

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. R. Siewert)

**Rezidivmuster bei lokal fortgeschrittenem Barrett Karzinom unter
besonderer Berücksichtigung neoadjuvanter Therapiekonzepte**

Ellen Koch-Fässler

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. J. Theisen
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 20.09.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2006 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Epidemiologie des Adenokarzinoms	3
1.2 Ätiologie des Adenokarzinoms	5
1.3 Pathogenese, Pathologie und Definition	6
1.4 Diagnostik und Staging	10
1.5 Therapie des Adenokarzinoms	11
1.5.1 Chirurgische Therapie	11
1.5.2 Ergebnisse der chirurgischen Therapie	12
1.5.3 Entwicklung neoadjuvanter Therapiekonzepte	13
1.5.4 Responseprädiktoren und Responseevaluation	14
2. Fragestellung	16
3. Patientengut und Methode	17
3.1 Gewinnung der Patientendaten	17
3.2 Beschreibung des Patientengutes	17
3.2.1 Einschlußkriterien	17
3.2.2 Diagnostik	17
3.2.3 Chemotherapie	18
3.2.4 Response	19
3.2.5 Operation	20
3.2.6 Rezidiv	21
4. Ergebnisse	22
4.1 Demographische Daten	22
4.1.1 Patienten	22
4.1.2 Chemotherapie	23
4.1.2.1 Therapieansprechen	23
4.1.2.2 Tumorklassifikation nach neoadjuvanter Chemotherapie	23
4.1.2.3 Regionäre Lymphknotenmetastasen	25
4.1.3 Residualtumorklassifikation/Resektionsstatus	26

4.2	Rezidive	27
4.2.1	Rezidiveinteilung	27
4.2.2	Vergleich Rezidiv und R-Status	28
4.2.3	Vergleich von Rezidiv und neoadjuvanter Chemotherapie	29
4.3	Überleben	31
4.3.1	Gesamtüberleben	31
4.3.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionstatus	31
4.3.3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der neoadjuvanter Vorbehandlung und des Resektionsstatus	32
4.3.3.1	Kollektiv der neoadjuvant Vorbehandelten non-respondern	32
4.3.3.2	Kollektiv der neoadjuvanter responder	33
4.3.3.3	Kollektiv der nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten	34
4.4	Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Rezidivmusters	35
4.5	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der neoadjuvanter Vorbehandlung und des Rezidivmusters	35
5.	Diskussion.....	38
5.1	Vergleich von klinischem und pathohistologischen Tumorstaging	38
5.2	Neoadjuvante Chemotherapie	39
5.3	Rezidivmuster	44
5.4	Überleben und Chemotherapie	45
5.5	Überleben und Rezidiv	47
6.	Zusammenfassung und Ausblick	48
7.	Literaturverzeichnis.....	49
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	55

Danksagung

1. Einleitung

1. 1. Epidemiologie des Adenokarzinoms

Das Ösophaguskarzinom ist sowohl eines der acht häufigsten als auch eine der tödlichsten Krebsarten der Welt (23).

In Deutschland rangiert es derzeit an 11. Stelle der Krebstodesfälle mit einer Inzidenz von 4-5 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohnern, wobei die Angaben wegen des fehlenden bundesweiten Krebsregisters sich auf das saarländische Krebsregister sowie bis 1989 auf das gemeinsame Krebsregister der neuen Bundesländer und Berlin (ehemalige DDR) beziehen (4).

Histologisch handelt es sich beim Ösophaguskarzinom überwiegend um Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome. Diese beiden Tumorentitäten zeigen deutliche Unterschiede in Epidemiologie und Ätiologie, Lokalisation und Tumorbilogie, so dass sie separat zu betrachten sind.

Das Plattenepithelkarzinom kommt am häufigsten in dem sogenannten „asian belt“ (beginnend in der östlichen Türkei und den südlichen Regionen der ehemaligen Sowjetunion über den Irak und Iran bis nach Nordchina), Teilen Süd- und Ostafrikas, sowie in Nordfrankreich vor (25).

Das Adenokarzinom hingegen ist eine Erkrankung der westlichen Welt (36). Die Inzidenz des Adenokarzinoms der Speiseröhre nimmt derzeit nahezu exponentiell zu und übertrifft dabei die aller anderen epithelialen Tumorentitäten. So zeigten Heitmiller und Kollegen anhand der Daten der John Hopkins Tumor Registers, in dem die Diagnosen seit 1954 registriert wurden, dass die Zahl der Neuerkrankungen nach 1978 deutlich anstiegen und 1994 die des Plattenepithelkarzinoms erreichten und sogar überschritten (13) (Abbildung 1).

