

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess

Lymphknotenmetastasierungsmuster des Adenokarzinoms des Ösophagus

Maria Agnes Bertelsmann

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. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Marcus Feith
2. Priv.-Doz. Dr. Michael Quante

Die Dissertation wurde am 06.07.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.11.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1. Einleitung..... | 6 |
| 1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Klassifikation | 6 |
| 1.2 Symptomatik, Diagnostik, Therapie | 9 |
| 1.3 Prognosefaktoren | 14 |
| 2. Fragestellung und Ziel der Dissertation..... | 16 |
| 3. Vorgehen bei der Datenerhebung und –Auswertung..... | 17 |
| 3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien..... | 17 |
| 3.2 Dokumentation und Informationserhebung | 17 |
| 3.3 Statistische Auswertung..... | 18 |
| 4. Ergebnisse..... | 19 |
| 4.1 Beschreibung des Patientengutes | 19 |
| 4.2 Überlebenszeit..... | 23 |
| 4.3 Analyse des Lymphknotenmetastasenmusters..... | 26 |
| 4.3.1 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen und Lymph Node Ratio..... | 26 |
| 4.3.2 Lokalisation der Lymphknotenmetastasen | 28 |
| 4.3.3 Abhängigkeit des Lymphknotenmetastasierungsmusters vom Staging und Grading | 30 |
| 4.3.4 Abhängigkeit des Lymphknotenmetastasierungsmusters von der Anzahl an positiven Lymphknoten..... | 35 |
| 4.3.5 Lymphangiosis Carcinomatosa..... | 39 |
| 4.4 Abhängigkeit der Prognose vom Lymphknotenmetastasierungsmuster..... | 41 |
| 4.4.1 Abhängigkeit der Prognose vom Nodalstatus..... | 41 |
| 4.4.2 Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation der Lymphknoten | 43 |
| 4.4.3 Abhängigkeit der Prognose vom Lymph Node Ratio..... | 45 |
| 4.4.4 Abhängigkeit der Prognose vom Vorhandensein von Lymphangiosis Carcinomatosa..... | 46 |
| 5. Diskussion..... | 48 |
| 5.1 Vergleich mit Referenz-Studie | 48 |
| 5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse..... | 51 |

| | |
|---|----|
| 6. Zusammenfassung..... | 61 |
| 7. Literaturverzeichnis | 63 |
| 8. Anhang..... | 70 |
| 8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 70 |
| 8.2 Curriculum Vitae | 71 |
| 9. Danksagung..... | 72 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| % | Prozent |
| < | kleiner als |
| > | größer als |
| 18-FDG | Fluordesoxyglucose |
| AEG | Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs |
| APC | Adenomatous-poliposis-poli-Gen |
| bzw. | beziehungsweise |
| CT | Computertomographie |
| CTx | Chemotherapie |
| DCC | deleted in colorectal cancer gene |
| EGF | epidermal growth factor |
| ESA | Endoskopische Submukosa Dissektion |
| et al. | et alii |
| G | Grading; histopathologischer Differenzierungsgrad |
| Ggf. | Gegebenenfalls |
| HER | Herceptin |
| JGCA | Japanese Gastric Cancer Association |
| Lig. | Ligamentum |
| LNR | Lymph Node Ratio |
| LSBE | Long Segment Barrett Esophagus |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl |

| | |
|-------|---|
| NSAID | non-steroidal anti-inflammatory drugs |
| OP | Operation |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PPI | Protonenpumpeninhibitoren |
| pTNM | Pathologisches Tumor-Staging (Primärtumor, Nodi, Metastasen) |
| R0 | makroskopisch und mikroskopisch komplett tumorfrei |
| R1/2 | mikroskopisch/makroskopisch nicht komplett tumorfrei |
| Rx | Tumorfreiheit kann nicht eindeutig beurteilt werden |
| Rb | Retinoblastom-Protein |
| SSBE | Short Segment Barrett Esophagus |
| TNM | Tumorklassifikation (Primärtumor, Nodi, Metastasen) |
| Tr. | Truncus |
| z. B. | Zum Beispiel |

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Klassifikation

Das Karzinom der Speiseröhre zählt zu den Tumorerkrankungen, dessen Mortalität und Inzidenz mit einer Zunahme von 600% in den letzten 40 Jahren in der heutigen westlichen Welt steigend ist. Derzeit sind in Deutschland circa 5000 Neuerkrankungen pro Jahr zu verzeichnen. Es stellt die sechst häufigste krebsassoziierte Todesursache mit einem 5-Jahres-Überleben von 15-25% dar. (Schneider et al. 2015, Falk 2015, Behrens et al. 2011, Cowie et al. 2014)

Man unterscheidet beim Speiseröhrenkarzinom zwei histologische Subtypen: Das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. Die beiden Formen des Tumors unterscheiden sich in Inzidenz, anatomischer Lage, Pathogenese und Therapie. So kommt das Plattenepithelkarzinom eher in Entwicklungsländern sowie in bestimmten Regionen Chinas vor und tritt im oberen und mittleren Drittel der Speiseröhre auf, wohingegen das Adenokarzinom häufiger in Europa und den USA beobachtet wird und es sich aufgrund der Pathogenese im unteren Drittel der Speiseröhre entwickelt. (Henry et al. 2014, Domper Arnal et al. 2015, Collisson et al. 2012)

Das Adenokarzinom der Speiseröhre stellt den Tumor mit dem stärksten Anstieg der Inzidenz in der westlichen Welt in den letzten drei Jahrzehnten unter allen Tumorerkrankungen dar. (Mathieu et al. 2014) Als Risikofaktoren für das Adenokarzinom der Speiseröhre sind männliches Geschlecht, Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Übergewicht, besonders stammbetonte Adipositas, weiße Hautfarbe und als wichtigster Faktor gastroösophagealer Reflux. Protektive Faktoren hingegen stellen vor allem der Verzehr von frischem Gemüse und Obst, sowie die Einnahme von PPI und NSAIDs dar. (Schneider et al. 2015, Falk 2015, Behrens et al. 2011, Domper Arnal et al. 2015, Chen et al. 2001) Ein weiterer protektiver Effekt wird Helicobacter pylori Infektionen zugeschrieben. (Whitson et al. 2015)

Die genaue Entstehung des Adenokarzinoms der Speiseröhre ist noch nicht geklärt. Jedoch steht fest, dass chronischer gastroösophagealer Reflux zunächst zu Irritationen und Entzündungen führt und es durch die Schädigung durch Magensäure

zur Veränderung des Plattenepithels am distalen Ösophagus kommt und metaplastisches Zylinderepithel entsteht, das resistenter gegenüber der Säure ist und dann als Barrett-Epithel bezeichnet wird. (Chen et al. 2001, Wang 2015, Gatenby et al. 2014, Villanacci et al. 2012) 6-14% der Patienten mit einem Reflux-Syndrom entwickeln einen Barrett-Ösophagus, welcher als prä-maligne Gewebsveränderung gilt. (Domper Arnal et al. 2015) Hier unterscheidet man den kurzsegmentigen (short segment, SSBE) und den lang-segmentigen (long segment, LSBE) Barrett-Ösophagus. Diese Einteilung erfolgt durch die Länge der Metaplasie gemessen vom ösophago-gastralen Übergang. Dabei werden Läsionen unter 3cm Länge als SSBE und über 3cm Länge als LSBE zugeordnet. (Ege et al. 2015) Etwa in 5% aller Fälle entwickelt sich innerhalb von 10 Jahren ein invasives Karzinom, wobei LSBE häufiger als SSBE diese Entwicklung erfahren. (Behrens et al. 2011, Zimmerman 2014) Damit haben Patienten mit Barrett-Ösophagus ein 30-fach höheres Risiko, ein Adenokarzinom zu entwickeln, als Patienten ohne diese Metaplasie. (Vaughan 2014)

Risikofaktoren für die Entstehung maligner Neoplasien sind neben den oben genannten Hiatushernien, Funktionsstörungen des Sphinkters, Barrett-Metaplasien in langen Segmenten des Ösophagus, intestinale Metaplasie und Dysplasie. (Whitson et al. 2015, Villanacci et al. 2012) Auf epigenetischer Ebene werden vor allem p53- und p16-Mutationen beobachtet, wobei letztere die früheste bisher erkannte Mutation in Barrett-Zellen darstellt und in 85% der Fälle auftritt. Doch auch Hypermethylierung von APC, Amplifikation von Cyclin D1, Funktionsverlust von Rb und DCC scheinen die Entstehung von Metaplasien zu beeinflussen. Auf dem Boden der Metaplasien kann dann eine low grade- oder eine high grade-Dysplasie und vor allem infolge Letzterem das Adenokarzinom entstehen. Bei diesem Prozess spielen vor allem HER2-Überexpressionen und Kras-Mutationen eine Rolle. (Chen et al. 2001, Whitson et al. 2015, Villanacci et al. 2012)

Das Adenokarzinom tritt im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom meistens im unteren Drittel des Ösophagus auf, dort vor allem in der rechten Wand an der 12 bis 3 Uhr Position. Die Lage des Tumors scheint mit der Richtung des gastroösophagealen Refluxes zusammenzuhängen. (Otterstatter et al. 2012, Omae et al. 2016, Pech et al. 2007)

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs werden nach der Siewert Klassifikation eingeteilt, wobei das hier beschriebene Adenokarzinom des Ösophagus dem Typ I entspricht. Typ II und III befinden sich hingegen direkt am gastroösophagealen Übergang bzw. subkardial. Nach dieser Einteilung richten sich unter anderem OP-Methode und Therapie. (Curtis et al. 2014) Die Informationen über Infiltration, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen und Differenzierung liefert die TNM-/G-Klassifikation des UICC für Ösophaguskarzinome, dessen 7. Auflage 2010 erschienen ist. Sie unterscheidet jedoch nicht zwischen AEG Typ I, II und III.

| | | |
|----------|-----------|---|
| T | x | Nicht beurteilbar |
| | 0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| | is | Carcinoma in situ |
| | 1 | Infiltration von Lamina propria oder Submucosa |
| | 2 | Infiltration von Muscularis propria |
| | 3 | Infiltration der Adventitia |
| | 4a | Infiltration von Pleura, Perikard oder Zwerchfell |
| | 4b | Infiltration von anderen Nachbarstrukturen |
| N | x | Nicht beurteilbar |
| | 0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| | 1 | 1-2 regionäre Lymphknotenmetastasen |
| | 2 | 3-6 regionäre Lymphknotenmetastasen |
| | 3 | >6 regionäre Lymphknotenmetastasen |
| M | x | Nicht beurteilbar |
| | 0 | Keine Fernmetastasen |
| | 1 | Fernmetastasen |
| G | x | Nicht bestimmbar |
| | 1 | Gut differenziert |
| | 2 | Mäßig differenziert |
| | 3 | Schlecht differenziert |
| | 4 | undifferenziert |

Tabelle 1: TNM-/G-Klassifikation des Adenokarzinoms des Ösophagus nach UICC

| | T | N | M |
|---------------------|----------|----------|----------|
| Stadium Ia | 1 | 0 | 0 |
| Stadium Ib | 2 | 0 | 0 |
| Stadium IIa | 3 | 0 | 0 |
| Stadium IIb | 1, 2 | 1 | 0 |
| Stadium IIIa | 1, 2 | 2 | 0 |
| | 4b | 1-3 | 0 |
| | 4a | 0 | 0 |
| Stadium IIIb | 3 | 2 | 0 |
| Stadium IIIc | 4a | 1-2 | 0 |
| | 4b | 1-3 | 0 |
| | 1-4 | 3 | 0 |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | 1 |

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Adenokarzinoms des Ösophagus nach UICC

Tabelle 1 und 2 zeigen die 7. Auflage der TNM- und G-Klassifikation sowie die Stadieneinteilung des UICC für Adenokarzinome des Ösophagus.

1.2 Symptomatik, Diagnostik, Therapie

Das Adenokarzinom der Speiseröhre verursacht in frühen Stadien noch keine spezifischen Symptome, daher wird es häufig erst spät erkannt. Die meisten Diagnosen werden erst im fortgeschrittenen Stadium (T3 und T4) gestellt. Typische Symptome sind dann Dysphagie, zunächst die feste Nahrung, dann auch Flüssigkeit betreffend, häufig mit Fatigue, Erbrechen und Gewichtsabnahme einhergehend. (Rubenstein et al. 2015, Meves et al. 2015) Bei regelmäßig auftretendem Reflux und ggf. weiteren Risikofaktoren wird zur Früherkennung daher oft eine Endoskopie durchgeführt, um schon frühe noch klinisch unauffällige Stadien zu erkennen und die Mortalität zu verringern. (Behrens et al. 2011, Domper Arnal et al. 2015) Hierbei sollten in jedem Quadranten und alle 2cm im Zylinderepithel Biopsien entnommen werden. (Domper Arnal et al. 2015)

Auffälligkeiten in der Endoskopie, die auf ein Adenokarzinom hindeuten können, sind unter anderem Unregelmäßigkeiten in der Schleimhaut, Erhebungen, Ulzerationen und Knötchen und sollten mit einer Biopsie genauer untersucht werden. Auch eine Barium-Breischluck-Untersuchung kann einen Teil dieser Auffälligkeiten

entdecken, jedoch stellt die Endoskopie den Goldstandard dar. (Rubenstein et al. 2015, Meves et al. 2015)

Präoperativ sollte durch die Endoskopie die genaue Lage, Morphologie und Größe des Tumors erfasst werden, um OP-Methode und Therapie optimal zu gestalten. (Rubenstein et al. 2015) Des Weiteren werden für genaues Staging abdominale Ultraschalluntersuchungen, CT von Thorax und Abdomen und Endosonographie in Kombination mit einer Feinnadelpunktion durchgeführt. Dabei dient diese Untersuchung, um den genauen T- und N-Status zu klären und ist dahingehend mit einer Präzision von 90% beim T-Staging und bis zu 98% beim N-Staging dem CT überlegen. (Meves et al. 2015) Um mögliche Fernmetastasen zu detektieren, belegen einige Studien die Überlegenheit einer PET/CT-Untersuchung mit dem Radiopharmakon 18-FDG gegenüber der konventionellen Diagnostik, da hier vor allem ferne Lymphknoten- und Organmetastasen genauer erkannt werden können. Im Gehirn ist die FDG-Aufnahme physiologisch hoch, daher sollte für die Bestimmung von Hirnmetastasen eher ein MRT durchgeführt werden. Da bei fortgeschrittenen Tumoren auch die Trachea metastasiert sein kann, wird bei diesen Patienten häufig eine Bronchoskopie gemacht. (Rubenstein et al. 2015, Flamen 2004)

Da bei Patienten mit Barrett-Karzinom häufig ein hoher Nikotin- und Alkoholkonsum vorliegt, müssen auch der Allgemeinzustand des Patienten, eventuelle kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und die Lungenfunktion untersucht werden. (Lerut et al. 1992)

Neuere nicht-endoskopische Verfahren sind derzeit Gegenstand vieler Studien, z. B. die Bestimmung von Biomarkern (Vaughan 2014) sowie genetische Mutationen, die auf maligne Entartung hindeuten könnten. (Eluri et al. 2015)

Die Planung der individuellen Therapie ist in erster Linie abhängig vom Staging und Grading des Tumors, darüber hinaus von der Frage, ob es kurativ behandelbar ist, aber auch von eventuellen Komorbiditäten, vom Alter des Patienten sowie von der Erfahrung der behandelnden Ärzte. Im T1a-Stadium sowie beim Carcinoma in situ ist eine endoskopische Resektion des Tumors noch möglich und gilt als Standardtherapie, da sich der Tumor in diesem Stadium auf die Mucosa beschränkt und weder Submucosa noch Lymphknoten infiltriert sind. Hierbei haben sich zwei

Techniken etabliert: die „Suck and Cut“-Technik und die endoskopische Submucosa-Dissektion (ESD). Erstere hat sich in Europa durchgesetzt. Hierbei wird der Tumor mittels einer transparenten Kappe eingesaugt und mit einer Schlinge abgetragen. Bei der ESD hingegen ermöglicht eine „en-bloc“-Resektion auch die Entfernung größerer Schleimhautbereiche und weist zugleich das geringste Rezidivrisiko auf, jedoch wird es aufgrund des hohen Aufwands bisher nur in Japan und einigen asiatischen Ländern durchgeführt und hat sich in Deutschland noch nicht etabliert. (Behrens et al. 2011, Domper Arnal et al. 2015, Rubenstein et al. 2015, Ngamruengphong et al. 2013, Espinel et al. 2009)

Im Stadium 1b hingegen sind bereits Submucosa und auch häufiger die Lymphbahnen befallen und machen so eine endoskopische R0-Resektion unmöglich. Die einzige kurative Maßnahme stellt hier eine multimodale Therapie bestehend aus Ösophagektomie kombiniert mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (meist Cisplatin oder Carboplatin mit 5-Fluoruracil) dar. Durch letztere konnten sowohl eine höhere Quote von anschließenden R0-Resektionen als auch eine bessere Überlebensprognose erzielt werden als bei Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten. Neoadjuvante Radiotherapie wird ebenfalls in einigen Zentren durchgeführt, hat sich in Studien jedoch nicht als wirksam erwiesen.

Die beiden am weitesten verbreiteten Zugangswege bei der Ösophagektomie sind transthorakal nach Ivor Lewis oder transhiatal. Beide Verfahren werden häufig angewendet, haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, weisen jedoch ähnliche Mortalitätsraten auf.

Transthorakal wird mit jeweils einer abdominalen und einer thorakalen rechts posterolateralen Inzision begonnen, um dann den Magen durch die abdominale Öffnung mobilisieren zu können und den Ösophagus sowie Lymphknoten „en bloc“ durch die thorakale Inzision zu entfernen. (Behrens et al. 2011, Rubenstein et al. 2015, David et al. 2010) Diese Methode ist sehr invasiv und aggressiv und bringt daher nicht selten Komplikationen und Risiken mit sich, ist jedoch gleichzeitig der sicherste Weg, eine R0-Resektion zu erreichen und die größtmögliche Anzahl an Lymphknoten zu entfernen. (Khullar et al. 2015, Klink et al. 2012)

Erfolgt die OP transhiatal, operiert man durch einen Zugangsweg am Hals und einen weiteren am Abdomen. Der Ösophagus wird dann durch den Hiatus oesophageus im Zwerchfell entfernt. (Hulscher et al. 2002) Ein Nachteil dieses Verfahrens ist die

schlechtere Übersicht über das OP-Gebiet sowie eine weniger radikale Lymphknotenentfernung. Jedoch ist es mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden, da eine Thorakotomie verhindert wird und das Verfahren weniger invasiv ist. Unabhängig vom OP-Typ ist belegt, dass die Prognose deutlich günstiger ist, wenn die OP an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde. (Behrens et al. 2011, Rubenstein et al. 2015, Khullar et al. 2015, Klink et al. 2012, Murphy et al. 2013, Oritura et al. 2015, Lagergren et al. 2013)

Die Rekonstruktion des entfernten Ösophagus kann auf verschiedene Weise erfolgen. Die anerkannteste Option stellt der Ersatz der Speiseröhre durch einen geformten Magenschlauch dar, da dieses Organ durch seine Größe und Dehnungsfähigkeit sehr geeignet ist. Die Anastomose kann entweder thorakal (bei der transthorakalen Methode) oder zervikal (transhiatale Methode) erfolgen. Bei der zervikalen Anastomose sind als Komplikationen vor allem eine Rekurrensschädigung sowie eine Anastomoseninsuffizienz zu nennen. Letztere jedoch können, wenn auch weniger häufig, auch bei einer thorakalen Anastomose auftreten und haben dann meist fatalere Folgen.

