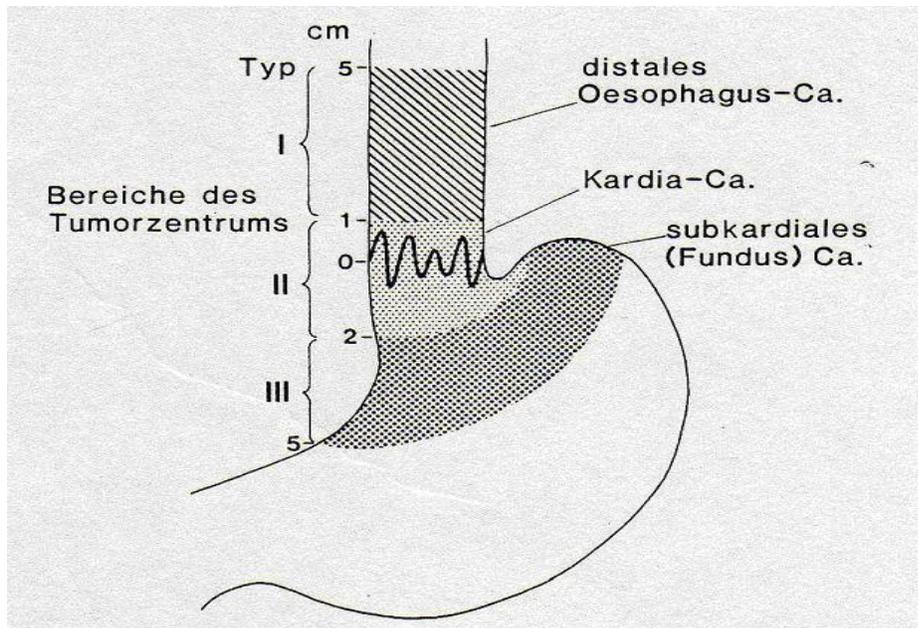
Zur Unterteilung der anatomisch-topografischen Klassifikation in die Subtypen AEG I-III ist die Lokalisation der Tumormasse ausschlaggebend. Demnach definieren sich die 3 verschiedenen Subtypen wie folgt:

AEG Typ I: wird auch als „Barrett-Karzinom“ bezeichnet, die Tumormasse ist zwischen 5cm und 1cm oral der Kardialmucosa aufzufinden.

AEG Typ II: stellt das eigentliche „Kardialkarzinom“ dar. Die Tumormasse befindet sich zwischen 1cm oral bis 2cm aboral der Kardialmucosa.

AEG Typ III: werden auch als subkardiale Magenkarzinome bezeichnet. Die Tumormasse ist zwischen 2cm aboral bis 5cm aboral der Kardialmucosa lokalisiert.

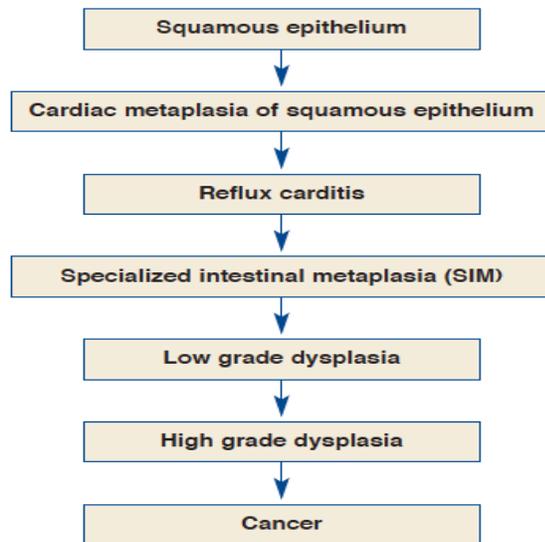
Auf der folgenden Seite zeigt Abbildung 1 eine schematische Darstellung der Einteilung der AEG-Tumore in der Siewert Klassifikation.



**Abbildung 1: Einteilung der AEG I-III Tumore nach Siewert. Entnommen aus Fein et al. Surgery, 1998**

### **1.1.2. Pathogenese, Tumorentität, Risikofaktoren**

Auf dem Boden einer langjährigen chronischen Refluxkrankheit (GERD, gastro-esophageal reflux disease) kann es aufgrund der rückfließenden Magensäure zur Umwandlung des Plattenepithels in ein metaplastisches Zylinderepithel mit Becherzellen im distalen Ösophagus kommen. Wenn diese sogenannte intestinale Metaplasie die gesamte Zirkumferenz der Speiseröhre umfasst, spricht man von einem Barrett-Ösophagus, erstmalig 1957 von dem britischen Chirurgen Norman Rupert Barrett beschrieben [Barrett 1957]. Ist die Länge des Befalls < 3cm, spricht man von einem Short-Segment-Barrett-Ösophagus, ist sie > 3cm von einem Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Die Pathogenese über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom Sequenz, also der Entwicklung eines Adenokarzinoms auf dem Boden des Barrett-Syndroms (siehe Abbildung 2), ist bei dem AEG I gesichert. Somit gilt GERD als Hauptrisikofaktor und das Barrett-Syndrom als Präkanzerose für das AEG I.



**Abbildung 2: Karzinomentstehung (modifiziert nach [Gopal 2003])**

Studien zur Risikobewertung haben gezeigt, dass 5% der Patienten mit einem Barrett-Ösophagus innerhalb von 10 Jahren ein Karzinom entwickeln [Sharma 2009] und dass die Wahrscheinlichkeit an einem Adenokarzinom des Ösophagus zu erkranken 30fach im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist [Solaymani-Dodaran 2004]. Sicher ist, dass das Entartungsrisiko direkt proportional zur Dauer bzw. zur Ausdehnung der Barrett-Erkrankung ist [Gopal 2003]. Jedoch ist nur bei 10% der AEG I-Tumore ein Barrett-Syndrom in der Patientengeschichte vorbekannt [Pera 2005].

Zu den allgemeinen Risikofaktoren aller Subtypen des AEG zählen das Alter, das männliche Geschlecht (m:w = 7:1) [Matsueda 2017] und die weiße Hautfarbe (siehe Figur 2). Einen besonders bedeutenden Risikofaktor stellt das Übergewicht dar [Chow 1998] [Hampel 2005]. Studien haben gezeigt, dass besonders ein erhöhter Body-Mass-Index [Ryan 2006] [Kubo 2006] als ausschlaggebendes Kriterium zu werten ist [Vial 2010]. Man geht davon aus, dass sich mit zunehmendem Grad der Adipositas und Bauchumfang auch das Risiko für die Entstehung eines gastro-ösophagealem Reflux erhöht [Corley 2006]. Zu weiteren Risikofaktoren zählen der Nikotinkonsum [Gammon 1997] [Cook 2010], ein unausgewogenes Ernährungsverhalten wie eine ballaststoffarme, gemüsearme und fettreiche Ernährung [Zhang 1997], das Vorhandensein einer Hiatushernie und eine genetische Disposition zur Entwicklung eines Barrett-Ösophagus [Chak 2006]. Außerdem konnte eine familiäre Häufung bei betroffenen Patienten festgestellt

werden [Chak 2002]. Diese genetische Disposition ist Gegenstand vieler aktueller Studien, welche sich mit Mutationsmustern bei diagnostizierten AEG-Tumoren befassen [Becker 2015]. Als protektive Faktoren werden die Einnahme von NSAR [Corley 2003], der häufige Verzehr von Obst, Gemüse und Ballaststoffen [Kabat 1993] und viel Bewegung angesehen [Maley 2006]. Hier besteht weiterer Klärungsbedarf in Bezug auf Relevanz und Signifikanz. So ist nach heutigem Standard keine Chemoprophylaxe mit NSAR empfohlen.

In vielen Studien untersucht und kontrovers diskutiert wird die Rolle einer Infektion mit dem säurefesten, gramnegativen Bakterium *Helicobacter pylori*. Während eine Infektion mit diesem Bakterium nachgewiesenermaßen ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms im mittleren und distalen Magendrittel (sogenannte „non cardia carcinoma“) darstellt, weisen mehrere Studien auf einen möglichen protektiven Effekt vor allem bei dem AEG I-Subtyp hin [Kamangar 2006] [Whiteman 2010]. Eine mögliche Erklärung begründet sich darin, dass durch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* der Säurerückfluss und somit die Entstehungswahrscheinlichkeit einer chronischen Refluxerkrankung gesenkt wird. Für das AEG III wird eine Infektion mit *Helicobacter pylori* jedoch eher als Risikofaktor betrachtet.

Aus ätiopathogenetischer Sicht sind in einigen Aspekten die Subtypen AEG II/III vom AEG I abzugrenzen. So hat beispielsweise die Refluxerkrankung als Risikofaktor bei dem AEG II eine viel geringere und bei dem AEG III gar keine Relevanz [Lagergren 1999] [Stein 2003].

Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen zeigen sich in der Tumorbilogie, den Metastasierungswegen und dem Tumorgrading. So ließ sich in der Studie von Dingwerth beim AEG Typ I in über 90% der Fälle ein intestinaler Tumorwachstumstyp nach Lauren nachweisen, hingegen bei dem AEG II in nur 77%, beim AEG III in 74% [Dingwerth 2014]. Der Anteil der männlichen Patienten fällt von AEG Typ I (9:1) zu AEG Typ III (2:1) kontinuierlich ab [Eschweiler 2010].

Das Tumorgrading fällt bei dem AEG I insgesamt etwas günstiger aus als bei den Typen II und III (siehe Tabelle 1). Die Lymphknotenmetastasierung scheint beim AEG Typ I später einzusetzen als bei den Typen II und III.

Wie oben erwähnt geht das AEG I von einem metaplastischen Epithel des Ösophagus aus, während bei dem AEG III fast immer eine intestinale Metaplasie der Magenmukosa als Ursprungsepithel zu finden ist [Dingwerth 2014]. Die Studie von Ott befasste sich mit dem Tumormetabolismus, der anhand der Positronenemissionstomographie ermittelt wurde. Die

Ergebnisse deuteten daraufhin, dass das AEG I im Vergleich zum AEG II/III einen aktiveren Tumormetabolismus aufzuweisen scheint [Ott 2003].

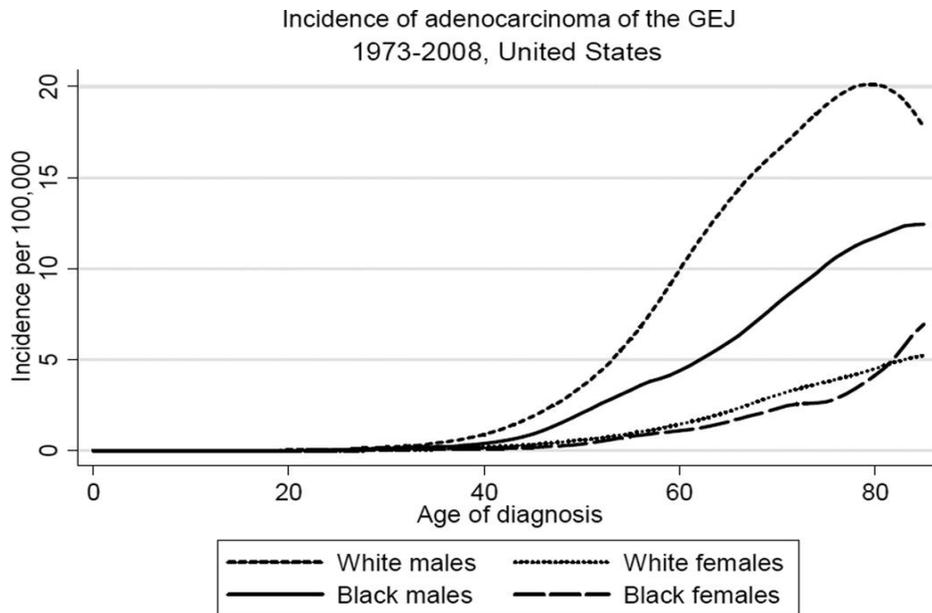
Die Studie von Schneider zeigte auf, dass auch auf molekularer Ebene Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen zu finden sind. Beispiele hierfür sind:

Beim AEG I/II sind im Gegensatz zum AEG III vermehrt p16- und p53 Mutationen zu finden. Die Kardiakarzinome weisen im Vergleich zum AEG I COX-2- und im Vergleich zum AEG III vermehrt APC-Mutationen auf [Schneider 2010].

**Tabelle 1: Demographische und morphologische Tumorcharakteristika AEG I-III**

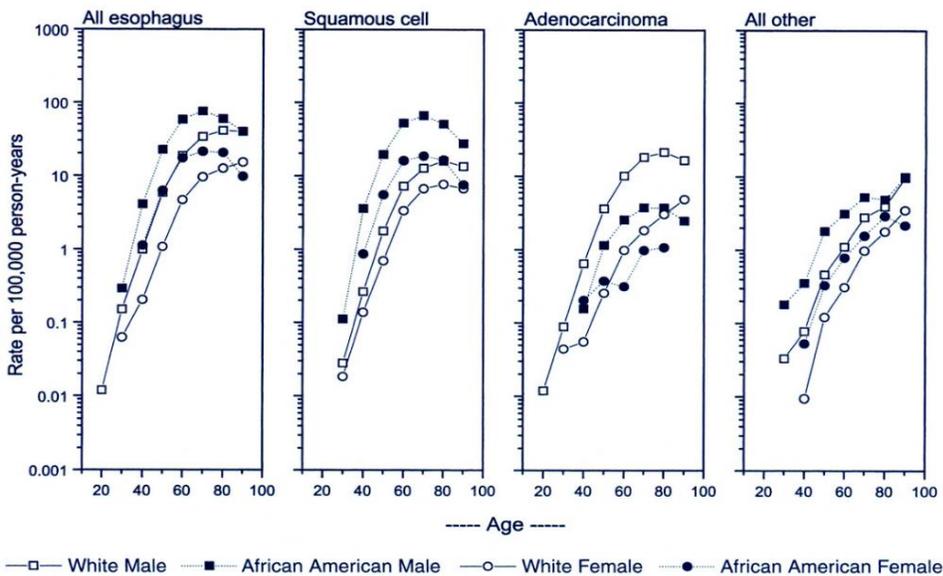
**aus einer großen Kohortenstudie von Siewert et al. [Rudiger Siewert 2000]**

	Total (n = 1,002)	Type I Tumors (n = 361)	Type II Tumors (n = 271)	Type III Tumors (n = 370)	P
Age at presentation (years, mean ± SD)	61.0 ± 11.3	60.1 ± 10.5	60.4 ± 11.3	62.6 ± 11.9	NS
Male:female ratio	3.9:1	9.0:1	5.4:1	2.1:1	<.01
Prevalence of associated intestinal metaplasia in the distal esophagus (Barrett esophagus)	31.0%	76.9%	9.8%	2.0%	<.01
Prevalence of G3/G4 (undifferentiated) tumors	60.2%	51.0%	55.4%	71.6%	<.01
Prevalence of tumors with intestinal growth pattern	53.7%	78.9%	41.3%	38.1%	<.01



**Abbildung 3: Häufigkeit der AEG Tumore 1973-2008, USA**

Entnommen aus dem: National Cancer Institute’s SEER Program (SEER Stat Database: Incidence: SEER 9 Regs Public Use, November 2010 submission).



**Abbildung 4: Inzidenzverlauf der AEGs im Vergleich zu anderen Tumorentitäten unter Einbezug von Alter, Geschlecht und Hautfarbe.**

Entnommen aus dem: „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) program, National Cancer Institute, United States, 1990 to 1996.

### **1.1.3. Metastasierungswege**

Wichtig für die Prognoseeinschätzung und spezifische Therapie sind die unterschiedlichen Metastasierungswege der einzelnen Subtypen der AEG. Die lymphatische Metastasierung des AEG I erfolgt vornehmlich nach kranial ins untere, mittlere und manchmal gar obere Mediastinum aber auch nach kaudal ins Abdomen Richtung Truncus coeliacus. Beim AEG II und vor allem AEG III findet man Lymphknotenmetastasen vor allem im Abdomen perigastrisch, zöliakal und Richtung Milz sowie retroperitoneal paraaortal und interaortocaval [Aikou 1989]. Eine Streuung in das obere Mediastinum wird bei den AEG II/III Tumoren als äußerst selten angesehen, eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung bleibt meist auf das hinter untere Mediastinum beschränkt.

### **1.1.4. Stadieneinteilung und Klassifikation**

Die Einteilung der AEG innerhalb der TNM-Klassifikationssysteme der UICC für Magentumore beziehungsweise für Ösophagustumore wird weiterhin kontrovers diskutiert, und die Forderung nach einem eigenständigen und einheitlichen Klassifikationssystem wird zunehmend gestellt [Takeuchi 2013]. Das hier untersuchte Kollektiv an AEG wurde gemäß der während der Ausarbeitung der Studie gültigen 7. Auflage der TNM-Klassifikation klassifiziert. Entsprechend wurden die AEG I immer und die AEG II und III als Ösophagustumore klassifiziert [Kim 2013] [Schuhmacher 2012] sofern der Tumor mindestens 1cm in den distalen Ösophagus hineinreicht. Ist dies nicht der Fall, wurden die AEG II und III wie Magenkarzinome klassifiziert [Takeuchi 2013].

Die folgenden Tabellen (2-4) geben einen Überblick über die Klassifizierung nach TNM, UICC und eine Erläuterung der R Klassifikation.

**Tabelle 2: Einteilung der Ösophagustumore inklusive AEG's in der TNM Klassifikation nach der 7. UICC Auflage : TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind)**

Tis Carcinoma in situ/ hochgradige Dysplasie	N0 Kein Befall on regionären LK
T1a Invasion der Lamina propria	N1 Befall v. 1-2 regionären* LK
T1b Invasion der Submucosa	
T2 Invasion der Muscularis propria	N2 Befall v. 3-6 regionären* LK
T3 Invasion der Adventitia	N3 Befall v. > 7 LK
T4a Invasion von Pleura, Perikard oder Diaphragma	M1 Fernmetastasen
T4b Invasion in anderer Nachbarorgane	

\* Eingeschlossen sind die Lk des lymphatischen Abflussgebiets einschließlich der zöliakalen und paraösophagealen Lk, nicht aber die supraclaviculären Lk.

**Tabelle 3: Subklassifikation des T1-Stadiums für Ösophaguskarzinome, inklusive AEG's nach der 7. UICC Auflage: TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind)**

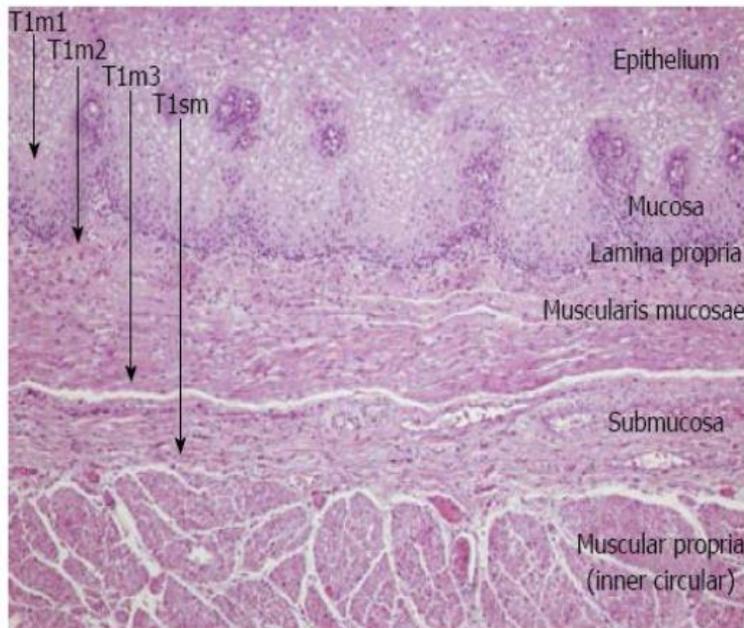
T1m	Beschränkt auf Mukosa
T1sm	Infiltriert die Submukosa
T1sm1	Im oberflächlichen Drittel der Submukosa
T1sm2	Im mittleren Teil der Submukosa
T1sm3	Im tiefen Teil der Submukosa

**Tabelle 4: Einteilung des UICC-Stadiums der Ösophagustumore inklusive der AEG's nach der 7. UICC Auflage: TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind)**

(UICC)	TNM
IA	T1 N0
IB	T2 N0
IIA	T3 N0
IIB	T1-2 N1
IIIA	T1-2 N2, T3 N1, T4a N0
IIIB	T3 N2
IIIC	T4a+N1-2, T4b+jedes N <sub>1-3</sub> ; jedes T+ N3
IV	jedes T, jedes N + M1

**Tabelle 5: Erläuterung Resektionsstatus nach der 7. UICC Auflage: TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind)**

Rx	Das Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor nachweisbar
R1	Residualtumor nicht makroskopisch, aber mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar



**Abbildung 5: Infiltrationsunterschiede im Stadium T1 modifiziert nach Ortiz [Ortiz-Fernandez-Sordo 2011]**

### **1.1.5. Klinische Symptome und Diagnostik**

Die Schwierigkeit der Diagnosestellung eines AEG in einem möglichst frühen Stadium besteht vor allem darin, dass die klinische Symptomatik eines AEG oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium einsetzt und sich sehr heterogen präsentieren kann. Dies führt dazu, dass sich nach wie vor ca. 80% der neu diagnostizierten AEG's in einem lokal fortgeschrittenen Stadium befinden und ca. 50%-70% bereits Fernmetastasen bei Diagnosestellung aufweisen [Schneider 2010].

Bei den meisten Patienten besteht eine lange Refluxanamnese. Die Frühsymptome wie retrosternales Brennen und Globusgefühl sind sehr unspezifische Symptome und führen meist nicht zu einer (frühzeitigen) Diagnosestellung. Das Leitsymptom Dysphagie verstärkt sich kongruent zum Fortschreiten des Tumorwachstums und macht sich klinisch meist erst bemerkbar wenn ca. 2/3 des Ösophaguslumens stenosierte sind. Im fortgeschrittenen Tumorstadium kommt es zu weiteren unspezifischen Symptomen wie Tumorkachexie, Leistungsabnahme und Gewichtsverlust, zu Regurgitationen und Aspirationsneigung. Außerdem kann sich durch eine tumorbedingte Kompromittierung des N. recurrens eine Heiserkeit bis hin zu einer Aphonie entwickeln.