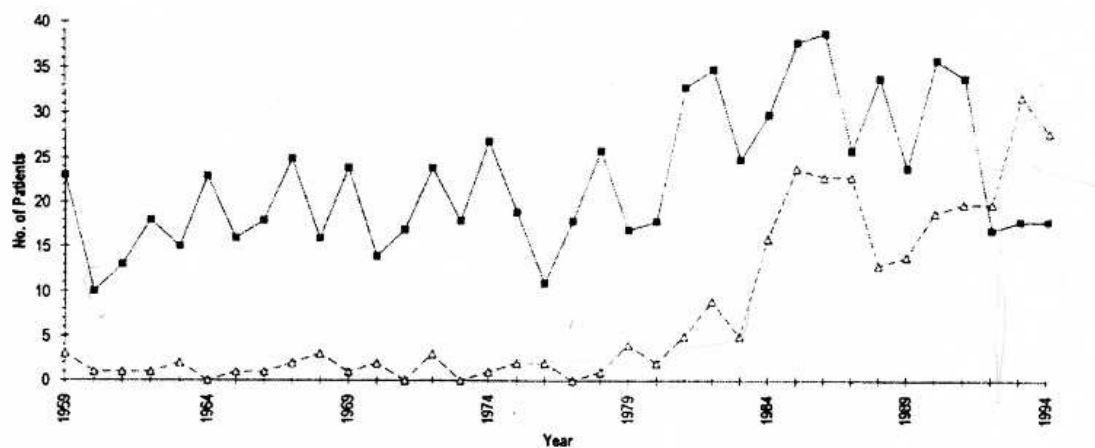


Abb. 1: Anzahl der Patienten mit Plattenepithelkarzinom (schwarze Quadrate) und Adenokarzinomen (weiße Dreiecke) pro Jahr.

Diese Zahlen wurden auch durch andere Studien bestätigt: Die Daten des National Cancer Institutes der USA zeigten, dass sich die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus in der weißen männlichen Bevölkerung von 1970 bis Ende 1980 verdoppelt hat (50). Blot und seine Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Inzidenzrate des Adenokarzinoms der Speiseröhre während der achtziger Jahre pro Jahr um 5% bis 10% anstieg (3). Auch Daly und seine Kollegen konnten diesen rapiden Anstieg bestätigen. Unter Benutzung der „National Cancer Data Base“ fand sich eine Zunahme der Rate an Adenokarzinomen von 1988 bis 1993 von 33,2% initial auf 43,1% (8). Ebenso zeigt die Studie von D. Bareiß et al., dass beim Untersuchen der auf die Weltbevölkerung alterstandarisierten Inzidenzen des Adenokarzinoms der Speiseröhre im Saarland von 1986 bis 1997 und in den Bundesländern Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen von 1977 bis 1998 für die männlich Bevölkerung von 0,22 auf 1,17 stieg; die durchschnittliche Steigerung betrug 8,9% pro Jahr (2).

Die Daten der TU München bestätigen ebenfalls den Trend einer Zunahme der Adenokarzinome. Es wurden zwischen 1987 und 2000 mehr als 1000 Patienten an malignen Ösophaguskarzinomen operiert. Davon betrug der Anteil an Adenokarzinomen zwischen 1987 und 1991 ca. 30%, während die Rate der Adenokarzinome seit 1997 bei etwa 50% liegt (36) (Abbildung 2).

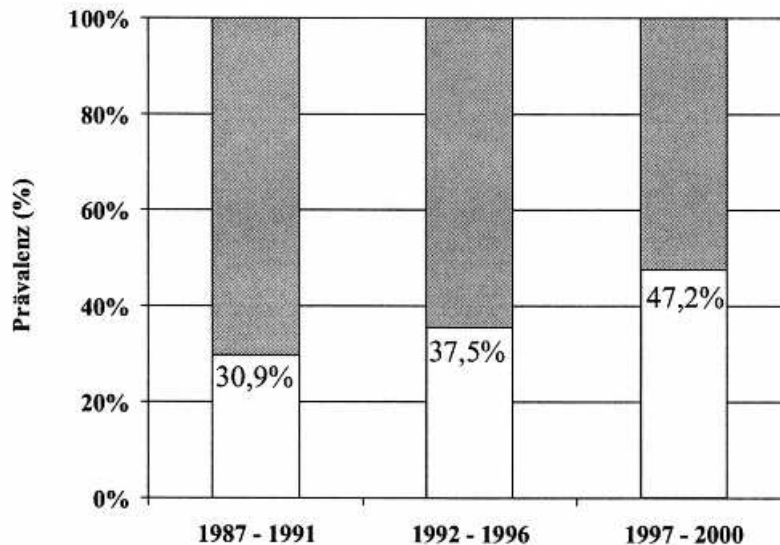


Abb. 2: Relative Zunahme der Prävalenz von Adenokarzinomen im Patientengut der resezierten Ösophaguskarzinome der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München 1982-2000.

Sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Adenokarzinom sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen (36). Zum Beispiel zeigt die Studie von D. Baireiß ein Geschlechterverhältnis von m:w von 4:1 für das Adenokarzinom und ein Geschlechterverhältnis m:w für das Plattenepithelkarzinom von 4,8:1 (2).

Das Adenokarzinom wird in über 84% der Fälle nach dem 54. Lebensjahr diagnostiziert (2). An der TU München liegt das mediane Alter für das Adenokarzinom bei 62,6 Jahren, während das mediane Alter für das Plattenepithelkarzinom bei 53,4 Jahren liegt (36).

1.2 Ätiologie des Adenokarzinoms

Eine der wichtigsten Komplikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, bei dem sich die normale Plattenepithelschleimhaut des distalen Ösophagus in eine intestinale Metaplasie mit spezialisiertem Zylinderepithel umgewandelt hat. Aus der Metaplasie kann sich über verschiedene Zwischenschritte ein Adenokarzinom entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit mit der es zu einer malignen Entartung des Barrett-Ösophagus kommt, wird heutzutage

tage mit ca. 0,5 pro Jahr angegeben und liegt damit 30 bis 60 mal höher als in der Normalbevölkerung (39). Lagergren und Kollegen haben bei ihrer landesweiten Studie in Schweden herausgefunden, dass das Risiko an einem Adenokarzinom der Speiseröhre zu erkranken mit der Häufigkeit und der Stärke der Refluxsymptomatik steigt. Für Personen mit seltenen Refluxbeschwerden betrug die OR 4,4. Bei häufigerem Reflux betrug die OR für Adenokarzinom des Ösophagus bereits 7,7 und bei Personen mit lang andauerndem, täglich und auch nachts auftretendem schweren Reflux sogar 43,5 (19).

Als weitere Risikofaktoren für das Barrett-Karzinom gelten Adipositas, das Fehlen von cagA+ Helicobacter pylori Stämmen sowie die Einnahme sphinkterrelaxierender Medikamente.

Während einem hohen Alkoholkonsum in der Karzinogenese des Plattenepithelkarzinoms eine wichtige Bedeutung zukommt, spielt er für die Entstehung des Adenokarzinoms der Speiseröhre keine signifikante Rolle (2).

1.3 Pathogenese, Pathologie und Definition

Adenokarzinome des distalen Ösophagus entstehen meist auf dem Boden einer spezialisierten intestinalen Metaplasie, können sich aber auch aus persistierenden Zylinderepithelinseln oder aus dem Epithel von Schleimdrüsen entwickeln (36). Der Barrett-Ösophagus ist die entscheidende Präkanzerose für die Entwicklung eines Barrett-Karzinoms. 1976 entdeckten Paull und seine Mitarbeiter drei histologisch unterschiedliche Formen der Barrett-Schleimhaut. Man unterschied nun zwischen dem Kardial- und Fundustyp und dem spezialisierten Zylinderepithel (24). Reid und Weinstein gelang es zu beweisen, dass die maligne Transformation nur bei Fällen mit spezialisiertem Zylinderepithel auftritt (26). Früher sprach man nur bei einer Zylinderepithelmetaplasie des distalen Ösophagus von mehr als 3 cm von einem Barrett-Ösophagus. Heute weiß man, dass auch kleinere Areale von Barrett-Mukosa mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert sind. Deswegen wurde neben dem klassischen langstreckigen Barrett-Ösophagus mit mehr als 3 cm Ausdehnung der sogenannte kurzstreckige Barrett-Ösophagus mit weniger als 3 cm Ausdehnung sowie

der nur histopathologisch nachweisbare, endoskopisch nicht sichtbare ultra-short Barrett-Ösophagus definiert (40,42).

Auf dem Boden einer chronischen Refluxerkrankung kann es zur Ausbildung einer Metaplasie des normalen Plattenepithels mit einem spezialisierten intestinalen Drüsenepithel kommen. Persistiert die Grunderkrankung, kann es zur Entwicklung einer intraepithelialen Neoplasie und ggf. zur Ausbildung eines invasiven Adenokarzinoms kommen.