Eine weitere Methode ist der Ersatz durch einen Teil des Kolons oder des Jejunums. Diese Methode ist jedoch dem Magenhochzug unterlegen, da hier zwei Anastomosen angelegt werden müssen. (Henriques et al. 2012, Akiyama et al. 1978, Stein et al. 2000, Gaur et al. 2014, Biere et al. 2011)

Auch bezüglich der Lymphknotenentfernung gibt es unterschiedliche Verfahren. Häufig wird eine 2-Feld-Lymphadenektomie durchgeführt, um mögliche Lymphknotenmetastasen zu entfernen. Diese umfasst die mediastinalen und die abdominalen Lymphknoten. (Behrens et al. 2011, Rubenstein et al. 2015, David et al. 2010) Eine weitere angewendete Technik ist die 3-Feld-Lymphadenektomie, bei welcher zusätzlich zu den oben genannten Gebieten auch noch bilateral die zervikalen Lymphknoten entfernt werden. Da das Adenokarzinom am unteren Ende der Speiseröhre lokalisiert ist, wird meist auf eine Entfernung der zervikalen Lymphknoten verzichtet und eine 2-Feld-Lymphadenektomie durchgeführt, da Studien gezeigt haben, dass eine 3-Feld-Lymphadenektomie mit keiner Verbesserung der Überlebensrate einhergeht. Diese wird daher eher bei Karzinomen

im mittleren und oberen Drittel der Speiseröhre angewendet. (Stein et al. 2000, Shang et al. 2016)

Mit der Entwicklung der minimalinvasiven Operationsverfahren hat auch die minimalinvasive Ösophagektomie einen immer höher werdenden Stellenwert bekommen und ist Gegenstand vieler Studien. Auch hier werden vor allem zwei verschiedene Zugangswege verwendet: Der transhiatale und der thorakoabdominale Zugang. Des Weiteren kann die OP sowohl komplett als auch teilweise minimalinvasiv durchgeführt werden. Als Vorteile sind vor allem Reduktion der pulmonalen Komplikationen, geringerer Blutverlust während der OP und ein besseres kosmetisches Ergebnis zu nennen, jedoch ist noch nicht geklärt, ob ein minimalinvasives Verfahren der herkömmlichen Ösophagektomie bezüglich Reduktion der Mortalität und Verbesserung der Langzeitprognose überlegen ist. (Lagergren et al. 2013, Wullstein et al. 2015, Luketich et al. 2015, Luketich et al. 2003)

Eine weitere zu erwähnende OP-Methode, die vor allem in Frühstadien angewendet werden kann, stellt die OP-Methode nach Merendino dar, die ursprünglich als Anti-Reflux-Therapie entwickelt wurde. Hier werden durch einen transabdominalen Zugang ein Teil der Speiseröhre, der ösophagogastrale Übergang sowie regionäre Lymphknoten entfernt und der Ösophagussphinkter durch ein Jejunumsegment ersetzt. Durch diese weniger radikale Maßnahme werden weniger Komplikationen, gute funktionelle Ergebnisse und eine Verminderung der Mortalität beobachtet, jedoch stößt die Therapie bei weiter fortgeschrittenen Karzinomen an ihre Grenzen und ist daher nur bei Patienten mit Short-Barrett-Ösophagus und T1-Karzinomen sinnvoll. (Stein et al. 2000, Gaur et al. 2014)

Die Ösophagektomie ist verbunden mit einer hohen Morbidität mit bis zu 60% und einer Mortalität, die in verschiedenen Studien von 3-26% beschrieben wird. Die häufigste Komplikation stellt die Fistelbildung (in bis zu 50% der Fälle) dar, welche oft verbunden ist mit Dysphagie und Resorptionsstörungen der Nahrung gefolgt von Unterernährung und Gewichtsverlust, Einschränkung der Lebensqualität, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und mit einer höheren Gefahr, eine Stenose zu entwickeln. Diese Fisteln führen in ca. 2% der Fälle zum Tod. Weitere

postoperative Komplikationen sind vor allem Wundheilungsstörungen, pulmonale Probleme (Lungenentzündungen, Kurzatmigkeit) und Infektionen. (Ngamruengphong et al. 2013, Khullar et al. 2015, Klink et al. 2012, Lagergren et al. 2013, Henriques et al. 2012)

Patienten mit soweit fortgeschrittenem Karzinom, welches nicht mehr kurativ behandelbar ist, oder Patienten, die sich aufgrund ihrer Komorbiditäten keiner OP unterziehen können, werden mit einer palliativen Therapie versorgt. Um die Lebensqualität so gut wie möglich zu erhalten, wird die Dysphagie mit endoskopischen Bougierungen versorgt; auch ein Stent kann implantiert werden. Durch die Aggressivität des Tumors und die meist nur kurzfristige Wirkung solcher Maßnahmen kann jedoch nur in wenigen Fällen die Lebensqualität langfristig verbessert werden. Darüber hinaus werden die Patienten, sofern es ihr Allgemeinzustand erlaubt, mit einer Chemo- und Radiotherapie sowie einer Brachytherapie behandelt. (Behrens et al. 2011, Rubenstein et al. 2015, Lagergren et al. 2013, Behrens et al. 2015)

1.3 Prognosefaktoren

Parameter für die Prognose des Adenokarzinoms der Speiseröhre sind zahlreich und derzeit aufgrund der bisher schlechten Erforschung Gegenstand vieler Studien. Als Faktoren, die mit einer schlechteren Überlebensrate einhergehen, gelten neben einem hohen Staging und dem Fernmetastasenstatus vor allem ein starker Gewichtsverlust, ein schlechter Allgemeinzustand bei Diagnosestellung und die Expression von EGF-Rezeptoren. Die Signifikanz weiterer molekularer Gegebenheiten wird derzeit intensiv erforscht. Diesbezüglich berichten einige Studien z. B. von der HER2-Überexpression als negativen Faktor, welcher mit dem Chemotherapeutikum Trastuzumab behandelt werden könnte. Jedoch gibt es noch keine hinreichenden Belege dafür. Keine signifikante Rolle bei der Prognose des Adenokarzinoms scheinen hingegen das Alter und Geschlecht der Patienten sowie die Histologie des Tumors zu spielen. Positiv auf das Überleben wirkt sich außerdem eine neoadjuvante Chemotherapie aus. (Lagergren et al. 2013, Tustumi et al. 2016, Haefner et al. 2015)

Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist der Lymphknotenstatus, genauer die Zahl der in der Operation entfernten Lymphknoten und die Zahl der positiven

Lymphknoten. Das „Lymph Node Ratio“, also das Verhältnis von positiven und der Anzahl aller entfernten Lymphknoten stellt laut einiger Studien sogar einen besseren Prognosefaktor dar als der pN-Status nach UICC, da im Falle einer nur kleinen Lymphadenektomie der pN-Status nicht korrekt bestimmt werden kann. Auch die Lage der positiven Lymphknoten ist ein wichtiger Hinweis dahingehend: Es wird berichtet, dass z. B. Metastasen entlang des Truncus Coeliacus einen negativen Einfluss auf das Überleben haben. Diese Information ist darüber hinaus wichtig für die Wahl der dementsprechenden OP-Methode. Genaue Studien, die das Lymphknotenmetastasierungsmuster exakter untersuchen, gibt es jedoch wenig. (Tustumi et al. 2016, Zhang et al. 2014, Anderegg et al. 2016, Zhang et al. 2016)

2. Fragestellung und Ziel der Dissertation

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem Lymphknotenmetastasierungsmuster des Adenokarzinoms der Speiseröhre und dessen Auswirkung auf die Prognose der resezierten Patienten.

Primäre Zielgrößen dieser retrospektiven Studie waren zunächst das Auftreten, die Anzahl und die genaue Lokalisation positiver Lymphknotenmetastasen sowie das Vorhandensein von Lymphangiosis Carcinomatosa. Darüber hinaus wurde die postoperative Überlebenszeit der operierten Patienten untersucht.

3. Vorgehen bei der Datenerhebung und –Auswertung

3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Statistisch ausgewertet wurden Daten von insgesamt 606 Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts. Bei sämtlichen Patienten wurde die Diagnose Adenokarzinom der Speiseröhre (AEG I) gestellt und sie alle wurden konsekutiv in kurativer Intention am Klinikum Rechts der Isar München im Zeitraum von 1983 bis 2016 operiert. Außerdem wurde bei allen Patienten das resezierte Präparat histopathologisch untersucht. Sowohl Daten von R0-resezierten, also auch R1- und R2-resezierten Patienten gingen in die Studie ein. Zusätzlich zur kurativen Ösophagektomie wurde bei einigen Patienten eine neoadjuvante Vorbehandlung durchgeführt.

3.2 Dokumentation und Informationserhebung

Die für diese Arbeit relevanten Informationen wurden durch Auswertung von Patientendaten in verschiedenen Quellen erhoben. Ein Großteil der Daten entstammt der krankenhausinternen digitalen Patientenakte, SAP basiert, und der schriftlichen Patientenakte am Klinikum rechts der Isar.

Zu Beginn des Projekts wurde ein positives Ethikvotum bei der Ethikkommission der Technischen Universität München eingeholt.

Ferner wurden vor allem zur Bestimmung des Lymphknotenstatus die histopathologischen Berichte der resezierten Patienten sorgfältig aufgearbeitet und neben dem Status auch die Lokalisation der Metastasen untersucht.

Postoperativ sind Patienten angewiesen, in regelmäßigen Abständen im Klinikum Rechts der Isar oder anderen Einrichtungen zur Tumornachsorge zu erscheinen. Die Ergebnisse dieser Follow-up Untersuchungen wurden ebenfalls durchgearbeitet.

Patienten, dessen Follow-up nicht am Klinikum Rechts der Isar durchgeführt wurde und somit unzureichende Daten vorhanden waren, wurden telefonisch kontaktiert und bezüglich des Krankheitsverlaufs befragt. Im Falle eines verstorbenen Patienten wurden Informationen häufig durch Angehörige übermittelt.

Abschließend wurden die Daten von Informationen des Tumorregisters München vervollständigt, denn einige Patienten waren weder telefonisch erreichbar noch waren die Follow-up Daten im Krankenhaussystem SAP zureichend dokumentiert.

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten sämtlicher Patienten wurden in einer Tabellenkalkulation aufgelistet und somit die Informationen über Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, TNM- und UICC-Klassifikation, Tumorgrading, Operationstechnik, ggf. neoadjuvanter Therapie und Regression, Anzahl der entfernten und der positiven Lymphknoten sowie die Lokalisation letzterer bestimmt.

Ferner wurde die postoperative Überlebenszeit der Patienten errechnet. Diese entspricht bei noch lebenden Patienten dem Zeitraum vom Tag der Operation bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung bzw. dem telefonischen Patientenkontakt. Bei bereits verstorbenen Patienten entspricht sie der Zeit postoperativ bis zum Todestag. Auch Patienten, dessen Follow-up weder durch Informationsgewinnung im SAP noch telefonisch oder durch das Tumorregister München nicht vervollständigt werden konnte, wurden in die Analysen miteingeschlossen.

In der anschließenden Analyse und Auswertung der Patientendaten wurden verschiedene Größen ermittelt, um das Patientengut zu beschreiben. Diese umfassen prozentuale Verteilungen der verschiedenen Größen sowie Mittelwerte, Mediane, Minimal- und Maximalwerte sowie absolute und relative Häufigkeiten. Darüber hinaus wurden zur Analyse und zum Vergleich der Daten bezüglich des postoperativen Überlebens Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Verglichen wurden die Daten mit dem Chi-Quadrat-Test und dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson (Signifikanzniveau 0,05). Sämtliche Analysen wurden mit der Computersoftware SPSS 24.0 (Firma: IBM, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientengutes

In diese Arbeit gehen Daten von insgesamt 606 Patienten ein. Sämtliche Patienten wurden am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum von 1983 bis 2016 wegen eines Adenokarzinoms der Speiseröhre in kurativer Intention operiert und behandelt. Die Population besteht zu 90,6% aus männlichen Patienten (n=549) und zu 9,4% aus weiblichen Patienten (n=57).

Bei Diagnosestellung waren die Patienten im Median 62 Jahre alt (MW: 61,23 Jahre, Range: 19-89 Jahre). Bei den Frauen waren es 61 Jahre und bei den Männern 63 Jahre. Bemerkenswert ist, dass die Diagnosestellung im Laufe der Jahre im Durchschnitt später erfolgt: Bei den Patienten, die vor 2000 mit dem Adenokarzinom der Speiseröhre diagnostiziert wurden (n=103), lag der Median bei 60 Jahre, bei der Gruppe ab dem Jahr 2000 bis 2016 (n=503) schon bei 62 Jahren. Die Patienten, die nach 2000 behandelt wurden, waren also signifikant älter als diejenigen vor 2000 ($p < 0,05$).

Sämtliche Patienten dieser Population wurden primär kurativ ösophagektomiert, dabei konnte bei 92,2% (n=558) ein R0-Status und bei 2,3% der Patienten (n=14) ein Rx-Status erreicht werden. Eine unvollständige Tumorentfernung fand bei insgesamt 33 Patienten statt (R1: 5,3%; n=32 und R2: 0,2%; n=1). Ein Vergleich der Resektionsraten vor und nach 2000 zeigte keine signifikante Verbesserung der R0-Rate im Laufe der Zeit ($p > 0,05$).

| Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie n (%) | | Neoadjuvante Chemotherapie | |
|--|------------------|----------------------------|------------|
| | | Ja | Nein |
| Gesamtpopulation | | 311 (51,3) | 295 (48,7) |
| Zeitpunkt der Operation | 1983-1999 | 26 (25,2) | 77 (74,8) |
| | 2000-2016 | 285 (56,7) | 218 (43,3) |
| T-Stadium | 0 | 44 (71,0) | 18 (29,0) |
| | 1 | 57 (24,2) | 179 (75,8) |
| | 2 | 83 (61,0) | 53 (39,0) |
| | 3 | 122 (73,5) | 44 (26,5) |
| | 4 | 2 (66,7) | 1 (33,3) |
| | x | 0 (0) | 3 (100) |
| N-Stadium | 0 | 172 (44,0) | 219 (56,0) |
| | 1 | 100 (59,5) | 68 (40,5) |
| | 2 | 21 (80,8) | 5 (19,2) |
| | 3 | 18 (84,5) | 3 (14,3) |
| M-Stadium | 0 | 294 (50,3) | 291 (49,7) |
| | 1 | 15 (78,9) | 4 (21,1) |
| | 2 | 2 (100) | 0 (0) |

Tabelle 3: Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie

Ein Teil der Patienten unterzog sich einer neoadjuvanten Chemotherapie. Wie Tabelle 3 zeigt, lag der Anteil dieser Patienten bei insgesamt 51,3%. Bemerkenswert ist, dass in der Gruppe der Patienten vor 2000 der überwiegende Teil (74,8%) keine neoadjuvante Therapie erhielt, wohingegen die Patienten nach 2000 signifikant häufiger (56,7%) eine solche Therapie bekamen ($p < 0,001$). Außerdem ist erkennbar, dass Patienten mit einem höherem T-, N- und M-Status sich häufiger einer multimodalen Therapie unterzogen.

Die Beurteilung der Effekte der neoadjuvanten Therapie erfolgt mittels der Regressionsgraduierung. In 33,8% der Fälle konnte ein Regressionsgrad 1 erzielt werden, dabei 10,5% ($n=29$) eine komplette Regression vom Grad 1a (0% Residualtumor) und 23,3% ($n=64$) eine subtotale Regression vom Grad 1b (<10% Residualtumor). Ein Regressionsgrad 2 (10-50% Residualtumor) wurde bei 24,7% ($n=68$) der Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie erzielt. Bei 41,5% der Fälle ($n=114$) sprach die Chemotherapie nur schlecht an, sodass man einen Regressionsgrad 3 mit über 50% Residualtumor beobachten konnte.

| Resektionsstatus n (%) | Regression | | | | Keine CTx |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 1A | 1B | 2 | 3 | |
| R0 | 29 (100) | 61 (95,3) | 62 (91,2) | 93 (81,6) | 142 (92,8) |
| R1 | 0 (0) | 0 (0) | 5 (7,4) | 16 (14,0) | 7 (4,6) |
| R2 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,9) | 0 (0) |
| Rx | 0 (0) | 3 (4,7) | 1 (1,5) | 4 (3,5) | 4 (2,6) |

Tabelle 4: Regressionsgrad und Resektionsstatus

Wie Tabelle 4 zeigt, konnte in der anschließenden OP bei allen Patienten mit Regressionsgrad 1 eine R0- oder Rx-Resektion erzielt werden. In der Patientengruppe mit Regressionsgrad 2 konnte in 7,4% schon keine R0-/Rx-Resektion erzielt werden, in der Gruppe mit Regressionsgrad 3 waren es sogar 14,0%, bei denen postoperativ eine R1- oder R2-Situation vorlag. Die Gruppe ohne neoadjuvante Chemotherapie zeigt eine R0-Resektionsrate von 92,8%. Die Regression stellt somit einen signifikanten Faktor zur Verbesserung der Resektionsrate dar ($p < 0,05$).

Beim Vergleich der Gruppen mit und ohne neoadjuvante Chemotherapie war der Anteil an R0-Resektionen in der Gruppe mit multimodaler Therapie etwas höher als in der Vergleichsgruppe mit alleiniger Operation (94,6% gegen 89,7%). Allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,146$). Als weitere günstige Faktoren bezüglich einer R0-Resektion erwiesen sich eine niedrige Infiltrationstiefe des Tumors ($p < 0,001$), die Abwesenheit von Fernmetastasierung ($p < 0,001$), der Lymphknotenstatus ($p < 0,001$) und ein günstiges histologisches Grading ($p < 0,05$). Die Wahl des OP-Typs ergab in der Analyse keine signifikante Verbesserung der R0-Resektionsrate ($p = 0,54$).

Bezüglich der Operationstechnik wird zwischen verschiedenen OP-Typen und darüber hinaus zwischen unterschiedlichen Anastomosen und Rekonstruktionen unterschieden. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten erfolgte die OP transthorakal (67,82%). Die restlichen Patienten erhielten eine Merendino-OP (12,54%), eine transmediastinale OP ohne (9,08%) bzw. mit Endoskopie (7,26%) und nur ein kleiner Teil unterzog sich einer transhiatalen OP (2,81%) oder einer OP mit anderer Technik (3,31%).

Die Anastomose wurde zum überwiegenden Teil (75,54%) thorakal hergestellt, bei 24,46% erfolgte sie zervikal.

Die Rekonstruktion der Speiseröhre wurde bei 79,4% der Patienten durch einen hinteren Magenhochzug gestaltet, 15,45% der Rekonstruktionen erfolgten durch ein Jejunumsegment.

| TNM/G-Klassifikation | | |
|-----------------------------|--------------|------------|
| | n (%) | |
| T | 0 | 62 (10,2) |
| | 1 | 236 (38,9) |
| | 2 | 136 (22,4) |
| | 3 | 166 (27,4) |
| | 4 | 3 (0,5) |
| | x | 3 (0,5) |
| N | 0 | 394 (65,0) |
| | 1 | 165 (27,2) |
| | 2 | 26 (4,3) |
| | 3 | 21 (3,5) |
| M | 0 | 585 (96,5) |
| | 1 | 19 (3,1) |
| | 2 | 2 (0,3) |
| G | 1 | 49 (8,1) |
| | 2 | 233 (38,4) |
| | 3 | 284 (46,9) |
| | x | 40 (6,6) |

Tabelle 5: T-, N-, M- und G-Status

| UICC-Klassifikation | |
|----------------------------|--------------|
| | n (%) |
| 0 | 18 (3,8) |
| IA | 191 (40,3) |
| IB | 48 (10,1) |
| IIA | 54 (11,4) |
| IIB | 33 (7,0) |
| IIIA | 63 (13,3) |
| IIIB | 25 (5,3) |
| IIIC | 32 (6,8) |
| IV | 10 (2,1) |

Tabelle 6: UICC-Klassifikation

In Tabelle 5 sind die Verteilungen der verschiedenen Tumorstadien in der Patientenpopulation zu sehen. Tabelle 6 zeigt die unterschiedlichen Stadien der UICC-Klassifikation. Erkennbar ist, dass der überwiegende Teil der resezierten Patienten nodal negativ war (65,0%). Positive Lymphknoten waren bei 35,0% der Fälle nachweisbar.

| T-Stadium n (%) | Lymphknotenstatus | |
|--------------------|-------------------|------------|
| | negativ | positiv |
| 0 | 55 (88,7) | 7 (11,3) |
| 1 | 203 (86,0) | 33 (14,0) |
| 2 | 75 (55,1) | 61 (44,9) |
| 3 | 56 (33,7) | 110 (66,3) |
| 4 | 0 (0) | 3 (100) |
| x | 2 (66,7) | 1 (33,3) |

Tabelle 7: Nodalstatus bei verschiedenen T-Stadien

Wie Tabelle 7 deutlich wird, steigt mit höherem T-Status die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Nodalstatus signifikant ($p < 0,001$): Während im T0- und T1-Stadium noch der überwiegende Teil (88,7% bzw. 86,0%) nodal negativ ist, so sinkt der Anteil an Patienten mit N0 im T2-Stadium schon auf 55,1%, im T3-Stadium sogar auf 33,7%. Im T4-Stadium zeigten alle Patienten unserer Population einen positiven Nodalstatus ($n=3$).

4.2 Überlebenszeit

Von allen Patienten der Gesamtpopulation waren bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung 29,2% ($n=177$) der Patienten sicher verstorben. Betrachtet man nur die Gruppe der männlichen Patienten, so ist erkennbar, dass von ihnen 30,1% ($n=165$) sicher verstorben waren. Bei den weiblichen Fällen waren es 21,1% ($n=12$) ($p > 0,05$). In der Gruppe der nicht R0/Rx-resezierten Patienten waren 63,6% ($n=21$) bereits verstorben ($p < 0,0001$).