Das diagnostische Vorgehen hat zwei bedeutende Ziele: Zum einen muss die Verdachtsdiagnose endoskopisch und histologisch bestätigt beziehungsweise widerlegt werden. Zum anderen muss nach gesicherter Diagnose das Tumorstadium (Staging) geklärt werden. Für die weitere Therapieplanung auch hinsichtlich der Operabilität ist darüber hinaus noch die funktionelle Abklärung des Patienten bedeutend (Tabelle 6).

Besteht der Verdacht auf ein AEG, wird zunächst eine Endoskopie mit Biopsieentnahme durchgeführt. Wird endoskopisch und histologisch ein AEG diagnostiziert, erfolgt das weitere Tumorstaging. Dieses spielt eine zentrale Rolle für die spätere Therapiewahl und die Prognoseabschätzung. Goldstandard zur Bestimmung des T-Stadiums ist die Endosonographie [Kienle 2002], welche die Infiltrationstiefe des Tumors mit hoher Genauigkeit bestimmt. Zudem erfolgt mit der Endosonographie auch das lokoregionäre Lymphknotenstaging (N-Stadium), d.h. die gezielte Suche nach vergrößerten oder anderweitig suspekten umgebenden Lymphknoten. Die Computertomographie dient der Suche nach Fernmetastasen und gibt damit Auskunft über das M-Stadium. Zudem enthält die Computertomographie auch wichtige Informationen über das N-Stadium und das T-Stadium, insbesondere durch die genaue topographische Abbildung der Tumormanifestationen und der hieran benachbarten Organe und Strukturen. Letzteres ist zur Beurteilung der chirurgischen Resektabilität entscheidend. Die Computertomographie sollte als Abdomen-, Thorax- und ggf. als zervikale Schnittbildgebung durchgeführt werden. Nach neueren Studien [Schwarzenböck 2014] kann eine Kombination aus Positronenemissionstomographie [Aurello] und Computertomographie in der kombinierten Hybridbildgebung der F-18 FDG PET/CT zur genaueren Stadieneinteilung erwogen werden. Einige Studien zeigten, dass bei ca. 20% der Patienten eine Korrektur des Tumorstadiums nach durchgeführter Hybridbildgebung insbesondere hinsichtlich einer Fernmetastasierung vorgenommen werden musste [van Westreenen 2004] [Lerut 2000]. Die PET/CT ist auch zur Abklärung des lokoregionären Lymphknotenstatus (N-Stadium) einsetzbar, weist jedoch in Primärtumornähe Limitationen auf und zeigt somit keine höhere Sensitivität und Spezifität als die EUS [Westerterp 2006].

Zur Metastasensuche wird außerdem die Abdomensonographie (Ausschluss Lebermetastasen, maligner Aszites) und evtl. die Skelettszintigraphie (Ausschluss Knochenmetastasen) eingesetzt. Bei naheliegender Verdacht, bzw. ab einem cT3/T4 Stadium bei den AEG II/III Tumoren, wird eine diagnostische Laparoskopie zur Abklärung einer bestehenden Peritonealkarzinose empfohlen [Cordin 2010]. Bei Tumoren mit Bezug zum Tracheobronchialsystem sollte eine Bronchoskopie zum Ausschluss einer Infiltration in dasselbe erfolgen.

Da Tumormarker sehr unspezifisch und wenig sensitiv in der präoperativen Diagnostik der AEG's sind, werden sie nur zur postoperativen Verlaufskontrolle verwendet.

**Tabelle 6: Kriterien für die Beurteilung der funktionellen Operabilität**

Allgemeinzustand (Karnofsky-Index, WHO-Performancestatus)
Pulmonale Funktion ( FEV1 > 70%)
Kardiale Funktion ( fortgeschrittene Herzinsuffizienz = Kontraindikation)
Hepatische Funktion ( Leberzirrhose = Kontraindikation)
Normale Blutgasanalyse bei Raumtemperatur

### **1.1.6. Therapie und Prognose**

Die Wahl des Therapieverfahrens bei funktionell operablen und onkologisch resektablen AEG's richtet sich nach der genauen Lokalisation des Tumors (Unterteilung Siewert I-III), dem klinischen Staging (TNM-Klassifikation) [Ren 2013] und den individuellen gesundheitlichen Voraussetzungen des Patienten (Funktionalität). Das bedeutet, dass je nach Stadium unterschiedliche Behandlungskonzepte gewählt werden.

Primäres Ziel in den nicht fernmetastasierten Stadien ist stets die völlige Tumorentfernung, d.h. die R0-Resektion (siehe Tabelle 1.4) mit möglichst geringem Risiko und die Verhinderung von Tumorrezidiven zu erreichen [Ito 2004].

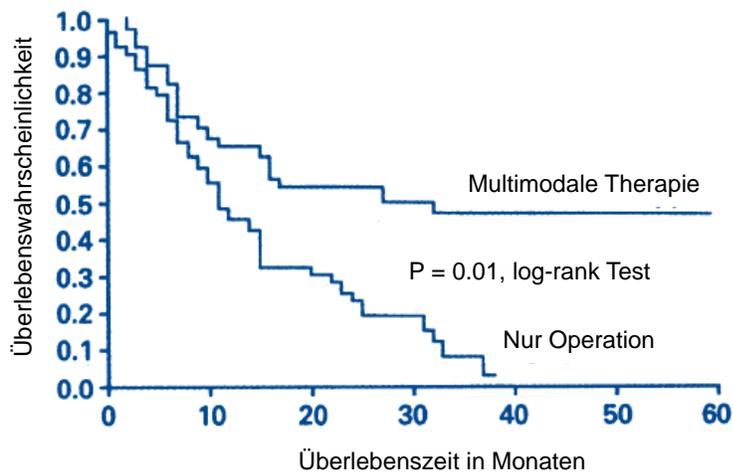
Der enorme prognostische Vorteil der R0-Resektion im nicht fernmetastasierten Stadium konnte in vielen Studien, so auch in der vorliegenden, nachgewiesen werden [Feith 2006]. Nach Diagnose eines fortgeschrittenen AEG's ist also stets die chirurgische Resektion als wichtigster Bestandteil des Therapiekonzepts, anzustreben. Dies gilt jedoch nicht für Frühkarzinome und AEG's im UICC Stadium IV.

Frühkarzinome bis cT1m (siehe Tabelle 1.2) können primär durch eine endoskopische Mukosaresektion kurativ behandelt werden, da die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung bei nahezu 0% liegt. Heutzutage wird also die endoskopische Mukosaresektion (EMR) sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht eingesetzt.

Bei höheren T-Stadien, bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine lymphatische Metastasierung sowie bei Nachweis lokoregionärer Lymphknotenmetastasen soll nach Empfehlung der S3-Leitlinie [Moehler 2011] neben der primären Tumorresektion auch eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden. D.h. im Anschluss an die neoadjuvante Therapie erfolgt die radikale onkologische Operation mit der adäquaten Lymphadenektomie [Ortiz-Fernandez-Sordo]. Bei der Operation ist neben der adäquaten Lymphadenektomie vor allem die komplette Tumorentfernung in höchstem Maße Prognose bestimmend [Feith 2006].

Ergänzend zu dieser onkologischen Resektion empfiehlt die S3-Leitlinie eine präoperative Radiochemotherapie (für AEG I und II) oder eine perioperative Chemotherapie (für AEG I, II und III), und zwar als „kann“-Empfehlung für das Stadium T2 und als „soll/sollte“-Empfehlung für das T3- und T4- Stadium [Moehler 2011]. Das Chemotherapieschema der AEG-Tumore orientiert sich an dem des Magenkarzinoms. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Wirkung eines multimodalen Konzepts im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion.

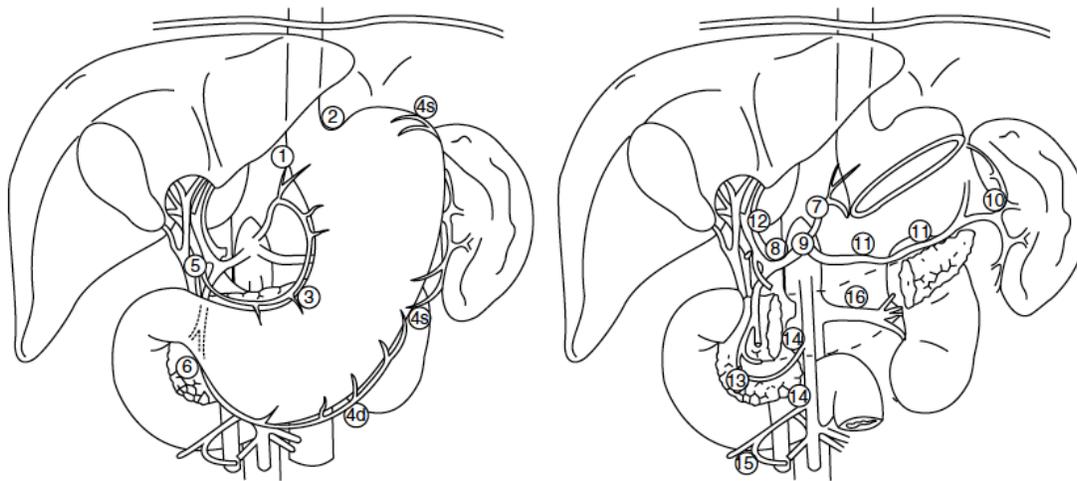
Die angewandte Operationstechnik richtet sich vor allem nach der Lage des Tumors, d.h. nach der Einteilung in die Siewert Klassifikation.



**Abbildung 6: Vergleich Überlebenswahrscheinlichkeit Multimodale Therapie versus alleinige Operation. Nach einer Studie von Walsh et al. [Walsh 1996]**

Komplikationen:

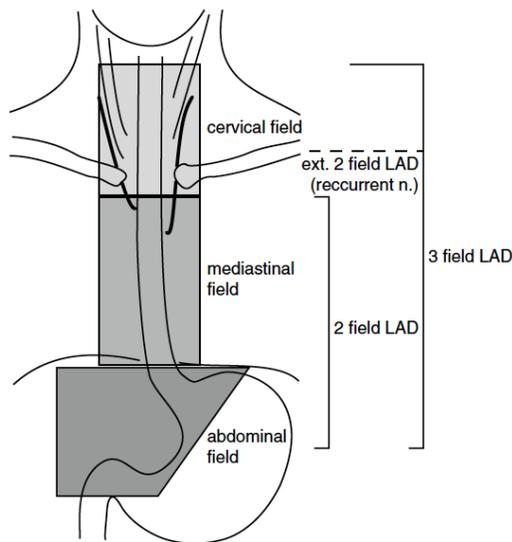
Zu den möglichen postoperativen Komplikationen zählen u.a. Nachblutung, Chylothorax (durch Verletzung des D. Thoracicus), Rekurrensparese (durch Verletzung des N. Vagus/N. Recurrens), Anastomoseninsuffizienz, später Entwicklung einer Anastomosenstriktur und postoperative respiratorische Insuffizienz. Die Letalität der Ösophagektomie liegt in erfahrenen Zentren unter 5% und bei guter Patientenselektion kann eine Mortalität von 2% erreicht werden [Siewert 2012].



**Fig. 8.3** Extent of abdominal lymphadenectomy for AEG type II and III tumors. D2-LAD encompasses stations 1–6 (compartment I) that are shown on the left and 7–12 (compartment II) on the right. Station 16 (left renal vein) is recommended to be removed in addition to compartment II nodes because of direct retroperitoneal channels from the cardia/fundus region

**Abbildung 7: Schematische Darstellung einer adäquaten LAE bei AEG II/III**

P.M. Schneider (ed.), Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction, Recent Results in Cancer Research [Schiesser 2010]



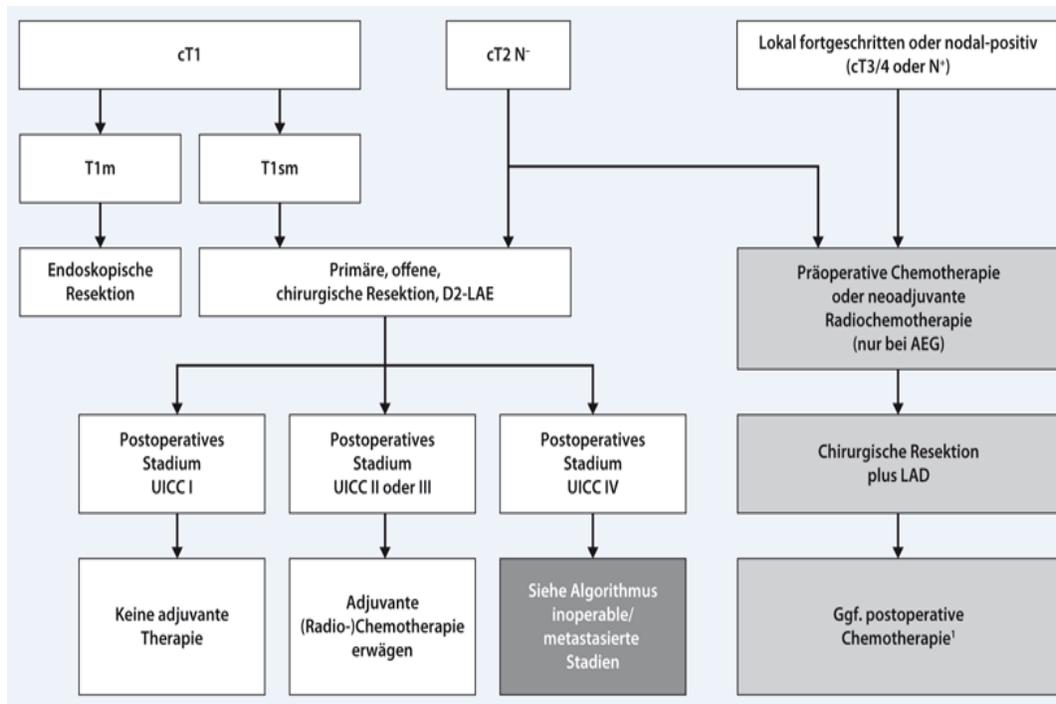
**Abbildung 8: Übersicht über die verschiedenen Lymphadenektomie-Felder**

P.M. Schneider (ed.), Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction, Recent Results in Cancer Research [Schiesser 2010]

Nach abgeschlossener Therapie unterziehen sich die Patienten postoperativ einer regelmäßigen Tumornachsorge, welche in interdisziplinärer Zusammenarbeit nach folgendem standardisiertem Schema erfolgt:

**Tabelle 7: Nachsorgeschema**

Untersuchung	Monate													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese, körp. Untersuchung, Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Abdomen Sonographie		X		X		X		X		X		X		X
Röntgen Thorax				X				X				X		X
Gastroskopie nach Subt Magenresektion				X				X		X		X		X
Gastroskopie nach Gastrektomie	symptomorientiert													



**Abbildung 9: Behandlungsalgorithmus für potenziell operable AEG's [Al-Batran 2013]**

Im Überblick lässt sich Folgendes über die Therapie der AEG's zusammenfassen:

Frühkarzinome bis cT1m können endoskopisch abgetragen werden, weit fortgeschrittene AEG's im UICC Stadium IV sollten mit palliativen Maßnahmen wie palliativer (Radio-)Chemotherapie und/oder Stentimplantation behandelt werden. Für fortgeschrittene AEG's ohne Fernmetastasen stellt die Operation mit adäquater Lymphadenektomie den wichtigsten Therapiebestandteil dar. Hierbei ist die R0-Resektion aufgrund der hohen prognostischen Relevanz das anzustrebende Ziel. Bisher gibt es jedoch keine evidenzbasierten Studien über das therapeutische Vorgehen und die Prognose bei Vorliegen einer R1-Situation nach chirurgischer Operation.

Die deutschen S3-Leitlinien [Moehler 2011] sprechen ab dem cT2 Stadium die fakultative Empfehlung für ein perioperatives Therapiekonzept aus. Ab einem cT3 Stadium sollte nach S3-Leitlinien die Operation in ein multimodales Therapiekonzept im Sinne einer prä- und ggf. postoperativen (Radio-) Chemotherapie eingebettet werden.

### Prognose:

Da die Diagnose nach wie vor meist in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gestellt wird, liegt die durchschnittliche Überlebensrate nach Operation bei 24 Monaten [van Hagen 2012]. Die Prognose der AEG Tumore hängt maßgeblich von der Infiltrationstiefe, der Fernmetastasierung und des Nodalstatus bei Diagnosestellung ab (siehe Abb. 10). Auch der Lymphknotenquotient, d.h. die Anzahl der befallenen LK im Verhältnis zur Anzahl der insgesamt resezierten Lymphknoten stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar [Zhang 2014].

Die 5-Jahres Überlebensrate für Patienten, die an einem AEG Tumor erkrankt sind und operiert wurden liegt bei ca. 33%. Untergliedert in Stadien wird die 5-Jahres Überlebensrate für das Stadium I mit 100 %, für das Stadium II mit 68%, für das Stadium III mit 37% und für das Stadium IV mit 10% angegeben.

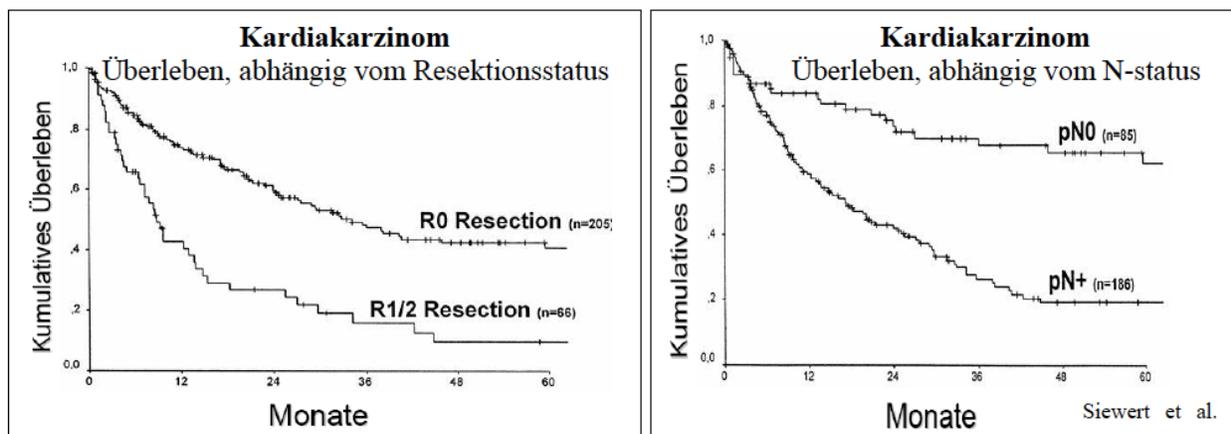


Abbildung 10: Einfluss der Resektionsqualität und des N-Status auf das Überleben bei AEG-Patienten [Rudiger Siewert 2000]

## **1.2 Zielsetzung dieser Arbeit**

Für AEG's bestehen klare stadienabhängige Therapieempfehlungen von hoher Evidenz. In den nicht fernmetastasierten Stadien ist dabei die R0-Resektion das oberste angestrebte onkologische Ziel mit höchster Prognoserelevanz. Weniger eindeutig und von geringer Evidenz sind die Leitlinienempfehlungen zum Vorgehen bei Vorliegen einer R1-Situation nach erfolgter Resektion. Diese Arbeit untersucht die Frage, welche Konsequenzen bezüglich Diagnostik und Therapie zu ziehen sind, wenn nach primär kurativer Operationsintention histologisch dennoch eine R1-Resektionssituation festgestellt wird. Hierfür bestimmten wir zunächst die Prävalenz von R1-Resektionen und identifizierten Risikofaktoren dafür. Zudem wurden die Lokalisation und die prognostische Relevanz von Tumorrezidiven untersucht, sowie die Effektivität additiver Therapien bei R1-resezierten Patienten mit AEG evaluiert.

Für eine evidenzbasierte Grundlage im Moment der Entscheidung zum weiteren Procedere im multimodalen Behandlungskonzept ist es außerordentlich wichtig zu wissen, welche Therapieansätze nach einer R1-Resektion sinnvoll sind.

## **2 MATERIAL UND METHODIK**

### **2.1. Studienkollektiv**

Das Gesamtkollektiv dieser Arbeit umfasst alle Patienten mit AEG Typ I, II und III nach Siewert, die zwischen 2002/12 an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in kurativer Intention operiert wurden. Die Patientensubgruppe, bei der postoperativ histologisch eine R1-Resektion diagnostiziert wurde, bildete dabei das Studienkollektiv und wurde zur Untersuchung der Prävalenz von R1-Resektionen mit dem Gesamtkollektiv sowie zur Untersuchung der Risikofaktoren mit der R0-resezierten Patientensubgruppe als Vergleichskollektiv verglichen. Patienten, bei denen im präoperativen Staging der Verdacht auf oder der Nachweis von Fernmetastasen vorlag, wurden von der Studie exkludiert. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen intraoperativ eine Fernmetastasierung gesichert wurde. Die schriftliche Zustimmung für die Weitergabe der Patientendaten zu Studienzwecken wurde von den Patienten im Rahmen des chirurgischen Aufnahme- und Aufklärungsgesprächs eingeholt. Dem Antrag auf Genehmigung zur Durchführung dieser Arbeit wurde durch die Ethikkommission zugestimmt.

### **2.2. Datenerhebung und Datenverwaltung**

Um eine möglichst einheitliche und hohe Qualität der Nachsorgedaten zu gewährleisten, wurde der Beginn des Studienzeitraumes auf das Datum der Einführung des Datenverwaltungsprogramms SAP im Klinikum rechts der Isar im August 2002 festgelegt. Der Studienzeitraum für die durchgeführten Operationen endete im April 2012, das Ende des Nachsorgezeitraumes wurde für den 30.04.2015 festgesetzt, um eine mindestens dreijährige Nachsorgezeit für alle Patienten zu erreichen.