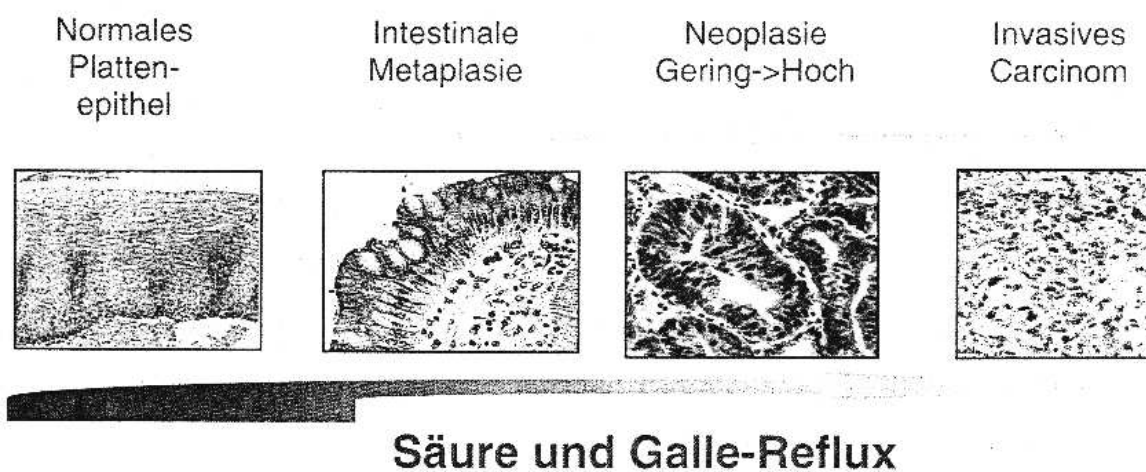


Abb. 3: Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz beim Adenokarzinom des Ösophagus als Folge einer chronischen Refluxerkrankung.

Im Verlauf dieser Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz konnte eine zunehmende genomische Instabilität mit Abnormitäten im Zellzyklus, ein Auftreten von aneuploiden Zellfraktionen, Mutationen in einer Reihe von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen und eine verminderte Expression von Zelladhäsionsmolekülen aufgezeigt werden (15,48,49). Die klinische Bedeutung dieser Einzelbeobachtungen ist derzeit noch unklar.

Ebenso bestehen im Wachstumsverhalten der beiden Karzinome Unterschiede: Während Plattenepithelkarzinome exulzerierend und submukös infiltrativ wachsen, liegt beim Adenokarzinom häufig ein exophytisches Wachstum vor. Bei bis zu 15% der Patienten liegt beim Plattenepithelkarzinom ein multizentrisches Tumorwachstum

entlang des gesamten Ösophagus vor. Dagegen kommt es beim Adenokarzinom praktisch nie vor. Ausnahmen bilden multizentrische schwere Dysplasien im Bereich der intestinalen Metaplasie.

Anhand der UICC-Richtlinien von 1997 (5. Auflage) (38) erfolgt die Klassifikation der Eindringtiefe des Primärtumors, der Lymphknoten- und Fernmetastasierung sowie der Stadieneinteilung der Ösophagustumore (36). (Abbildungen 4)

Klassifikation	Beschreibung
T-Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Lamina propria oder Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration in die Adventitia
T4	Infiltration benachbarter Strukturen
N-regionäre LK	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M-Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abb. 4: TNM/pTNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome und Stadiengruppierung (UICC 1997).

Anders als beim Plattenepithelkarzinom treten beim Adenokarzinom Lymphknotenmikrometastasen erst verzögert auf (36). So liegen bereits bei bis zu 50% der pT1-

Plattenepithelkarzinome Lymphknotenmetastasen oder Mikrometastasen vor, während Lymphknotenmetastasen oder Mikrometastasen beim auf die Mukosa begrenzten pT1a-Adenokarzinom praktisch nie und beim Submukosa pT1b-Adenokarzinom bei weniger als 20% der Patienten nachweisbar sind (36, 22, 10). Eine mögliche Erklärung dafür wäre beispielsweise, dass es durch die langjährige Refluxerkrankung mit rezidivierender Ösophagitis zu einer Okklusion der submukösen Lymphabfluswege kommen könnte (36).

Es ist für die einheitliche Beurteilung von Studien wichtig, dass ösophageale Adenokarzinom genau zu definieren, um es vom eigentlichen Kardiakarzinom sowie von dem von unten in die Kardia einwachsenden proximalen Magenkarzinom abzugrenzen. So werden alle Adenokarzinome, deren Tumorzentrum im Bereich von 5 cm oral und aboral des anatomischen ösophagogastralen Übergangs liegen, entsprechend der Klassifikation von Siewert als Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs, kurz AEG, bezeichnet (33, 34). Die Klassifikation selbst erfolgt unter topographisch-anatomischen Gesichtspunkten, orientiert am Tumorzentrum (33, 34, 30, 28).