Unter allen Patienten mit bekanntem Todeszeitpunkt lag das mediane Überleben bei 27,6 Monaten (Range: 0-357 Monate). Separiert man die Population nach Geschlecht, ist erkennbar, dass die männlichen Patienten im Median 29,0 Monate überlebten. Bei den weiblichen Patienten betrug diese Zahl 24,5 Monate. Bei einer Separation nach Nodalstatus zeichneten sich die N0-Patienten dieser Gruppe durch ein medianes Überleben von 40,1 Monaten aus, die nodal positiven Fälle lebten im Median 19,4 Monate ($p < 0,05$).

Das Überleben in der gesamten Patientenpopulation, definiert als Zeitspanne zwischen Operation und letztem Follow-up Datum bzw. bei verstorbenen Patienten dem Todestag, betrug im Median 46,9 Monate (Range 0-357 Monate).

| | | Median |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|
| Gesamtpopulation | | 46,9 |
| Geschlecht | weiblich | 47,2 |
| | männlich | 35,9 |
| Resektionsstatus | R0 | 55,4 |
| | R1 | 15,6 |
| | R2 | 5,6 |
| | Rx | 13,0 |
| Regression | 1A | 39,4 |
| | 1B | 30,7 |
| | 2 | 31,2 |
| | 3 | 22,4 |
| Neoadjuvante Chemotherapie | Ja | 33,6 |
| | Nein | 63,5 |
| T | 0 | 62,1 |
| | 1 | 62,3 |
| | 2 | 47,0 |
| | 3 | 23,1 |
| | 4 | 11,0 |
| N | 0 | 61,0 |
| | 1 | 32,1 |
| | 2 | 19,0 |
| | 3 | 11,5 |
| M | 0 | 48,1 |
| | 1 | 12,1 |

Tabelle 8: Medianes Überleben einzelner Gruppen der Patientenpopulation

In Tabelle 8 sind die medianen Überlebenszeiten in Monaten abhängig von Geschlecht, Resektionsstatus, Regression und T-, N- sowie M-Status angegeben. Signifikante Faktoren, die die Prognose beeinflussen, sind die Klassifikation (T-, N-, M-Status sowie Grading), die Regression und die Resektionsrate ($p < 0,01$). Nicht signifikant ist das Geschlecht ($p > 0,05$).

Auffällig ist, dass das mediane Überleben bei der Patientengruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie deutlich niedriger war als bei der Vergleichsgruppe, die nur eine alleinige Operation als Therapie erhielt. Auch das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben lag bei der multimodalen Therapie signifikant niedriger ($p < 0,0001$). Hier überlebten nach 5 bzw. 10 Jahren noch 59,7% bzw. 14,9%, wohingegen es bei der Gruppe ohne neoadjuvante Chemotherapie 68,6% bzw. 36,8% waren.

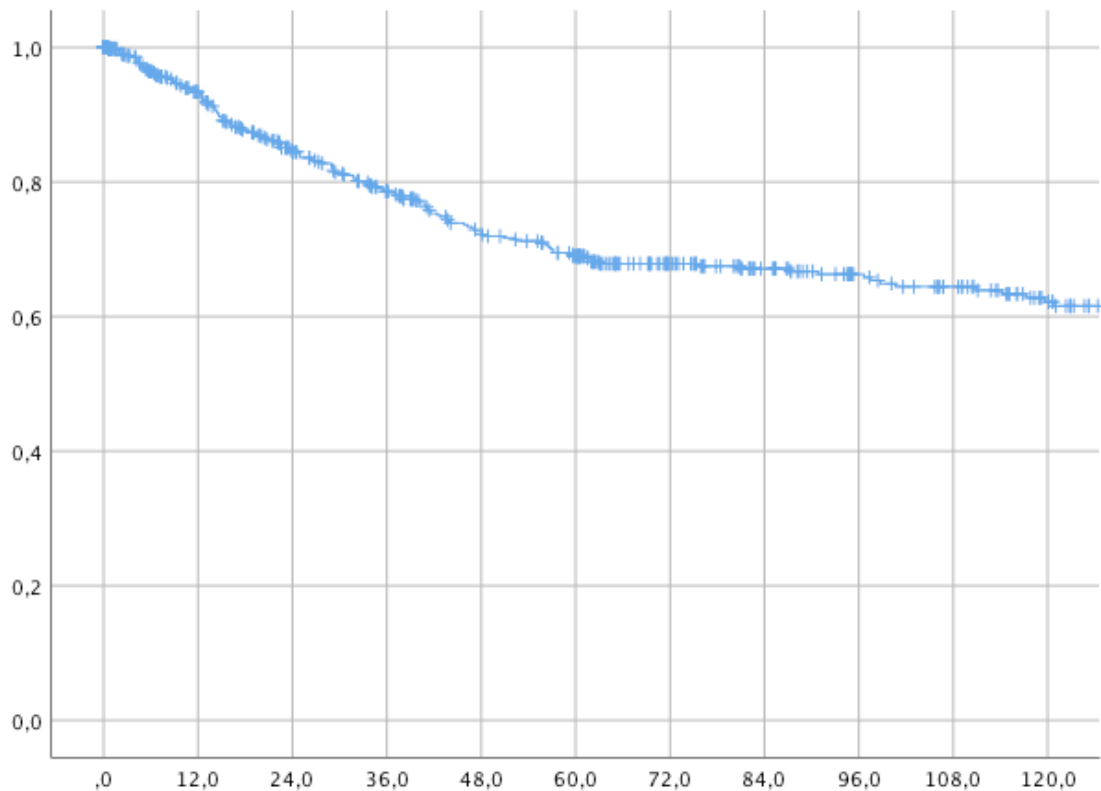


Abbildung 1: 10-Jahres Überlebenskurve der Gesamtpopulation (n=606)

Abbildung 1 zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das gesamte Patientengut in den ersten 10 Jahren nach der Operation. Hier betrug das 1-Jahres-Überleben 93,4%. Nach 5 Jahren lebten noch 69,0% und nach 10 Jahren 62,2% der Patienten.

4.3 Analyse des Lymphknotenmetastasenmusters

4.3.1 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen und Lymph Node Ratio

Unter den insgesamt 606 Patienten der Gesamtpopulation zeigten sich bei 35,5% (n=215) Lymphknotenmetastasen im Resektat (siehe Abbildung 2).

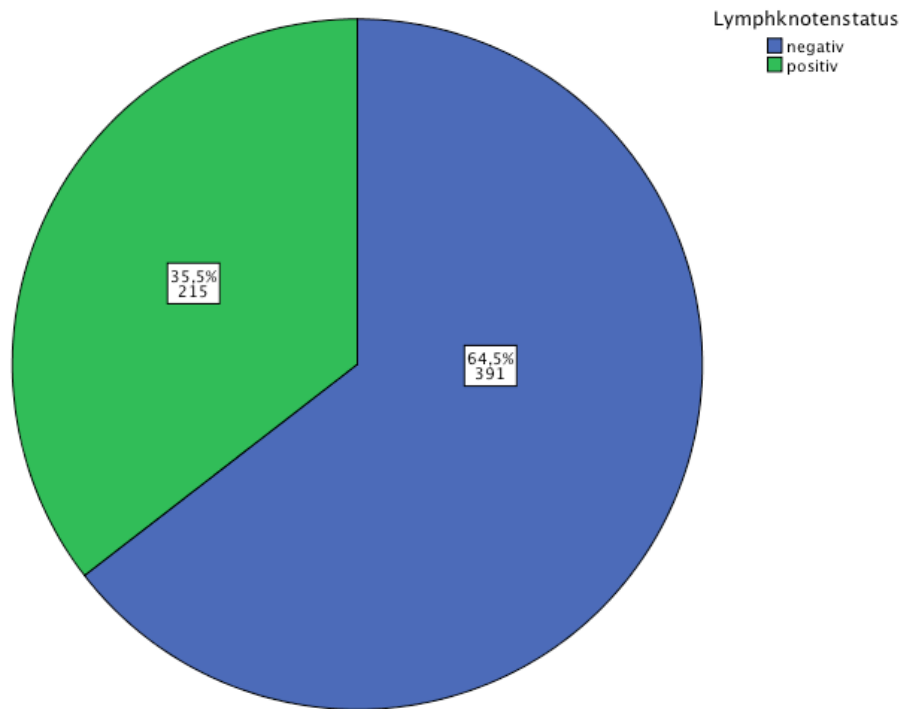


Abbildung 2: Lymphknotenstatus

Der Anteil an Fällen mit positivem Nodalstatus war bei männlichen und weiblichen Patienten ähnlich hoch (35,1% bei den Frauen und 35,5% bei den Männern). Betrachtet man die Population getrennt nach OP vor und nach 2000, so ist erkennbar, dass in der Gruppe vor 2000 nur bei 27,2% (n=28) positive Lymphknoten vorzufinden waren, in der Gruppe, die nach 2000 operiert wurde, waren es 37,2% (n=187) ($p > 0,05$). Das mediane Alter betrug in Gruppe der nodal negativen sowie der nodal positiven Patienten 62 Jahre.

| Lymphknotenstatus n (%) | | Lymphknotenstatus | |
|---------------------------------|------|-------------------|------------|
| | | positiv | negativ |
| T-Stadium | 0 | 7 (11,3) | 55 (88,7) |
| | 1 | 33 (14,0) | 203 (86,0) |
| | 2 | 61 (44,9) | 75 (55,1) |
| | 3 | 110 (66,3) | 56 (33,7) |
| | 4 | 3 (100) | 0 (0) |
| | x | 1 (33,3) | 2 (66,7) |
| M-Stadium | 0 | 200 (34,2) | 385 (65,8) |
| | 1 | 14 (73,7) | 5 (26,3) |
| | x | 1 (50,0) | 1 (50,0) |
| Grading | 1 | 3 (6,1) | 46 (93,9) |
| | 2 | 66 (28,3) | 167 (71,7) |
| | 3 | 138 (48,6) | 146 (51,4) |
| | x | 8 (20,0) | 32 (80,0) |
| UICC- Klassifikation | 0 | 0 (0) | 18 (100) |
| | IA | 0 (0) | 191 (100) |
| | IB | 0 (0) | 48 (100) |
| | IIA | 0 (0) | 54 (100) |
| | IIB | 33 (100) | 0 (0) |
| | IIIA | 63 (100) | 0 (0) |
| | IIIB | 25 (100) | 0 (0) |
| | IIIC | 32 (100) | 0 (0) |
| | IV | 7 (70) | 3 (30) |

Tabelle 9: Häufigkeit der Lymphknotenstatus

Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Lymphknotenstatus bei den verschiedenen T- und M-Stadien sowie der Gratings und den Stadien der UICC-Klassifikation. Erkennbar ist, dass mit steigendem T- und M-Stadium und schlechterem Grading auch der Anteil der Patienten mit positivem Nodalstatus signifikant steigt (T: $p < 0,0001$; M: $p = 0,001$; Grading: $p < 0,0001$). Ebenso verhält es sich mit den UICC-Stadien. Vor allem die Stadien IIB, IIIA, IIIB und IIIC imponieren durch einen Anteil von 100% nodal positiver Patienten.

Bei den Patienten wurden in den Operationen im Median 22 Lymphknoten entfernt (MW: 24, Range: 1-68 Lymphknoten). Betrachtet man die Gruppe mit positivem N-

Status, so ist erkennbar, dass bei ihnen im Median 3 der entfernten Lymphknoten metastasiert waren (MW: 5, Range: 1-34 Lymphknoten).

Das Lymph Node Ratio (LNR) ist definiert als Quotient aus positiven Lymphknoten und insgesamt entfernten Lymphknoten und dient als wichtiger Prognosefaktor. Der Mittelwert dieses LNR betrug unter allen Patienten mit positivem N-Status 0,18 (Median 0,12; Range: 0,02-1,00).

Das LNR ist durch verschiedene Faktoren beeinflussbar, unter anderem signifikant durch die OP-Technik ($p=0,001$). Bei einem Vergleich des LNR bei verschiedenen OP-Methoden fällt auf, dass unter allen nodal positiven Patienten bei einer transthorakalen OP im Mittelwert ein LNR von 0,18 erzielt wurde, bei den Patienten mit transmediastinalem Zugang ein Mittelwert von 0,26 und dem transhiatalem Zugang ein Mittelwert von 0,21. Die niedrigsten LNR-Werte konnten bei transmediastinalen OPs mit Endoskopie (MW: 0,12) und bei Merendino-OPs (MW: 0,11) erzielt werden.

Vergleicht man die LNR-Werte bei Patienten mit und ohne neoadjuvante Therapie, so wird deutlich, dass Patienten mit solch einer Therapie ein höheres LNR (MW: 0,20) aufwiesen als die Patienten ohne neoadjuvante Therapie (MW: 0,16). Dieser Unterschied ist signifikant ($p<0,0001$).

4.3.2 Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Die Analyse der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen erfolgte mittels der histopathologischen Berichte. Die Lymphknoten befanden sich paraösophageal, parakardial rechts bzw. links, mediastinal, an der Bifurkation, an der kleinen bzw. großen Kurvatur, am Truncus Coeliacus, am Ligamentum Hepatoduodenale oder parapankreatisch.

Von den 214 Patienten mit mindestens einer nachweisbaren Lymphknotenmetastase wiesen 69 genau eine Metastase auf (32,2%), bei den restlichen Fällen fanden sich zwischen zwei und 34 Lymphknotenmetastasen. Über zehn positive Lymphknoten lagen bei insgesamt 26 Patienten (12,1%) vor, davon 5 Patienten mit über 20 und 2 Patienten mit über 30 Lymphknotenmetastasen.

Insgesamt fanden sich 383 positive Lymphknoten an verschiedenen Lokalisationen. Die genaue prozentuale Verteilung ist in Abbildung 3 zu sehen.

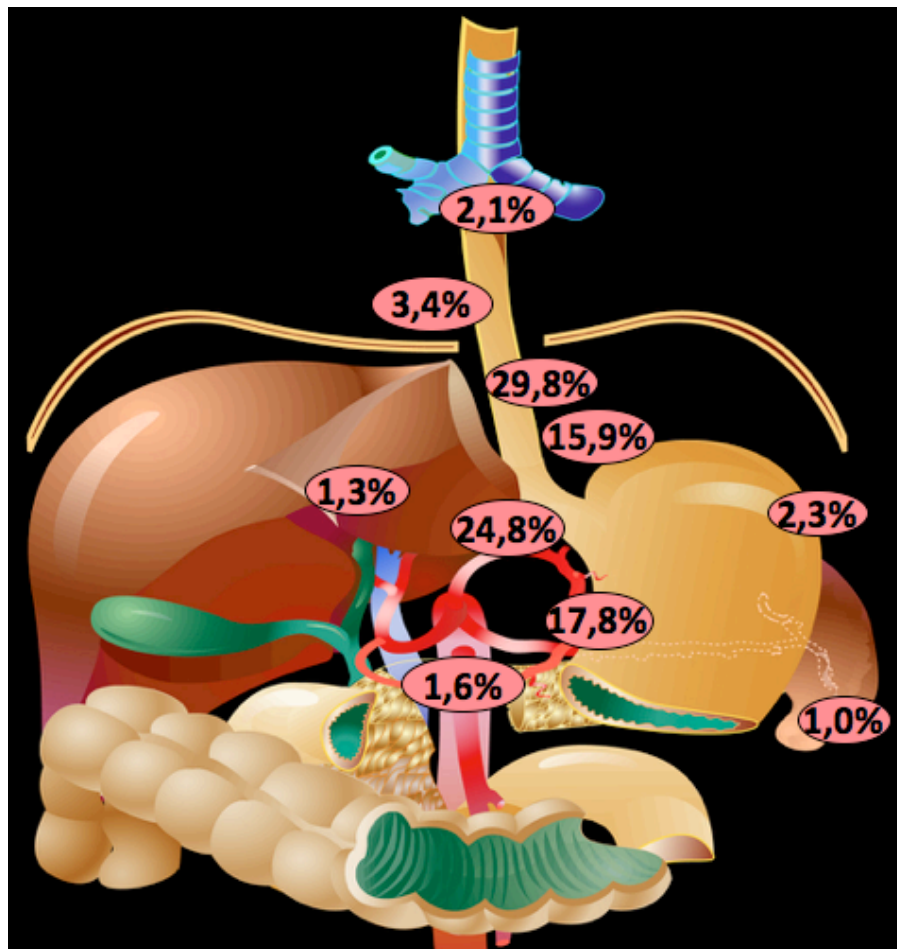


Abbildung 3: topographische Verteilung der Lymphknotenmetastasen

Erkennbar ist, dass sich der Großteil der Metastasen in der Nähe des Primärtumors befand, also paraösophageal (29,8%), parakardial rechts (24,8%) bzw. links (15,9%) oder entlang der kleinen Kurvatur (17,8%). Nur ein kleiner Teil der Lymphknotenmetastasen fand sich an weiter entfernten Lymphknotenstationen wie am Truncus Coeliacus (1,6%), an der Trachealbifurkation (2,1%), an der großen Kurvatur (2,3%), am Ligamentum Hepatoduodenale (1,3%) oder parapancrean (1,0%). Im Mediastinum lagen sich 3,4% der Lymphknotenmetastasen.

Um genauer zu verfolgen, wie der Weg der Lymphknotenmetastasierung von statten geht, werden die verschiedenen Stationen in tumornah und tumorfern eingeteilt. Als tumornah gelten hier die paraösophagealen, parakardialen und mediastinalen Lymphknoten sowie die an der kleinen Kurvatur. Tumorfern sind die Lymphknoten

an der großen Kurvatur, am Truncus Coeliacus, am Ligamentum Hepatoduodenale, an der Trachealbifurkation sowie die Gruppe der parapankreaten Lymphknoten.

Von insgesamt 203 Patienten, bei denen in den pathologischen Berichten die genaue Lymphknotenlokalisation beschrieben war, waren bei 87,3% (n=179) nur tumornahe Lymphknoten befallen. Bei 11,2% (n=23) infiltrierte der Tumor tumornahe sowie tumorferne Lymphknoten. Bei nur 3 Patienten (1,5%) wurden allein in tumorfernen Abschnitten Lymphknotenmetastasen gefunden, ohne dass tumornahe Lymphknoten befallen waren. Diese befanden sich an der Bifurkation, an der großen Kurvatur und am Truncus Coeliacus.

Daraus kann man ableiten, dass der Weg der Metastasen zunächst zu den tumornahen Lymphknoten führt, bevor er tumorferne Lymphknoten infiltrierte. Sehr selten finden sich positive tumorferne Lymphknoten, ohne dass die nahen Abschnitte befallen sind.

4.3.3 Abhängigkeit des Lymphknotenmetastasierungsmusters vom Staging und Grading

Der Tumor jedes Patienten wurde entsprechend der TNM-Klassifikation nach Infiltrationstiefe (T), Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) eingestuft. Darüber hinaus beurteilt das Grading (G) den Tumor nach histologischem Differenzierungsgrad. Es soll überprüft werden, ob eine Korrelation zwischen Staging sowie Grading und der Lymphknotenmetastasierung besteht.

| Verteilung Stadien n (%) | | N- | N-Stadium | | | |
|--------------------------------|---|------------|-----------|----------|----------|---|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| T-Stadium | 0 | 55 (88,7) | 7 (11,3) | 0 (0) | 0 (0) | |
| | 1 | 203 (86,0) | 29 (12,3) | 3 (1,3) | 1 (0,4) | |
| | 2 | 75 (55,1) | 46 (33,8) | 10 (7,4) | 5 (3,7) | |
| | 3 | 56 (33,7) | 84 (50,6) | 11 (6,6) | 15 (9,0) | |
| | 4 | 0 (0) | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 0 (0) | |
| | x | 2 (66,7) | 0 (0) | 1 (33,3) | 0 (0) | |

Tabelle 10: Verteilung der N-Stadien bei verschiedenen T-Stadien

Tabelle 10 zeigt, dass die Anzahl der Lymphknotenmetastasen mit steigendem T-Stadium ebenfalls signifikant steigt ($p < 0,0001$). Betrachtet man die Patientengruppe

im T0-Stadium, waren 88,7% nodal negativ, die restlichen 11,3 Prozent befanden sich im N1-Stadium, wiesen also 1-2 positive Lymphknoten auf.

Im T1-Stadium ist die Verteilung ähnlich: 86,0% nodal negative Patienten, 12,3% im N1-Stadium und 1,3%, also 3 Patienten, die schon 3-6 Lymphknotenmetastasen aufwiesen und somit zum N2-Stadium gezählt wurden. Darüber hinaus fand sich ein Patient (0,4%) im N3-Stadium, also mehr als 6 positiven Lymphknoten.

Bei Patienten mit T2-Stadium ist bereits eine etwas andere Gewichtung der N-Stadien erkennbar. Hier war zwar die Mehrheit ebenfalls noch nodal negativ (55,1%), jedoch schon 33,8% im N1-Stadium, 7,4% im N2-Stadium und schon 3,7% im N3-Stadium. Eine Minderheit der nodal negativen Patienten sieht man erstmals in der Gruppe der T3-Patienten: 33,7% der Patienten in dieser Gruppe hatten keine Lymphknotenmetastasen, dafür 50,6% im N1-Stadium, 6,6% im N2-Stadium und 9,0% im N3-Stadium. Der Anteil an N3-Patienten war in keiner anderen Gruppe so hoch wie hier.