Die retrospektiv durchgeführte Studie stützt sich auf eine prospektiv erhobene Datenbank über Patienten mit AEG an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie. Bis zum Ende des Nachsorgezeitraumes erfolgte eine Aktualisierung der Nachsorgedaten für das Patientenkollektiv. Die von unserem hausinternen Tumorzentrum selbst erhobenen Nachsorgedaten wurden dabei ergänzt durch Kontaktaufnahme mit externen Nachsorgestationen, niedergelassenen Onkologen und Hausärzten, welche nähere Auskunft über den Zustand der Patienten geben konnten. Weitere

Informationen konnten über das Krebsregister Bayern gewonnen werden. In Einzelfällen wurden die Patienten bzw. deren Angehörige direkt kontaktiert.

### **2.3. Vorgehensweise Behandlung**

Die Patienten unterzogen sich zunächst den AEG spezifischen Staginguntersuchungen zur präoperativen Stadieneinteilung (s.Kapitel 1.1.5). Nach der klinischen Untersuchung und Anamneseerhebung wurden Laboruntersuchungen inklusive Tumormarkerbestimmung, eine Endoskopie mit Biopsiegewinnung zur histologischen Diagnose, die Endosonographie zur Beurteilung des T- und N-Status und eine Computertomographie Hals-Thorax-Abdomen zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt. Falls dieses standardisierte Stagingvorgehen unklare Ergebnisse erbrachte, wurden zusätzliche bildgebende Verfahren wie die Sonographie, PET-CT und die MRT angewendet. Nach Komplettierung des Stagings wurde jeder Fall in der interdisziplinären Tumorkonferenz des Klinikums Rechts der Isar vorgestellt. Im gemeinsamen Expertenkonsens wurde dann individuell die Entscheidung zur weiteren Therapie des jeweiligen Patienten getroffen.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorstadium (cT3/4, jedes N, cM0 oder cT2, cN+, cM0) wurden mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt. Das Standard-Chemotherapieschema bestand aus Cisplatin, Folinsäure und 5 Fluoruracil. Im Anschluss folgte dann die Operation. Je nach Lokalisation des Tumors wurden an unserer Klinik vier verschiedene Operationstechniken angewandt: Die transthorakale Ösophagektomie, die transmediastinale Ösophagektomie, die transhiatal erweiterte Gastrektomie und die Operation nach Merendino. Jede Operationsmethode beinhaltet auch die entsprechende systematische Lymphadenektomie (nähere Erläuterung siehe Kap.1.1.6).

Die Standardoperationstechnik für AEG I war die rechtsseitige transthorakale Ösophagektomie mit en-bloc 2-Feld-Lymphadenektomie [Gertler 2014]. Bei Patienten mit AEG I und relevant eingeschränktem Respirationsstatus wurde die transmediastinale Ösophagektomie durchgeführt, um die pulmonale Belastung einer Thorakotomie zu vermeiden.

Die Standardoperationstechnik für AEG III war die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit D2 Lymphadenektomie und Lymphadenektomie im unteren hinteren Mediastinum. Patienten mit AEG II wurden je nach Tumorausdehnung in den distalen Ösophagus entweder der transthorakalen Ösophagektomie oder der transhiatal erweiterten Gastrektomie unterzogen. Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen wurden in dem vorliegenden Patientenkollektiv

nicht standardmäßig durchgeführt. Im Anschluss wurden die Operationspräparate und die von zwei unabhängig voneinander arbeitenden, erfahrenen Pathologen nach standardisiertem Protokoll [Stein 2000] untersucht. Bei der histopathologischen Aufarbeitung wurden alle Resektionsränder des Präparates untersucht und der Resektionsstatus für die luminalen Absetzungsränder (Absetzungsrand oral und aboral) sowie den zirkumferentiellen, periösophagealen Absetzungsrand (Absetzungsrand tief) präzise angegeben. Der tiefe Resektionsrand wurde mit Farbstoff markiert und alle nachfolgenden Schichten konsekutiv eingebettet. Zur Bestimmung des luminalen Resektionsrandes wurde die komplette Tumorzirkumferenz beurteilt und an der dem Tumor fernen Oberfläche aufgeschnitten. Die Diagnose einer R1-Resektion war definiert als die mikroskopische Detektion von Tumorzellen an mindestens einem tuschemarkierten Resektionsrand. Bei nicht ganz eindeutigem Ergebnis nach konventionellen histopathologischen Untersuchungsmethoden wurden zusätzliche immunhistochemische Verfahren unter Verwendung von Panzytokeratin-Antikörpern (MNF116) angewendet. Die Stadieneinteilung unseres Studienkollektivs erfolgte nach der zum Auswertungszeitpunkt gültigen 7. Auflage der UICC Klassifikation.

Die postoperative onkologische Weiterbehandlung der Patienten erfolgte ebenfalls auf Grundlage des Expertenkonsenses der interdisziplinären Tumorkonferenz. Bei Vorliegen einer R1-Situation wurde hierbei patientenindividuell vorgegangen. Bei einigen R1-resezierten Patienten erfolgte die Empfehlung zur Nachsorge ohne additive postoperative Therapie. Bei anderen Patienten wurde eine additive Therapie in Form einer Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie empfohlen und durchgeführt. Im Falle einer durchgeführten postoperativen additiven Chemotherapie bestand das angewandte Regime entweder aus systemischer Gabe von Oxaliplatin, Leucovorin und Fluoruracil oder aus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabine. Bei Durchführung einer postoperativen additiven Radiochemotherapie wurde Leucovorin und Fluoruracil in Verbindung mit 45 Gray Bestrahlung analog dem Mac Donald Protokoll [Macdonald 2001] angewendet.

Im weiteren Verlauf unterzogen sich die Patienten einem kontinuierlich durchgeführten Follow-Up nach standardisiertem Protokoll (siehe Tabelle 4). Für diese Studie erfolgte das letzte Follow Up am 30.04.2015. Damit ergibt sich im Durchschnitt ein Beobachtungszeitraum von 33,2 Monaten. Die durchgeführten Follow-Up Untersuchungen beinhalteten jeweils die klinische Untersuchung, Bluttests, Endoskopie und Computertomographie. Bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv wurde der Versuch einer histologischen Bestätigung unternommen. Zeigte sich hier

kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv, wurden zusätzliche bildgebende Verfahren wie die Endosonographie, MRT und PET-CT angewendet. Bestätigte sich der Verdacht auf ein Tumorrezidiv (sowohl Fernmetastasen als auch Lokalrezidiv) wurde dies in unserer Datenbank erfasst.

## **2.4. Festlegung der Studienkriterien**

In der Nachsorgedatenbank wurde immer das Datum des aktuellsten Follow Ups und der aktuellste Tumorstatus (kein Tumorrezidiv versus Tumorrezidiv mit entsprechender Lokalisation und Diagnosedatum) bzw. im Todesfall das Todesdatum und die Todesursache (unterteilt in tumorbedingt versus nicht tumorbedingt) angegeben. Anhand dieser Daten konnten die 30-Tagesmortalität, das Langzeitüberleben in Monaten und die Zeit bis zur Tumorprogression („progressionsfreies Überleben“) direkt errechnet werden.

Patienten, bei denen postoperativ in der histopathologischen Aufarbeitung der Operationspräparate eine Fernmetastasierung nachgewiesen wurde, wurden zwar in die allgemeine Analyse der Prävalenz von R1-Resektionen eingeschlossen, jedoch bei der Auswertung der Überlebensanalyse ausgeschlossen.

Die folgende Liste gibt einen zusammenfassenden Überblick über die analysierten Parameter.

**Tabelle 8: Liste der untersuchten Kriterien**

1. Geschlecht
2. Geburtsdatum
3. OP-Datum
4. Alter bei Diagnose
5. Neoadjuvante Thx: Keine versus CTx/RCTx
6. AEG Typ I-III
7. Operationstechnik: TT, TM, THG, TM + Endo, Merendino
8. pTNM Stadium inklusive Angabe von G-Status
9. Anzahl entfernter / Anzahl befallener LK
10. 30-Tagesmortalität
11. Überlebensstatus. lebt vs. tot vs. nicht beurteilbar
12. Todestag, Todesursache (tumorbedingt vs nicht tumorbedingt)
13. Bei Tumorprogression Angabe der Lokalisation: Lokal vs Fernmetastasierung
14. Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne zwischen OP-Datum und Tumorprogression
15. Postoperative Therapie: CTx/RTx/RCTx/ Palliation
16. Gesamtüberleben in Monaten

## 2.5. Statistische Analyseverfahren

Die Prävalenz der R1-Resektionen wurde berechnet und mit einem 95%en Konfidenzintervall dargestellt. Um potentielle Risikofaktoren für R1-Resektionen zu identifizieren, wurden univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen angewendet. Als Kovariablen wurden das Geschlecht, Alter, Tumorstadium und eine eventuell durchgeführte präoperative Therapie mit einbezogen. Das Rezidivmuster wurde prozentual für die einzelnen Rezidivlokalisationen berechnet und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Die Überlebenskurven für die R0 und R1 resezierten Patienten wurden mithilfe der Kaplan-Meier Analyse berechnet und durch Anwendung des Log Rank Tests verglichen. Die Überlebenszeit wurde ab dem Operationsdatum berechnet, das Todesdatum oder das Datum des letzten Follow Ups wurde dabei als Endpunkt festgesetzt. Hierfür wurden sowohl Uni- als auch Multivarianzanalysen mithilfe der Proportional-Hazard Regressionsanalyse nach Cox angewendet. Für die T-, N-, und UICC-Stadien wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Um den Effekt der additiven postoperativen Radiochemo- bzw. Chemotherapie auf die Überlebensrate und die Überlebenswahrscheinlichkeit bewerten zu können, wurde die Kaplan-Meier Analyse und zur vergleichenden Statistik der Log Rank Test angewendet. Die statistischen Analyseverfahren wurden mithilfe des statistischen Softwarepaket R (Version 3.1.3, the R Foundation for statistical computing) und dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

## **3 ERGEBNISSE**

### **3.1. Demographie**

Das Gesamtkollektiv (Vergleichskollektiv R0-resezierter Patienten plus Studienkollektiv R1-resezierter Patienten) umfasst 766 Patienten. Die Anzahl der R1-resezierten Patienten beträgt 102 Patienten (13% R1-Resektionsrate), darunter 89 (87%) Männer und 13 (13%) Frauen. Das R0-resezierte Vergleichskollektiv umfasst insgesamt 664 Patienten, darunter 565 (85%) Männer und 99 (15%) Frauen. Im R1-Kollektiv betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung 65 Jahre, bzw. das niedrigste Patientenalter 36 Jahre und das Höchste 84 Jahre. Im R0-Kollektiv war das Durchschnittsalter 63 Jahre und reichte von 30 bis 88 Jahren. Es wurde bei 19 Patienten im R1-Kollektiv und bei 10 Patienten im R0-Kollektiv postoperativ in der histopathologischen Aufarbeitung der Operationspräparate prä- und intraoperativ nicht bekannte Fernmetastasen festgestellt. Diese Patienten wurden für die Überlebensanalysen ausgeschlossen, so dass hierfür das R0-Kollektiv 654 und das R1-Kollektiv 83 Patienten umfassen.

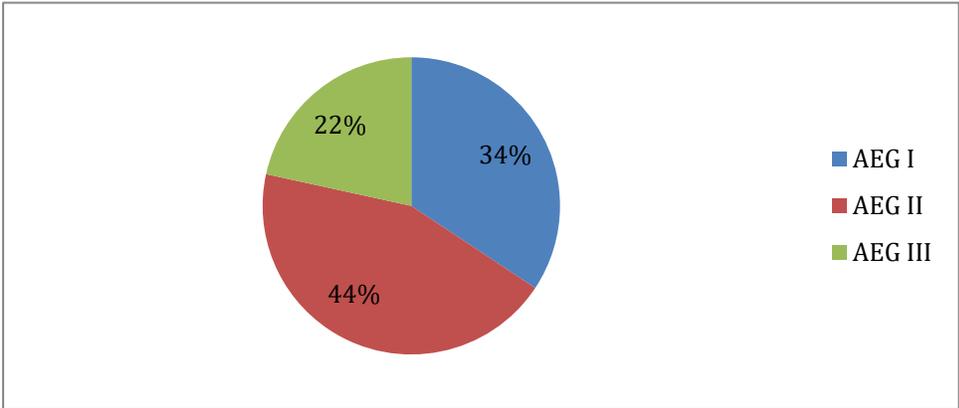
### **3.2. Tumorcharakteristika und Therapie**

Im R1-resezierten Studienkollektiv wurde bei 76 Patienten (75%) eine präoperative Therapie durchgeführt, 26 Patienten (25%) wurden direkt primär operiert. Bei 35 Patienten (34%) wurde ein AEG I, bei 45 Patienten (44%) ein AEG II und bei 22 Patienten (22%) ein AEG III festgestellt. Das Tumorgrading G1-G4 war mit 1 (1%), 11 (11%), 85 (83%) und 5 (5%) Patienten verteilt. T1-T2 Stadien existierten innerhalb des R1-Kollektivs nicht. Bei 75 Patienten (74%) wurde ein T3-Stadium bei 22 (22%) ein T4a und bei 5 (5%) Patienten ein T4b Stadium diagnostiziert. Das N-Stadium, N0-N3 zeigte im R1-Kollektiv folgende Verteilung: N0 = 6 (6%) Patienten, N1 = 24 (24%) Patienten, N2 = 24 (24%) Patienten, N3 = 48 (47%) Patienten.

Von den 83 verbleibenden Patienten in dem R1-Kollektiv erhielten 15 (18%) Patienten eine additive postoperative Therapie, die restlichen 68 (82%) Patienten erhielten keine weitere Therapie nach durchgeführter Operation. Im folgenden Kapitel der komparativen Analyseverfahren wird hierauf noch genauer eingegangen.

In der Zusammenfassung zeigt sich, dass eine schlechtere Tumordifferenzierung, höheres T-Stadium und eine höhere Rate an Lymphknotenbefall (also höheres N-Stadium) mit einer höheren Rate an R1-Resektionen verknüpft war. Patienten, die eine präoperative Therapie

erhielten oder den Subtyp AEG II aufwiesen zeigten ebenfalls ein höheres Risiko für eine R1-Resektion. Die 30 Tagesmortalität lag in der R0-Gruppe bei 14 Patienten (2%) und in der R1-Gruppe bei 1 Patient (1%) und wies keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf.



**Abbildung 11: Verteilung der Subtypen im R1-Kollektiv**

**Tabelle 9.1: Untersuchte Kriterien in Gegenüberstellung R0/R1 Kollektiv**

	<u>Univariate Analyse</u>			<u>Multivariate Analyse</u>		
	R0 (n=664)	R1 (n=102)	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
Alter						
Bereich	63 (30-88)	65 (36-84)	1,02 (1,00-1,04)	0,041	1,02 (1,00-1,05)	0,077
Geschlecht						
Männlich	565 (85%)	89 (87%)	1	0,55	1	
Weiblich	99 (15%)	13 (13%)	0,83 (0,43-1,50)	8	0,91 (0,42-1,88)	0,806
Tumortyp						
AEG I	329 (50%)	35 (34%)	1		1	
AEG II	201 (30%)	45 (44%)	2,10 (1,31-3,40)		0,82 (0,46-1,47)	
AEG III	134 (20%)	22 (22%)	1,54 (0,86-2,71)	0,008	0,36 (0,17-0,75)	0,012
Präop. Thx						
Nein	251 (38%)	26 (25%)	1		1	
Ja	413 (62%)	76 (75%)	1,78 (1,12-2,89)	0,014	1,22 (0,65-2,33)	0,549
Grading						
G1	37 (6%)	1 (1%)	1		1	
G2	219 (33%)	11 (11%)	1,86 (0,35-34,47)		0,20 (0,01-7,87)	
G3	371 (56%)	85 (83%)	8,48 (1,80-151,57)		0,56 (0,03-20,80)	
G4	16 (2%)	5 (5%)	11,56 (1,69-231,18)	< 0,001	0,76 (0,04-33-57)	0,022

**Tabelle 9.2: Untersuchte Kriterien in Gegenüberstellung R0/R1 Kollektiv**

	<u>Univariate Analyse</u>			<u>Multivariate Analyse</u>		
	R0 (n=664)	R1 (n=102)	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
<b>T-Stadium</b>						
T1a	121 (18%)	0	1		1	
T1b	130 (20%)	0	0,93 (0,01-172,33)		0,46 (0,00-88,38)	
T2	112 (17%)	0	1,08 (0,01-199,96)		0,38 (0,00-82,71)	
T3	280 (42%)	75 (74%)	65,41 (9,35-8269)		13,35 (1,43-1980,79)	
T4a	20 (3%)	22 (22%)	266,71 (34,50-344366)		42,93 (4,03-6583,92)	
T4b	1 (0,2%)	5 (5%)	891,00 (62,72-141312)	< 0,001	143,80 (6,81-28196,60)	< 0,001
<b>N-Stadium</b>						
N0	376 (57%)	6 (6%)	1		1	
N1	106 (16%)	24 (24%)	14,19 (6,01-39,11)		4,79 (1,95-1328)	
N2	91 (14%)	24 (24%)	16,53 (6,98-45,68)		5,78 (2,32-16,29)	< 0,001
N3	91 (14%)	48 (47%)	33,05 (14,78-88,36)	< 0,001	6,22 (2,61-16,99)	
<b>Intraop. MTx</b>						
Nein	654 (98%)	83 (81%)	1		1	
Ja	10 (2%)	19 (19%)	14,97 (6,87-34,56)	< 0,001	3,16 (1,29-8,01)	0,012

### 3.3. Lokalisation der R1-Situation

Die genaue Lokalisation der R1-Situation im histopathologisch aufgearbeiteten Resektat lag mit 12% am oralen luminalen Resektionsrand, 1% am aboralen luminalen Resektionsrand, 79% am zirkumferenziellen Absetzungsrand zur Tiefe und bei 8% lag sowohl am luminalen als auch am tiefen Absetzungsrand ein Tumorrezidiv vor.

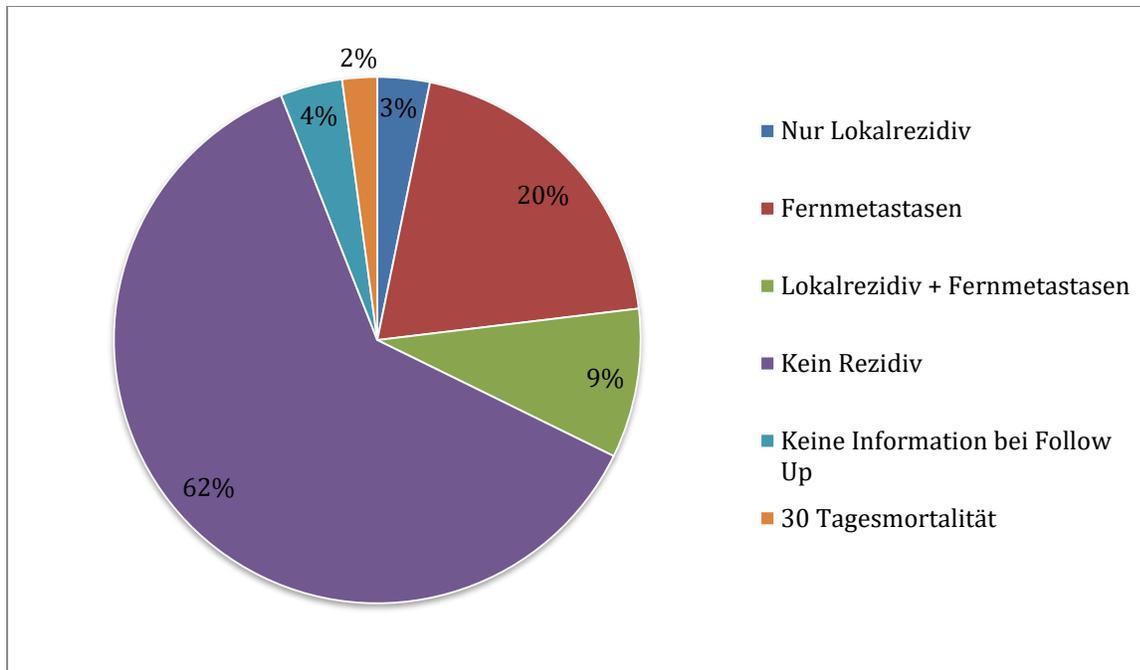
### 3.4 Rezidivrate und Rezidivmuster

Tabelle 10 zeigt das Rezidivmuster und die 30-Tages Mortalität im Studien- und Vergleichskollektiv. Die allgemeine Tumorrezidivrate lag in der R1-Gruppe mit 64 von 83 Patienten (77%) deutlich höher als in der R0-Gruppe mit 211 von 654 Patienten (32%). Die häufigste Rezidivart stellt die alleinige Fernmetastasierung mit 20% in der R0-Gruppe und 43% in der R1-Gruppe dar. Die zweithäufigste Rezidivart zeigte sich mit 9% (R0) bzw. 24% (R1) bei gleichzeitigem Vorliegen von Fernmetastasierung und Lokalrezidiv.