Das AEG Typ I, Adenokarzinom des distalen Ösophagus, entwickelt sich meist auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie und kann den ösophagogastralen Übergang von oral infiltrieren.

Das AEG Typ II stellt das eigentliche Kardiakarzinom dar, während das AEG Typ III als subkardiales Magenkarzinom bezeichnet wird, das den ösophagogastralen Übergang und die distale Speiseröhre von aboral infiltriert (Abbildung 5).

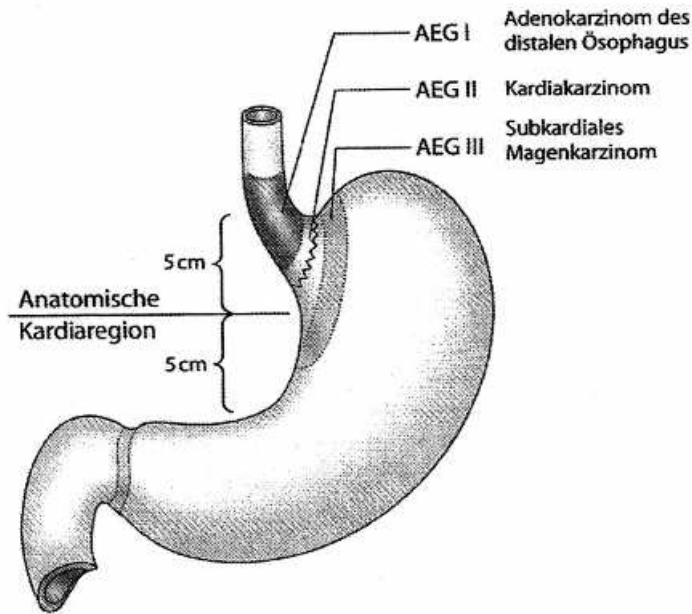


Abb. 5: Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagealen Übergangs (AEG) anhand der anatomischen Lokalisation.

1.4 Diagnostik und Staging

Die meisten Patienten, die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt sind, gelangen erst im fortgeschrittenen Stadium zur Behandlung. Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate wird mit nur 10-15% angegeben, wobei die Prognose des Ösophaguskarzinoms eng mit dem Tumorstadium verbunden ist. Beispielsweise war die 5-Jahres-Überlebensrate von resezierten Adenokarzinomen bei Patienten im frühen Tumorstadium (T1 und T2) ca. 60%, wohingegen die späteren Tumorstadien (T3 und T4) nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 13% hatten (32). Betrachtet man die Lymphknoteninfiltration liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung bei über 40%. Bei Patienten, die eine maligne mediastinale Lymphknoteninfiltration aufweisen, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate jedoch nur bei 19% (14).

Das wichtigste Ziel der Diagnostik ist es, die R0-resektablen Patienten zu identifizieren und diese der chirurgischen Therapie zuzuführen (29).

Die Endoskopie und Biopsie mit der Endosonographie ist die erste Maßnahme zur Diagnose eines Ösophaguskarzinoms. Spezielle endoskopische Färbemethoden mit Metylenblau und Lugolscher Lösung erlauben den Nachweis von makroskopisch nicht sichtbaren Frühbefunden und einer häufig bestehenden Multizentrität. Beim Adenokarzinom der Speiseröhre ist zusätzlich die Bestimmung der endoskopischen Länge des Endobrachyösophagus wichtig, da seine komplette Entfernung auf Grund des potentiellen Entartungsrisikos unabdingbares Therapieziel sein muß (36).

Fernmetastasen müssen für eine kurative Chirurgie mittels CT und/oder abdomineller Sonographie ausgeschlossen werden, da bei deren Vorhandensein ggf. eine chirurgische Resektion nicht mehr sinnvoll ist (21). Die Positronenemissionstomographie kann zum Ausschluß von Fernmetastasen eingesetzt werden (36) oder zur Resonseevaluation nach neoadjuvanter Vorbehandlung.

Der endoskopische Ultraschall (EUS) ist heute die beste Technik zur Beurteilung des Tumorstagings mit einer Genauigkeit von 80% (6). Unpassierbare Tumorstenosen kommen mit einer Häufigkeit von 30% vor (27,44) und sind dann in 75% der Fälle Tumoren im lokal fortgeschrittenen Stadium (44,16).

1.5 Therapie des Adenokarzinoms

Es stehen verschiedene Maßnahmen zur Behandlung des Adenokarzinoms zur Auswahl: Zum einen die chirurgische Resektion, die Strahlen- oder Chemotherapie, eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie sowie rein palliative Maßnahmen. Ausschlaggebend für die Wahl der Therapiemodalitäten sind die Resektabilität des Tumors und der Allgemeinzustand des Patienten.