Die bedingt durch die häufige Inoperabilität sehr kleine Gruppe der T4-Patienten zeichnete sich aus durch 0% N0-, 66,7% N1- und 33,3% N2-Patienten.

Um genauer zu analysieren, wie die lymphatische Metastasierung beim Barrett-Karzinom von statten geht, wurden alle nodal positiven Patienten nach ihrem T-Stadium aufgeteilt und die Lokalisationen der Lymphknotenmetastasen in Bezug auf die einzelnen T-Stadien analysiert. Das Ergebnis zeigt Tabelle 11. Es wird deutlich, dass mit steigendem T-Stadium auch die Zahl an tumorfernen Lymphknotenmetastasen steigt.

| Lokalisation | T-Stadium | | | | |
|----------------------|-----------|----|----|----|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| paraösophageal | 4 | 13 | 32 | 56 | 2 |
| parakardial rechts | 3 | 14 | 27 | 51 | 0 |
| parakardial links | 1 | 6 | 20 | 33 | 1 |
| mediastinal | 0 | 2 | 9 | 2 | 0 |
| Bifurkation | 0 | 1 | 2 | 4 | 1 |
| kleine Krümmung | 2 | 11 | 19 | 35 | 1 |
| große Krümmung | 0 | 0 | 4 | 5 | 0 |
| Tr. Coeliacus | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| Lig. hepatoduodenale | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 |
| parapankreatisch | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 |

Tabelle 11: Lymphknotenmetastasenverteilung bei verschiedenen T-Stadien

Bei allen Patienten mit T0-Stadium und positiven Lymphknoten (7 nodal positive Patienten) fanden sich sämtliche Metastasen paraösophageal, parakardial und entlang der kleinen Krümmung. Im T1-Stadium (31 nodal positive Patienten) waren neben oben genannten Stationen zusätzlich das Mediastinum, die Bifurkation und das Pankreas in wenigen Fällen betroffen. Ab dem T2-Stadium (60 nodal positive Patienten) befanden sich Lymphknotenmetastasen in sämtlichen untersuchten Stationen; zusätzlich zu oben genannten noch die große Krümmung, der Truncus Coeliacus und das Ligamentum Hepatoduodenale. Im T3-Stadium (109 nodal positive Patienten) erkennt man eine ähnliche Verteilung wie im T2-Stadium. Die Fälle unserer Patientenpopulation mit T4-Stadium und positiven Lymphknoten (3 Patienten) wiesen diese paraösophageal, parakardial links, an der kleinen Krümmung und an der Bifurkation auf.

| Verteilung N-Stadien | | N-Stadium | | | |
|----------------------|---|------------|------------|----------|----------|
| n (%) | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| M-Stadium | 0 | 385 (65,8) | 158 (27,0) | 24 (4,1) | 18 (3,1) |
| | 1 | 5 (26,3) | 10 (52,6) | 1 (5,3) | 3 (15,8) |
| | x | 1 (50,0) | 0 (0) | 1 (50,0) | 0 (0) |

Tabelle 12: Verteilung der N-Stadien bei verschiedenen M-Stadien

Tabelle 12 gibt Aufschluss über die Verteilung der verschiedenen N-Stadien bei der Gruppe ohne Fernmetastasen verglichen mit der Gruppe, die bereits Fernmetastasen

aufwies. Erkennbar wird, dass im nicht fernmetastasierten Stadium auch noch der überwiegende Teil der Population nodal negativ war (65,8%). Bei den nodal positiven Patienten dieser M0-Gruppe wiesen die meisten ein N1-Stadium vor (27,0%), nur 4,1% befanden sich im N2- und 3,1% im N3-Stadium. Der Zusammenhang zwischen Nodalstatus und Fernmetastasierung ist signifikant ($p < 0,0001$).

Betrachtet man vergleichend die M1-Population, so sieht man eine Minderheit, die nodal negativ war (26,3%). Über die Hälfte der M1-Patienten wiesen 1-2 positive Lymphknoten vor (52,6%). Bei 5,3% der Patienten dieser Gruppe fand sich ein N2-Status und bei 15,8% schon ein N3-Status.

| Lokalisation | M-Stadium | | |
|----------------------|-----------|----|---|
| | 0 | 1 | x |
| paraösophageal | 104 | 10 | 0 |
| parakardial rechts | 90 | 5 | 0 |
| parakardial links | 57 | 4 | 0 |
| mediastinal | 12 | 1 | 0 |
| Bifurkation | 7 | 1 | 0 |
| kleine Krümmung | 61 | 7 | 0 |
| große Krümmung | 7 | 2 | 0 |
| Tr. Coeliacus | 6 | 0 | 0 |
| Lig. hepatoduodenale | 5 | 0 | 0 |
| parapankreatisch | 4 | 1 | 0 |

Tabelle 13: Lymphknotenmetastasenverteilung bei verschiedenen M-Stadien

Die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen bei nodal positiven Patienten mit M0- (n=200) und M1-Status (n=14) ist in Tabelle 13 dargestellt. Hier sind keine eindeutigen Aussparungen in bestimmten Stadien erkennbar. Schon im M0-Stadium fanden sich Lymphknotenmetastasen in allen untersuchten Lokalisationen. Bei der Gruppe der nodal positiven Patienten mit Fernmetastasen fanden sich Lymphknoten paraösophageal, parakardial, mediastinal, an der Trachealbifurkation, an beiden Krümmungen sowie parapankreatisch.

Der histologische Differenzierungsgrad wird durch das Grading bestimmt. In unserer Population fanden sich 49 Patienten (8,1%) mit gut differenziertem (G1), 233

Patienten (38,4%) mit mäßig differenziertem (G2) und 284 Patienten (46,9%) mit schlecht differenziertem Tumorgewebe (G3). Bei 40 Patienten (6,6%) war der Differenzierungsgrad nicht bestimmbar (Gx).

| Verteilung N-Stadien n (%) | | N-Stadium | | | |
|-------------------------------|---|------------|------------|----------|----------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Grading | 1 | 46 (93,3) | 2 (4,1) | 1 (2,0) | 0 (0) |
| | 2 | 167 (71,7) | 53 (22,7) | 5 (2,1) | 8 (3,4) |
| | 3 | 146 (51,4) | 108 (38,0) | 17 (6,0) | 13 (4,6) |
| | x | 32 (80,0) | 5 (12,5) | 3 (7,5) | 0 (0) |

Tabelle 14: Verteilung der N-Stadien bei verschiedenem Grading

In Tabelle 14 wird deutlich, dass mit schlechter differenziertem Tumor auch der Anteil an nodal positiven Patienten signifikant steigt ($p < 0,0001$). Bei gut differenziertem Tumor fanden sich in 93,9% der Fälle keine Lymphknotenmetastasen, in 4,1% 1-2 positive und in 2,0% 3-6 positive Lymphknoten. Bei mäßig differenziertem Tumor stieg der prozentuale Anteil von N1-Fällen auf 22,7%, N2-Fällen auf 2,1% und N3-Fällen auf 3,4%. Nodal negativ waren hier 71,7% der Patienten. Schlecht differenzierte Tumoren gingen am häufigsten aller Gruppen mit positiven Lymphknoten einher: 51,4% der Patienten dieser Gruppe waren nodal negativ, 38,0% im N1-Stadium, 6,9% im N2-Stadium und 4,6% im N3-Stadium. Der Anteil in allen positiven N-Stadien steigt also ohne Ausnahme mit zunehmend undifferenziertem Tumor.

| Lokalisation | Grading | | | |
|----------------------|---------|----|----|---|
| | 1 | 2 | 3 | x |
| paraösophageal | 0 | 34 | 74 | 6 |
| parakardial rechts | 3 | 27 | 62 | 3 |
| parakardial links | 2 | 15 | 41 | 3 |
| mediastinal | 0 | 5 | 8 | 0 |
| Bifurkation | 0 | 2 | 6 | 0 |
| kleine Kurvatur | 1 | 20 | 46 | 1 |
| große Kurvatur | 0 | 3 | 5 | 1 |
| Tr. Coeliacus | 0 | 0 | 6 | 0 |
| Lig. hepatoduodenale | 0 | 3 | 2 | 0 |
| parapankreat | 0 | 3 | 1 | 0 |

Tabelle 15: Lymphknotenmetastasenverteilung bei verschiedenem Grading

Betrachtet man auch hier die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen in Tabelle 15, fallen vor allem zwei Dinge auf: Zum einen steigt die absolute Zahl aller Lymphknotenmetastasen mit steigendem Grading, zum anderen sind, je undifferenzierter der Tumor, auch mehr Lymphknotenstationen befallen. Bei gut differenziertem Tumor sind die Stationen parakardial rechts und links sowohl die kleine Kurvatur befallen. Mäßig differenzierte Tumoren befallen in höherer Anzahl die Stationen paraösophageal, parakardial, mediastinal, an der Bifurkation, an den Kurvaturen, am Ligamentum Hepatoduodenale sowie parapankreat. Bei der Gruppe der gering differenzierten Tumoren finden sich die gleichen Stationen und zusätzlich positive Metastasen am Truncus Coeliacus. Auch die Zahl der Metastasen ist höher als in jeder anderen Gruppe.

4.3.4 Abhängigkeit des Lymphknotenmetastasierungsmusters von der Anzahl an positiven Lymphknoten

Die TNM-Klassifikation unterscheidet im Staging der Lymphknotenmetastasen bei nodal positiven Patienten einen N1-Status (1-2 positive Lymphknoten), N2-Status (3-6 positive Lymphknoten) und einen N3-Status (7 und mehr positive Lymphknoten).

Untersucht man einzig und allein die 69 Patienten mit nur einer Lymphknotenmetastase, so ist erkennbar, dass diese ausschließlich Metastasen in tumornahen Lokalisationen aufwiesen, wie Tabelle 16 zeigt.

| Lokalisation | Anzahl positive Lymphknoten |
|-----------------------------|------------------------------------|
| paraösophageal | 32 |
| parakardial rechts | 21 |
| parakardial links | 3 |
| mediastinal | 2 |
| Bifurkation | 0 |
| kleine Kurvatur | 11 |
| große Kurvatur | 1 |
| Tr. Coeliacus | 0 |
| Lig. hepatoduodenale | 0 |
| parapankreatisch | 0 |

Tabelle 16: Lymphknotenverteilung bei Patienten mit nur einer positiven Lymphknotenmetastase

Man sieht, dass sich die Lymphknotenmetastasen dieser Patientengruppe zumeist in tumornahen Abschnitten befanden, nämlich vornehmlich paraösophageal, parakardial und entlang der kleinen Kurvatur. Tumorferne Lokalisationen wie die Trachealbifurkation oder der Pankreas waren bei allen untersuchten Patienten mit einer positiven Lymphknotenmetastase tumorfrei. Der Tumor scheint also zunächst die regionären Lymphknotenstationen zu infiltrieren, bevor er in weiter entfernt gelegene Stationen metastasiert.

Werden nun die Patienten mit multiplen Lymphknotenmetastasen hinzugenommen, ist die Verteilung bei den unterschiedlichen N-Staging-Gruppen erkennbar. Einen Überblick geben die Abbildungen 4, 5 und 6.

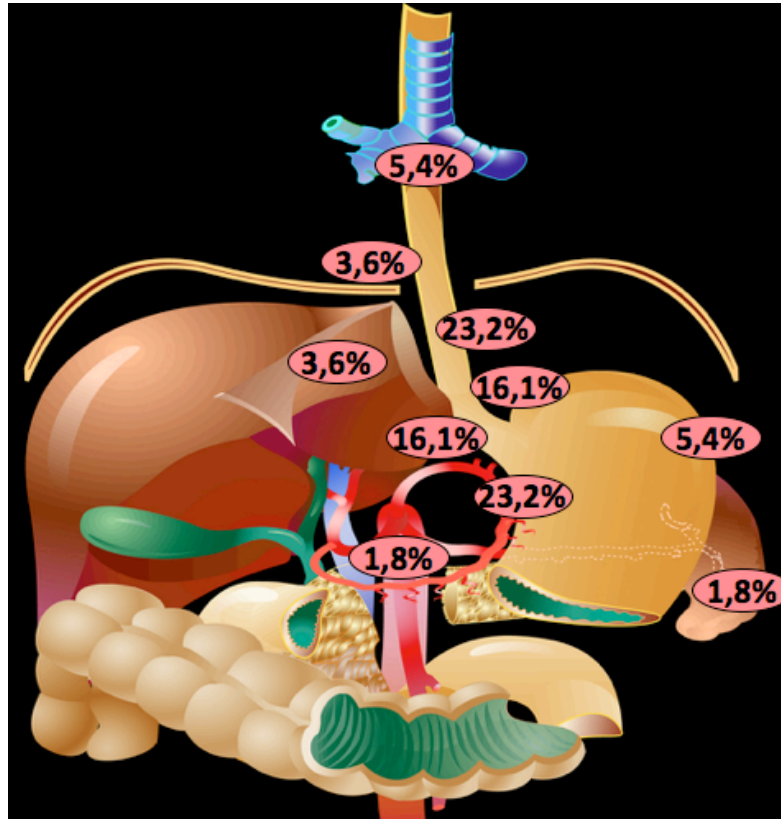


Abbildung 4: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen abhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten (N1)

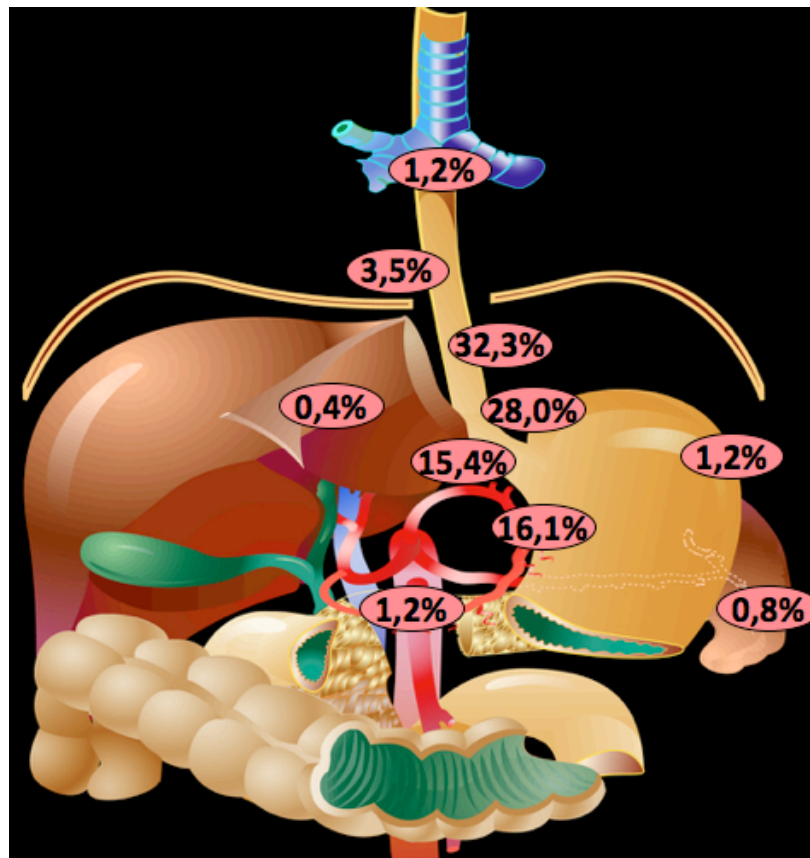


Abbildung 5: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen abhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten (N2)

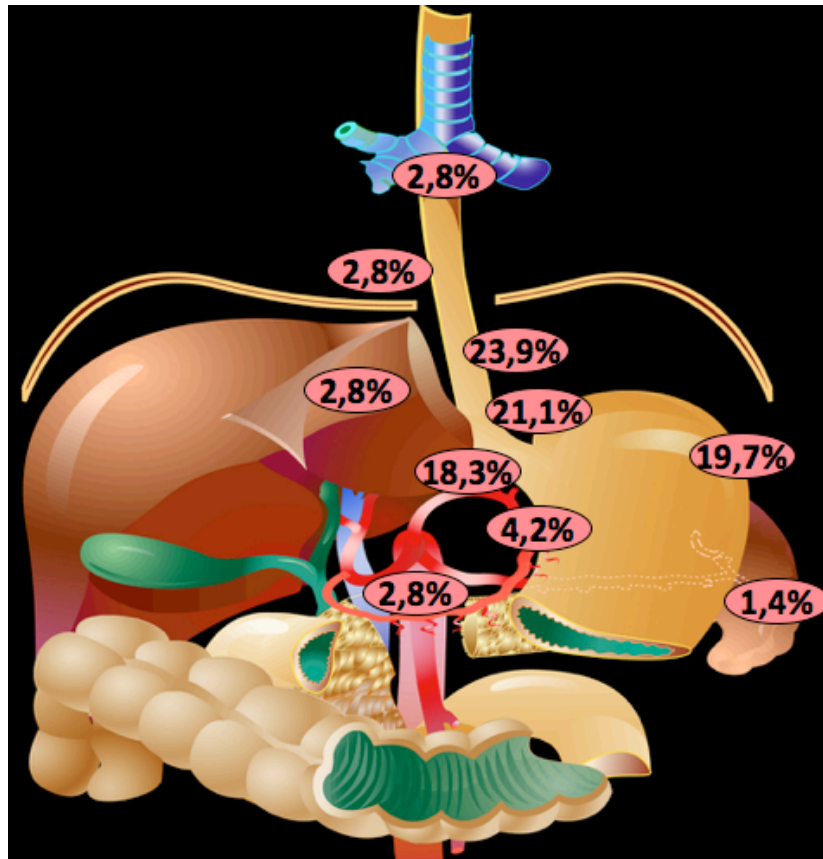


Abbildung 6: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen abhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten (N3)

Man kann sehen, dass sich die Verteilung der Lymphknoten mit der Anzahl von positiven Lymphknoten verändert. Waren nur 1 oder 2 Lymphknoten befallen (N1, erstes Bild), so befanden sich 91,8% aller Lymphknotenmetastasen paraösophageal (32,3%), parakardial (rechts 28,0%, links 15,4%) und entlang der kleinen Kurvatur (16,1%), also in der Nähe des Primärtumors.

Summiert man die prozentualen Anteile dieser Lymphknotenstationen bei einem Befall von insgesamt 3-6 Lymphknoten (N2), so kommt man auf 78,6%. Deutlich wird, dass also in diesem Stadium bereits mehr tumorferne Lymphknoten befallen waren. Der Anteil an Metastasen an der Trachealbifurkation, am Ligamentum Hepatoduodenale, am Truncus Coeliacus, an der großen Kurvatur und auch parapankreatisch waren allesamt gestiegen.

Die Patientengruppe mit jeweils 7 oder mehr positiven Lymphknoten (N3) wies ein noch breiter verteiltes Lymphknotenmetastasierungsmuster auf: nur 67,5% der Lymphknoten befanden sich in den tumornahen Gebieten paraösophageal, parakardial und entlang der kleinen Kurvatur.

4.3.5 Lymphangiosis Carcinomatosa

Die Lymphangiosis Carcinomatosa, also Befall der Lymphbahnen durch Tumorzellen, ist ein weiteres Merkmal, dessen Auswirkungen untersucht werden soll. Im Patientengut befanden sich insgesamt 410 Patienten mit histopathologisch identifiziertem Lymphangiosis Carcinomatosa-Status. Davon waren 22,9% (n=94) positiv, 77,1% (n=316) hinsichtlich des Befalls der Lymphbahnen negativ.

| Auftreten Lymphangiosis Carcinomatosa n (%) | | Lymphangiosis Carcinomatosa | |
|---|-------------------|-----------------------------|-----------|
| | | nein | ja |
| T-Stadium | 0 | 40 (97,6) | 1 (2,4) |
| | 1 | 128 (90,8) | 13 (9,2) |
| | 2 | 69 (75,8) | 22 (24,2) |
| | 3 | 79 (59,4) | 54 (40,6) |
| | 4 | 0 (0) | 2 (100) |
| | x | 0 (0) | 2 (100) |
| N-Stadium | 0 | 231 (93,1) | 17 (6,9) |
| | 1 | 73 (61,3) | 46 (38,7) |
| | 2 | 9 (40,9) | 13 (59,1) |
| | 3 | 3 (14,3) | 18 (85,7) |
| M-Stadium | 0 | 310 (78,7) | 84 (21,3) |
| | 1 | 6 (42,9) | 8 (57,1) |
| | x | 0 (0) | 2 (100) |
| Grading | 1 | 34 (97,1) | 1 (2,9) |
| | 2 | 107 (78,7) | 29 (21,3) |
| | 3 | 162 (73,3) | 59 (26,7) |
| | x | 13 (72,2) | 5 (27,8) |
| | Regression | 1A | 27 (96,4) |
| 1B | | 58 (95,1) | 3 (4,9) |
| 2 | | 44 (65,7) | 23 (34,3) |
| 3 | | 67 (60,9) | 43 (39,1) |
| Keine CTx | | 118 (83,7) | 23 (16,3) |

Tabelle 17: Auftreten von Lymphangiosis Carcinomatosa

Tabelle 17 gibt einen Überblick über das Auftreten von Lymphangiosis Carcinomatosa bei verschiedenen T-, N- und M-Stadien sowie unterschiedlichen Gradings und Regressionsstadien.