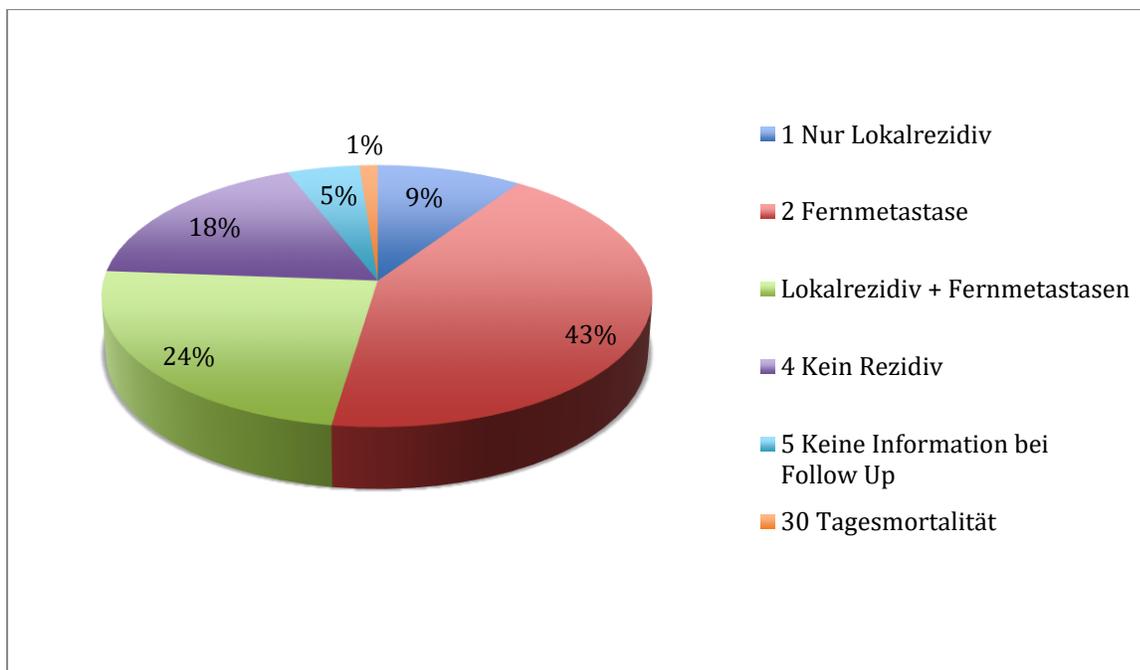
Im R0-Kollektiv war bei 62%, im R1-Kollektiv bei 18% kein Tumorrezidiv festgestellt worden. Die alleinige Lokalrezidivrate lag bei 3% (R0) und bei 10% (R1). Bei 25 Patienten (R0 Gruppe), bzw. 4 Patienten (R1-Gruppe) lagen leider keine Informationen zum Tumorprogress vor, sodass diese Patienten aus der untenstehenden Analyse ausgeschlossen waren.

**Tabelle 10 Rezidivmuster**

Follow-up	R0-Resektionen (n= 654)	R1-Resektionen (n=83)
30 Tagesmortalität	14 (2%)	1 (1%)
Kein Rezidiv	404 (62%)	15 (18%)
Nur Lokalrezidiv	21 (3%)	8 (9%)
Nur Fernmetastasen	130 (20%)	36 (43%)
Lokalrezidiv + Fernmetastasen	60 (9%)	20 (24%)
Keine Information vorhanden	25 (4%)	4 (5%)



**Abbildung 12: Tumorrezidiv Rate und Lokalisation. R0-Resektionsgruppe (n=654)**



**Abbildung 13: Tumorrezidiv Rate und Lokalisation. R1-Resektionsgruppe (n=83)**

### 3.4. Überlebensanalysen

#### 3.4.1. Überleben im R1 Kollektiv

In der Analyse der Überlebensraten wurden die Patienten mit postoperativ festgestellten Metastasen ausgeschlossen. Es verbleiben also im R1-Kollektiv 83 Patienten. Die Berechnung der Überlebensraten beginnt mit dem Operationsdatum und endet mit dem Todesdatum, bzw. mit dem letzten Follow-Up.

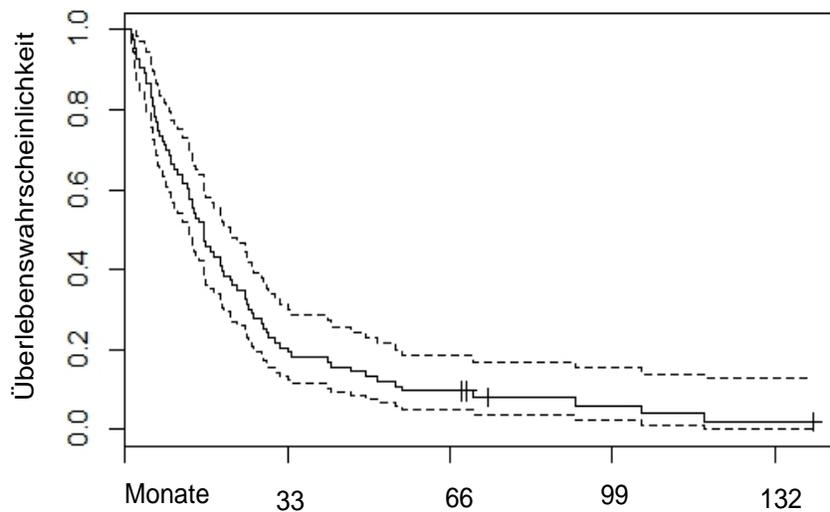
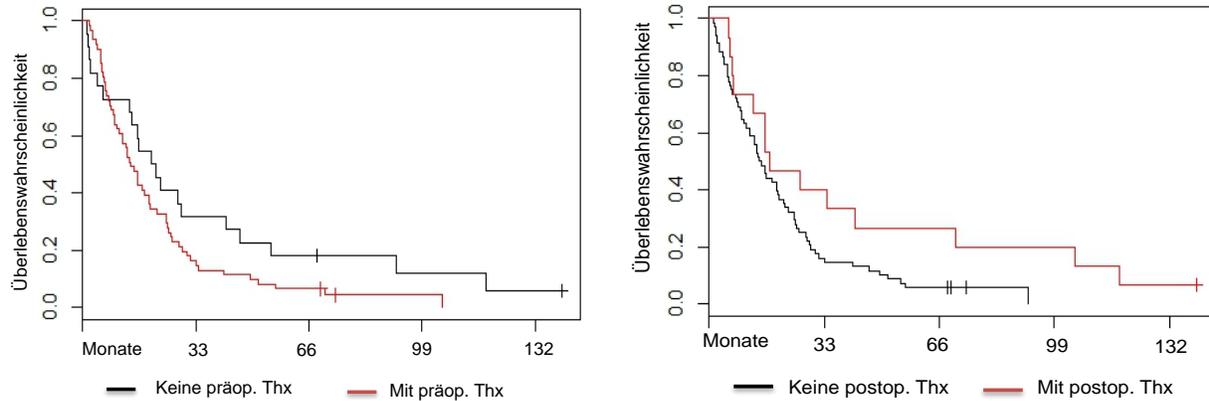


Abbildung 14: Überlebensrate in der R1-Kohorte

Die mediane Überlebenszeit lag im R1-Kollektiv bei 16 (13, 21) Monaten.



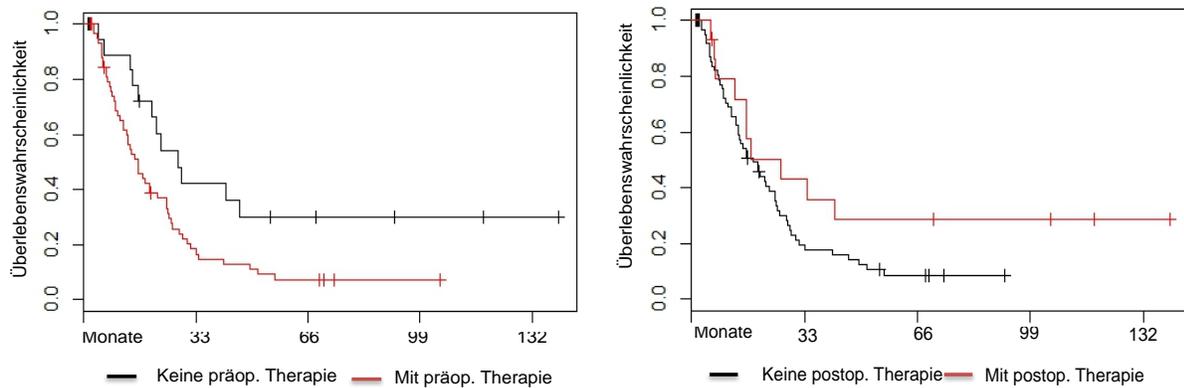
**Abbildung 15: Vergleich prä- und postop. Therapie in der R1-Gruppe bzgl. Gesamtüberleben**

Die linke Abbildung stellt innerhalb der R1-resezierten Gruppe das Patientenkollektiv (n=22) ohne präoperative Therapie (Thx) dem Patientenkollektiv (n=61) mit erhaltener präoperativer Therapie (Thx) in Bezug auf das Gesamtüberleben einander gegenüber. In der Gruppe, die keine präoperative Therapie erhalten hat, lag das mediane Gesamtüberleben bei 21 Monaten, in der Gruppe mit neoadjuvanter Behandlung bei 14 Monaten.

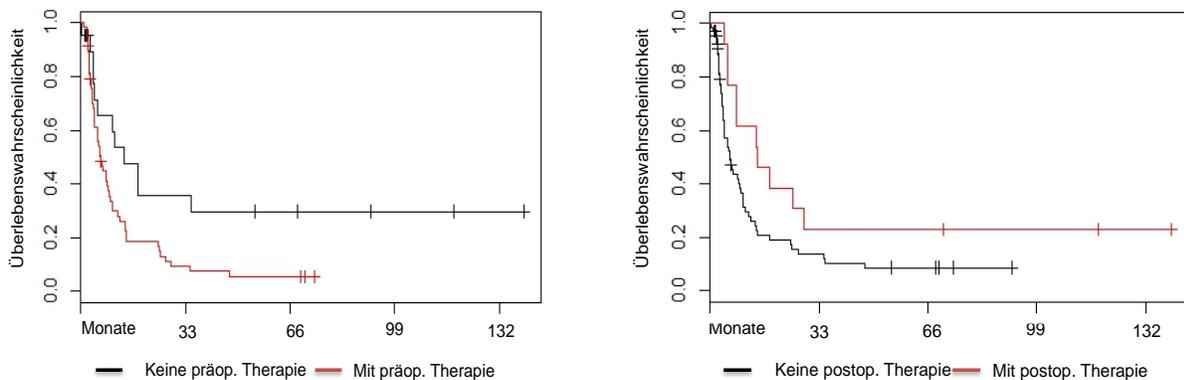
Die rechte Abbildung stellt in Bezug auf das Gesamtüberleben das Patientenkollektiv ohne additive Therapie (n=68) dem Patientenkollektiv mit erhaltener additiver Therapie (n=15) gegenüber.

Es zeigte sich in der Gruppe der additiv behandelten Patienten (3 Patienten erhielten eine additive Chemotherapie, 12 Patienten eine Radiochemotherapie) ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 17 Monaten, bei Patienten ohne additives Therapiekonzept lag dieses bei 15 Monaten,  $p=0,056$ .

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für das tumorspezifische Überleben und das progressionsfreie Überleben (siehe Abbildungen 16 und 17).

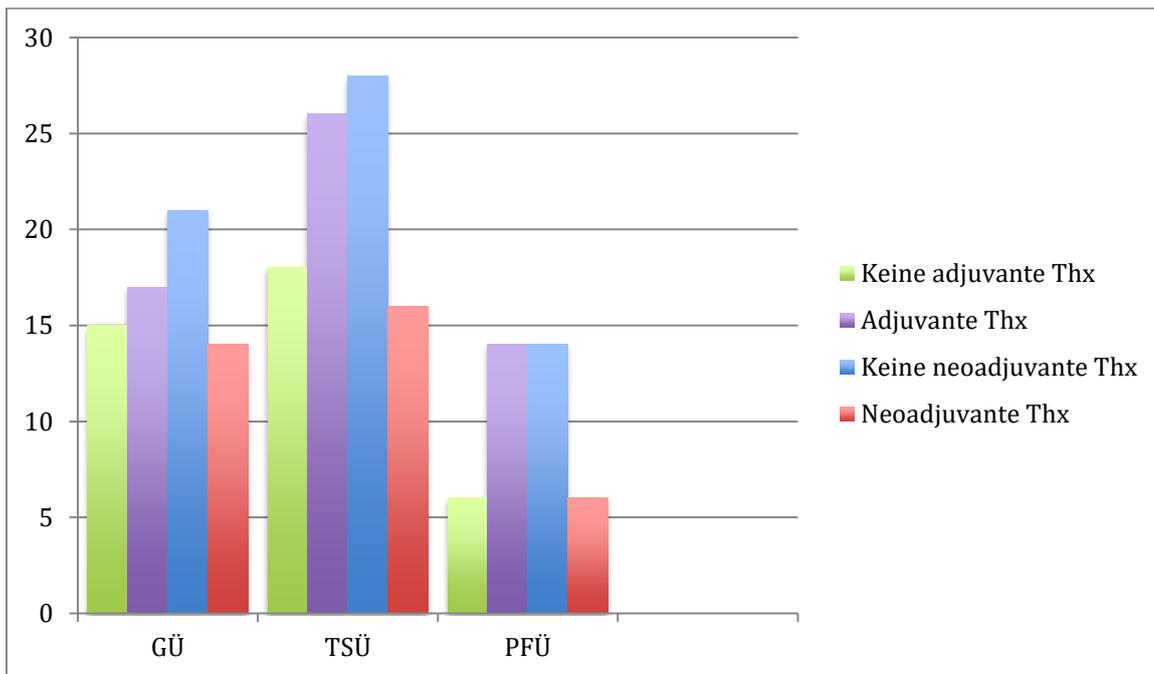


**Abbildung 16: Vergleich prä- und postop. Therapie in der R1-Gruppe bzgl. tumorspezifischem Überleben**



**Abbildung 17: Vergleich prä- und postop. Therapie in der R1-Gruppe bzgl. progressionsfreiem Überleben**

Insgesamt zeigt sich ein deutlich höheres Überleben für Patienten, die keine präoperative Chemotherapie bekommen haben und für Patienten, welche eine postoperative Chemotherapie erhalten haben. Dies veranschaulicht Abbildung 18. In dieser Überlebensanalyse werden Gesamtüberleben, tumorspezifisches Überleben und progressionsfreies Überleben nebeneinander dargestellt. In Tabelle 12 sind die Überlebensraten in Monaten angegeben.



**Abbildung 18: Vergleich der perioperativen Therapiekonzepte in Bezug auf Überlebensraten in Monaten innerhalb des R1-Kollektivs**

GÜ= Gesamtüberleben, TSÜ= Tumorspezifisches Überleben, PFÜ= Progressionsfreies Überleben

### 3.4.2. Überleben des R1 resezierten Studienkollektivs und des R0 resezierten Vergleichskollektivs

**Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf**

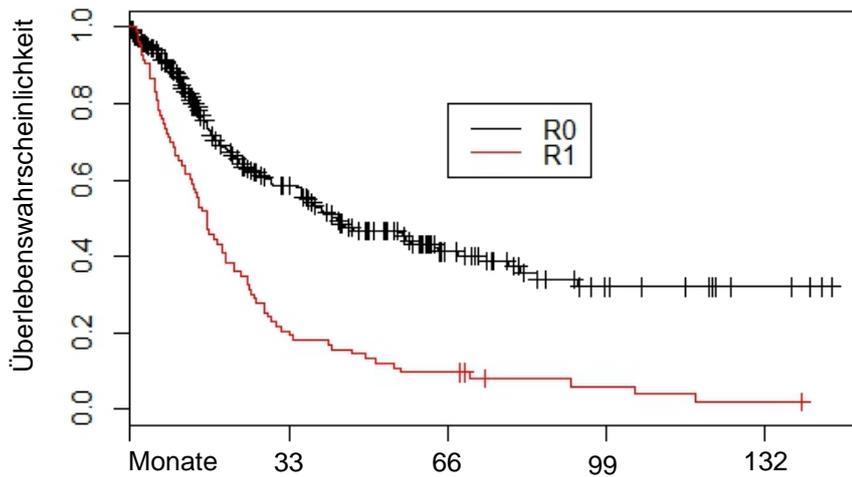
	Nach 1 Jahr	Nach 3 Jahren	Nach 5 Jahren
R0	0,83 (0,79-0,88)	0,55 (0,49-0,62)	0,43 (0,37-0,51)
R1	0,61 (0,52-0,73)	0,18 (0,11-0,29)	0,10 (0,05-0,19)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit halbiert sich im R0-Kollektiv innerhalb 5 Jahren (von 83% auf 43%). Im R1-Kollektiv ist die Überlebenswahrscheinlichkeit schon zu Beginn bei nur 61% und verringert sich auf nur 10% nach 5 Jahren.

**Tabelle 12: Anzahl noch lebender Patienten im Verlauf**

	Zu Beginn	Nach 1 Jahr	Nach 3 Jahren	Nach 5 Jahren
R0	291	200	104	56
R1	83	51	15	8

Tabelle 12 veranschaulicht das bessere Überleben des R0-Kollektivs in Zahlen.



**Abbildung 19: Vergleich durchschnittliches Gesamtüberleben**

Im Vergleich der beiden Patientenkohorten zeigt sich mit 43 Monaten (36, 63) in der R0-Gruppe ein deutlich höheres durchschnittliches Gesamtüberleben als in der R1-Gruppe mit 16 Monaten (13, 21) Log rank test, test stat=50.1 (df=1),  $p < 0.001$ .

Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Analysen der tumorspezifischen und progressionsfreien Überlebensraten. Hier stellt sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil für die R0-Gruppe im Vergleich zu der R1-Gruppe dar. Dies verdeutlichen die Tabellen 13/14 und die Abbildungen 20/21.

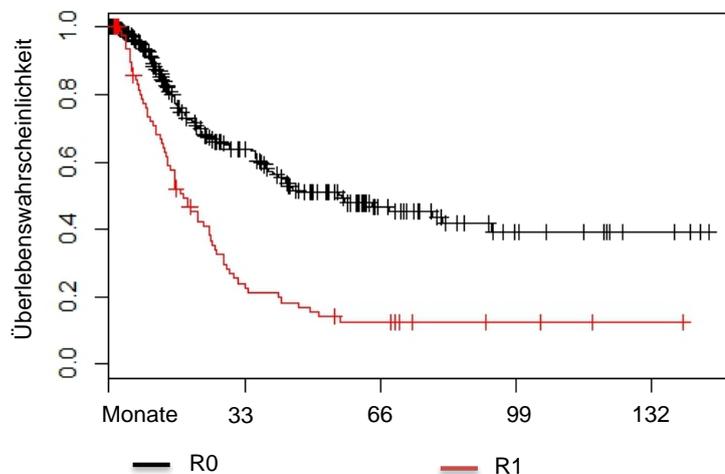
**Tabelle 13: Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf. Tumorspezifisches Überleben.**

	Nach 1 Jahr	Nach 3 Jahren	Nach 5 Jahren
R0	0,87 (0,83-0,92)	0,60 (0,54 -0,68)	0,45 (0,41-0,56)
R1	0,68 (0,58-0,80)	0,21 (0,14-0,33)	0,13 (0,07-0,23)

**Tabelle 14: Anzahl noch lebender Patienten im Verlauf. Tumorspezifisches**

	Beginn	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
R0	n=282	n=195	n=103	n=56
R1	n=82	n=51	n=15	n=8

**Überleben**



R0 Kohorte (n=282):  
56 Monate (40, 93)

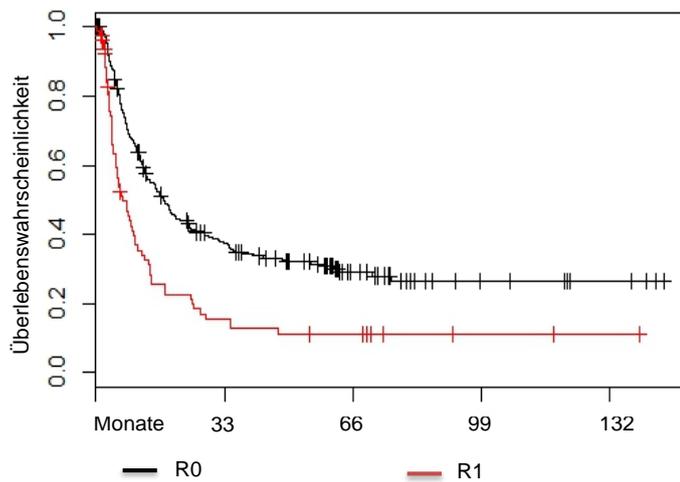
R1 Kohorte (n=82):  
18 Monate (14, 25)

Log rank test 40.2 (df=1), p<0.001

**Abbildung 20: Mediane tumorspezifische Überlebensrate**

Auch in der Analyse des tumorspezifischen Überlebens zeigt sich für die R0-Gruppe ein deutlicher Überlebensvorteil.

Der Anteil der noch lebenden Patienten nach 5 Jahren ist in der R0-Gruppe doppelt so hoch (20%) wie in der R1-Gruppe (10%). Das mediane tumorspezifische Überleben liegt im R0-Kollektiv bei 56 Monaten, im R1-Kollektiv bei 18 Monaten.



R0 Kohorte (n=232):

17 Monate (13, 24)

R1 Kohorte (n=79):

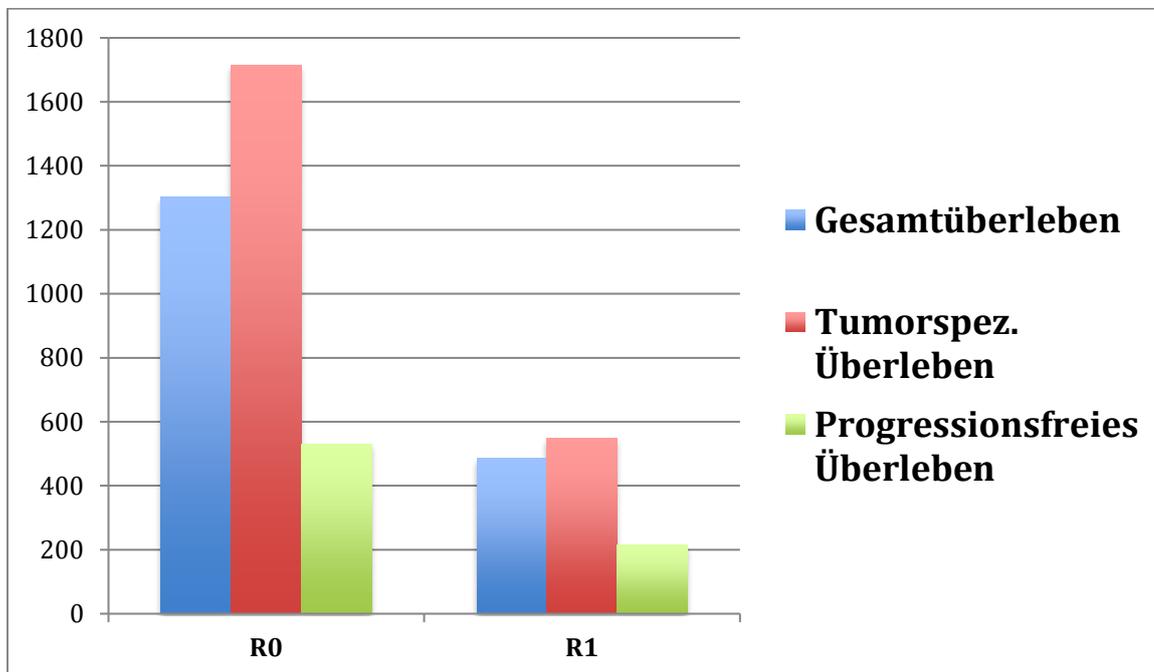
7 Monate (5, 10)

Log rank test, test stat 22,1 ,  $p < 0.001$

**Abbildung 21: Progressionsfreie Überlebensrate**

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in der R0-Gruppe bei 17 Monaten, in der R1-Gruppe bei 7 Monaten.