1.5.1 Chirurgische Therapie

Die Therapieentscheidung orientiert sich beim Adenokarzinom des Ösophagus anhand der Prognosefaktoren sowie an der Möglichkeit einer R0-Resektion (29,31). Die Indikation zur primären Resektion wird bei Tumoren im T1/T2-Stadium gestellt, während Patienten mit lokal weiter fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4-Stadium) in multimodale Therapieprotokolle eingebracht werden und sekundär reseziert werden (36).

Bisher konnte bei Karzinomen der Speiseröhre keine Verbesserung der Prognose durch postoperative adjuvante Therapieverfahren (Chemotherapie, Radiochemotherapie) in kontrollierten Studien nachgewiesen werden.

Wichtig bei der chirurgischen Resektion des Adenokarzinoms ist, dass neben der vollständigen Tumorentfernung (R0 Resektion) ebenso die Präkanzerose vollständig entfernt werden muß.

In der Chirurgischen Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München ist das Verfahren der Wahl die abdomino-thorakale subtotale Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens und eine en-bloc-Lymphadenektomie des hinteren unteren Mediastinums sowie entlang des Truncus coeliacus (35).

Zur Rekonstruktion der Speisepassage dient ein dünner Magenschlauch. Die Anastomose wird im Sinne einer End-zu-Seit Ösophagogastrostomie hoch intrathorakal angelegt. In seltenen Fällen ist die totale Ösophagektomie mit cervikaler Anastomose notwendig.

1.5.2 Ergebnisse der chirurgischen Therapie

Zwischen Juli 1982 und März 2006 wurden 621 Patienten im Klinikum rechts der Isar München an einem Adenokarzinom der Speiseröhre (AEG I) behandelt. Davon wurden ca. 60% Patienten mit kurativem Ziel primär reseziert. Eine makroskopisch und mikroskopisch komplette Tumorexstriktion (R0-Resektion) gelang in 82,1% der Fälle. Alle Patienten mit Primärtumoren der Kategorie T1 konnten komplett reseziert werden, auch bei 82,9% der Patienten der Primärtumorkategorie T2 gelang eine R0-Resektion. Dagegen gelang eine R0-Resektion bei Primärtumoren, die die Adventitia erreicht hatten (Primärtumorkategorie T3) nur mehr bei 69,2% der Fälle. Bei Tumoren die bereits die benachbarten Strukturen infiltriert hatten (Primärtumorkategorie T4) war eine komplette Tumorexstriktion bei primärer Resektion nur mehr bei 59,3% der Patienten möglich (35).

Sowohl für das Adenokarzinom, als auch für das Plattenepithelkarzinom kann man sagen, dass die Anzahl der Patienten mit positiven Lymphknoten mit steigender pT-

Kategorie zunimmt. Bei Patienten in frühen Tumorstadien (hochgradige Dysplasie, pT1a, pT1b) war die Wahrscheinlichkeit von positiven Lymphknoten signifikant geringer, wenn es sich um ein Adenokarzinom handelte ($p < 0,05$) (35) (Abbildung 6).

	Adenokarzinom	Plattenepithelkarzinom
pTis/pT1a	0/43 (0%)	2/29 (6,9%)
pT1b	11/64 (17,2%)	20/82 (24,4%)
pT2	48/79 (68,8%)	39/75 (52,0%)
pT3	84/104 (80,8%)	144/195 (73,8%)
pT4	25/27 (92,6%)	33/33 (100%)
Total	168/308 (54,5%)	238/414 (57,5%)

Abb. 6: Prävalenz der Lymphknotenmetastasen.

1.5.3 Entwicklung neoadjuvanter Therapiekonzepte

Trotz Standardisierung der operativen Technik, Fortschritten im präoperativen Staging, sorgfältiger Patientenauswahl und postoperativem Management ist das Langzeitüberleben von Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus nach alleiniger chirurgischer Resektion nach wie vor unbefriedigend. Deshalb wurden in den letzten 30 Jahren multimodale Strategien mit dem Ziel untersucht, das rezidivfreie und Gesamtüberleben zu verlängern und die Rate an R0-Resektionen zu erhöhen. Dabei werden neoadjuvante (präoperativ), adjuvante (postoperativ nach kompletter Resektion) und additive (postoperativ nach R1 bzw. R2 Resektionen) Konzepte unterschieden. Obwohl Phase II (klinische Wirksamkeitsprüfung an einer größeren Anzahl von 100-500 ausgewählter Patienten) und Phase III Studien (Wirksamkeitsprüfung an einer großen Anzahl von bis zu mehreren 1000 Patienten in der Klinik und beim niedergelassenen Arzt) durchgeführt wurden, bleibt der Stellenwert der multimodalen Behandlung des Adenokarzinoms der Speiseröhre ungeklärt.