Erkennbar ist, dass mit steigendem T-Stadium auch der Anteil an Patienten mit Lymphangiosis Carcinomatosa signifikant stieg ($p < 0,0001$). Bei der Gruppe der T0-Patienten war von 41 Fällen lediglich einer (2,4%) mit Lymphangiosis Carcinomatosa verzeichnet. Im T1-Stadium stieg dieser Anteil auf 9,2% ($n=13$), im T2-Stadium auf 24,2% ($n=22$) und im T3-Stadium auf 40,6% ($n=54$). Auffällig ist, dass im T4-Stadium alle Patienten einen Befall der Lymphbahnen aufwiesen ($n=2$).

Bei der Gruppe der nodal negativen Patienten war der große Teil auch hinsichtlich der Lymphangiosis Carcinomatosa negativ, nämlich 93,1% ($n=231$).

Bemerkenswert ist, dass auch im N1-Stadium die Mehrzahl noch keine Lymphangiosis Carcinomatosa aufwies (61,3% negativ, $n=73$). Ab dem N2-Stadium gab es bei der Mehrheit der Patienten eine Lymphangiosis Carcinomatosa, nur noch 40,9% sind negativ ($n=9$). Im N3-Stadium, also mehr als sieben positive Lymphknoten, waren auch meist die Lymphbahnen befallen (85,7% mit Lymphangiosis Carcinomatosa, $n=18$). Der Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und Lymphangiosis Carcinomatosa ist signifikant ($p < 0,0001$).

Ebenso verhält es sich beim Vergleich der Gruppen mit und ohne Fernmetastasen. Die fernmetastasenfreie Gruppe wies zu 78,7% noch keine Lymphangiosis Carcinomatosa auf ($n=310$), die Gruppe der Patienten mit M1-Stadium war in der Mehrheit bezüglich des Befalls der Lymphbahnen positiv (57,1%, $n=8$). Auch dieser Zusammenhang ist signifikant ($p < 0,0001$).

Das Grading hängt ebenfalls signifikant mit dem Auftreten von Lymphangiosis Carcinomatosa zusammen, allerdings in einem nicht so starken Ausmaß wie die TNM-Stadien ($p < 0,01$). Man erkennt, dass mit höherem Grading auch der Anteil an Patienten mit Lymphangiosis Carcinomatosa steigt, jedoch in allen Gruppen die Mehrheit auf der Seite der Patienten ohne Lymphbahnbefall liegt.

Patienten mit einer Regressionsgraduierung von 1A wiesen am wenigsten befallene Lymphbahnen auf, in dieser Gruppe gab es nur einen Fall mit Lymphangiosis Carcinomatosa (3,6%). Auch hier stieg die Anzahl mit der Regressionsgraduierung stetig. Dieser Zusammenhang ist ebenfalls signifikant ($p=0,01$).

4.4 Abhängigkeit der Prognose vom Lymphknotenmetastasierungsmuster

Das mediane Überleben aller Patienten betrug postoperativ 46,9 Monate (Range: 0-357 Monate), der Mittelwert betrug 62,8 Monate. Im Folgenden soll analysiert werden, inwiefern die einzelnen Merkmale des Lymphknotenmetastasierungsmusters in der Patientenpopulation jeweils prognostische Faktoren für diese Überlebenszeit darstellen.

4.4.1 Abhängigkeit der Prognose vom Nodalstatus

Das postoperative Überleben der Patienten korreliert stark mit dem Lymphknotenstatus. Der Zusammenhang zwischen Überleben und Lymphknotenstatus ist signifikant ($p < 0,001$).

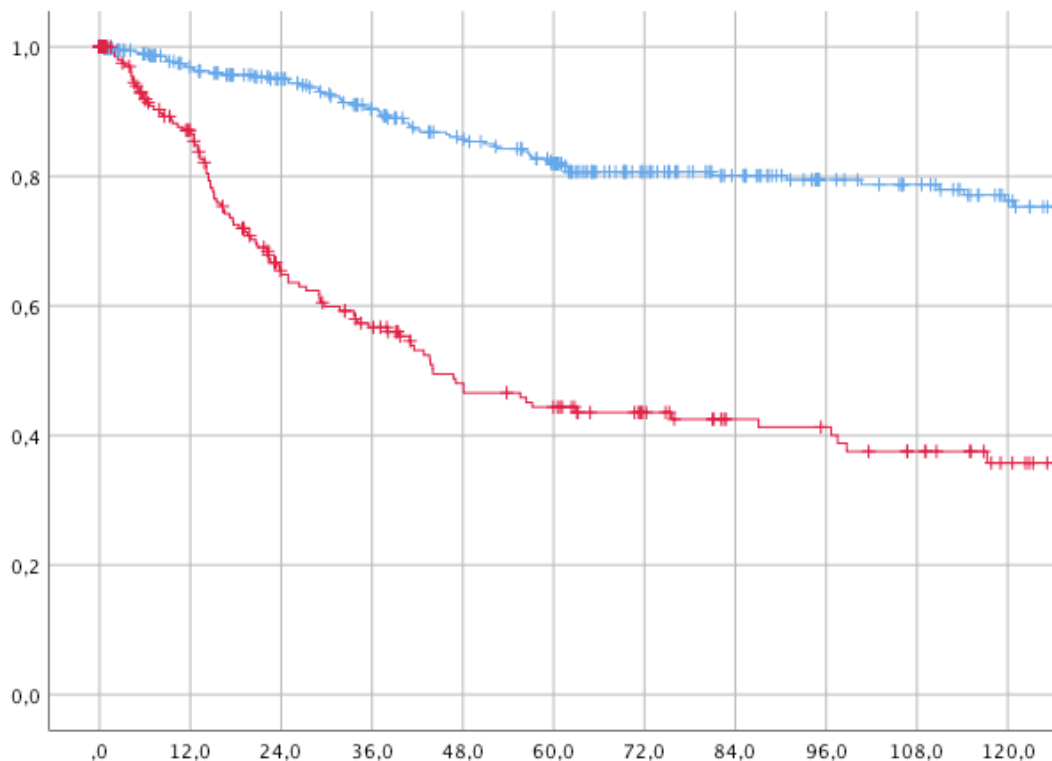


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach N0/N+ (N0: blau bzw. N+: rot)

Abbildung 7 zeigt den Vergleich der Überlebenskurven der Patientengruppen mit bzw. ohne Lymphknotenmetastasen. Die Patientengruppe mit Lymphknotenbefall wies ein medianes Überleben von 44,1 Monaten auf (MW 109,6 Monate).

Das 5-Jahres-Überleben betrug bei der Gruppe mit N0-Status 82,0%, bei der Gruppe mit N1-3-Status hingegen nur 44,4%.

Nach 10 Jahren lebten in der Gruppe der lymphknotenpositiven Patienten noch 35,7%. Die Vergleichsgruppe mit dem Nodalstatus N0 war mit einer deutlich

besseren Überlebensrate vergesellschaftet. Nach 10 Jahren lebten noch immer 76,2% der Patienten. Hier betrug der Mittelwert 210,2 Monate.

Auch die Zahl an positiven Lymphknoten hat einen Einfluss auf das postoperative Überleben.

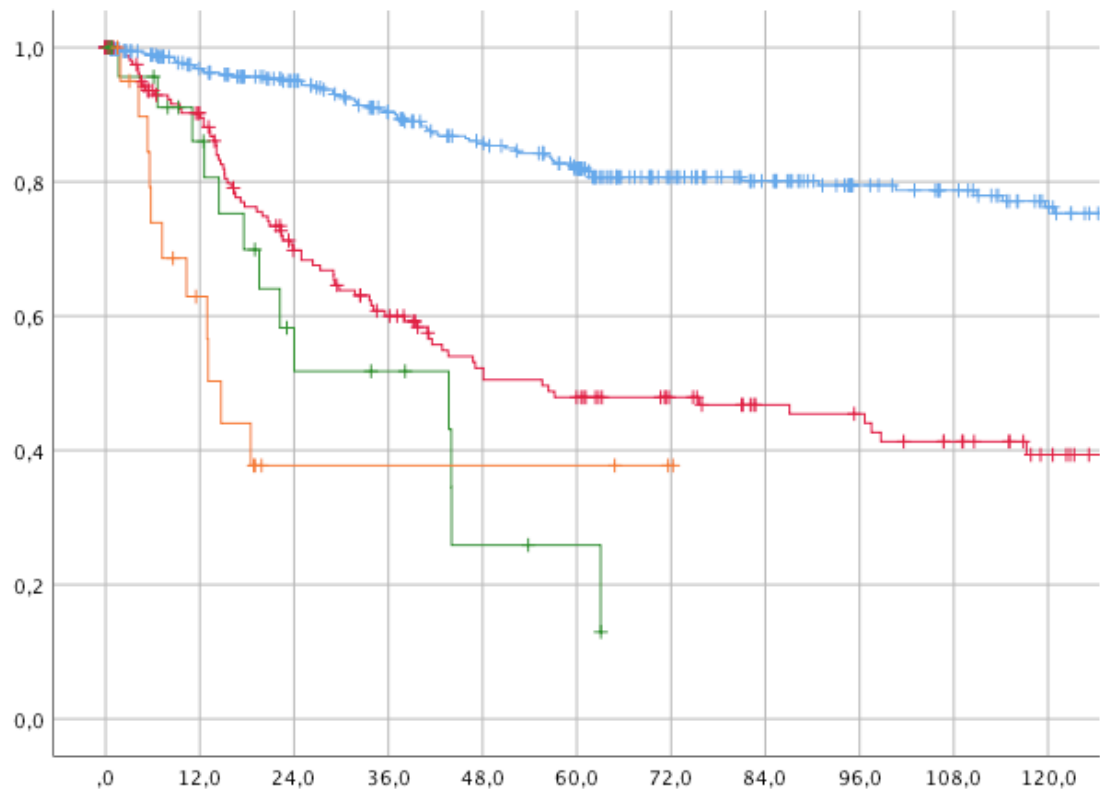


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve getrennt nach Lymphknotenstatus (N0: blau; N1: rot; N2: grün; N3: gelb)

Abbildung 8 zeigt das 10-Jahres Überleben unterteilt nach Anzahl der positiven Lymphknoten. Hier ist erneut deutlich erkennbar, dass eine höhere Zahl an positiven Lymphknoten mit einem signifikant kürzeren Überleben vergesellschaftet ist ($p < 0,001$). Das mediane Überleben verringerte sich, je höher die Anzahl positiver Lymphknoten war. Bei der Patientengruppe mit N1-Stadium (1-2 positive Lymphknoten) betrug das mediane Überleben 55,6 Monate (MW: 118,7 Monate). Im N2-Stadium (3-6 positive Lymphknoten) überlebten die Patienten im Median 43,7 Monate (MW: 35,0 Monate), im N3-Stadium (mehr als 6 positive Lymphknoten) sogar nur 14,7 Monate (MW: 33,1 Monate).

Die 10-Jahres Überlebensraten betragen für die Gruppe der N0-Patienten 76,2%, für die N1-Gruppe 39,3% und für die Patienten mit einem Staging von N2 oder N3 0,0%.

4.4.2 Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation der Lymphknoten

Als nächstes wird nach Lokalisation der Lymphknoten unterschieden. Wie schon oben beschrieben, gibt es einen Unterschied zwischen tumornahen und –fernen Lymphknotenmetastasen.

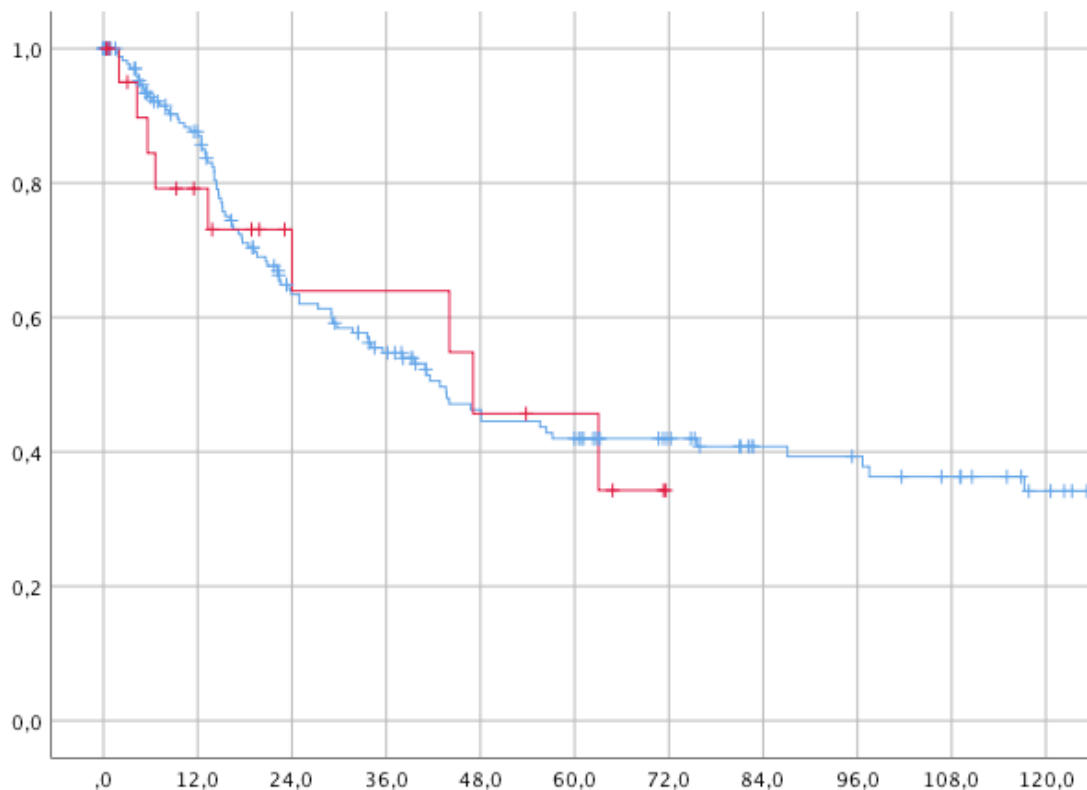


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach Lymphknotenlokalisierung (tumornah: blau; tumornah und –fern: rot)

In Abbildung 9 werden die Überlebenskurven dieser beiden Gruppen verglichen. Die Patienten, die Metastasen in tumornahen Lymphknoten aufwiesen, lebten im Median noch 42,8 Monate (MW: 109,6 Monate) und das 10-Jahres-Überleben betrug 34,2%. Bei den Patienten, bei denen neben den tumornahen Lymphknoten auch die –fernen befallen waren, lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 0,0% und der Mittelwert der überlebten Monate bei 53,8. Der Median allerdings lag bei 47,1 Monaten. Mit $p=0,056$ ist der Zusammenhang nicht signifikant.

Bei einer genaueren Analyse werden alle unterschiedlichen Lymphknotenlokalisationen verglichen und hinsichtlich signifikanten Unterschieden beim Überleben untersucht.

Der Vergleich der Gruppen mit bzw. ohne paraösophagealen Lymphknotenmetastasen ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Das mediane Überleben der Patienten ohne befallene Lymphknoten in dieser Region lebten im Median 87,1 Monate, bei den Patienten mit Metastasen waren es 39,6 Monate. Die Überlebenskurven zeigt Abbildung 10.

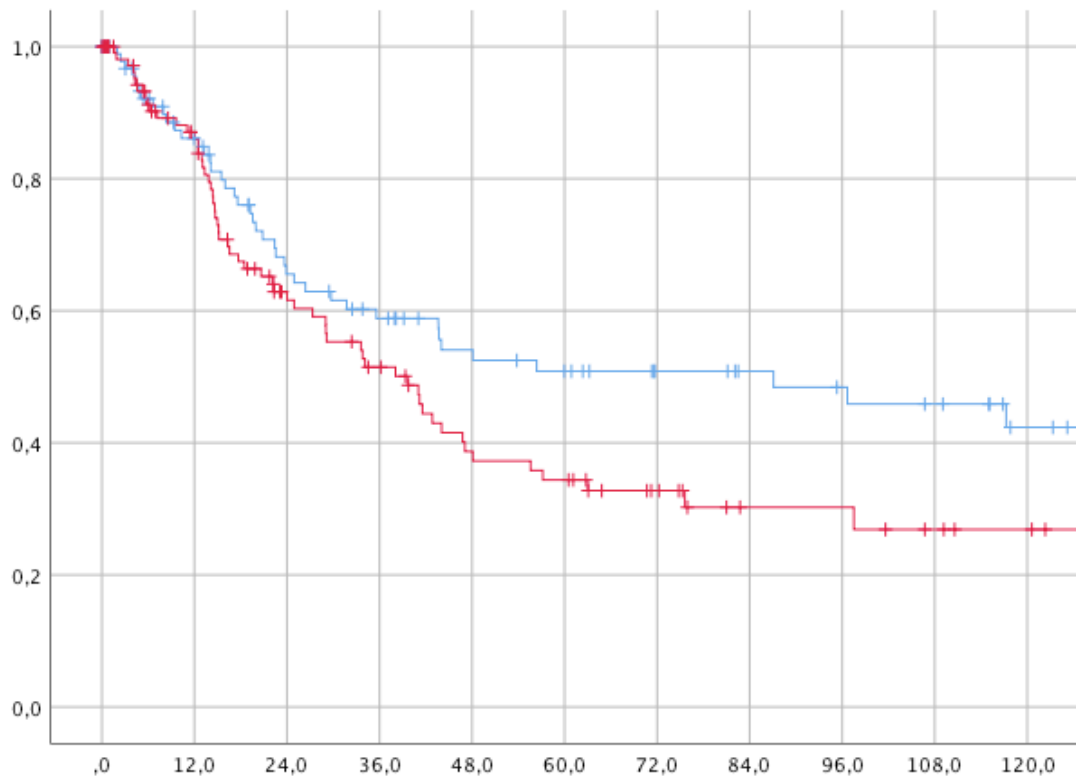


Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurven getrennt nach Status der paraösophagealen Lymphknoten (negativ: blau; positiv: rot)

Das 10-Jahres-Überleben betrug bei der Gruppe, die paraösophageal keine Metastasen aufwies, bei 42,3%, bei der Vergleichsgruppe lag es bei 26,9%.

Zwischen der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen parakardial links und der Gruppe ohne Metastasen an dieser Stelle fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Patienten mit links parakardialen Lymphknoten wiesen ein medianes Überleben von 24,9 Monaten (MW: 74,5 Monate) auf. Nach 10 Jahren lebten von ihnen noch 24,2%. In der Vergleichsgruppe mit negativem Lymphknotenbefund parakardial links war das mediane Überleben mit 46,8 Monaten fast doppelt so lang wie in der positiven Gruppe. Der Mittelwert hier lag bei 137,1 Monaten und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 38,5%.

Eine graphische Darstellung bietet Abbildung 11.