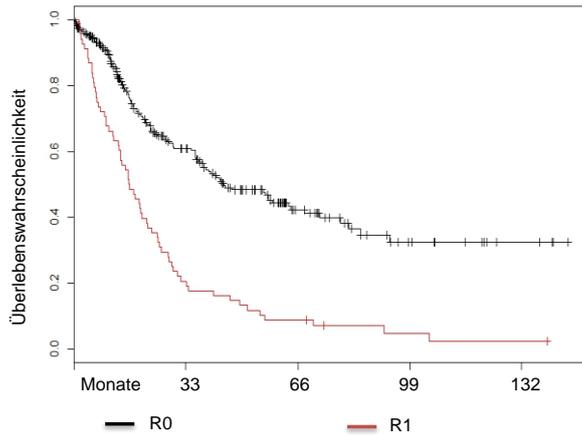
Das deutlich längere Überleben in Bezug auf Gesamtüberleben, tumorspezifischem- und progressionsfreiem Überleben der R0-Gruppe im Vergleich zur R1-Gruppe zeigt die folgende Abbildung im Überblick.



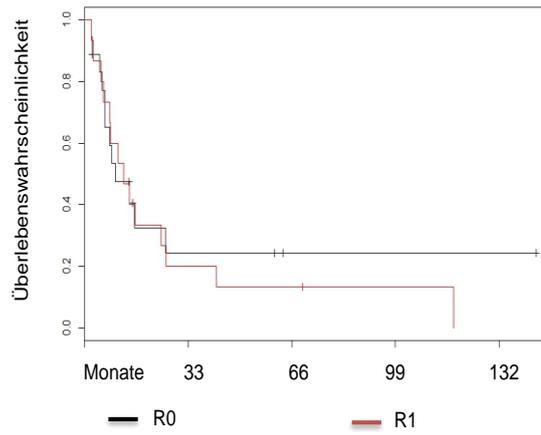
**Abbildung 22: Zusammenfassender Vergleich des Überlebens zwischen R0 und R1 Kohorte**

Bei den weiteren Überlebensanalysen wurden die T-, N- und UICC-Stadien der beiden Kohorten (R1-Resektionen vs. R0-Resektionen) miteinander in Bezug auf das Gesamtüberleben verglichen. Im T3-Stadium, in den N0- bis N2-Stadien sowie in den UICC Stadien IIa bis IIIb weist die R0-Gruppe ein deutlich besseres Gesamtüberleben auf als die R1-Gruppe. Ab einem T4-Stadium, N3-Stadium und ab UICC Stadium IIIc zeigt sich jedoch kein relevanter Überlebensvorteil für die R0-Kohorte im Vergleich zu der R1-Kohorte.

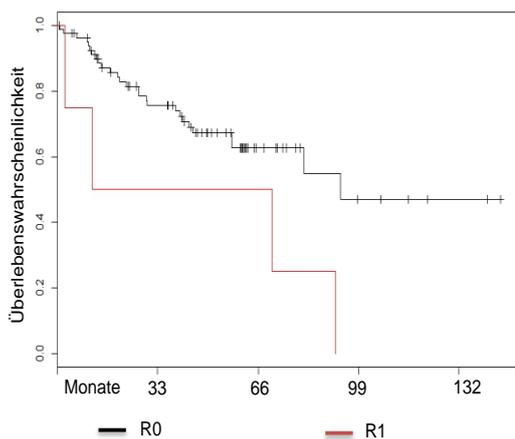
T3 Stadium



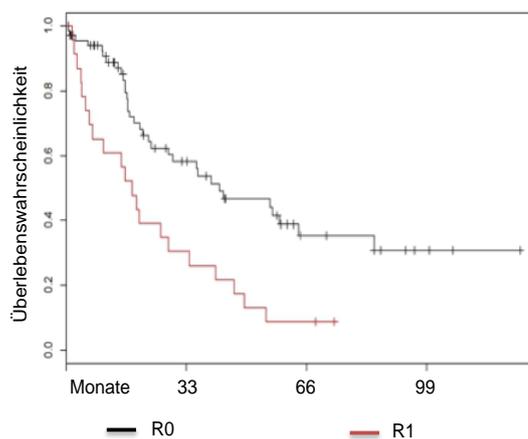
T4 Stadium



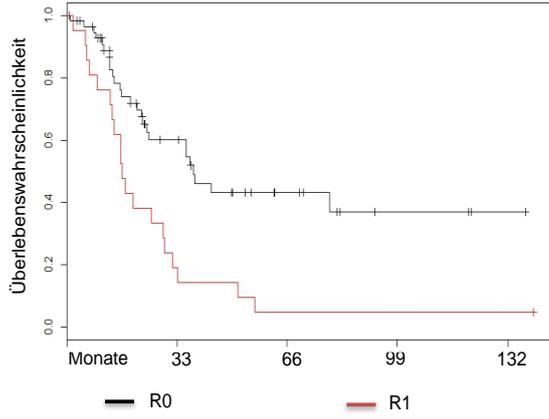
UICC Stadium IIa



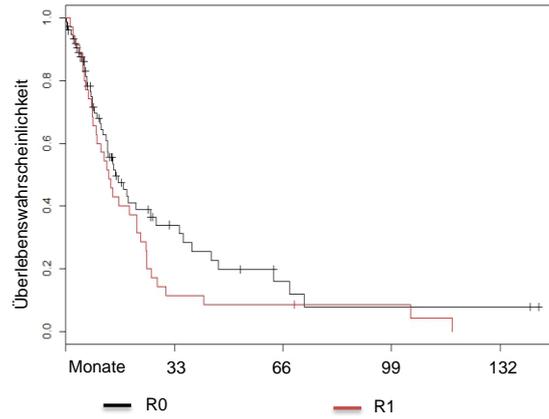
UICC Stadium IIIa



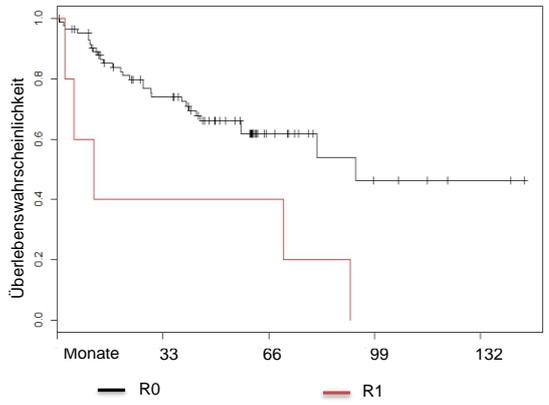
UICC Stadium IIIb



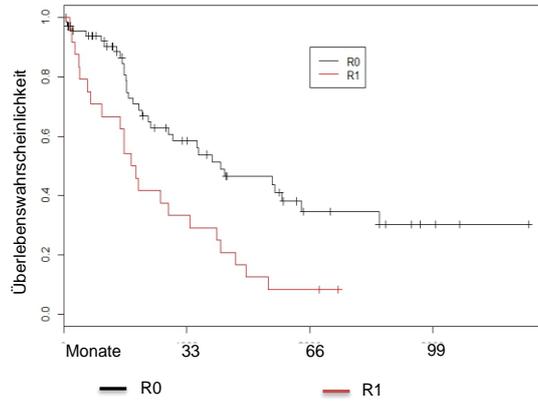
UICC Stadium IIIc



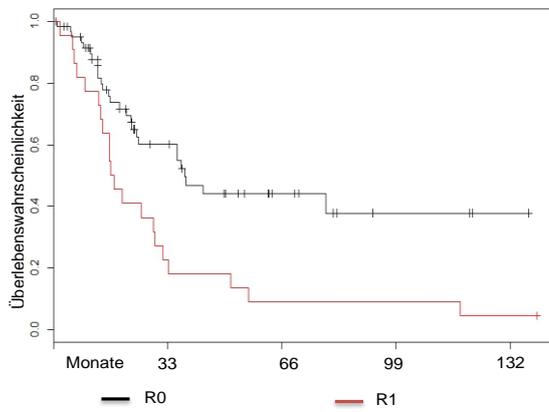
N0 Stadium



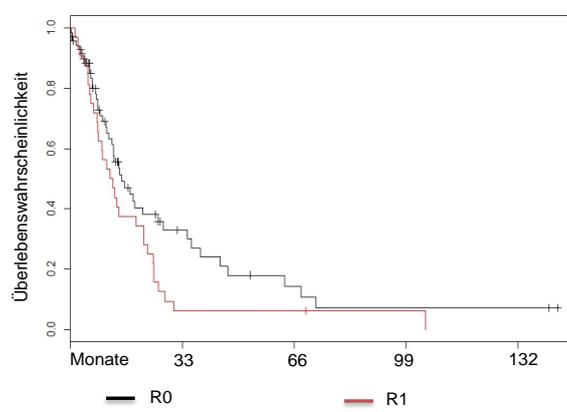
N1 Stadium

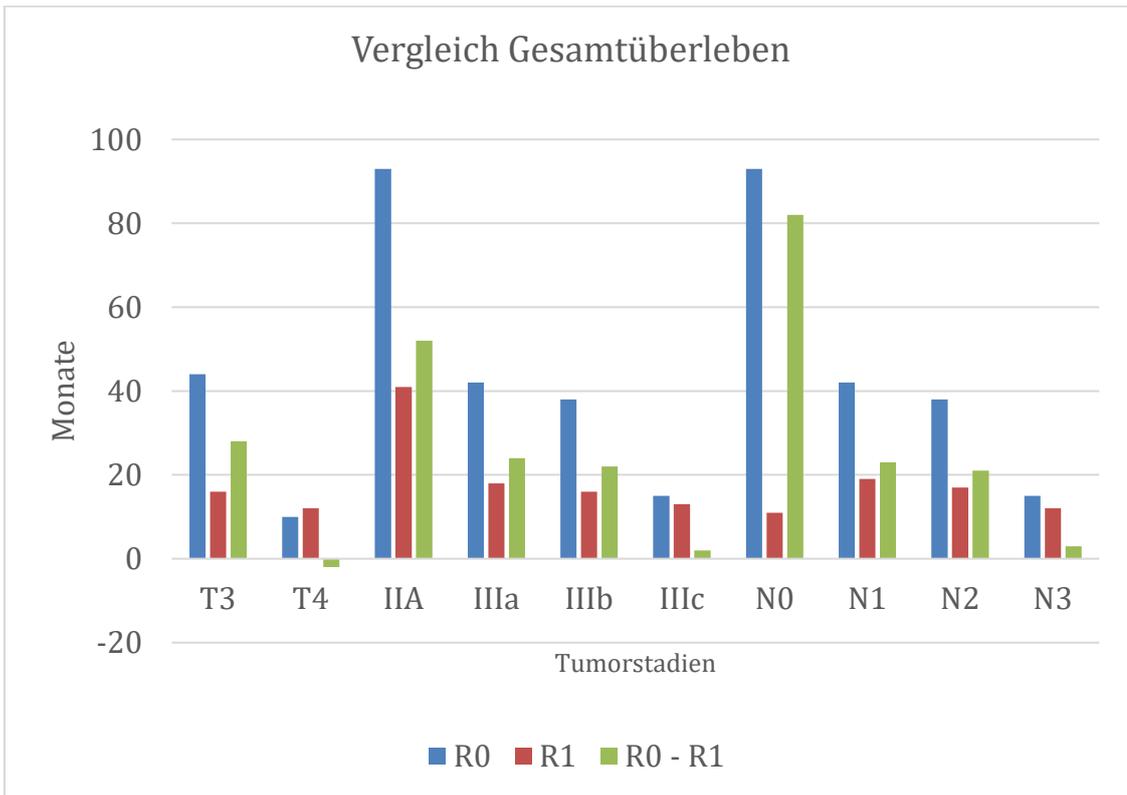


N2 Stadium



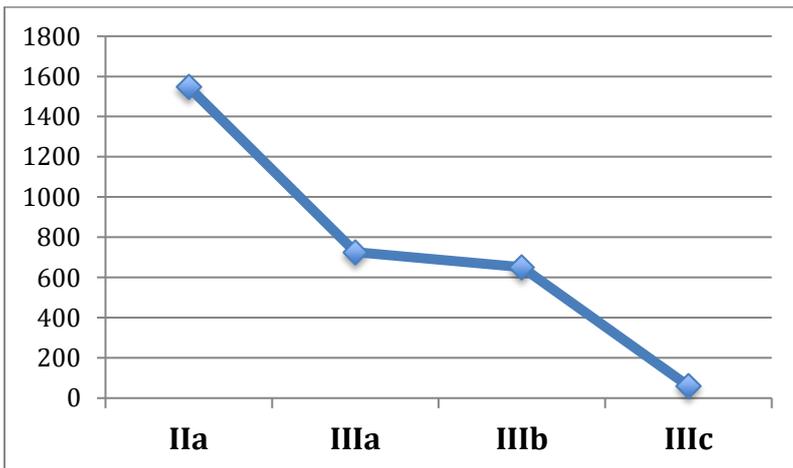
N3 Stadium





**Abbildung 23: Vergleich des Gesamtüberlebens im R0 und im R1 Kollektiv in Bezug auf das Tumorstadium**

Der grüne Balken („R0-R1“) soll darstellen, dass die Diskrepanz des Gesamtüberlebens zwischen R0 und R1 mit zunehmendem Tumorstadium abnimmt. Die folgende Abbildung 24 stellt ganz spezifisch diesen abnehmenden Unterschied dar.



**Abbildung 24: Differenz des Gesamtüberlebens („R0-R1“) in Bezug auf UICC Stadien**

	T3	T4	IIA	IIIa	IIIb	IIIc	N0	N1	N2	N3
R0	44	10	93	42	38	15	93	42	38	15
R1	16	12	41	18	16	13	11	19	17	12

**Tabelle 15: Überblick des Gesamtüberlebens (in Monaten) in Bezug auf das Tumorstadium**

Die Tabelle 15 zeigt in Zahlen, was die Abbildungen 23 und 24 veranschaulichen. Mit steigendem Tumorstadium verringert sich der Überlebensvorteil für das R0-Kollektiv im Vergleich zum R1-Kollektiv.

## **4 DISKUSSION**

### **4.1. Risikofaktoren für eine R1 Resektion**

Die Identifikation von Risikofaktoren erlaubt eine frühe prä- und intraoperative Selektion von R1 „gefährdeten“ Patienten. Die Früherkennung von diesbezüglich gefährdeten Patienten ist für das weitere Therapiekonzept und dann vor allem spezifisch für die Senkung der R1-Resektionsrate von höchster Bedeutung. Grundsätzlich, wie in der gesamten Tumorchirurgie, ist die R0-Resektion das klare, angestrebte Ziel, um eine bestmögliche Prognose für Patienten mit AEG zu erreichen. Im Gesamtkollektiv der Patienten, die an der TU München an einem AEG Tumor reseziert wurden, liegt die R1-Resektionsrate bei 13% und damit im guten Durchschnitt der berichteten Resektionsergebnisse anderer Studien [Scheepers 2009] [Barbour 2007] [Gao 2014]. Dennoch ist eine Auseinandersetzung mit den dafür relevanten Fakten und Bedingungen, wie aus unserer Studie ableitbar, von größter Bedeutung.

#### **4.1.1. Demographische Fakten**

Bezüglich des Erkrankungsalters zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Vergleichskollektiv der R0-Gruppe und unserem R1-Studienkollektiv. Das männliche Geschlecht stellt zwar einen allgemeinen Risikofaktor für die Erkrankung an einem AEG dar, für das Risiko einer R1-Resektion bei AEG's scheint das Geschlecht jedoch wiederum keine Rolle zu spielen (s. Tabelle 9).

#### **4.1.2. Operationstechnik**

Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, wurden die an der TU München operierten 766 Patienten (also das Gesamtkollektiv) bei einem AEG I mittels rechtsseitiger transthorakaler Ösophagektomie, bzw. bei eingeschränktem respiratorischen Status mittels transhiataler Ösophagektomie (n=11) behandelt. Die AEG III wurden standardmäßig mittels transhiatal erweiterter Gastrektomie operiert. Bei AEG II Patienten wurde je nach Tumorausdehnung in den Ösophagus entweder die transthorakale Ösophagektomie (n=81) oder die transhiatal erweiterte Gastrektomie (n=142) durchgeführt. Weitere 63 Patienten, bei denen ein frühes Tumorstadium vorlag, erhielten eine eingeschränkte Resektion des ösophagogastralen Übergangs. Wir untersuchten in einer Multivarianzanalyse ob eine Korrelation zwischen den Operationstypen und der Rate an R0- und R1-Resektionen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen AEG Typen besteht. Dabei zeigte sich, dass die Operationstechnik (transthorakale Ösophagektomie versus transhiatal erweiterte Gastrektomie) keine Assoziation mit einer höheren R1-Resektionswahrscheinlichkeit aufweist und kein signifikanter Zusammenhang zwischen den AEG-Subgruppen und der Operationsart besteht (p= 0.946). Allerdings ist das Kollektiv der Patienten mit R1-Resektion in dieser Studie zu klein, um hierzu weiterführende Schlussfolgerungen ziehen zu können. In einer Studie mit insgesamt 324 Patienten konnten Gao et al.

zeigen, dass die Durchführung einer transabdominellen Resektion im Vergleich zu einer laparoskopischen Resektion keinen Einfluss auf die Häufigkeit von R1-Resektionen am proximalen Resektionsrand hatte [Gao 2014].

#### **4.1.3 Tumorcharakteristika**

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen Tumorcharakteristika und erhöhter R1-Resektionsrate wurde in unserer Studie in der Multivarianzanalyse ein hohes T Stadium, ein hohes N Stadium und eine schlechte Tumordifferenzierung als ein jeweils unabhängiger Risikofaktor identifiziert.

In unserem R1-Kollektiv waren nur T3 und T4 Stadien zu finden. Im Gesamtkollektiv konnten unsere Patienten mit T1 oder T2 Stadien allesamt R0 reseziert werden. Grundsätzlich gilt: Bei T4a Stadien muss zum Erreichen einer R0-Resektion eine en-bloc Resektion anliegender, tumorinfiltrierter Mesothelstrukturen durchgeführt werden. Bei T4b Stadien müssten für eine R0-Resektion die benachbarten tumorinfiltrierten Organe partiell mit reseziert werden. Da einige dieser Nachbarorgane und -strukturen wie Aorta oder die Wirbelsäule jedoch nicht resektabel sind, werden dem chirurgischen Vorgehen hier Grenzen gesetzt [Gockel] und das Risiko einer R1-Resektion (oder auch R2) ist zwangsläufig deutlich erhöht. Das Fehlen von T1 und T2 Stadien und gleichzeitig die so hohe Anzahl an T4a und T4b Stadien in unserem R1 resezierten Kollektiv kann als ein Ausdruck für die Qualität der durchgeführten Operationen im Hinblick auf die Patientenselektion angesehen werden.

In Gesamtkollektiv (766 Patienten) der an der TU München resezierten Patienten mit AEG Tumoren fand sich bei den Patienten mit einer R0-Resektion hauptsächlich ein N0 Stadium. In unserem Studienkollektiv der Patienten mit R1-Resektion war dagegen das N3 Stadium am häufigsten vertreten. Auch die Studie von Gao zeigte [Gao 2014], dass ein zugrundeliegendes hohes N Stadium mit einer erhöhten R1-Resektionsrate verknüpft war. Damit stellt ein hohes Nodalstadium einen unabhängigen Risikofaktor für eine R1-Resektion dar.

Es gibt einige Studien, die sich mit der Bedeutung des Lymphknotenquotienten, also der Rate an befallenen Lymphknoten im Verhältnis zu resezierten Lymphknoten, beschäftigen und hierbei untersuchen, welchen Einfluss dieser auf die weitere Prognose hat, bzw. inwieweit er in das postoperative Tumorstaging zur genaueren Prognosebestimmung miteinbezogen werden sollte [Zhang 2014]. Interessanterweise lag in unserer Studie dieser Lymphknotenquotient im R1-Kollektiv deutlich höher als bei den R0 resezierten Patienten. Bei der durchschnittlichen Anzahl der resezierten Lymphknoten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven. Der Grad des nodalen Tumorbefalls stellt also am ehesten einen korrelativen Faktor bzw. einen Indikator für die R1-Resektion dar und hat somit vor allem eine prognostische Relevanz (s.u.).

In unserer Studie zeigte sich interessanterweise eine höhere R1-Resektionsrate in der Subgruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten (n=61). Dies erscheint zunächst überraschend. Es lässt sich jedoch dadurch erklären, dass die Festlegung des Therapiekonzepts, also die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie im Münchner Gesamtkollektiv von Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium) und Lymphknotenbefall (N Stadium) abhängig gemacht wird. Die Durchführung einer präoperativen Therapie im Sinne einer neoadjuvanten Chemotherapie ist also umso wahrscheinlicher, je höher das Tumorstadium im primären Staging ist. Wie oben gezeigt steigt mit höherem T und höherem N Stadium jedoch das Risiko für eine R1-Resektion. Damit stellt das Faktum einer erfolgten neoadjuvanten Chemotherapie im Grunde nur einen „Pseudo“-Risikofaktor dar.