Die neoadjuvante Chemotherapie besitzt den potentiellen Effekt eines „Downstaging“ des Primärtumors, was die Aussicht auf eine komplette Resektion steigert sowie die Therapie von okkulten Mikrometastasen sowohl in lokalen Lymphknoten

als auch systemisch begünstigt. Es wurde eine große Anzahl verschiedener Substanzen untersucht, inklusive Fluorouracil, Cisplatin, Leukovorin, Paclitaxel, Epirubicin, Vinblastin, Etoposide, Bleomycin und Mitomycin.

An der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München werden seit 1989 bei lokal fortgeschrittenen Primärtumoren (cT3 und cT4) multimodale Therapieverfahren mit der Überlegung erprobt, durch eine Vorbehandlung im Falle des Ansprechens die Aussicht auf eine komplette Resektion zu steigern. Während andere spezialisierte Zentren die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie bevorzugen, die zu einer erhöhten lokalen Tumorfreiheit mit durchschnittlich 30-40% pathohistologisch gesicherten kompletten Remissionen (pCR) führt, wird in München wegen der erhöhten postoperativen Mortalität von bis zu 16% durch die Strahlentherapiekomponente der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie der Vorzug gegeben.

Bei einer Studie aus Irland von Walsh und Mitarbeitern zeigte sich jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die präoperativ 5-FU und Cisplatin in Kombination mit 30 Gy erhielten. In dieser Studie wurden 58 Patienten unter Verwendung der multimodalen Therapie behandelt, 55 Patienten wurden chirurgisch therapiert. Ein Vergleich der beiden Gruppen zeigte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten einen deutlichen Unterschied im Überleben von 32% in der neoadjuvant behandelten Gruppe versus 6% in der Gruppe mit alleiniger Chirurgie (45).

1.5.4 Responseprädiktoren und Responseevaluation

Alle publizierten multimodalen Therapiestudien zeigen, dass ein Überlebensvorteil nach neoadjuvanter Chemo- oder Radio-Chemo-Therapie nur bei objektivem, d.h. histopathologischem Ansprechen erreichbar ist. Dagegen haben Patienten, die nicht auf die präoperative Chemotherapie ansprechen, auch wenn sie R0 reseziert werden, eine deutlich schlechtere Prognose.

Je nach angewandtem neoadjuvanten Schema ist ein Ansprechen der Response nur bei 20-70 % der Patienten zu erwarten. Deshalb kommt der prätherapeutischen Identifizierung von Patienten mit hoher Responsewahrscheinlichkeit (Responseprädikation) und der frühzeitigen Responseevaluation eine wesentliche Bedeutung zu (36).

Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine Vorhersage des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie mittels molekularer Marker in der Tumorbiopsie in Zukunft möglich sein könnte (z.B. Thymidilatsynthase, ERCC 1, Glutathiontransferase, p53), während ein deutlicher Abfall der Glukoseaufnahme des Tumors im PET bereits frühzeitig eine Responseevaluation zu erlauben scheint (43).

2. Fragestellung

Beurteilung des Rezidivmusters beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus nach Operation oder neoadjuvanter Vorbehandlung an einem definierten Patientengut.

Folgende Fragen sollen im Einzelnen beantwortet werden:

1. Führt die neoadjuvante Chemotherapie zu einem Downstaging des Primärtumors und damit verbunden zu einer erhöhten R0 Resektionsrate?
2. Führt eine R0 Resektion zu einer erniedrigten Rezidivrate und ändert sich das Muster der Rezidivlokalisierung?
3. Vergleich des Rezidivmusters zwischen respondern, non-respondern und nicht vorbehandelten Patienten.
4. Korrelation von Rezidivmuster, neoadjuvanter Chemotherapie und Überleben.

3. Patientengut und Methoden

3.1 Gewinnung der Patientendaten

Die Patienten wurden mittels konsekutiver Patientengewinnung im Zeitraum 1996 bis 2003 rekrutiert.

Das follow-up der Patienten wurde durch telefonische oder schriftliche Befragung des Hausarztes ermittelt.

3.2 Beschreibung des Patientengutes

3.2.1 Einschlusskriterien

Die Patienten sollten folgende Merkmale aufweisen:

- Primäres histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Ösophagus (AEG Typ I)
- Lokal fortgeschrittenes Tumorstadium (c T3/c T4)
- Es sollte bei Patienten, die eine Chemotherapie bekommen haben, mindestens ein kompletter Zyklus CTX verabreicht worden sein.