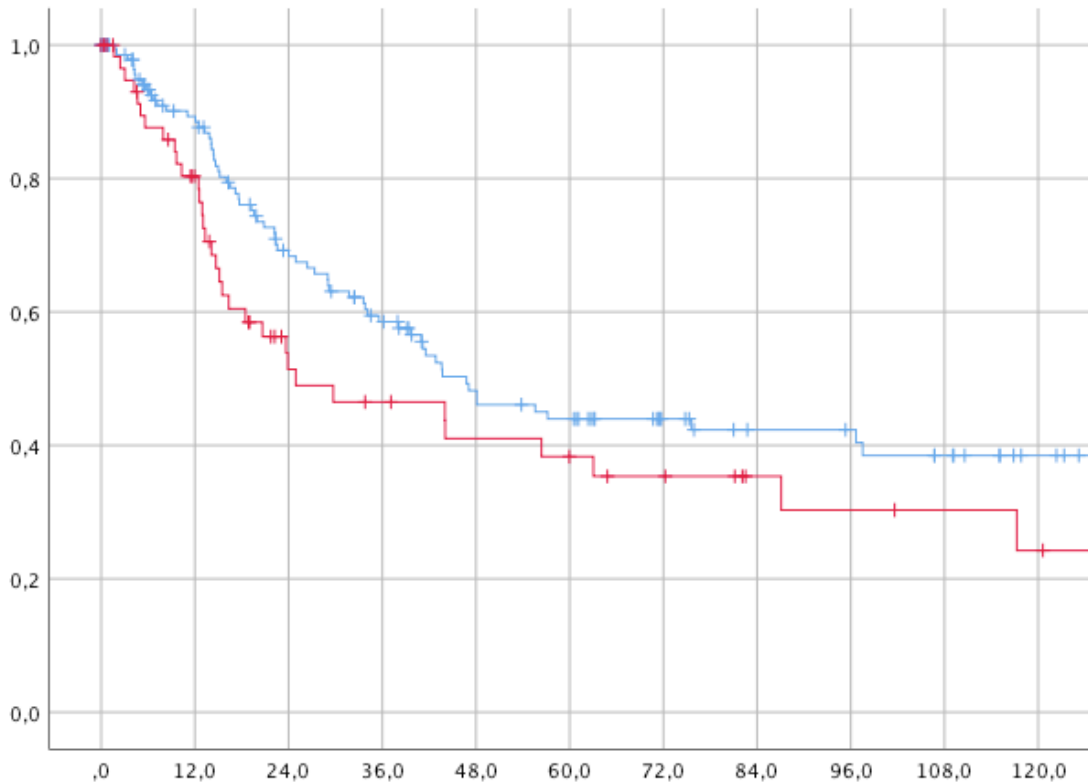


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach Status der Lymphknoten parakardial links (negativ: blau; positiv: rot)

Beim Vergleich von Gruppen mit bzw. ohne parakardiale Lymphknoten rechts, an der kleinen und großen Kurvatur, an der Bifurkation, am Ligamentum Hepatoduodenale, parapankreatisch sowie mediastinal fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens ($p > 0,05$).

4.4.3 Abhängigkeit der Prognose vom Lymph Node Ratio

Wie oben erwähnt, stellt das Lymph Node Ratio einen wichtigen und, im Gegensatz zu vielen anderen Kriterien, einen beeinflussbaren Prognosefaktor dar. Je kleiner dieser Quotient ist, desto kleiner ist der Anteil an positiven Lymphknoten im gesamten Resektat. Der Zusammenhang zwischen LNR und Überleben ist ebenfalls signifikant ($p < 0,001$).

Es wird im Folgenden das lymphknotenpositive Patientengut in 2 Gruppen unterteilt: Solche mit einem LNR von 0,01-0,19 ($n=142$) und solche mit einem LNR von 0,20 oder mehr ($n=71$). Vergleicht man das mediane Überleben, so kann festgestellt werden, dass die Gruppe mit dem niedrigeren LNR im Median 48,1 Monate überlebt hat (MW: 107,2 Monate). Die Gruppe mit dem LNR von 0,20 oder mehr überlebte

im Median nur 29,1 Monate (MW: 75,5 Monate), also im Median weniger als halb so lang. Auch dieser Zusammenhang ist signifikant ($p < 0,001$).

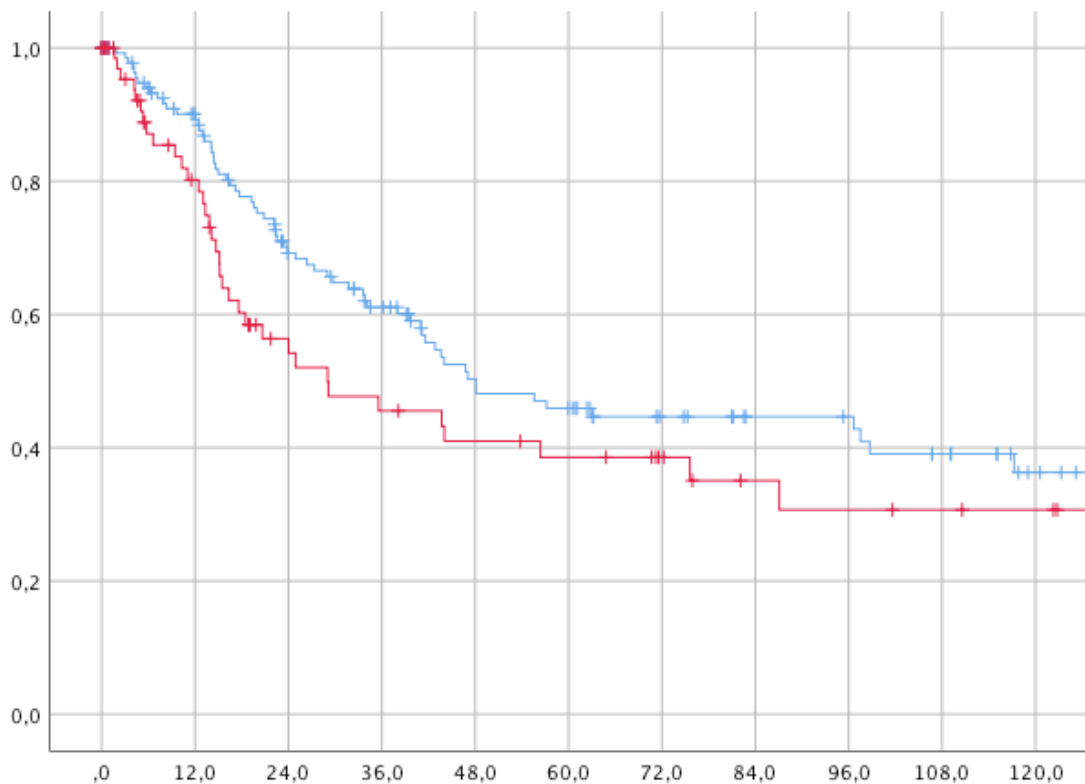


Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenskurven getrennt nach LNR (0,01-0,19: blau; $\geq 0,20$: rot)

In Abbildung 12 ist das 10 Jahres-Überleben dieser beiden Gruppen dargestellt. Es ist erkennbar, dass die Gruppe mit niedrigerem LNR mit einem besseren Überleben vergesellschaftet ist. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug hier 36,3%, bei der Gruppe mit höherem LNR nur 30,7%.

4.4.4 Abhängigkeit der Prognose vom Vorhandensein von Lymphangiosis Carcinomatosa

Der Befall der Lymphbahnen scheint, wie im vorherigen Kapitel analysiert, mit der Eindringtiefe des Primärtumors, der Anzahl an positiven Lymphknoten, dem Vorhandensein von Fernmetastasen sowie dem Grading zusammenzuhängen. Das Ergebnis, dass Lymphangiosis Carcinomatosa vermehrt in Patienten mit einem höheren T-, N- und M-Status auftritt und diese Stadien mit einer höheren Mortalitätsrate vergesellschaftet sind, lässt vermuten, dass der Befall der Lymphbahnen ebenfalls einen prognostischen Faktor darstellt.

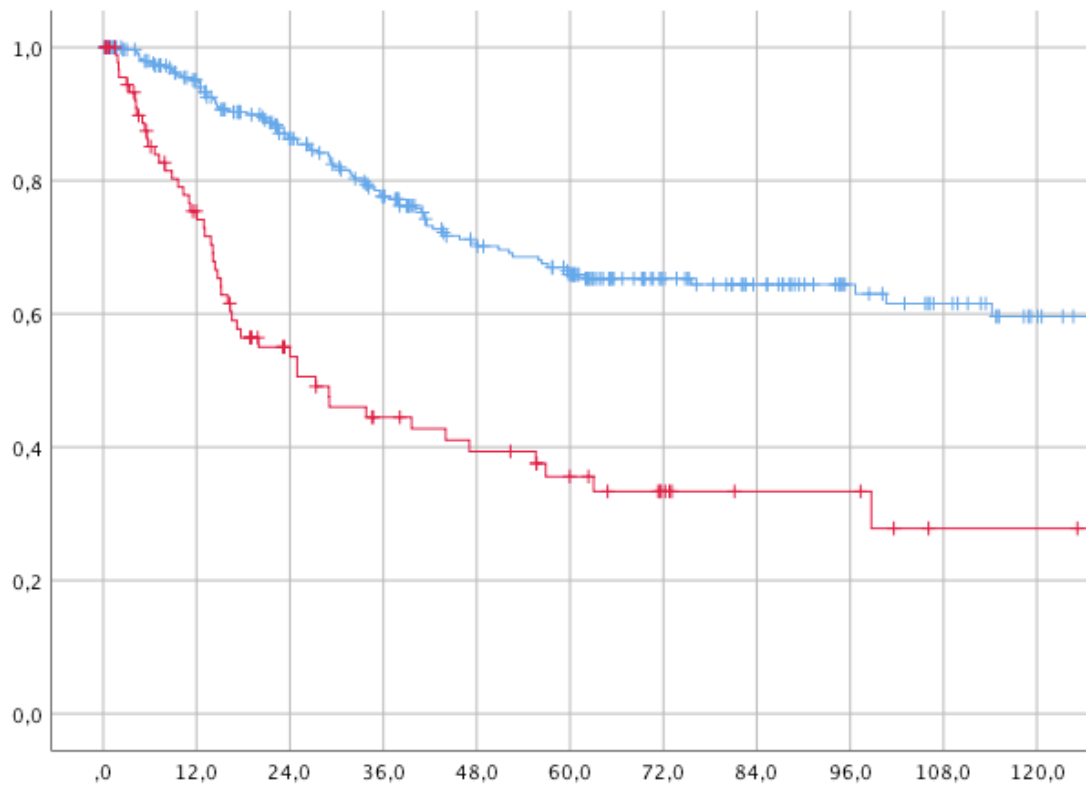


Abbildung 13: Kaplan-Meier 10-Jahres-Überlebenskurve für Patienten mit bzw. ohne Lymphangiosis Carcinomatosa (positiv: rot; negativ: blau)

In Abbildung 13 sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit bzw. ohne Lymphangiosis Carcinomatosa dargestellt. Hier lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen ($p < 0,001$). Die Patienten, bei denen ein Befall der Lymphbahnen festgestellt wurde, ist mit einem deutlich schlechteren Überleben vergesellschaftet. Nach 10 Jahren überlebten von ihnen nur noch 27,8%. Das mediane Überleben betrug 27,3 Monate (MW: 58,7 Monate). Die Vergleichsgruppe ohne Lymphangiosis carcinomatosa wies hingegen eine 10-Jahres-Überlebensrate von 59,6% auf.

Daraus kann man schließen, dass auch das Vorhandensein von Lymphangiosis Carcinomatosa ein starker Prognosefaktor ist.

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, das Lymphknotenmetastasenmuster beim Adenokarzinom der Speiseröhre zu analysieren, Zusammenhänge mit anderen Risikofaktoren zu erkennen und diesen als prognostischen Faktor bezüglich des Langzeitüberlebens zu beschreiben. Dafür ist eine genaue Beschreibung der pathologischen Befunde, ein langzeitiges Follow-up sowie eine gezielte Untersuchung dieser Zusammenhänge wichtig.

Darüber hinaus ist es wichtig, diese Ergebnisse einzig und allein für das Adenokarzinom der Speiseröhre auszuwerten. Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus als auch die Tumoren des ösophagogastralen Übergangs Typ Siewert II und III sind andere Tumorentitäten und unterscheiden sich hinsichtlich vielerlei Merkmale vom Adenokarzinom der Speiseröhre. Unterschiedliche Eigenschaften bezüglich Vorkommen, Klassifikation, Prognosefaktoren, Makroskopie und Histologie sowie Therapievorgehen machen es unmöglich, diese Entitäten bezüglich des Lymphknotenmetastasenmusters als gleich zu sehen. (Henry et al. 2014, Domper Arnal et al. 2015, Collisson et al. 2012, Curtis et al. 2014, Meves et al. 2015, Orditura et al. 2015, Tustumi et al. 2016, Feith et al. 2003)

5.1 Vergleich mit Referenz-Studie

Im Jahr 2003 veröffentlichten Feith et al. eine Studie über die Streuung von Lymphknotenmetastasen bei Barrett Karzinomen (Feith et al. 2003) mit ähnlichen untersuchten Aspekten hinsichtlich des Lymphknotenmetastasenmusters. Hier wurden insgesamt 286 Patienten in die Studie miteinbezogen, also deutlich weniger als bei uns (n=606). Allerdings wiesen bei Feith et al. über die Hälfte der Patienten (n=167) Lymphknotenmetastasen auf, bei unserer Studie waren es lediglich 35% (n=212). Ausgeschlossen wurden hier außerdem im Gegensatz zu unserer Studie alle Patienten, die nicht R0-reseziert wurden.

Ein Unterschied in der Patientenauswahl im Vergleich zu unserer Studie besteht darin, dass bei Feith et al. nur Patienten miteingeschlossen wurden, bei denen in der Operation mindestens sechs regionale Lymphknoten und mindestens 15 Lymphknoten insgesamt entfernt wurden. Die Autoren begründen dies zum Ersten

mit der Empfehlung der International Society for Diseases of the Esophagus, dass mindestens 15 Lymphknoten entnommen und untersucht werden sollten, und zum Zweiten mit der Aussage der UICC, dass durch Entnahme zu weniger regionaler Lymphknoten (unter sechs) Fehler beim Staging bezüglich der N-Kategorie auftreten könnten. Hintergrund dieser Überlegungen war die damals noch gültige 6. Auflage der TNM-/G-Klassifikation nach UICC. In dieser wurde nur zwischen N0 (keine regionären Lymphknoten) und N1 (regionäre Lymphknoten) unterschieden und darüber hinaus wurden Patienten mit fernen Lymphknotenmetastasen (zum Beispiel am Truncus Coeliacus) direkt als M1 eingestuft.

Beim Vergleich der beiden Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen Nodalstatus und Überleben kommen beide zu dem Ergebnis, dass das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen einen prognostischen Faktor für das Überleben darstellt. Das 5-Jahres-Überleben überschritt bei der Studie von Feith et al. bei den Patienten ohne Lymphknotenmetastasen 70%. Dies deckte sich mit unseren Ergebnissen der Untersuchung aller Patienten (5-Jahres-Überleben: 69,0%). Bei der Gruppe mit positivem Lymphknotenbefund lag das 5-Jahres-Überleben bei unserer Studie 44,4%, bei Feith et al. sogar unter 30%.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Studie von Feith et al. im Hinblick auf das Überleben in Abhängigkeit zur Anzahl an positiven Lymphknoten sowie in Abhängigkeit vom LNR. Beide Studien zeigen, dass eine größere Anzahl an positiven Lymphknoten bzw. ein höheres LNR mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

Ebenfalls zu gleichen Ergebnissen kam die Studie aus dem Jahr 2003 bezüglich des Zusammenhangs zwischen Lymphknotenmetastasen und T-Stadium des Tumors. Unsere Untersuchungen zeigen, dass mit höherer Infiltrationstiefe auch die Anzahl der Lymphknotenmetastasen steigt. Die Referenz-Studie zeigt in den einzelnen T-Stadien eine sehr ähnliche Patientenverteilung wie bei uns. Auch die genaue topographische Verteilung wurde von Feith et al. untersucht und kommt zu zwei wesentlichen Ergebnissen: Je höher die Infiltrationsgrad, desto höher ist zum Ersten die Prävalenz von regionalen Lymphknotenmetastasen und zum Zweiten das

Auftreten von tumorfernen Lymphknotenmetastasen. Diese Aussagen konnten wir mit unseren Ergebnissen weiter bestätigen.

Unterschieden wurde bei Feith et al. ebenfalls in tumornahe (unteres posteriores Mediastinum, links und rechts parakardial, kleine Kurvatur und A. gastrica sinistra) und tumorferne (Bifurkation, proximales Mediastinum und Truncus Coeliacus) Lokalisationen. Im Vergleich zu unserer Studie fällt auf, dass parapankreane Lymphknoten sowie die an der großen Kurvatur und am Ligamentum hepatoduodenale nicht als eigene Lokalisation eingestuft wurden, jedoch das Mediastinum in unteres posteriores und proximales Mediastinum unterteilt wurde.

Bei der Untersuchung unserer 69 Patienten mit genau einer Lymphknotenmetastase fiel bei uns auf, dass sich diese dann fast immer in von uns definierten tumornahen Regionen befinden. Am häufigsten fanden sich diese bei uns paraösophageal (46,4%) und parakardial rechts (30,4%). Bei Feith et al. waren die häufigsten befallenen Regionen parakardial rechts (29,0%), parakardial links (26,4%) und im unteren hinteren Mediastinum (24%).

Nur einer dieser 69 Patienten wies eine Metastase an der großen Kurvatur, also tumorfern auf. Die 42 Patienten mit einer Lymphknotenmetastase bei Feith et al. zeigten ein ähnliches Ergebnis: Nur bei einem einzigen Patienten wurde die Metastase am Truncus Coeliacus und bei einem weiteren eine Metastase an der Bifurkation gefunden.

Feith et al. fokussieren sich bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Anzahl der Lymphknotenmetastasen und dessen Lokalisation vor allem auf die Lymphknoten im oberen Mediastinum bzw. an der Trachealbifurkation und am Truncus Coeliacus, stellvertretend für die tumorfernen Gebiete. Die Prävalenz von positiven Lymphknoten in diesen Stationen steigt mit der Gesamtzahl der positiven Lymphknoten.

Ein ähnliches Bild ergab sich auch bei unserer Untersuchung der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen in den verschiedenen N-Stadien, wobei wir darüber hinaus alle einzelnen Stationen beleuchteten. Der Anteil der Lymphknoten am Truncus Coeliacus stieg von 1,2% (N1) auf 1,8% (N2) und schließlich auf 2,8% im N3-Stadium. Die Untersuchung der Lymphknoten an der Trachealbifurkation ergab

ebenfalls eine Steigerung von 1,2% (N1) auf 5,4% (N2) und ging im N3-Stadium auf 2,8% zurück.

5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 606 Patienten mit der Diagnose Adenokarzinom der Speiseröhre (Siewert Typ I) über einen Zeitraum von 33 Jahren ausgewertet. Im Vergleich mit anderen Studien ist dies der längste beobachtete Zeitraum und stellt außerdem ein recht großes Patientengut dar. (Tustumi et al. 2016, Zhang et al. 2016, Cunningham et al. 2006, Eloubeidi et al. 2002, Gamboa et al. 2016, Lagarde et al. 2015, Pedrazzani et al. 2007, Rizk et al. 2006, Schiefer et al. 2016, Stein et al. 2005, Takeno et al. 2012, Tustumi et al. 2016, Ustaalioglu et al. 2017, Wijnhoven et al. 2007, Wilson et al. 2008, Zhang et al. 2007, Zhou et al. 2015) Zum Teil waren direkte Vergleiche mit unserer Studie nicht möglich, da viele publizierte Studien nicht zwischen den einzelnen Entitäten der Tumoren des Ösophagus bzw. des ösophagogastralen Übergangs unterschieden. (Zhang et al. 2016, Cunningham et al. 2006, Eloubeidi et al. 2002, Lagarde et al. 2015, Rizk et al. 2006, Takeno et al. 2012, Wilson et al. 2008, Zhang et al. 2007, Zhou et al. 2015, Gertler et al. 2014) Vor allem bezüglich des Lymphknotenmetastasenmusters gibt es zahlreiche Studien mit Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, jedoch kaum mit solchen mit Adenokarzinomen.

Darüber hinaus schließen im Gegensatz zu uns ein großer Teil der Studien die Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie aus. (Stein et al. 2000, Eloubeidi et al. 2002, Gamboa et al. 2016, Pedrazzani et al. 2007, Stein et al. 2005) Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte in einigen Studien, anders als bei uns, eine unvollständige Resektion (R1 oder R2) dar. (Lagarde et al. 2015, Pedrazzani et al. 2007, Stein et al. 2005) Wieder andere Publikationen schlossen in die Analyse nicht nur Fälle mit kurativer Intention, sondern auch inoperable Tumoren mit ein. (Eloubeidi et al. 2002, Tustumi et al. 2016)

Im Folgenden sollen unsere Ergebnisse mit ausgewählten bisher publizierten Studien unter Berücksichtigung der Unterschiede in Patientenpopulation und Ein- bzw. Ausschlusskriterien diskutiert werden.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei unserer Studie bei 62 Jahren und damit eher im unteren Bereich im Vergleich mit anderen Studien. Hier finden sich

Angaben zwischen 62 und 68 Jahren. (Zhang et al. 2016, Eloubeidi et al. 2002, Gamboa et al. 2016, Lagarde et al. 2015, Pedrazzani et al. 2007, Rizk et al. 2006, Stein et al. 2005, Takeno et al. 2012, Ustaalioglu et al. 2017, Wijnhoven et al. 2007, Wilson et al. 2008, Zhang et al. 2007, Zhou et al. 2015)

Das Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten variiert deutlich in den publizierten Studien (von 4,5:1 bis hin zu 9,8:1). Diese Varianz kann eine Ursache der zum Teil unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Tumorenität sein. Unser Geschlechterverhältnis von 10:1 stellt damit einen deutlich über dem Durchschnitt hohen Anteil an Männern dar. (Cunningham et al. 2006, Lagarde et al. 2015, Pedrazzani et al. 2007, Rizk et al. 2006, Stein et al. 2005, Ustaalioglu et al. 2017, Wijnhoven et al. 2007, Wilson et al. 2008, Zhang et al. 2007, Zhou et al. 2015)

Eine Studie von Cunningham et al. untersucht die Wirksamkeit von neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Operation als Therapie. (Cunningham et al. 2006) Eingeschlossen waren Patienten mit AEG I bis III und einer Infiltrationstiefe bis mindestens in die Submucosa (T2 oder höher). Hier profitierte die Gruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie deutlich. Das 5-Jahres-Überleben bei dieser Gruppe war um 13 Prozentpunkte höher als bei der Gruppe ohne diese Therapie.