Bekanntermaßen stellt die Tumorzelldifferenzierung (Grading) ganz allgemein in der Onkologie und speziell in der Tumorchirurgie einen entscheidenden Faktor bei der Bewertung der Prognose und vieler weiterer therapeutischer Schritte dar. Allgemein gilt, dass hochdifferenzierte Tumore (G1) einen wesentlich günstigeren Verlauf als Tumore mit schlecht differenzierter Zellstruktur haben. Damit wird auch für unsere Studie relevant, ob dabei ein Zusammenhang zwischen dem Tumorzellgrading und einer R1-Resektionswahrscheinlichkeit festgestellt werden kann. In der Studie von Gao, welche 483 Patienten umfasste und Risikofaktoren für eine R1-Resektion bei AEG's untersuchte, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer schlechten Tumorzelldifferenzierung und mikroskopisch nachweisbarem Tumorbefall an den Resektionsrändern [Gao 2014]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch unsere Studie. In unserem R1-Studienkollektiv fanden sich hauptsächlich G3-Stadien (85 Patienten, bzw. 83%), nur 11 Patienten wiesen ein G2- und nur ein Patient ein G1-Stadium auf. Im Übrigen konnte Ren wiederum die Korrelation von schlechter Tumorzelldifferenzierung mit einer erhöhten Rate an Lymphknotenmetastasen feststellen [Ren 2013], womit das Zusammenspiel der einzelnen Risikofaktoren in einen weiteren Zusammenhang gebracht werden konnte.

#### **4.1.4 Lokalisation**

Wie schon teilweise ausgeführt berücksichtigt die AEG Klassifikation nach Siewert in ihrer Einteilung die Unterschiede in der Pathogenese, den Metastasierungswegen und der Prognose der AEG Subtypen. In diesem Zusammenhang erscheint es essenziell, inwieweit sich die jeweilige Lokalisation dieser AEG Subtypen auf die Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion auswirkt. In unserem R1-Kollektiv war die Subgruppe der AEG II Tumore mit 44% am häufigsten vertreten. In der Studie von Kim und Hwang über Magenkarzinome wird das Studienkollektiv (n=83), welches tumorbefallene Resektionsränder aufweist, dem Vergleichskollektiv mit tumorfreien Resektionsrändern gegenüber gestellt [Kim 2012]. Hierbei konnte

gezeigt werden, dass Karzinome, die sich im oberen Magendrittel befinden ein deutlich höheres Risiko für tumorbefallene Resektionsränder aufweisen.

Viele Studien beschäftigen sich weiterhin mit der Frage, welche Relevanz wiederum die genaue Lokalisation der R1-Situation hat. Hierbei fokussieren sich die meisten Studien auf den proximalen Resektionsrand, bzw. welcher minimale Sicherheitsabstand des Absetzungsrandes zum Tumor eingehalten werden sollte um eine R0-Resektion zu gewährleisten. In der Magen- und Ösophaguschirurgie gestaltet sich die Präparation des Ösophagus nach oral hin, bzw. proximal, aufgrund der engen Raumverhältnisse und der zu erhaltenden Blutversorgung im Mediastinum sehr schwierig. Je proximaler der Absetzungsrand und damit die Anastomose liegt, desto mehr kritische Zugkräfte können auf diese ösophagogastrale Anastomose einwirken. Entsprechend schlechter wird auch die Blutversorgung dieser Region. Damit steigt wiederum das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz, welche oft mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden ist. So muss in der Ösophaguschirurgie zwischen dem Risiko eines zu kurzen Tumorsicherheitsabstandes und einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate von z.B. Anastomoseninsuffizienzen abgewogen werden. In unserem Studienkollektiv war nur bei 12% aller R1 resezierten Patienten Tumorgewebe am proximalen Resektionsrand nachweisbar. Die am häufigsten vertretene Lokalisation der R1-Situation lag in unserem Studienkollektiv mit 87% am tiefen, bzw. zirkumferenziellen Ende. Wie bereits ausgeführt befinden sich in die Tiefe hin, d.h. in der Umgebung nicht resektable Strukturen, sodass hier die Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion erhöht ist. Es gibt viele Studien, die sich ganz explizit mit der Bedeutung des zirkumferenziellen Resektionsrandes, bzw. einem mikroskopisch nachweisbarem Tumorbefall an dieser Stelle, beschäftigen. Hierbei werden Parallelen zu der bereits gut untersuchten diagnostischen und prognostischen Relevanz der mesorektalen Hüllfaszie bei dem Rektumkarzinom gezogen. Dieses Thema wird im folgenden Kapitel noch näher ausgeführt.

## **4.2. Prognostische Relevanz einer R1-Resektion**

In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die R0-Resektion einen entscheidenden Faktor für die weitere Überlebensprognose bei AEG's darstellt und deshalb stets das angestrebte chirurgische Ziel sein sollte [Chan 2000] [Ito 2004]. In der Regel wurden in diesen Studien jedoch keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Das heißt, das untersuchte Kollektiv dieser Studien umfasst meist alle Tumorstadien, sodass diese Studien lediglich eine Aussage über die Gesamtheit der AEG Patienten treffen können.

Im Münchner Gesamtkollektiv der AEG's lag das Gesamtüberleben im R0-Kollektiv bei 43 Monaten. Im Vergleich dazu zeigte das R1-Kollektiv dieser Studie ein durchschnittliches Gesamtüberleben von nur 16 Monaten. Das 5-Jahresüberleben lag bei 43% in der R0-Gruppe, in der R1-Gruppe lediglich bei 10%

( $p < 0,001$ ). Dieser gravierende Vorteil für das R0 resezierte Kollektiv zeigte sich ebenfalls in der Analyse für das tumorspezifische Überleben (R0: 56 Monate, R1: 18 Monate) und das progressionsfreie Überleben (R0: 17 Monate, R1: 7 Monate). In unserer Subgruppenanalyse, in der die Überlebensdaten der R0-Gruppe und der R1-Gruppe, unterteilt in T-, N- und UICC Stadien einander gegenübergestellt wurden, konnte, wie im folgenden ausgeführt, eine sehr interessante Beobachtung gemacht werden.

In den Überlebensanalysen der R0-Resektionsgruppe und der R1-Resektionsgruppe zeigte sich der oben erwähnte Vorteil für die R0-Kohorte in den nicht fortgeschrittenen Tumorstadien T1 und T2. Hier ist also das Erreichen einer R0-Resektion von essenzieller prognostischer Bedeutung, bzw. ist mit dem größten Gewinn an Überleben verbunden.

Interessanterweise verringert sich jedoch die Differenz des Überlebensvorteils der R0-Gruppe gegenüber der R1-Gruppe mit Fortschreiten des Tumorstadiums. Betrachtet man in unserer Studie den Verlauf der Überlebensdifferenz (s. Abbildungen 23 und 24), zeigt sich bis zu einem lokal (bis T3) und regional (bis N2) begrenzten Tumorwachstum und dem UICC Stadium IIIB ein signifikanter Überlebensvorteil für die R0-Resektionsgruppe im Vergleich zur R1-Resektionsgruppe. Ab einem T4, N3 und UICC Stadium IIIC war in unserer Studie jedoch kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die R0-Kohorte mehr nachweisbar. Hier zeigten sich für beide Kohorten ähnliche Überlebensprognosen. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Studie von Sun [Sun 2009]. In dieser Studie konnte beobachtet werden, dass ein Tumorbefall am Resektionsrand mit einer signifikant schlechteren Überlebensprognose für das pT1-2, das pN0-1 und UICC Stadium I-II verbunden war. Dies galt jedoch ab einem pT3-4, pN2-3 und UICC III-IV Stadium nicht mehr. Auch Bickenbach beschreibt dies in seiner Studie. Er bezeichnet den Resektionsstatus als unabhängigen prognostischen Faktor bis zu Erreichen eines T2 Stadium und bei  $\leq 3$  positiven Lymphknoten [Bickenbach 2013]. Shen postuliert in seiner Studie über Kardiakarzinome, dass ein tumorbefallener Resektionsrand viel mehr als Indikator für eine bereits vorhandene fortgeschrittene Tumorerkrankung zu verstehen ist und nicht als unabhängiger negativer Prognosefaktor betrachtet werden sollte [Shen 2006].

Zu der gleichen Feststellung gelangten die Studien von Scheepers, Raziee und Cho [Scheepers 2009], [Raziee 2012], [Cho 2007]. Hier konnte ebenfalls dargestellt werden, dass ein mikroskopisch nachgewiesener Tumorbefall des Resektionsrandes (R1-Resektion) mit fortgeschrittenem Tumorstadium ( $\geq$  T3) an prognostischer Relevanz verliert. Ist der Tumor also weit fortgeschritten und es liegt bereits sowohl eine tiefe Tumordinvasion als auch ein ausgeprägter Lymphknotenbefall vor, verliert der R1-Resektionsstatus an prognostischer Bedeutung. Hier ist eine bereits vorhandene Mikrometastasierung mit systemischer Manifestation im Verlauf sehr wahrscheinlich, die dann wiederum die Gesamtprognose dominiert.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Tumortiefe (somit auch die Metastasierungswahrscheinlichkeit) und der Grad des Lymphknotenbefalls die entscheidenden lebenslimitierenden Faktoren sind. Hosokawa beschreibt

in seiner Studie über AEG's die mediastinale Lymphknotenmetastasierung und Tumortiefe ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren für eine signifikant schlechtere Prognose [Hosokawa 2012]. Er bezieht sich hierbei auf eine vorliegende R0-Resektion. Die Bedeutung der beiden Faktoren für die weitere Prognose ist jedoch resektionsstatusunabhängig und gilt deswegen auch für die fortgeschrittenen Stadien einer R1-Resektion.

Die Wichtigkeit des Lymphknotenstatus zur Beurteilung der weiteren Prognose wird in einigen weiteren Studien herausgearbeitet [Zhang 2013]. Beispielsweise beschreibt Zhang die hohe prognostische Relevanz für den bereits erwähnten Lymphknotenquotienten. Er schlägt sogar vor, den Lymphknotenquotienten in das Staging als „rN“ für eine exaktere Prognosebestimmung mit aufzunehmen [Zhang 2016]. Die Studie von Kim hat aufgezeigt, dass bis zu einem Befall von 5 Lymphknoten die R0-Resektion von höchster Priorität und prognostischer Relevanz ist, ab einem Befall von  $\geq 5$  Lymphknoten jedoch der Lymphknotenstatus relevanter als ein R1-Resektionsstatus ist [Kim 1999]. Der bedeutende Einfluss des Nodalstadiums auf die weitere Prognose wird bei dem Vergleich der 5-Jahres Überlebensrate in der Studie von Kleinberg deutlich [Kleinberg 2015]. Hier wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 56%, 34%, 21% und 9 % für das Nodalstadium N0, N1, N2, N3 angegeben. Dies unterstreicht die Schlussfolgerung, dass mit fortgeschrittenem Lymphknotenstatus die Tumordinfiltration am Resektionsrand für die weitere Prognose an Bedeutung verliert.

Die Tumorrezidivrate war in unserem R1-Studienkollektiv mehr als doppelt so hoch wie in dem R0-Vergleichskollektiv (77% vs. 32%,  $p < 0,001$ ). Bezüglich des Rezidivmusters (Lokalprogression versus Fernmetastasierung) gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten. Hier zeigt sich also, dass die R0-Resektion in ihrer Prognose durch die sehr viel niedrigere Rate an Tumorrezidiven der R1-Resektion in der Gesamtanalyse überlegen war. Diese Angaben beziehen sich jedoch auf die Analyse des Gesamtkollektivs, d.h. ohne getrennte Betrachtung der einzelnen Tumorstadien. Für einen statistisch relevanten Vergleich war das Patientenkollektiv allerdings zu klein und heterogen.

Die Lokalisation des aufgetretenen Rezidivs zeigte innerhalb unseres R1-Kollektivs eine interessante Verteilung. So manifestierte sich in unserer R1-Kohorte das Rezidiv hauptsächlich in Form von Fernmetastasen. In 88% der Fälle lag bereits bei dem ersten Tumorrezidiv eine Fernmetastasierung vor. Auch diese Beobachtung spricht dafür, dass eine frühe systemische Ausbreitung bei bereits vorhandener Mikrometastasierung stattfindet und schließlich den entscheidenden prognostischen Faktor bei unserer R1-Kohorte darstellt.

Interessant erscheint hierzu auch die Tatsache, dass in unserer Studie insgesamt 29 Patienten des Gesamtkollektivs (also R0- plus R1-Kollektiv) aufgrund prä- und intraoperativ festgestellter Metastasen

(M1) von unserer Studie ausgeschlossen wurden. Dabei lag die relative Rate an bereits vorhandenen Metastasen in unserem R1-Kollektiv mit 19% (also 19 von 102 Patienten) immens höher als in dem R0-Kollektiv mit 2% (10 von 664 Patienten). Auch dies ist ein Hinweis darauf, dass die R1-Resektion mehr einen korrelativen Faktor für das Überleben bei einem fortgeschrittenen mikro- und z.T. auch makrometastasierten Tumorstadium darstellt.

Es gibt einige Studien, die sich mit der Bedeutung der genauen Lokalisation der R1-Situation beschäftigen und deren Relevanz für die weitere Prognose untersuchen. In unserer Studie zeigte sich mit 87% die häufigste Lokalisation am tiefen Ende des Präparates (in der Gesamtauswertung, d.h. allein tiefes Ende oder tiefes Ende + weitere Lokalisationen). Hierzu gibt es jedoch nur wenige Studien. Die meisten Studien beschäftigen sich mit einem Tumornachweis an dem proximalen Resektionsrand. Dieser war in unserer Studie jedoch nur in 12% der Fälle betroffen.

Im vorherigen Kapitel wurde bereits die Korrelation einer R1-Resektionsrate mit einer durchgeführten neoadjuvanten Therapie erläutert. Auch in der Überlebensanalyse zeigte sich eine Korrelation mit der neoadjuvanten Therapie. Innerhalb des R1-Kollektivs wies die Patientengruppe mit neoadjuvanter Therapie ein schlechteres medianes Gesamtüberleben (14 Monate) auf als Patienten, die primär operiert wurden (medianes Gesamtüberleben 21 Monate). Auch in diesem Fall ist eine mögliche Erklärung hierfür, dass die Patienten mit schlechteren Grundvoraussetzungen, d.h. hohem T-, N-, UICC-Stadium, und damit auch einer tendenziell schlechteren Prognose eine neoadjuvante Therapie erhalten haben.

Bei R1 resezierten Patienten, die eine postoperative Therapie erhielten, lag das mediane Gesamtüberleben 86 Tage über dem Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne durchgeführte postoperative Therapie nach R1-Resektion. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs mit additiver Therapie (15 Patienten), konnte jedoch eine Subgruppenanalyse bzgl. Effektivität der Chemotherapie versus Radiochemotherapie keine statistisch relevanten Aussagen erlauben. Die eventuell erhoffte Verbesserung des gesamten, des tumorspezifischen und des progressionsfreien Überlebens durch eine postoperative additive Therapie konnte nicht erreicht werden, da sich der Überlebensvorteil in unserer Analyse nicht als statistisch signifikant erwiesen hat. Dies mag dem kleinen Patientenkollektiv geschuldet sein, könnte aber auch darin begründet liegen, dass nicht das bestmögliche postoperative Therapieregime angewendet wurde.

In seiner Studie über Magenkarzinome kommt Wang zusammenfassend zu sehr ähnlichen Erkenntnissen über die prognostische Relevanz von tumorbehafteten Resektionsrändern wie die vorliegende Studie. Wang bezeichnet eine aggressive Tumorbiologie als bedeutenden Risikofaktor für positive Resektionsränder. Nach Wangs Ansicht haben befallene Resektionsränder zwar insgesamt einen negativen Einfluss auf das

Gesamtüberleben, liegen hierbei jedoch Lymphknotenmetastasen vor, so seien diese als ausschlaggebender Faktor für das Gesamtüberleben zu betrachten. Auch in seiner Studie manifestierte sich das Tumorrezidiv hauptsächlich in Form von Fernmetastasen [Wang 2009].

### **4.3. Potenzielle therapeutische Konsequenzen**

#### **4.3.1 Diagnostik, Staging und chirurgisches Vorgehen**

Um ein gutes Behandlungskonzept erarbeiten zu können, ist zunächst ein umfassendes, präzises präoperatives Staging notwendig.

Einige Studien belegen eine Verbesserung der Diagnosegenauigkeit von Lymphknoten und Fernmetastasen durch die Anwendung der FDG-PET im präoperativen Staging [Lerut 2000] [van Westreenen 2004]. In der Studie von Lerut [Lerut 2000] wurde eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion von Fernmetastasen für die FDG-PET im Vergleich zur Kombination von CT und EUS Untersuchung herausgearbeitet (86% zu 62%). Die Sensitivität war für beide Verfahren vergleichbar, die Spezifität lag für die FDG-PET jedoch deutlich höher (90% vs. 69%). Bei 12% der 5 Patienten wurde im präoperativen Staging durch die FDG-PET Untersuchung das Tumorstadium von N1 auf N2 korrekt hochgestuft. An der Stelle ist zu diskutieren, ob PET-CT Untersuchungen, die an modernen Scannern beide Verfahren kombinieren, in den präoperativen Diagnosealgorithmus aufgenommen werden sollten.

Die Studie von Mulligan arbeitete ein signifikant besseres Überleben für Patienten mit ausgedehnter chirurgischer Resektion bei erhöhtem Risiko für eine R1 Resektion heraus [Mulligan 2004]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Studie von Shin [Shin 2013]. Dieser schlägt außerdem eine routinemäßige Anwendung von intraoperativen Schnellschnitten der Resektionsränder vor, genau wie die Studie von Bissolati [Bissolati 2017]. Bei den Magenkarzinomen konnte gezeigt werden, dass die routinemäßige Anwendung der Schnellschnittuntersuchung zu einer Reduktion der Prävalenz von mikroskopisch nachgewiesenen Tumorzellen im Resektatrand geführt hat [Sano 1999].

In einer Studie von Spicer [Spicer 2014] wurde bei einer Sensitivität von 63% und Spezifität von 100% in 93% der untersuchten Schnellschnitte eine richtige Diagnose bezüglich mikroskopischen Befalls des oralen Resektionsrandes gestellt. Bisher liegt allerdings lediglich eine Studie von Gockel und Wittekind [Gockel 2017] zur Untersuchung des zirkumferenziellen Absetzungsrandes vor, der in unserem R1 Kollektiv in 87% der Fälle betroffen war. Auch Gockel spricht von einer stark eingeschränkten chirurgischen Resektionsmöglichkeit, bzw. nach postoperativer Feststellung der R1 Situation von einer erschwerten Nachresektionsmöglichkeit wenn nicht der orale oder aborale Resektionsrand betroffen ist, sondern der sogenannte „circumferential resection margin“ (CRM) in die Tiefe [Gockel 2017].

Dies bekräftigt die bereits erläuterte Vermutung, dass die hohe Rate der R1 Situation am tiefen Ende in unserem Patientenkollektiv ebenfalls vielmehr die Begrenzung durch nicht resektable Nachbarorgane aufzeigt und nicht zwangsläufig durch eine geringe Operationsqualität bedingt sein muss.

Auch die Korrelation der R1 Resektion mit hohem N-Stadium deutet weniger auf einen Mangel an chirurgischer Operationstechnik hin, sondern könnte vielmehr ein Hinweis darauf sein, dass zum Zeitpunkt der Operation bereits ein diffuses fortgeschrittenes Tumorwachstum vorliegt.

Einige Studien fordern eine Erneuerung des postoperativen Stagingsystems, um eine präzisere Prognosevorhersage zu erreichen und ein besser abgestimmtes postoperatives Therapieregime anwenden zu können. So beschreibt Mariette in seiner Studie über Ösophaguskarzinome, dass Stagingsysteme, die die Anzahl von Lymphknotenmetastasen und den Lymphknotenquotienten mit einbeziehen, von größerer prognostischer Bedeutung sind als das bisherige Stagingsystem [Mariette 2008]. Zhang fordert in seiner Studie die Aufnahme des Lymphknotenquotienten in das TNM System, sodass dies in ein TrNM Stagingsystem umgeformt wird [Zhang 2016]. Er sieht hierin ein sehr viel genaueres und prognostisch präziseres Klassifikationssystem.

In unserem R1 Kollektiv ist am ehesten von einer frühen Fernmetastasierung auf Mikrometastasierungsebene auszugehen, welche durch lokale Resektionsverfahren allein schwierig kurativ zu behandeln ist. Hier stellt sich nun die Frage, wie das additive Therapiekonzept bei einer solchen Patientengruppe gestaltet werden sollte. Die Empfehlungen aus den aktuellen Studienlagen reichen von regelmäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen über Nachresektion bis hin zu multimodalen Therapiekonzepten.

#### **4.3.2. Postoperative Therapie**

Wie sich die postoperative therapeutische Strategie nach Feststellung einer R1 Situation gestalten sollte, wird kontrovers diskutiert. Chen [Chen 2012] spricht in seiner Studie die klare Empfehlung zur Nachresektion aus. Casciu empfiehlt diese wiederum nur im Falle eines gleichzeitig vorliegenden N0 Stadiums [Cascinu 1999] [Moehler 2011]. Diese Empfehlung erscheint nach Auswertung unserer Ergebnisse jedoch diskussionsbedürftig.

Das Rezidivgeschehen in unserem R1 Gesamtkollektiv manifestierte sich hauptsächlich in der Fernmetastasierung (43% reine Fernmetastasierung, 24% Kombination Fernmetastasen + Lokalrezidiv). Die Rate an reinen Lokalrezidiven war deutlich geringer (10%). Dies deutet auf eine frühe systemische Tumorstreuung hin, welche durch rein lokale Verfahren wie die alleinige chirurgische Resektion oder Radiotherapie nicht kurativ behandelt werden kann. Auch die Radiochemotherapie zählt zu den lokoregionär

wirkenden Verfahren und sollte insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien kritisch auf ihren Nutzen im Hinblick auf Überlebensvorteil untersucht werden. In unserer Studie wurde überwiegend eine additive Radiochemotherapie gemäß der Empfehlung der S3 Leitlinien (Verhältnis RCTx: CTx= 12:3) durchgeführt. Es zeigte sich für die Gruppe, die eine solche additive Therapie erhalten hatte, eine leichte Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des tumorspezifischen Überlebens. Der Überlebensvorteil stellte sich jedoch knapp nicht als statistisch signifikant heraus ( $p=0,056$ ). Eine Erklärung für die fehlende statistische Signifikanz könnte sein, dass aufgrund des kleinen Patientenkollektivs keine Subgruppenanalyse innerhalb der Kohorte durchgeführt wurde. Betrachtet man die sehr viel höhere Rate an Fernmetastasen im Vergleich zu Lokalrezidiven, könnte allerdings auch ein suboptimales Therapieregime mit zu geringer systemischer Therapiekomponente der Grund dafür sein. Es stellt sich also die Frage, ob das mehr lokregionär als systemisch wirksame Regime der Radiochemotherapie tatsächlich die adäquateste Behandlungsform bei einer frühen systemischen Tumorstreuung darstellt.

Betrachtet man die Lymphknotenstadien, zeigen sich fast ausschließlich N2-N3 Stadien. Es ist also davon auszugehen, dass in den meisten Patientenfällen unserer R1 Kohorte bereits eine systemische Tumorausssaat zum Zeitpunkt der Operation vorlag. Zieht man zusätzlich den oben genannten Aspekt in Betracht, dass sich in unserer Studie das Tumorrezidiv überwiegend in Form von Fernmetastasen manifestierte und demnach aus pathophysiologischer Sicht der Fokus am ehesten auf der Gefahr der lymphogenen und hämatogenen Tumorstreuung liegt, erscheint die Anwendung einer mehr systemisch wirkenden additiven Therapie zielführender. Ein intensiv systemisch wirksames Therapieregime wird am ehesten in Form eines intensivierten Chemotherapieregimes erreicht.

Hierzu sind sicherlich Studien notwendig, welche sich ganz speziell mit dem Patientenkollektiv von weit fortgeschrittenen AEG's auseinandersetzen und dabei die Wirksamkeit unterschiedlicher additiver Chemotherapiekonzepte untersuchen.

In keiner der oben erwähnten Studien ist die R1 Resektion als eigenständige Kohorte gesondert untersucht worden. In nur wenigen Studien wurde das AEG streng getrennt von den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder den distalen Magenkarzinomen betrachtet, so wie es in unserer Studie der Fall ist. Einigkeit besteht sicherlich darin, dass bei mikroskopischem Tumornachweis eine intensivierte Therapie stattfinden sollte [Cho 2007] [Moehler 2011].

Unsere Studie sieht den größten therapeutischen Vorteil in der Anwendung einer systemisch wirkenden additiven Chemotherapie für fortgeschrittene Stadien eines AEGs. Bei lokal begrenztem Tumorwachstum ohne Lymphknotenbefall ist die Anwendung eines lokoregionären Verfahrens wie der Radiochemotherapie weiterhin eine sinnvolle Therapieform.

Grundsätzlich gilt natürlich, dass bei der Durchführung einer Radio-/Chemotherapie stets die Toxizität und die erschwerte chirurgische Resektion, welche mit einer höheren Komplikationsrate und Mortalität

einhergehen, dem Benefit des Überlebensvorteils gegenübergestellt werden sollte. Bei der Entscheidung zur bestmöglichen Therapie sollten außerdem die gesundheitlichen Voraussetzungen des Patienten, der Patientenwunsch und die individuellen Patientenressourcen mit einbezogen werden [Moehler 2011].

#### 4.4. Möglichkeiten zur Reduktion der R1 Resektionsrate

In diesem Kapitel sollen verschiedene Maßnahmen vorgeschlagen werden, die möglicherweise zu einer Senkung der R1 Resektionsrate führen können. Der Aspekt dieser Präventivmaßnahmen spielt in der Darlegung der postoperativen Strategien keine Rolle, soll hier aber für eine vollständige Betrachtung der Situation einer R1 Resektion erwähnt werden.

Zunächst sollte ein umfassendes präoperatives Staging stattfinden, in dem ggf. erweiterte diagnostische Methoden wie die o.g. FDG-PET Untersuchung hinzugezogen werden und sowohl Tumorausdehnung als auch Tumorlokalisierung exakt bestimmt werden. Hiermit kann eine erste Einschätzung für das Risiko einer R1 Resektion abgegeben werden. Daraufhin kann dann im weiteren Verlauf das Therapieregime angepasst werden. Eine Überlegung hierzu ist die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie zur Senkung der R1 Resektionswahrscheinlichkeit. Die Wirkung von neoadjuvanter Radiochemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen des Ösophagus untersucht die große prospektive, randomisierte CROSS Studie [Shapiro 2015]. Besonders wertvoll an dieser Studie ist, dass beide Kohorten ein sehr homogenes Patientengut in Bezug auf Alter, Geschlecht, und Tumorstadium vorweisen und somit eine gute Validität und hohe Aussagekraft der Studienergebnisse erzielt werden kann. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei beiden Tumorentitäten die neoadjuvante Therapie einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erbrachte. In der Kohorte mit durchgeführter Radiochemotherapie wurde eine komplette Ansprechrate in 29% erreicht und in 92% eine R0 Resektion erzielt. Im Vergleich hierzu lag die R0 Resektionsrate bei nur 69% in der Kohorte mit primärer Resektion ( $p < 0,001$ ). Die Rate an Lokalrezidiven lag in der Kohorte mit durchgeführter neoadjuvanter Therapie 16% unter der Patientengruppe mit primärer Resektion. Die Fernmetastasierungsrate zeigte vor allem innerhalb der ersten 12 Monate einen signifikanten Rückgang nach erhaltener Radiochemotherapie. Der positive Effekt auf die Fernmetastasierung wird in der CROSS Studie dadurch begründet, dass durch die Reduktion der Lokalprogression innerhalb der ersten 6 Monate auch die Mikrometastasierung und damit die Fernmetastasierung im Verlauf verringert wird. Zusätzlich wird der systemisch wirksame Effekt der Radiochemotherapie für die Verbesserung der Fernmetastasierungsrate verantwortlich gemacht. Rollenfisch zeigte in seiner Studie über Adenokarzinome des Magens, des ösophagogastralen Übergangs und des unteren Ösophagus eine signifikante Steigerung der Rate an R0 Resektionen und bessere Resektionsbedingungen zum Operationszeitpunkt ohne negativen Effekt auf Morbidität und Mortalität bei einer perioperativ durchgeführten Chemotherapie auf [Ronellenfisch 2013]. Die 2017 veröffentlichte Studie von Giacomuzzi zeigte eine gute lokale Wirkung bei Radiochemotherapie auf, schlägt jedoch für eine bessere systemische Kontrolle eine exklusive, intensiviertere Chemotherapie vor [Giacomuzzi 2017]. Die Untersuchung des exakten neoadjuvanten Konzeptes stellt Gegenstand vieler aktueller Studien dar. Im

Rahmen der vorliegenden Arbeit wird hierauf jedoch nicht näher eingegangen, sondern soll lediglich unter dem Aspekt der Reduktion der R1 Resektionsrate Erwähnung finden.

Intraoperative Möglichkeiten die Wahrscheinlichkeit einer R1 Resektion weiter zu senken stellt in erster Linie die o.g. routinemäßige Anwendung von intraoperativen Schnellschnitten dar. Natürlich muss der Nutzen der Schnellschnittuntersuchung dem immensen Zeit- und auch Kostenaufwand gegenübergestellt werden. Da jedoch in verschiedenen Studien eine signifikante Steigerung der Detektion von tumorbehaftetem Resektionsrand gezeigt werden konnte, ist die Anwendung dieser intraoperativen Schnellschnittuntersuchung zumindest bei den „R1 Risikopatienten“ sicherlich sinnvoll. Hier kann dann direkt intraoperativ nachreseziert und eine Reoperation mit hoher Komplikationsrate vermieden werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Prävalenz der AEGs hat über die letzten Jahrzehnte stark zugenommen. Ihre Prognose ist jedoch nach wie vor schlecht und die Studienlage dünn. Die meisten Studien befassen sich fast ausschließlich mit der Untersuchung von R0 Resektionen und betrachten diese eigene Tumorentität oft nicht getrennt von den distalen Magenkarzinomen oder den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Stellt sich jedoch nach kurativ intentionierter Operation eine R1-Situation dar, bleibt die Frage welche Konsequenzen bezüglich Diagnostik und Therapie zu ziehen sind. Deshalb bestimmten wir mit dieser Arbeit zunächst in unserem Krankengut die Prävalenz von R1-Resektionen und identifizierten die retrospektiven Risikofaktoren. Es wurde die genaue Lokalisation und die prognostische Relevanz eines Tumorrezidivs untersucht, sowie die Effektivität additiver Therapien bei R1 resezierten Patienten mit AEG. In folgenden Fragestellungen wurde außerdem unser R1-Studienkollektiv (n=83) einem R0-Vergleichskollektiv (n=654) gegenübergestellt: demographische Charakteristika, Lokalisation und Häufigkeit eines Tumorrezidivs, Gesamtüberleben, progressionsfreies und tumorspezifisches Überleben. Für die Therapie- und damit auch Prognoseverbesserung ist eine frühe prä- und intraoperative Selektion von R1 „gefährdeten“ Patienten ein wichtiger Ansatz. Unsere Untersuchungen ergaben, dass Erkrankungsalter, Geschlecht und angewandte Operationstechnik keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion haben. Dagegen wurde ein hohes T Stadium, ein hohes N Stadium und eine schlechte Tumordifferenzierung als unabhängige Risikofaktoren für eine R1-Resektion identifiziert. Bei einer tiefen Tumorerkrankung sind die chirurgischen Resektionsmöglichkeiten oft eingeschränkt durch angrenzende, nicht resezierbare Nachbarorgane wie z.B. die Aorta. In einer solchen Situation ist also die Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion erhöht. Die am häufigsten vertretene Lokalisation der R1-Situation lag in unserem Studienkollektiv mit 87% am tiefen, bzw. zirkumferenziellen Ende. Dies spiegelt die Korrelation zwischen Tumorausbreitung in die Tiefe und der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion wieder. In unserer Studie zeigte sich eine höhere R1-Resektionsrate in der Subgruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten (n=61). Dies lässt sich dadurch erklären, dass eine neoadjuvante Therapie hauptsächlich bei fortgeschrittenen Tumorstadien durchgeführt wurde, mit entsprechend schlechterer Ausgangslage im Vergleich zu den nicht vorbehandelten Patienten. Eine neoadjuvante Chemotherapie ist somit im Prinzip nur ein „Pseudo“-Risikofaktor. Insgesamt wurden 29 Patienten des Gesamtkollektivs (also R0- plus R1-Kollektiv) aufgrund prä- und intraoperativ festgestellter Metastasen (M1) von unserer Studie ausgeschlossen. Dabei war die relative Rate an bereits vorhandenen Metastasen in unserem R1-Kollektiv mit 19% (also 19 von 102 Patienten) sehr viel höher als in dem R0-Kollektiv mit 2% (10 von 664 Patienten). Die im postoperativen Verlauf auftretenden Rezidive manifestierten sich in unserem R1-Studienkollektiv hauptsächlich in Form von Fernmetastasen (88%). Im Vergleich zum R0-Kollektiv war die Tumorrezidivrate in unserem R1-Studienkollektiv mehr als doppelt so hoch (R1: 77% vs. R0: 32,  $p < 0,001$ ). Auch in unseren Überlebensanalysen wies das R0-Kollektiv eine deutlich bessere Prognose auf. Das mediane Gesamtüberleben im R0-Kollektiv belief sich auf 43 Monate im

Vergleich zu 16 Monaten beim R1-Kollektiv. Das 5-Jahresüberleben lag im R0-Kollektiv bei 43% und im R1-Kollektiv bei 10% ( $p < 0,001$ ). Dieser signifikante Vorteil für das R0 resezierte Kollektiv zeigte sich ebenfalls in der Analyse des tumorspezifischen Überlebens (R0: 56 Monate, R1: 18 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (R0: 17 Monate, R1: 7 Monate). Allerdings verringerte sich die Differenz des Überlebensvorteils der R0-Gruppe gegenüber der R1-Gruppe bei höherem Tumorstadium. Ab einem T4, N3 und UICC Stadium III C war in unserer Studie kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die R0-Kohorte mehr nachweisbar. Ist der Tumor also weit fortgeschritten und es liegt bereits sowohl eine tiefe Tumordinvasion als auch ein ausgeprägter Lymphknotenbefall vor, verliert der R1-Resektionsstatus an prognostischer Bedeutung. In dieser Konstellation dominiert eine Mikrometastasierung mit systemischer Manifestation im Verlauf die Gesamtprognose. Diese Erkenntnis ist für die weitere Behandlungsstrategie von entscheidender Bedeutung. In der nur sehr spärlich vorhandenen Literatur zu R1-Resektionen von AEGs gibt es bezüglich des additiven Therapiekonzeptes kontroverse Diskussionen ob die Radiochemotherapie oder die reine Chemotherapie das überlegene Regime darstellt. Insgesamt erhielten in unserem R1-Kollektiv 15 Patienten eine additive Therapie. Deren Gesamtüberleben lag 86 Tage über dem der Patientengruppe ohne additive Therapie. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass aufgrund des kleinen Patientenkollektivs eine Subgruppenanalyse innerhalb der Kohorte nicht sinnvoll war. Betrachtet man die sehr viel höhere Rate an Fernmetastasen im Vergleich zur Lokalrezidivrate, könnte allerdings auch ein suboptimales Therapieregime mit zu geringer systemischer Therapiekomponente der Grund dafür sein. Gemäß der S3-Leitlinien wurde bei 80% der 15 Patienten eine hauptsächlich lokoregionär wirkende Radiochemotherapie durchgeführt. Lediglich 20% der additiv behandelten Patienten erhielten die systemisch wirksame reine Chemotherapie. Unsere Studie sieht den größten therapeutischen Vorteil in der Anwendung einer systemisch wirkenden additiven Chemotherapie für fortgeschrittene Stadien eines AEGs. Bei lokal begrenztem Tumorwachstum ohne Lymphknotenbefall ist die Anwendung eines lokoregionären Verfahrens wie der Radiochemotherapie weiterhin eine sinnvolle Therapieform. Um das bestmögliche Therapiekonzept für R1 resezierte Patienten mit AEG auszuarbeiten, sind weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv, Subgruppenanalysen und ebenfalls getrennter Betrachtung des R1-Resektionsstatus notwendig.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen (engl: esophageal) Übergangs
AKÖ	Adenokarzinom des Ösophagus
CTx	Chemotherapie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDG-PET	18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
LK	Lymphknoten
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
Postop.	postoperativ
Präop.	präoperativ
RCTx	Radiochemotherapie
RTx	Radiotherapie
Thx	Therapie
TSS	Tumor specific survival (Tumor spezifisches Überleben)
UICC	Union International Contre le Cancer
Vgl.	Vergleich

## 7 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Demographische und morphologische Tumorcharakteristika AEG I-III.....9 aus einer großen Kohortenstudie von Siewert et al. [Rudiger Siewert 2000] .....	9
Tabelle 2: Einteilung der Ösophagustumore inklusive AEG's in der TNM Klassifikation ..... 12 7. Auflage der UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind) .....	12
Tabelle 3: Subklassifikation des T1-Stadiums für Ösophaguskarzinome, inklusive AEG's nach der 7. Auflage der UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind) .....	12
Tabelle 4: Einteilung des UICC-Stadiums der Ösophagustumore inklusive der AEG's nach der 7. Auflage der UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind) .....	13
Tabelle 5: Erläuterung Resektionsstatus nach der 7. Auflage der UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren (Hrsg. C. Wittekind).....	13
Tabelle 6: Kriterien für die Beurteilung der funktionellen Operabilität.....	16
Tabelle 7: Nachsorgeschema .....	20
Tabelle 8: Liste der untersuchten Kriterien.....	28
Tabelle 9.1: Untersuchte Kriterien in Gegenüberstellung R0/R1 Kollektiv .....	32
Tabelle 9.2: Untersuchte Kriterien in Gegenüberstellung R0/R1 Kollektiv .....	33
Tabelle 10 Rezidivmuster .....	34
Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf.....	40
Tabelle 12: Anzahl noch lebender Patienten im Verlauf.....	40
Tabelle 13: Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf. Tumorspezifisches Überleben. ....	42
Tabelle 14: Anzahl noch lebender Patienten im Verlauf. Tumorspezifisches Überleben.....	42
Tabelle 15: Überblick des Gesamtüberlebens (in Monaten) in Bezug auf das Tumorstadium.....	47

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Einteilung der AEG I-III Tumore nach Siewert. Entnommen aus Fein et al. Surgery, 1998 .....	6
Abbildung 2: Karzinomentstehung (modifiziert nach [Gopal 2003]) .....	7
Abbildung 3: Häufigkeit der AEG Tumore 1973-2008, USA .....	10
Abbildung 4: Inzidenzverlauf der AEGs im Vergleich zu anderen Tumorentitäten unter Einbezug von Alter, Geschlecht und Hautfarbe. ....	10
Entnommen aus dem: „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) program, National Cancer Institute, United States, 1990 to 1996. ....	10
Abbildung 5: Infiltrationsunterschiede im Stadium T1 modifiziert nach Ortiz [Ortiz-Fernandez-Sordo 2011] .....	14
Abbildung 6: Vergleich Überlebenswahrscheinlichkeit Multimodale Therapie versus alleinige Operation. Nach einer Studie von Walsh et al. [Walsh 1996] .....	18
Abbildung 7: Schematische Darstellung einer adäquaten LAE bei AEG II/III .....	19
Abbildung 8: Übersicht über die verschiedenen Lymphadenektomie-Felder.....	19
Abbildung 9: Behandlungsalgorithmus für potenziell operable AEG's [Al-Batran 2013] .....	21
Abbildung 10: Einfluss der Resektionsqualität und des N-Status auf das Überleben bei AEG- Patienten [Rudiger Siewert 2000].....	22
Abbildung 11: Verteilung der Subtypen im R1-Kollektiv .....	31
Abbildung 12: Tumorrezidiv Rate und Lokalisation. R0-Resektionsgruppe (n=654) .....	35
Abbildung 13: Tumorrezidiv Rate und Lokalisation. R1-Resektionsgruppe (n=83).....	35
Abbildung 14: Überlebensrate in der R1-Kohorte.....	36
Abbildung 15: Vergleich prä- und postop. Therapie in der R1-Gruppe bzgl. Gesamtüberleben.....	37
Abbildung 16: Vergleich prä- und postop. Therapie in der R1-Gruppe bzgl. tumorspezifischem Überleben.....	38
Abbildung 17: Vergleich prä- und postop. Therapie in der R1-Gruppe bzgl. progressionsfreiem Überleben.....	38
Abbildung 18: Vergleich der perioperativen Therapiekonzepte in Bezug auf Überlebensraten in Monaten innerhalb des R1-Kollektivs .....	39
Abbildung 19: Vergleich durchschnittliches Gesamtüberleben.....	41
Abbildung 20: Mediane tumorspezifische Überlebensrate.....	42
Abbildung 21: Progressionsfreie Überlebensrate.....	43
Abbildung 22: Zusammenfassender Vergleich des Überlebens zwischen R0 und R1 Kohorte .....	43
.....	45
Abbildung 23: Vergleich des Gesamtüberlebens im R0 und im R1 Kollektiv in Bezug auf das Tumorstadium.....	46
Abbildung 24: Differenz des Gesamtüberlebens („R0-R1“) in Bezug auf UICC Stadien .....	46

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

Aikou, T. and H. Shimazu (1989). "Difference in main lymphatic pathways from the lower esophagus and gastric cardia." The Japanese journal of surgery **19**(3): 290-295.

Al-Batran, S. E., M. Eble and S. P. Mönig (2013). "Behandlungsalgorithmen für Adenokarzinome des Magens oder ösophagoastralen Übergangs." Der Onkologe **19**(5): 352-353.

Aurello, P., P. Magistri, G. Nigri, N. Petrucciani, L. Novi, L. Antolino, F. D'Angelo and G. Ramacciato (2014). "Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management." Anticancer Res **34**(11): 6283-6288.

Barbour, A. P., N. P. Rizk, M. Gonen, L. Tang, M. S. Bains, V. W. Rusch, D. G. Coit and M. F. Brennan (2007). "Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome." Ann Surg **246**(1): 1-8.

Barrett, N. R. (1957). "The lower esophagus lined by columnar epithelium." Surgery **41**(6): 881-894.

Becker, J., A. May, C. Gerges, M. Anders, L. Veits, K. Weise, D. Czamara, O. Lyros, H. Manner, G. Terheggen, M. Venerito, T. Noder, R. Mayershofer, J. H. Hofer, H. W. Karch, C. J. Ahlbrand, M. Arras, S. Hofer, E. Mangold, S. Heilmann-Heimbach, S. K. Heinrichs, T. Hess, R. Kiesslich, J. R. Izbicki, A. H. Holscher, E. Bollschweiler, P. Malfertheiner, H. Lang, M. Moehler, D. Lorenz, B. Muller-Myhsok, K. Ott, T. Schmidt, D. C. Whiteman, T. L. Vaughan, M. M. Nothen, A. Hackelsberger, B. Schumacher, O. Pech, Y. Vashist, M. Vieth, J. Weismuller, H. Neuhaus, T. Rosch, C. Ell, I. Gockel and J. Schumacher (2015). "Supportive evidence for FOXP1, BARX1, and FOXF1 as genetic risk loci for the development of esophageal adenocarcinoma." Cancer Med **4**(11): 1700-1704.

Behrens, A., O. Pech, F. Graupe, A. May, D. Lorenz and C. Ell (2011). "Barrett-Karzinom der Speiseröhre." Dtsch Arztebl International **108**(18): 313-319.

Bickenbach, K. A., M. Gonen, V. Strong, M. F. Brennan and D. G. Coit (2013). "Association of positive transection margins with gastric cancer survival and local recurrence." Ann Surg Oncol **20**(8): 2663-2668.

Bissolati, M., M. Desio, F. Rosa, S. Rausei, D. Marrelli, G. L. Baiocchi, G. De Manzoni, D. Chiari, G. Guarneri, F. Pacelli, L. De Franco, S. Molfino, C. Cipollari and E. Orsenigo (2017). "Risk factor analysis for involvement of resection margins in gastric and esophagogastric junction cancer: an Italian multicenter study." Gastric Cancer **20**(1): 70-82.