In unserer Studie unterzogen sich 51,3% der Patienten einer neoadjuvanten Chemotherapie, dabei stieg der Anteil im Laufe der Jahre von nur 25,2% im Zeitraum von 1983 bis 1999 auf 56,7% in den Jahren von 2000 bis 2016. Im Median lebten diese Patienten jedoch signifikant kürzer. Das 5-Jahres-Überleben lag hier rund 9 Prozentpunkte unter dem Wert der Gruppe ohne diese Therapie. Dies kann daran liegen, dass bei uns die Patienten für die multimodale Therapie nach Staging selektiert wird und diese Gruppe somit aufgrund einer höheren Infiltrationstiefe, mehr befallenen Lymphknoten und eventuellen Fernmetastasen eine schlechtere Ausgangsprognose hat.

Diese Selektion wird ebenfalls in einer Studie von Wilson et al. beschrieben. (Wilson et al. 2008) Hier kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass der Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie allein keine signifikante Verbesserung der Prognose mit sich bringt. Allerdings stellte sich bei der Analyse der Überlebensraten bei

Patienten mit verschiedenen Regressionsraten ein komplettes Ansprechen auf die Chemotherapie als signifikanter Faktor heraus. Dies konnten wir in unserer Studie bestätigen.

In unserer Studie betrug das 10-Jahres-Überleben der kompletten Population, die in kurativer Intention behandelt wurden, 62,2%, die 5-Jahres-Überlebensrate 69,0%. Dabei stellten sich als Faktoren, die die Prognose signifikant positiv beeinflussen, eine R0-Resektion, ein niedriger T-, N- und M-Status, eine komplette Regression und ein guter Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) dar.

Es fällt schwer, die Überlebensrate mit denen anderer Studien zu vergleichen, da die Ein- und Ausschlusskriterien zum Teil erheblich variieren. Am ehesten vergleichbar ist die 5-Jahres-Überlebensrate von Tustumi et al.: Seine Patientengruppe, die in kurativer Intention operiert wurde, weist eine Rate von 58% auf, etwas niedriger als bei uns. (Tustumi et al. 2016) Bei Pedrazzani et al., welche nur advanced stage-Patienten einschlossen, lebten nach 5 Jahren nur noch 18,7% der Patienten. (Pedrazzani et al. 2007) Im Gegensatz dazu weist die Studie von Stein et al., die nur early-stage-Patienten, die R0 reseziert wurden untersuchte, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 83,4% auf. (Stein et al. 2005) Andere 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen diesen beiden Werten, jedoch im Vergleich zu unserer Studie meist unter unserer 5-Jahres-Überlebensrate von 69,0%. (Zhang et al. 2016, Eloubeidi et al. 2002, Ustaalioglu et al. 2017, Wijnhoven et al. 2007, Wilson et al. 2008, Zhou et al. 2015)

Die Klassifikation nach TNM scheint eine große Aussagekraft bezüglich der Prognose zu haben. Als signifikanter Faktor fand sich in allen Studien der Nodalstatus. (Zhang et al. 2016, Eloubeidi et al. 2002, Pedrazzani et al. 2007, Rizk et al. 2006, Stein et al. 2005, Ustaalioglu et al. 2017, Wijnhoven et al. 2007, Zhou et al. 2015) Die Infiltrationstiefe als unabhängigen Faktor für das Überleben beschrieben ebenfalls alle Studien mit Ausnahme von Stein et al., was jedoch an der selektierten Population (nur early-stage-Patienten) liegen kann. (Zhang et al. 2016, Eloubeidi et al. 2002, Pedrazzani et al. 2007, Rizk et al. 2006, Stein et al. 2005, Ustaalioglu et al. 2017, Wijnhoven et al. 2007, Zhou et al. 2015) Die Fernmetastasierung, also die M-Klassifikation, stellte sich bei Eloubeidi et al. sowie in der Arbeit von Wijnhoven et al. ebenfalls als signifikant heraus. (Eloubeidi et al. 2002, Wijnhoven et al. 2007)

Der Resektionsstatus R0 und ein guten histologischen Differenzierungsgrad werden von diversen Studien als unabhängige günstige Prognosefaktoren beschrieben und gehen mit den Ergebnissen unserer Studie einher. (Zhang et al. 2016, Pedrazzani et al. 2007, Ustaalioglu et al. 2017, Wijnhoven et al. 2007, Zhou et al. 2015)

Bezüglich des Geschlechts sind sich die Studien nicht einig. Stellte es bei uns keinen signifikanten Prognosefaktor dar, kamen Zhou et al. zu dem Ergebnis, dass neben dem Alter auch das Geschlecht die Prognose beeinflusst. Sie beschrieben das Geschlecht „männlich“ als Risikofaktor. (Zhou et al. 2015) Bei uns stellte das Geschlecht keinen signifikanten Faktor dar. Wijnhoven et al. definierten zusätzlich das Vorhandensein von Dysphagie sowie einen Gewichtsverlust von >5% des Körpergewichts als signifikante Einflussfaktoren für eine höhere Infiltrationstiefe und somit eine schlechtere Prognose. (Wijnhoven et al. 2007)

In unserer Studie wiesen rund 35,5% der Patienten Lymphknotenmetastasen auf. In anderen Studien finden sich Zahlen zwischen 12,0% und 79%. Diese erheblichen Unterschiede kommen durch die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien zustande. (Zhang et al. 2016, Gamboa et al. 2016, Pedrazzani et al. 2007, Stein et al. 2005, Takeno et al. 2012, Ustaalioglu et al. 2017, Wilson et al. 2008, Zhou et al. 2015)

Als signifikante Einflussfaktoren für einen Lymphknotenbefall fanden sich bei uns eine höhere Infiltrationstiefe des Tumors, ein histologisch schlecht differenzierter Tumor sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen. Andere Studien unterstützen dieses Ergebnis. (Eloubeidi et al. 2002, Takeno et al. 2012, Zhang et al. 2007, Gertler et al. 2014) Gertler et al. beschreiben zusätzlich ein multifokales Wachstum sowie ein geringeres Alter des Patienten bei Diagnosestellung als Faktoren, die einen Lymphknotenbefall begünstigen. (Gertler et al. 2014) Tustumi et al. konnten beim Grading keine Signifikanz nachweisen. (Tustumi et al. 2016)

Nur sehr wenig Studien beschäftigen sich intensiv mit dem Lymphknotenmetastasenmuster des Adenokarzinoms der Speiseröhre. Wie oben schon betont, unterscheidet es sich jedoch erheblich von dem des Plattenepithelkarzinoms.

Unsere Analysen zeigten, dass der Großteil der Metastasen in der Nähe des Primärtumors liegt. Diese Stationen sind paraösophageal, parakardial und entlang der

kleinen Kurvatur. Die weiter entfernten Stationen (am Truncus Coeliacus, an der Trachealbifurkation, am Ligamentum Hepatoduodenale bzw. parapankreatisch) waren seltener befallen und fast immer nur dann, wenn auch tumornahe Abschnitte schon positiv waren.

Diesen regelhaften Weg der Metastasen ohne „Überspringen“ der tumornahen Stationen bestätigen andere Studien. Gertler et al. untersuchten nur frühe Stadien des Adenokarzinoms und fanden limitierte Lymphknotenmetastasierung, die sich auf das untere Mediastinum sowie das D1-Kompartiment beschränkte. (Gertler et al. 2014)

Bei Tustumi et al. fanden sich die meisten Lymphknotenmetastasen ebenfalls paraösophageal (39,6%), am Ligamentum Hepatogastrium (30,8%) und perigastrisch (19,8%). Tumorferne Abschnitte wie Lymphknoten am Pankreas, an der Leber, an der Milz oder supraclavikular und zervikal waren jeweils nur in unter 10% der Fälle befallen. (Tustumi et al. 2016)

Pedrazzani et al. zeigten ebenfalls einen deutlich höheren Befall der tumornahen Abschnitte (paraösophageal, kleine Kurvatur, parakardial rechts) im Vergleich zu tumorfernen Bereichen (Ligamentum Hepatoduodenale, Truncus coeliacus, A. splenica). Darüber hinaus gab es in dieser Studie keinen Patienten mit Metastasen im Brustkorb, ohne dass auch Metastasen im Abdomen gefunden wurden. (Pedrazzani et al. 2007, Rosa et al. 2017)

Bei der Analyse von Frühstadien des Adenokarzinoms in der Studie von Stein et al. fanden sich der Großteil der Lymphknoten im unteren hinteren Mediastinum, parakardial und an der kleinen Kurvatur und nur weniger als 2% der Patienten zeigten Metastasen in tumorfernen Abschnitten. Die Ergebnisse zeigen, dass kein Patient ferne Lymphknoten aufweist, ohne dass auch die tumornahen Stationen befallen sind. Somit kann man schließen, dass ein „Überspringen“ der tumornahen Lymphknoten untypisch ist. (Stein et al. 2005)

In unserer Studie stellten sich signifikante Einflussfaktoren für das Lymphknotenmetastasenmuster die einzelnen Kategorien der TNM-Klassifikation sowie das Grading dar. Mit steigender Infiltrationstiefe des Tumors, vorhandener Fernmetastasierung und einem schlechteren histologischen Differenzierungsgrad steigt die Zahl an positiven Lymphknoten sowie der Anteil an tumorfernen Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus kamen wir zu dem Ergebnis, dass je mehr Lymphknoten befallen sind, auch mehr tumorferne Stationen infiltriert werden.

Die Arbeit von Tustumi et al. untersucht das Lymphknotenmetastasenmuster von Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom. (Tustumi et al. 2016) Hier wird festgestellt, dass beim Adenokarzinom vor allem wegen seiner distalen Lage im Ösophagus vor allem Lymphknoten im Ligamentum hepatogastricum, perigastrisch und parapankreatisch mehr betroffen sind als Formen des Plattenepithelkarzinoms, die häufig weiter proximal lokalisiert sind. Es wird also gezeigt, dass sowohl die Lage des Tumors als auch der histologische Subtyp einen Einfluss auf die Lymphknotenmetastasierung haben.

Takeno et al. beschreibt in seiner Publikation, dass seine Gruppe mit multilokulären Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur Gruppe mit einem weniger breit metastasierten Tumor eine signifikant höhere Tumordinfiltrationstiefe sowie signifikant häufiger Lymphangiosis carcinomatosa und Invasion der Blutgefäße aufweist. (Takeno et al. 2012) Eine ähnliche Beobachtung machten Meier et al. in ihrer Analyse. Hier zeigte sich eine Abhängigkeit des Lymphknotenmetastasenmusters von Tumorgröße, Lymphangiosis Carcinomatosa und Grading. (Meier et al. 2008) Diese Faktoren scheinen hier also in Zusammenhang mit dem Muster der Lymphknotenmetastasen zusammenzuhängen.

Der Befall der Lymphbahnen war ein weiterer Untersuchungspunkt in unserer Studie. Insgesamt 22,9% der Population wiesen Lymphangiosis Carcinomatosa auf. Dabei stieg der Anteil dieser Patienten signifikant mit höherem T-, N- und M-Stadium sowie schlechterem histologischen Differenzierungsgrad und einem schlechteren Ansprechen auf die Chemotherapie. In fortgeschrittenen Stadien (T4, N2+3, M1) waren der überwiegende Teil der Patienten positiv hinsichtlich des Lymphangiosis Carcinomatosa Status.

Andere Studien bestätigen diesen Trend. In einer Studie von Lagarde et al. zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen steigendem Staging und Lymphangiosis Carcinomatosa, der nach neoadjuvanter Chemotherapie noch deutlicher wurde. (Lagarde et al. 2015)

Stein et al. beobachteten in ihrer Gruppe von T1-Adenocarcinomen einen Anteil von 10,2% mit Lymphangiosis Carcinomatosa. Unser Anteil betrug hier 9,2%. (Stein et al. 2005)

Zahlreiche Studien beschreiben darüber hinaus explizit einen signifikanten Zusammenhang zwischen Lymphknotenmetastasierung und dem Vorhandensein von Lymphangiosis Carcinomatosa. (Lagarde et al. 2015, Schiefer et al. 2016, Takeno et al. 2012, Gertler et al. 2014)

Eine der Kernfragen dieser Studie war, inwiefern das Lymphknotenmetastasenmuster das Überleben beeinflusst und welche einzelnen Parameter dieses Musters sich bezüglich der Prognose als signifikant herausstellen.

In vielen Studien wurde ein starker Zusammenhang zwischen Nodalstatus und Prognose beschrieben. Dabei wurden bei uns als auch bei anderen Analysen nicht nur zwischen nodal positiv und negativ unterschieden, sondern auch die Anzahl bzw. der N-Status (N0 bis N3) verglichen. (Zhang et al. 2016, Eloubeidi et al. 2002, Pedrazzani et al. 2007, Rizk et al. 2006, Stein et al. 2005, Takeno et al. 2012, Ustaalioglu et al. 2017, Wilson et al. 2008, Zhang et al. 2007, Zhou et al. 2015)

In unserer Analyse überlebten bei den Patienten mit gesichertem fünfjährigem Follow-up nur in der Gruppe der nodal negativen Patienten über die Hälfte (82,0%). Die Gruppe der N1- bzw. N2- und N3-gestagten Patienten wiesen Überlebensraten von 47,9% bzw. 25,9% und 37,7% auf. Nach 10 Jahren waren sämtliche Patienten mit N2 oder N3-Status, also 3 oder mehr positive Lymphknoten im Resektat, gestorben.

Eloubeidi et al. untersuchten die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit über bzw. unter 4 positiven Lymphknoten im Resektat. Dabei lebten nach diesem Zeitraum von den Patienten mit mehr positiven Lymphknoten nur noch 12%, während die Vergleichsgruppe noch ein 5-Jahres-Überleben von 23% aufwies. (Eloubeidi et al. 2002)

Wilson et al. stellten ähnliche Analysen auf und erkannten ebenfalls diesen Zusammenhang. Hier überlebten nach 5 Jahren von den nodal negativen Patienten 34,1%, in der Gruppe mit eins bis drei positiven Lymphknoten 27,0% und bei denen mit über 3 positiven Lymphknoten nur 9,0%. (Wilson et al. 2008) Ähnliche Zahlen und gleiche Trends konnten Untersuchungen anderer Studien bestätigen. (Zhang et al. 2016, Eloubeidi et al. 2002, Pedrazzani et al. 2007, Rizk et al. 2006, Stein et al. 2005, Takeno et al. 2012, Ustaalioglu et al. 2017, Wilson et al. 2008, Zhang et al. 2007, Zhou et al. 2015)

Zahlreiche Studien betonen die Signifikanz der Anzahl an positiven Lymphknoten. Studien, die vor Veröffentlichung der 7. Auflage des TNM-Klassifikationssystems im Jahre 2010 durchgeführt wurden, kritisieren das Fehlen von mehreren verschiedenen N-Stadien. (Eloubeidi et al. 2002, Rizk et al. 2006, Wijnhoven et al. 2007, Rice et al. 2003) Die 6. Auflage unterschied nur zwischen nodal negativ (N0) und nodal positiv (N1). Diese Kritikpunkte konnten wir bestätigen. Andere Studien entwarfen neue Nomogramme mit signifikanten Prognosefaktoren für ein verbessertes Staging, bzw. nutzten ein alternatives Klassifikationssystem wie das der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA). (Pedrazzani et al. 2007, Zhou et al. 2015, Rosa et al. 2017, Rice et al. 2003, Korst et al. 1998)

Das Vorhandensein von Lymphangiosis Carcinomatosa stellte bei uns einen signifikanten Risikofaktor bezüglich des Überlebens dar. Publierte Studien zu diesem Thema kommen zum Teil zu einem gleichen Ergebnis. In einer Arbeit von Schiefer et al. wird der Befall der Lymphbahnen in Patienten mit Lymphknotenmetastasen als signifikant beschrieben. (Schiefer et al. 2016) Eine Publikation von Schoppmann et al. kommt ebenfalls zu diesem Ergebnis. (Schoppmann et al. 2013) Auch hier überlebten die Patienten mit Lymphangiosis Carcinomatosa signifikant kürzer. Die 5-Jahres-Überlebensraten von 14% bei Befall und 60% in der Vergleichsgruppe machen dies sehr deutlich. Auch eine Studie von Tachezy et al. beschreibt Lymphangiosis Carcinomatosa als signifikanten Risikofaktor, jedoch nur für Patienten mit R0-Resektion, nicht metastasiertem und nodal negativem Ösophaguskarzinom. (Tachezy et al. 2014) Die Arbeitsgruppe von Lagarde et al. untersuchte ebenfalls diesen Zusammenhang und stellten fest, dass bei Ihnen der Befall der Lymphbahnen ebenfalls signifikant mit einem kürzeren Überleben einherging. (Lagarde et al. 2015)

Die genaue Lokalisation und die Signifikanz einzelner Lymphknotenstationen für die Prognose des Adenokarzinoms der Speiseröhre ist Gegenstand von bisher nur sehr wenigen Studien. Beim Vergleich von Patienten mit Befall in tumornahen bzw. tumorfernen Lymphknotenstationen erkannten wir keine hohe prognostische Relevanz. Die 10 Jahres-Überlebensraten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei der Analyse der einzelnen Stationen und ihrer Bedeutung stellten sich vor allem die Station der paraösophagealen und links parakardialen Lymphknoten als signifikante Prognosefaktoren dar. Ein Befall dieser Stationen ging mit einem signifikant kürzeren Überleben einher.

Pedrazzani et al. stellten ähnliche Untersuchungen an. Sie unterschieden zwischen „first tier“ und „non-first tier“ Lymphknotenlevel, also äquivalent zu tumornah und tumorfern. Das Überleben betrug nach 5 Jahren 28,5% bzw. 5,5% und somit signifikant ($p < 0,001$). (Pedrazzani et al. 2007) Darüber hinaus stellten sie fest, dass sämtliche Patienten mit Lymphknotenmetastasen in den Bereichen parakardial links, an der A. gastroepiploica dextra, am Pylorus, paraaortal, am Truncus Coeliacus, im hinteren Mediastinum oder am unteren Drittel des Ösophagus nach 5 Jahren gestorben waren. Eine Unterteilung in tumorfern und tumornah ist in Bezug auf diese Stationen nur eingeschränkt möglich da die Entitäten AEG I bis III zusammen ausgewertet wurden.

Ein chirurgisch verhältnismäßig einfach zu beeinflussender signifikanter Prognosefaktor stellt in unserer Arbeit das Lymph Node Ratio (LNR) dar. Bei einem niedrigen LNR ist die Prognose in unserer Patientenkohorte signifikant günstiger. Die Arbeiten von Eloubeidi et al. sowie von Wijnhoven et al. stellen dies ebenfalls fest. (Eloubeidi et al. 2002, Wijnhoven et al. 2007) Hier haben Patienten mit einem LNR von $< 0,1$ eine signifikant bessere Überlebensrate. Dabei wird jedoch betont, dass nicht nur das Verhältnis dieser Zahlen selbst, sondern jeweils die Anzahl an entfernten und positiven Lymphknoten signifikant ist und daher eine systematische Entfernung der Knoten essentiell ist.

Wilson et al. untersuchten ebenfalls das Verhältnis von LNR und Prognose, indem sie die Patientenpopulation in verschiedene Gruppen nach LNR einteilten. Hier ergab die Analyse, dass das LNR keinen signifikanten Faktor darstellt, jedoch die Überlebensraten mit höherem LNR sanken. (Wilson et al. 2008) Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt hier, dass, ähnlich wie bei uns, vor allem im ersten Jahr postoperativ die Sterblichkeit in der Gruppe mit einem größeren LNR deutlich höher ist als die in der Gruppe mit niedrigerem LNR.

Die Publikation von Stein et al. beobachtete, dass die Zahl der entfernten Lymphknoten in ihrer Patientenpopulation nicht signifikant ist. Hier wurden jedoch

lediglich die Frühstadien des Adenokarzinoms mit in die Studie miteinbezogen. (Stein et al. 2005)

Eine Studie von Hsu et al. kommt zu dem Ergebnis, dass eine größere Zahl negativer entfernter Lymphknoten vor allem in T3/4-Stadien sowie positiven Lymphknotenmetastasen prognostisch relevant wird. (Hsu et al. 2013) Dieses Verhältnis war bei frühen Stadien des Ösophaguskarzinoms in dieser Arbeit nicht signifikant.