Cascinu, S., P. Giordani, V. Catalano, R. Agostinelli and G. Catalano (1999). "Resection-line involvement in gastric cancer patients undergoing curative resections: implications for clinical management." Jpn J Clin Oncol **29**(6): 291-293.

Chai, J. and M. M. Jamal (2012). "Esophageal malignancy: a growing concern." World J Gastroenterol **18**(45): 6521-6526.

Chak, A., T. Lee, M. F. Kinnard, W. Brock, A. Faulx, J. Willis, G. S. Cooper, M. V. Sivak, Jr. and K. A. Goddard (2002). "Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults." Gut **51**(3): 323-328.

Chak, A., H. Ochs-Balcom, G. Falk, W. M. Grady, M. Kinnard, J. E. Willis, R. Elston and C. Eng (2006). "Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(9): 1668-1673.

Chan, W. H., W. K. Wong, L. W. Khin, H. S. Chan and K. C. Soo (2000). "Significance of a positive oesophageal margin in stomach cancer." Aust N Z J Surg **70**(10): 700-703.

Chen, J. D., X. M. Yuan, W. J. Chen, T. Pan, J. G. Shen, W. X. Hu and L. B. Wang (2012). "[Prognostic effect of postoperative resection-margin status for intraoperative positive resection margins in patients with advanced gastric cancer]." Zhonghua Wai Ke Za Zhi **50**(9): 806-809.

Cho, B. C., H. C. Jeung, H. J. Choi, S. Y. Rha, W. J. Hyung, J. H. Cheong, S. H. Noh and H. C. Chung (2007). "Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute." J Surg Oncol **95**(6): 461-468.

Chow, W. H., W. J. Blot, T. L. Vaughan, H. A. Risch, M. D. Gammon, J. L. Stanford, R. Dubrow, J. B. Schoenberg, S. T. Mayne, D. C. Farrow, H. Ahsan, A. B. West, H. Rotterdam, S. Niwa and J. F. Fraumeni, Jr. (1998). "Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia." J Natl Cancer Inst **90**(2): 150-155.

Cook, M. B., F. Kamangar, D. C. Whiteman, N. D. Freedman, M. D. Gammon, L. Bernstein, L. M. Brown, H. A. Risch, W. Ye, L. Sharp, N. Pandeya, P. M. Webb, A. H. Wu, M. H. Ward, C. Giffen, A. G. Casson, C. C. Abnet, L. J. Murray, D. A. Corley, O. Nyren, T. L. Vaughan and W. H. Chow (2010). "Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium." J Natl Cancer Inst **102**(17): 1344-1353.

Cordin, J., K. Lehmann and P. M. Schneider (2010). "Clinical staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction." Recent Results Cancer Res **182**: 73-83.

Corley, D. A., K. Kerlikowske, R. Verma and P. Buffler (2003). "Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis." Gastroenterology **124**(1): 47-56.

Corley, D. A. and A. Kubo (2006). "Body Mass Index and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." Am J Gastroenterol **101**(11): 2619-2628.

Devesa, S. S., W. J. Blot and J. F. Fraumeni (1998). "Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States." Cancer **83**(10): 2049-2053.

Dingwerth, A., J. Bornschein, M. Selgrad, M. Venerito, K. Frauenschläger and P. Malfertheiner (2014). "Adenokarzinome mit distaler Lokalisation am ösophagogastralen Übergang (AEG 3) sind häufiger mit präneoplastischen Veränderungen der Magenmukosa assoziiert als proximalere Tumoren (AEG 2 und 1)." Z Gastroenterol **52**(08): KG007.

57) Eschweiler, O. (2010). Klinik Manual Gastrointestinale Tumoren: 1-500

Feith, M., H. J. Stein and J. R. Siewert (2006). "Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients." Surg Oncol Clin N Am **15**(4): 751-764.

Gammon, M. D., J. B. Schoenberg, H. Ahsan, H. A. Risch, T. L. Vaughan, W. H. Chow, H. Rotterdam, A. B. West, R. Dubrow, J. L. Stanford, S. T. Mayne, D. C. Farrow, S. Niwa, W. J. Blot and J. F. Fraumeni, Jr. (1997). "Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia." J Natl Cancer Inst **89**(17): 1277-1284.

Gao, F., J. Chen, T. Wang, G. Wang, Z. Zhang and L. Shen (2014). "Incidence of microscopically positive proximal margins in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction." PLoS One **9**(2): e88010.

Gertler, R., H. J. Stein, T. Schuster, I. C. Rondak, H. Hofler and M. Feith (2014). "Prevalence and topography of lymph node metastases in early esophageal and gastric cancer." Ann Surg **259**(1): 96-101.

Giacopuzzi, S., M. Bencivenga, J. Weindelmayer, G. Verlato and G. de Manzoni (2017). "Western strategy for EGJ carcinoma." Gastric Cancer **20**(Suppl 1): 60-68.

Gockel, I. and C. Wittekind.

Gockel, I. and C. Wittekind (2017). "[R1 resection of esophageal carcinoma]." Chirurg **88**(9): 748-755.

Gopal, D. V., D. A. Lieberman, N. Magaret, M. B. Fennerty, R. E. Sampliner, H. S. Garewal, G. W. Falk and D. O. Faigel (2003). "Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium." Dig Dis Sci **48**(8): 1537-1541.

Hampel, H., N. S. Abraham and H. B. El-Serag (2005). "Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications." Annals of Internal Medicine **143**(3): 199-211.

Hosokawa, Y., T. Kinoshita, M. Konishi, S. Takahashi, N. Gotohda, Y. Kato, H. Daiko, M. Nishimura, K. Katsumata, Y. Sugiyama and T. Kinoshita (2012). "Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan." Ann Surg Oncol **19**(2): 677-683.

Ito, H., T. E. Clancy, R. T. Osteen, R. S. Swanson, R. Bueno, D. J. Sugarbaker, S. W. Ashley, M. J. Zinner and E. E. Whang (2004). "Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach?" J Am Coll Surg **199**(6): 880-886.

Kabat, G. C., S. K. Ng and E. L. Wynder (1993). "Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia." Cancer Causes Control **4**(2): 123-132.

Kamangar, F., S. M. Dawsey, M. J. Blaser, G. I. Perez-Perez, P. Pietinen, C. J. Newschaffer, C. C. Abnet, D. Albanes, J. Virtamo and P. R. Taylor (2006). "Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity." J Natl Cancer Inst **98**(20): 1445-1452.

Kienle, P., K. Buhl, C. Kuntz, M. Dux, C. Hartmann, B. Axel, C. Herfarth and T. Lehnert (2002). "Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia." Digestion **66**(4): 230-236.

Kim, H. I., J. H. Cheong, K. J. Song, J. Y. An, W. J. Hyung, S. H. Noh and C. B. Kim (2013). "Staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: comparison of AJCC 6th and 7th gastric and 7th esophageal staging systems." Ann Surg Oncol **20**(8): 2713-2720.

Kim, S. H., M. S. Karpeh, D. S. Klimstra, D. Leung and M. F. Brennan (1999). "Effect of microscopic resection line disease on gastric cancer survival." J Gastrointest Surg **3**(1): 24-33.

Kim, S. Y., Y. S. Hwang, T. S. Sohn, S. J. Oh, M. G. Choi, J. H. Noh, J. M. Bae and S. Kim (2012). "The predictors and clinical impact of positive resection margins on frozen section in gastric cancer surgery." J Gastric Cancer **12**(2): 113-119.

Kleinberg, L., M. Brock and M. Gibson (2015). "Management of Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Finally a Consensus." Curr Treat Options Oncol **16**(7): 35.

Kubo, A. and D. A. Corley (2006). "Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(5): 872-878.

Lagergren, J., R. Bergström, A. Lindgren and O. Nyrén (1999). "Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma." New England Journal of Medicine **340**(11): 825-831.

Lerut, T., P. Flamen, N. Ectors, E. Van Cutsem, M. Peeters, M. Hiele, W. De Wever, W. Coosemans, G. Decker, P. De Leyn, G. Deneffe, D. Van Raemdonck and L. Mortelmans (2000). "Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy." Ann Surg **232**(6): 743-752.

Macdonald, J. S., S. R. Smalley, J. Benedetti, S. A. Hundahl, N. C. Estes, G. N. Stemmermann, D. G. Haller, J. A. Ajani, L. L. Gunderson, J. M. Jessup and J. A. Martenson (2001). "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction." N Engl J Med **345**(10): 725-730.

Maley, C. C. and A. K. Rustgi (2006). "Barrett's esophagus and its progression to adenocarcinoma." J Natl Compr Canc Netw **4**(4): 367-374.

Mariette, C., G. Piessen, N. Briez and J. P. Triboulet (2008). "The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent." Ann Surg **247**(2): 365-371.

Matsueda, K., N. Manabe, N. Toshikuni, Y. Sato, T. Watanabe, H. Yamamoto and K. Haruma (2017). "Clinical characteristics and associated factors of Japanese patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a multicenter clinicoepidemiological study." Dis Esophagus **30**(6): 1-6.

Moehler, M., S. E. Al-Batran, T. Andus, M. Anthuber, J. Arends, D. Arnold, D. Aust, P. Baier, G. Baretton, J. Bernhardt, H. Boeing, E. Bohle, C. Bokemeyer, J. Bornschein, W. Budach, E. Burmester, K. Caca, W. A. Diemer, C. F. Dietrich, M. Ebert, A. Eickhoff, C. Ell, J. Fahlke, H. Feussner, R. Fietkau, W. Fischbach, W. Fleig, M. Flentje, H. E. Gabbert, P. R. Galle, M. Geissler, I. Gockel, U. Graeven, L. Grenacher, S. Gross, J. T. Hartmann, M. Heike, V. Heinemann, B. Herbst, T. Herrmann, S. Hocht, R. D. Hofheinz, H. Hofler, T. Hohler, A. H. Holscher, M. Horneber, J. Hubner, J. R. Izbicki, R. Jakobs, C. Jenssen, S. Kanzler, M. Keller, R. Kiesslich, G. Klautke, J. Korber, B. J. Krause, C. Kuhn, F. Kullmann, H. Lang, H. Link, F. Lordick, K. Ludwig, M. Lutz, R. Mahlberg, P. Malfertheiner, S. Merkel, H. Messmann, H. J. Meyer, S. Monig, P. Piso, S. Pistorius, R. Porschen, T. Rabenstein, P. Reichardt, K. Ridwelski, C. Rocken, I. Roetzer, P. Rohr, W. Schepp, P. M. Schlag, R. M. Schmid, H. Schmidberger, W. H. Schmiegel, H. J. Schmoll, G. Schuch, C. Schuhmacher, K. Schutte, W. Schwenk, M. Selgrad, A. Sendler, J. Seraphin, T. Seufferlein, M. Stahl, H.

Stein, C. Stoll, M. Stuschke, A. Tannapfel, R. Tholen, P. Thuss-Patience, K. Treml, U. Vanhoefer, M. Vieth, H. Vogelsang, D. Wagner, U. Wedding, A. Weimann, H. Wilke and C. Wittekind (2011). "[German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]." Z Gastroenterol **49**(4): 461-531.

Mulligan, E. D., B. Dunne, M. Griffin, N. Keeling and J. V. Reynolds (2004). "Margin involvement and outcome in oesophageal carcinoma: a 10-year experience in a specialist unit." Eur J Surg Oncol **30**(3): 313-317.

Ortiz-Fernandez-Sordo, J., A. Parra-Blanco, A. Garcia-Varona, M. Rodriguez-Pelaez, E. Madrigal-Hoyos, I. Waxman and L. Rodrigo (2011). "Endoscopic resection techniques and ablative therapies for Barrett's neoplasia." World J Gastrointest Endosc **3**(9): 171-182.

Ott, K., W. A. Weber, U. Fink, H. Helmberger, K. Becker, H. J. Stein, J. Müller, M. Schwaiger and J. R. Siewert (2003). "Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in Adenocarcinomas of the Distal Esophagus and Cardia." World Journal of Surgery **27**(9): 1035-1039.

Pera, M., C. Manterola, O. Vidal and L. Grande (2005). "Epidemiology of esophageal adenocarcinoma." J Surg Oncol **92**(3): 151-159.

Pohl, H. and H. G. Welch (2005). "The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence." Journal of the National Cancer Institute **97**(2): 142-146.

Raziee, H. R., R. Cardoso, R. Seevaratnam, A. Mahar, L. Helyer, C. Law and N. Coburn (2012). "Systematic review of the predictors of positive margins in gastric cancer surgery and the effect on survival." Gastric Cancer **15 Suppl 1**: S116-124.

Ren, G., Y. W. Chen, R. Cai, W. J. Zhang, X. R. Wu and Y. N. Jin (2013). "Lymph node metastasis in gastric cardiac adenocarcinoma in male patients." World J Gastroenterol **19**(37): 6245-6257.

Ronellenfitsch, U., M. Schwarzbach, R. Hofheinz, P. Kienle, M. Kieser, T. E. Slinger and K. Jensen (2013). "Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus." Cochrane Database Syst Rev (5): Cd008107.

Rudiger Siewert, J., M. Feith, M. Werner and H. J. Stein (2000). "Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients." Ann Surg **232**(3): 353-361.

Ryan, A. M., S. P. Rowley, A. P. Fitzgerald, N. Ravi and J. V. Reynolds (2006). "Adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: male preponderance in association with obesity." Eur J Cancer **42**(8): 1151-1158.

Sano, T. and S. S. Mudan (1999). "No advantage of reoperation for positive resection margins in node positive gastric cancer patients?" Jpn J Clin Oncol **29**(6): 283-284.

Scheepers, J. J., D. L. van der Peet, A. A. Veenhof and M. A. Cuesta (2009). "Influence of circumferential resection margin on prognosis in distal esophageal and gastroesophageal cancer approached through the transhiatal route." Dis Esophagus **22**(1): 42-48.

Schiesser, M. and P. M. Schneider (2010). "Surgical strategies for adenocarcinoma of the esophagogastric junction." Recent Results Cancer Res **182**: 93-106.

Schmassmann, A. Schmassmann, Gebbers and J. O. Gebbers (2005). "Barrett-Ösophagus: Diagnostik und Therapie." PRAXIS (2002 to 2006) **94**(21): 861-868.

Schneider, P. M. (2010). Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Heidelberg ; New York, Springer.

Schuhmacher, C., A. Novotny, M. Feith and H. Friess (2012). "Die neue TNM-Klassifikation der Tumoren des ösophagogastralen Übergangs." Der Chirurg **83**(1): 23-30.

Schwarzenböck, S. M., B. J. Krause, M. Ebert and L. Grenacher (2014). "Ösophagus- und Magenkarzinom – Staging und Bildgebung." Klinikerarzt **43**(07/08): 348-353.

Shapiro, J., J. J. B. van Lanschot, M. Hulshof, P. van Hagen, M. I. van Berge Henegouwen, B. P. L. Wijnhoven, H. W. M. van Laarhoven, G. A. P. Nieuwenhuijzen, G. A. P. Hospers, J. J. Bonenkamp, M. A. Cuesta, R. J. B. Blaisse, O. R. C. Busch, F. J. W. Ten Kate, G. M. Creemers, C. J. A. Punt, J. T. M. Plukker, H. M. W. Verheul, E. J. S. Bilgen, H. van Dekken, M. J. C. van der Slangen, T. Rozema, K. Biermann, J. C. Beukema, A. H. M. Piet, C. M. van Rij, J. G. Reinders, H. W. Tilanus, E. W. Steyerberg and A. van der Gaast (2015). "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): 1090-1098.

Sharma, P., G. W. Falk, R. Sampliner, S. Jon Spechler and K. Wang (2009). "Management of nondysplastic Barrett's esophagus: where are we now?" Am J Gastroenterol **104**(4): 805-808.

Shen, J. G., J. H. Cheong, W. J. Hyung, J. Kim, S. H. Choi and S. H. Noh (2006). "Influence of a microscopic positive proximal margin in the treatment of gastric adenocarcinoma of the cardia." World J Gastroenterol **12**(24): 3883-3886.

Shin, D. and S. S. Park (2013). "Clinical importance and surgical decision-making regarding proximal resection margin for gastric cancer." World J Gastrointest Oncol **5**(1): 4-11.

Siewert, J. R., A. H. Holscher, K. Becker and W. Gossner (1987). "[Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]." Chirurg **58**(1): 25-32.

Siewert, J. R. S., H.J. (2012). Chirurgie, Springer Berlin Heidelberg.

Solaymani-Dodaran, M., R. F. Logan, J. West, T. Card and C. Coupland (2004). "Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux." Gut **53**(8): 1070-1074.

Spicer, J., C. Benay, L. Lee, M. Rousseau, A. Andalib, Y. Kushner, V. Marcus and L. Ferri (2014). "Diagnostic accuracy and utility of intraoperative microscopic margin analysis of gastric and esophageal adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **21**(8): 2580-2586.

Stein, H. J., M. Feith, J. Mueller, M. Werner and J. R. Siewert (2000). "Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus." Ann Surg **232**(6): 733-742.

Stein, H. J., B. H. von Rahden, H. Hofler and J. R. Siewert (2003). "[Carcinoma of the oesophagogastric junction and Barrett's esophagus: an almost clear oncologic model?]." Chirurg **74**(8): 703-708.

Sun, Z., D. M. Li, Z. N. Wang, B. J. Huang, Y. Xu, K. Li and H. M. Xu (2009). "Prognostic significance of microscopic positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection." Ann Surg Oncol **16**(11): 3028-3037.

Takeuchi, H. and Y. Kitagawa (2013). "Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Territory of the Esophagus or Stomach, or an Independent Region?" Annals of Surgical Oncology **20**(3): 705-706.

van Hagen, P., M. C. Hulshof, J. J. van Lanschot, E. W. Steyerberg, M. I. van Berge Henegouwen, B. P. Wijnhoven, D. J. Richel, G. A. Nieuwenhuijzen, G. A. Hospers, J. J. Bonenkamp, M. A. Cuesta, R. J. Blaisse, O. R. Busch, F. J. ten Kate, G. J. Creemers, C. J. Punt, J. T. Plukker, H. M. Verheul, E. J. Spillenaar Bilgen, H. van Dekken, M. J. van der Slangen, T. Rozema, K. Biermann, J. C. Beukema, A. H. Piet, C. M. van Rij, J. G. Reinders, H. W. Tilanus and A. van der Gaast (2012). "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer." N Engl J Med **366**(22): 2074-2084.

van Westreenen, H. L., M. Westterterp, P. M. Bossuyt, J. Pruijm, G. W. Sloof, J. J. van Lanschot, H. Groen and J. T. Plukker (2004). "Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer." J Clin Oncol **22**(18): 3805-3812.

Vial, M., L. Grande and M. Pera (2010). "Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagus, gastric cardia, and upper gastric third." Recent Results Cancer Res **182**: 1-17.

Walsh, T. N., N. Noonan, D. Hollywood, A. Kelly, N. Keeling and T. P. Hennessy (1996). "A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma." N Engl J Med **335**(7): 462-467.

Wang, S. Y., C. N. Yeh, H. L. Lee, Y. Y. Liu, T. C. Chao, T. L. Hwang, Y. Y. Jan and M. F. Chen (2009). "Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy." Ann Surg Oncol **16**(10): 2738-2743.

Westterterp, M., H. L. Van Westreenen, G. W. Sloof, J. T. Plukker and J. J. Van Lanschot (2006). "Role of positron emission tomography in the (re-)staging of oesophageal cancer." Scand J Gastroenterol Suppl (243): 116-122.

Whiteman, D. C., P. Parmar, P. Fahey, S. P. Moore, M. Stark, Z. Z. Zhao, G. W. Montgomery, A. C. Green, N. K. Hayward and P. M. Webb (2010). "Association of Helicobacter pylori infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers." Gastroenterology **139**(1): 73-83; quiz e11-72.

Zhang, H., C. Chen, J. Yue, M. Ma, Z. Ma and Z. Yu (2014). "[Effect of number of metastatic lymph nodes and metastatic lymph node ratio on the prognosis in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction after curative resection]." Zhonghua Zhong Liu Za Zhi **36**(2): 141-146.

Zhang, H., X. Shang, C. Chen, Y. Gao, X. Xiao, P. Tang, X. Duan, M. Yang, H. Jiang and Z. Yu (2016). "Lymph node ratio-based staging system as an alternative to the current TNM staging system to assess outcome in adenocarcinoma of the esophagogastric junction after surgical resection." Oncotarget.

Zhang, H., W. Wang, Y. Cheng, Y. Song, K. Zhu and C. Dang (2013). "Adenocarcinomas of the esophagogastric junction: experiences at a single institution in China." World J Surg Oncol **11**: 155.

Zhang, Z. F., R. C. Kurtz, G. P. Yu, M. Sun, N. Gargon, M. Karpeh, Jr., J. S. Fein and S. Harlap (1997). "Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet." Nutr Cancer **27**(3): 298-309.

## 10 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Marcus Feith danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit unter seiner Betreuung zu promovieren.

Herrn PD Dr. Ralf Gertler bin ich sehr dankbar für die wissenschaftliche Betreuung, die geduldige Unterstützung, die Beratung und die Durchsicht meiner Arbeit.

Für die Beratung und statistische Auswertung danke ich ganz herzlich den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München

Meiner ganzen Familie und meinen Freunden möchte ich für den Beistand und den Zuspruch danken. Sie haben mich während meiner gesamten Promotionszeit immer unterstützt. Ich danke euch ganz besonders: Lorenz Natau, Isabel Schaerer, Bernadett Hilbert, Agata Heinzle, Sarah Roegele, Pelin Ilmak, Ana Perger und Gerrit Rindermann.

Ganz besonders danke ich meinem persönlichen Engel auf Erden und Vorbild, meiner Mutter Barbara Richter.

Meinem Vater, Herrn Prof. Dr. G.M. Richter, möchte ich ganz besonders für die motivierende Unterstützung und wertvolle wissenschaftliche Beratung in formalen, inhaltlichen und strukturellen Fragestellungen herzlich danken.