Eventuell hat das LNR also eher in späteren Stadien größere prognostische Relevanz, wenn Lymphknotenmetastasierung wahrscheinlicher ist und eine breitflächigere Lymphknotenentfernung nötig wird.

6. Zusammenfassung

Das Adenokarzinom der Speiseröhre gilt als eine Tumorenität mit weltweit stark steigender Inzidenz und schlechter Prognose. (Schneider et al. 2015, Falk 2015, Behrens et al. 2011, Cowie et al. 2014, Mathieu et al. 2014). Das Untersuchen von Risiko- und Prognosefaktoren kann zur Verbesserung der Therapiestrategien helfen. In dieser Studie sollte vor allem das Lymphknotenmetastasierungsmuster und dessen prognostische Relevanz genau betrachtet werden. Daten von 606 Patienten, die zwischen 1983 und 2016 am Klinikum Rechts der Isar in kurativer Intention operiert wurden, wurden analysiert. Dabei stellten Auftreten, Anzahl und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sowie deren Einflussfaktoren zentrale Zielgrößen dar. Ziel war es, Zusammenhänge zwischen diesen Merkmalen und der Überlebensprognose zu erkennen. Dabei wurden Mittelwerte, Mediane, absolute und relative Häufigkeiten sowie Chi-Quadrat-Tests und Korrelationsanalysen zur statistischen Analyse genutzt.

Das 1- bzw. 5-Jahres-Überleben betrug für die gesamte Patientenpopulation 93,4% bzw. 69,0%. Nach 10 Jahren lebten noch 62,2% der Patienten. Als signifikante Faktoren stellten sich alle drei Faktoren der TNM-Klassifikation sowie das Grading, die Resektionsrate und die Regression heraus. Durch eine neoadjuvante Chemotherapie wurde keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate erzielt.

Bei 35,5% der Patienten fanden sich im Resektat Lymphknotenmetastasen. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen sowie dem medianen Alter beider Gruppen. Signifikant häufiger fanden sich Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit höherem T- und M-Stadium sowie schlechterem Grading.

Bei einem Drittel der nodal positiven Patienten fand sich genau eine Metastase. Diese befand sich zu 91,7% in tumornahen Abschnitten (paraösophageal, parakardial, kleine Krümmung, Mediastinum). Bei Patienten mit multiplen Lymphknotenmetastasen waren tumorferne Lymphknoten in der Regel nur befallen, wenn auch die tumornahen Stationen schon metastasiert waren. Mit steigendem T-, N- und M-Status sowie schlechterem Differenzierungsgrad des Tumors stieg die Anzahl der Lymphknotenmetastasen signifikant. Auch der Anteil der Lymphknotenmetastasen in tumorfernen Abschnitten nimmt bei einer höheren

Infiltrationstiefe des Tumors, höherer Anzahl an positiven Lymphknoten sowie schlechterem histologischen Differenzierungsgrad, jedoch nicht beim Vorhandensein von Fernmetastasen zu.

Lymphangiosis Carcinomatosa wurde bei 22,9% der Patienten festgestellt. Signifikante Einflussfaktoren für den Befall der Lymphbahnen sind der T-, N- und M-Status sowie das Grading und ein gutes Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie. Das Vorhandensein von Lymphangiosis Carcinomatosa stellte jedoch keinen unabhängigen signifikanten Einflussfaktor bezüglich der Prognose dar.

Das Überleben der resezierten Patienten hängt signifikant mit dem Lymphknotenstatus zusammen. Von den Patienten mit positivem Lymphknotenbefund lebten nach zehn Jahren noch 35,7%. Bei den nodal negativen Patienten waren es hingegen 76,2%. Ebenfalls ein signifikanter Faktor ist die Anzahl der positiven Lymphknoten. Patienten mit drei oder mehr positiven Lymphknotenmetastasen (N2/N3-Status) wiesen eine deutlich niedrigere 10-Jahres-Überlebensrate auf.

Ein weiterer prognostisch signifikanter Faktor stellt die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen dar. Untersuchungen der einzelnen Lokalisationen ergaben signifikante Unterschiede der Überlebensraten bei Befall der paraösophagealen Lymphknoten sowie der Lymphknoten, die sich links parakardial befanden ($p < 0,05$). Für die restlichen Stationen konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Das Lymph Node Ratio kann signifikant durch die OP-Technik beeinflusst werden. Die niedrigsten Werte wurden bei transmediastinalen OPs unter Endoskopie (0,12) und Merendino-OPs (0,11) erzielt. Bezüglich der Prognose beobachteten wir einen stark signifikanten Einfluss des LNR ($p < 0,0001$).

7. Literaturverzeichnis

1. Schneider JL, Corley DA. A review of the epidemiology of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:29-39
2. Falk GW. Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:125-138
3. Behrens A, Pech O, Graupe F, May A, Lorenz D, Ell C. Barrett's adenocarcinoma of the esophagus: better outcomes through new methods of diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:313-319
4. Cowie A, Noble F, Underwood T. Strategies to improve outcomes in esophageal adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14:677-687
5. Henry MA, Lercio MM, Ribeiro PW, Rodrigues MA. Epidemiological features of esophageal cancer. Squamous cell carcinoma versus adenocarcinoma. *Acta Cir Bras.* 2014;29:389-393
6. Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21:7933-7943
7. Collisson EA, Cho RJ. Histology, anatomy, or geography? Exome sequencing begins to delineate somatic mutational differences in esophageal cancer. *Cancer Discov.* 2012;2:870-871
8. Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus.* 2014;27:757-763
9. Chen X, Yang CS. Esophageal adenocarcinoma: a review and perspectives on the mechanism of carcinogenesis and chemoprevention. *Carcinogenesis.* 2001;22:1119-1129
10. Whitson MJ, Falk GW. Predictors of Progression to High-Grade Dysplasia or Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44:299-315
11. Wang RH. From reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015;21:5210-5219

12. Gatenby P, Caygill C, Wall C, Bhattacharjee S, Ramus J, Watson A, Winslet M. Lifetime risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9611-9617
13. Villanacci V, Bassotti G, Salemme M, Rossi E. Influence of genetics on tumoral pathologies: the example of the adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:592-602
14. Ege B, Dinc T, Yildiz BD, Balci Z, Bozkaya H. Utility of endoscopy for diagnosis of barrett in a non-Western society: endoscopic and histopathologic correlation. *Int Surg.* 2015;100:720-725
15. Zimmerman TG. Common questions about Barrett esophagus. *Am Fam Physician.* 2014;89:92-98
16. Vaughan TL. From genomics to diagnostics of esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet.* 2014;46:806-807
17. Otterstatter MC, Brierley JD, De P, Ellison LF, Macintyre M, Marrett LD, Semenciw R, Weir HK. Esophageal cancer in Canada: trends according to morphology and anatomical location. *Can J Gastroenterol.* 2012;26:723-727
18. Omae M, Fujisaki J, Shimizu T, Horiuchi Y, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Tsuchida T, Igarashi M, Seto Y. Correlation of the location of superficial Barrett's esophageal adenocarcinoma (s-BEA) with the direction of gastroesophageal reflux. *Endosc Int Open.* 2016;4:E515-520
19. Pech O, Gossner L, Manner H, May A, Rabenstein T, Behrens A, Berres M, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Ell C. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy.* 2007;39:588-593
20. Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, Kelly JJ, Byrne JP, Underwood TJ. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *J Surg Oncol.* 2014;109:202-207
21. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149:302-317 e301
22. Meves V, Behrens A, Pohl J. Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin.* 2015;31:315-318
23. Flamen P. Positron emission tomography in gastric and esophageal cancer. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:359-363
24. Lerut T, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Scheys I, LeSaffre E. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg.* 1992;216:583-590

25. Eluri S, Brugge WR, Daglilar ES, Jackson SA, Styn MA, Callenberg KM, Welch DC, Barr TM, Duits LC, Bergman JJ, Shaheen NJ. The Presence of Genetic Mutations at Key Loci Predicts Progression to Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:828-834
26. Ngamruengphong S, Wolfsen HC, Wallace MB. Survival of patients with superficial esophageal adenocarcinoma after endoscopic treatment vs surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1424-1429 e1422; quiz e1481
27. Espinel J, Pinedo E, Rascarachi G. Endoscopic mucosal resection with a multiband ligator for the treatment of Barrett s high-grade dysplasia and early gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101:403-407
28. David EA, Marshall MB. Modifications to Ivor Lewis esophagectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11:529-531
29. Khullar OV, Jiang R, Force SD, Pickens A, Sancheti MS, Ward K, Gillespie T, Fernandez FG. Transthoracic versus transhiatal resection for esophageal adenocarcinoma of the lower esophagus: A value-based comparison. *J Surg Oncol*. 2015;112:517-523
30. Klink CD, Binnebosel M, Otto J, Boehm G, von Trotha KT, Hilgers RD, Conze J, Neumann UP, Jansen M. Intrathoracic versus cervical anastomosis after resection of esophageal cancer: a matched pair analysis of 72 patients in a single center study. *World J Surg Oncol*. 2012;10:159
31. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002;347:1662-1669
32. Murphy CC, Correa AM, Ajani JA, Komaki RU, Welsh JW, Swisher SG, Hofstetter WL. Surgery is an essential component of multimodality therapy for patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1359-1369
33. Orditura M, Galizia G, Lieto E, De Vita F, Ciardiello F. Treatment of esophagogastric junction carcinoma: an unsolved debate. *World J Gastroenterol*. 2015;21:4427-4431
34. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:232-248
35. Henriques AC, Fuhro FE, Godinho CA, Campos AL, Waisberg J. Cervical esophagogastric anastomosis with invagination after esophagectomy. *Acta Cir Bras*. 2012;27:343-349

36. Akiyama H, Miyazono H, Tsurumaru M, Hashimoto C, Kawamura T. Use of the stomach as an esophageal substitute. *Ann Surg.* 1978;188:606-610
37. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2000;232:733-742
38. Gaur P, Blackmon SH. Jejunal graft conduits after esophagectomy. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 3:S333-340
39. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, van der Peet DL. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2011;28:29-35
40. Shang QX, Chen LQ, Hu WP, Deng HY, Yuan Y, Cai J. Three-field lymph node dissection in treating the esophageal cancer. *J Thorac Dis.* 2016;8:E1136-E1149
41. Wullstein C, Ro-Papanikolaou HY, Klingebiel C, Ersahin K, Carolus R. Minimally Invasive Techniques and Hybrid Operations for Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin.* 2015;31:331-336
42. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, Catalano PJ, Swanson S, Sugarbaker DJ, De Hoyos A, Maddaus MA, Nguyen NT, Benson AB, Fernando HC. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg.* 2015;261:702-707
43. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg.* 2003;238:486-494; discussion 494-485
44. Behrens A, Ell C, Lordick F. Perioperative and Palliative Chemotherapy for Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin.* 2015;31:341-346
45. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Prognostic Factors and Survival Analysis in Esophageal Carcinoma. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29:138-141
46. Haefner MF, Lang K, Krug D, Koerber SA, Uhlmann L, Kieser M, Debus J, Sterzing F. Prognostic factors, patterns of recurrence and toxicity for patients with esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemo-radiotherapy. *J Radiat Res.* 2015;56:742-749
47. Zhang H, Chen C, Yue J, Ma M, Ma Z, Yu Z. [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.* 2014;36:141-146

48. Andereg MC, Lagarde SM, Jagadeshm VP, Gisbertz SS, Immanuel A, Meijer SL, Hulshof MC, Bergman JJ, van Laarhoven HW, Griffin SM, van Berge Henegouwen MI. Prognostic Significance of the Location of Lymph Node Metastases in Patients With Adenocarcinoma of the Distal Esophagus or Gastroesophageal Junction. *Ann Surg.* 2016;264:847-853
49. Zhang H, Shang X, Chen C, Gao Y, Xiao X, Tang P, Duan X, Yang M, Jiang H, Yu Z. 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.* 2016;7:74337-74349
50. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg.* 2003;27:1052-1057
51. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, Participants MT. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20
52. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status. *Cancer.* 2002;95:1434-1443
53. Gamboa AM, Kim S, Force SD, Staley CA, Woods KE, Kooby DA, Maithel SK, Luke JA, Shaffer KM, Dacha S, Saba NF, Keilin SA, Cai Q, El-Rayes BF, Chen Z, Willingham FF. Treatment allocation in patients with early-stage esophageal adenocarcinoma: Prevalence and predictors of lymph node involvement. *Cancer.* 2016;122:2150-2157
54. Lagarde SM, Phillips AW, Navidi M, Disep B, Immanuel A, Griffin SM. The presence of lymphovascular and perineural infiltration after neoadjuvant therapy and oesophagectomy identifies patients at high risk for recurrence. *Br J Cancer.* 2015;113:1427-1433
55. Pedrazzani C, de Manzoni G, Marrelli D, Giacopuzzi S, Corso G, Minicozzi AM, Rampone B, Roviello F. Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:378-385
56. Rizk N, Venkatraman E, Park B, Flores R, Bains MS, Rusch V, American Joint Committee on Cancer staging s. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1374-1381
57. Schiefer AI, Schoppmann SF, Birner P. Lymphovascular invasion of tumor cells in lymph node metastases has a negative impact on survival in esophageal cancer. *Surgery.* 2016;160:331-340

58. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg.* 2005;242:566-573; discussion 573-565
59. Takeno S, Yamashita SI, Yamamoto S, Takahashi Y, Moroga T, Kawahara K, Shiroshita T, Yamana I, Maki K, Yamashita Y. Number of metastasis-positive lymph node stations is a simple and reliable prognostic factor following surgery in patients with esophageal cancer. *Exp Ther Med.* 2012;4:1087-1091
60. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Sallum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Evaluation of Lymphatic Spread, Visceral Metastasis and Tumoral Local Invasion in Esophageal Carcinomas. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29:215-217
61. Ustaalioglu BBO, Tilki M, Surmelioglu A, Bilici A, Gonen C, Ustaalioglu R, Balvan O, Aliustaoglu M. The clinicopathologic characteristics and prognostic factors of gastroesophageal junction tumors according to Siewert classification. *Turk J Surg.* 2017;33:18-24
62. Wijnhoven BP, Tran KT, Esterman A, Watson DI, Tilanus HW. An evaluation of prognostic factors and tumor staging of resected carcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 2007;245:717-725
63. Wilson M, Rosato EL, Chojnacki KA, Chervoneva I, Kairys JC, Cohn HE, Rosato FE, Sr., Berger AC. Prognostic significance of lymph node metastases and ratio in esophageal cancer. *J Surg Res.* 2008;146:11-15
64. Zhang X, Watson DI, Jamieson GG. Lymph node metastases of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Chin Med J (Engl).* 2007;120:2268-2270
65. Zhou Z, Zhang H, Xu Z, Li W, Dang C, Song Y. Nomogram predicted survival of patients with adenocarcinoma of esophagogastric junction. *World J Surg Oncol.* 2015;13:197
66. Gertler R, Stein HJ, Schuster T, Rondak IC, Hofler H, Feith M. Prevalence and topography of lymph node metastases in early esophageal and gastric cancer. *Ann Surg.* 2014;259:96-101
67. Rosa F, Costamagna G, Doglietto GB, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:2
68. Meier I, Merkel S, Papadopoulos T, Sauer R, Hohenberger W, Brunner TB. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the pattern of metastatic lymph node dissemination as a rationale for elective lymphatic target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1408-1417

69. Rice TW, Blackstone EH, Rybicki LA, Adelstein DJ, Murthy SC, DeCamp MM, Goldblum JR. Refining esophageal cancer staging. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1103-1113
70. Korst RJ, Rusch VW, Venkatraman E, Bains MS, Burt ME, Downey RJ, Ginsberg RJ. Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:660-669; discussion 669-670
71. Schoppmann SF, Jesch B, Zacherl J, Riegler MF, Friedrich J, Birner P. Lymphangiogenesis and lymphovascular invasion diminishes prognosis in esophageal cancer. *Surgery.* 2013;153:526-534
72. Tachezy M, Tiebel AK, Gebauer F, Kutup A, Tharun L, Pantel K, Izbicki JR, Vashist YK. Prognostic impact of perineural, blood and lymph vessel invasion for esophageal cancer. *Histol Histopathol.* 2014;29:1467-1475
73. Hsu PK, Huang CS, Wang BY, Wu YC, Chou TY, Hsu WH. The prognostic value of the number of negative lymph nodes in esophageal cancer patients after transthoracic resection. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:995-1001

8. Anhang

8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: TNM-/G-Klassifikation des Adenokarzinoms des Ösophagus nach UICC..... | 8 |
| Tabelle 2: Stadieneinteilung des Adenokarzinoms des Ösophagus nach UICC..... | 9 |
| Tabelle 3: Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie | 20 |
| Tabelle 4: Regressionsgrad und Resektionsstatus..... | 21 |
| Tabelle 5: T-, N-, M- und G-Status Tabelle 6: UICC-Klassifikation..... | 22 |
| Tabelle 7: Nodalstatus bei verschiedenen T-Stadien | 23 |
| Tabelle 8: Medianes Überleben einzelner Gruppen der Patientenpopulation | 24 |
| Tabelle 9: Häufigkeit der Lymphknotenstatus | 27 |
| Tabelle 10: Verteilung der N-Stadien bei verschiedenen T-Stadien..... | 30 |
| Tabelle 11: Lymphknotenmetastasenverteilung bei verschiedenen T-Stadien | 32 |
| Tabelle 12: Verteilung der N-Stadien bei verschiedenen M-Stadien | 32 |
| Tabelle 13: Lymphknotenmetastasenverteilung bei verschiedenen M-Stadien | 33 |
| Tabelle 14: Verteilung der N-Stadien bei verschiedenem Grading | 34 |
| Tabelle 15: Lymphknotenmetastasenverteilung bei verschiedenem Grading..... | 35 |
| Tabelle 16: Lymphknotenverteilung bei Patienten mit nur einer positiven Lymphknotenmetastase | 36 |
| Tabelle 17: Auftreten von Lymphangiosis Carcinomatosa | 39 |
| | |
| Abbildung 1: 10-Jahres Überlebenskurve der Gesamtpopulation (n=606)..... | 25 |
| Abbildung 2: Lymphknotenstatus | 26 |
| Abbildung 3: topographische Verteilung der Lymphknotenmetastasen | 29 |
| Abbildung 4: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen abhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten (N1)..... | 37 |
| Abbildung 5: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen abhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten (N2)..... | 37 |
| Abbildung 6: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen abhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten (N3)..... | 38 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach N0/N+ (N0: blau bzw. N+: rot) | 41 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve getrennt nach Lymphknotenstatus (N0: blau; N1: rot; N2: grün; N3: gelb) | 42 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach Lymphknotenlokalisierung (tumornah: blau; tumornah und –fern: rot) | 43 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurven getrennt nach Status der paraösophagealen Lymphknoten (negativ: blau; positiv: rot) | 44 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt nach Status der Lymphknoten parakardial links (negativ: blau; positiv: rot)..... | 45 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenskurven getrennt nach LNR (0,01-0,19: blau; >=0,20: rot)..... | 46 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier 10-Jahres-Überlebenskurve für Patienten mit bzw. ohne Lymphangiosis Carcinomatosa (positiv: rot; negativ: blau) | 47 |

8.2 Curriculum Vitae

Persönliches

Name: Maria Agnes Bertelsmann
Geburtsdatum und –Ort: 05. September 1993 in Bielefeld

Schulischer Werdegang

09/2004 – 07/2013 St. Ursula Gymnasium Neheim
07/2013 Allgemeine Hochschulreife: Note sehr gut (1,1)
08/2010 – 02/2011 Luther College High School Regina (Kanada)

Universitärer Werdegang

10/2013 – 09/2015 Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität/Technischen
Universität München
22.09.2015 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note gut (2,5)
10/2015 – 05/2020 Studium der Humanmedizin
an der Technischen Universität München
03/2018 – 07/2018 Studium der Humanmedizin
an der Université Nice Sophia-Antipolis (Frankreich)
11.04.2019 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note
befriedigend (3,0)
13.05.2020 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note gut (2,0)

9. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Professor Dr. Marcus Feith, meinem Doktorvater, der mir dieses sehr interessante Thema überlassen hat. Ich danke ihm für die hervorragende Betreuung und seine große Hilfsbereitschaft. Er stand mir in jeder Phase der Arbeit mit kompetentem Rat und viel Geduld zur Seite.

Außerdem möchte ich Herrn Professor Dr. Helmut Friess und seiner chirurgischen Klinik für die Ermöglichung dieser Arbeit danken.

Ganz besonders gilt mein Dank jedoch meinen Eltern und Großeltern. Sie haben mich während des gesamten Studiums uneingeschränkt unterstützt und liebevoll begleitet. Ihnen widme ich diese Arbeit.