3.2.2 Diagnostik

Zur Beurteilung des Tumors wurden nach der Erhebung der Anamnese, sowie der Durchführung einer körperlichen Untersuchung, folgende technischen Untersuchungen durchgeführt:

- Ösophago-Gastro-Duodenoskopie:
Es wurden multiple Biopsien zur Diagnosesicherung des Karzinoms sowie zur Untersuchung über das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus entnommen.

Ebenfalls wurden die makroskopische Lokalisation, die Längenausdehnung sowie der Wachstumstyp und der Stenosegrad beurteilt. Voraussetzung für die Klassifikation eines AEG Typ I war die Lokalisierung der Haupttumormasse im Bereich des distalen Ösophagus.

➤ Endosonographie:

Mit Hilfe der Endosonographie erfolgte die Einteilung in die jeweilige T-Kategorie. Bei vollständiger Infiltration aller Wandschichten ohne Infiltration benachbarter Organe handelt es sich um eine T3 Kategorie.

➤ Ösophagusbreischluck:

Die Methode des Ösophagusbreischlucks wurde zur topographisch- anatomischen Erfassung der Lokalisation und der Längenausdehnung des Primärtumors angewandt.

➤ CT Thorax / Abdomen:

Feststellung der Umgebungsbeziehung des Tumors und Erfassung eventuell vergrößerter regionaler und coeliacaler Lymphknoten sowie Ausschluss von Fernmetastasen.

3.2.3 Chemotherapie

Zur neoadjuvanten Therapie wurde ein standardisiertes Chemotherapieprotokoll benutzt. 5 FU (2000 mg/m²) wurde als kontinuierliche Infusion in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 verabreicht. Die Cisplatinosis betrug 50 mg/m² und wurde in den Wochen 1, 3 und 6 verabreicht. Leukovorin wurde in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 in einer Dosis von 500 mg/m² gegeben. Die verabreichte Anzahl an Zyklen hing von der individuellen Toxizität ab.

3.2.4 Response

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens einen Zyklus erhalten haben, waren auswertbar bezüglich des Ansprechens auf die Chemotherapie. Es wurden zwei verschiedene Einteilungen hinsichtlich der Response vorgenommen:

1. klinische Response
2. histopathologische Response nach Mandard

Um das Ansprechen des Tumors beurteilen zu können, wurde die Tumurlänge mittels Endoskopie und CT, sowie die Dicke der Haupttumormasse mittels CT bestimmt.

1. klinische Responsebeurteilung

Zur klinischen Responsebeurteilung wurden die Richtlinien des M. D. Anderson Cancer Centers in Houston, Texas (9) verwendet. Aufgrund mangelnder Korrelation mit der Histopathologie und der schlechten Reproduzierbarkeit ist die rein klinische Responsebeurteilung verlassen worden.

2. histopathologische Response nach Mandard

Die histopathologische Responsebeurteilung gilt heute als Goldstandard. Die Klassifikation der histopathologischen Regression am untersuchten Tumorbett erfolgt nach drei Regressionsgraden, die wie folgt definiert werden:

Regressionsgrad 1:

Komplette (0% Residualtumor; Grad 1a) bzw. subtotale Tumorregression (< 10% Residualtumor/Tumorbett; Grad 1b)

Regressionsgrad 2:

Partielle Tumorregression (10- 50% Residualtumor/Tumorbett)

Regressionsgrad 3:

Geringe/keine Tumorregression (> 50% Residualtumor/Tumorbett)

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einem histopathologischen Regressionsgrad 1 und 2 als responder definiert und den non-respondern gegenübergestellt.

3.2.5 Operation

Alle Patienten wurden standardisiert, entweder transmediastinal ösophagektomiert oder abdomino-thorakal ösophagektomiert mit ausreichender Lymphadenektomie. Die Lymphadenektomie erfolgte im unteren Mediastinum sowie im Abdomen um den Truncus coeliacus. Die proximale Magenresektion mit Lymphadenektomie erfolgte entlang der kleinen Kurvertur bis hin zum Krähenuß. Somit wurde neben einer ausreichenden Lymphadenektomie ein möglichst schlanker Magenschlauch zur Wiederherstellung der Speiseröhre garantiert.

Transmediastinale Ösophagektomie:

Die transmediastinale Operation galt in den früheren Jahren als Standard zur Therapie des Adenokarzinoms der Speiseröhre. Dieses Vorgehen ist in den letzten Jahren zugunsten der abdomino-thorakalen Resektion verlassen worden. Beim transmediastinalen Vorgehen erfolgte der Eingriff in Rückenlage mit einem großzügigen Oberbauchquerschnitt mit weiter Spaltung des Hiatus. Dabei ist eine Mediastinektomie mit beidseitiger Resektion der Pleura mediastinalis notwendig sowie eine Freilegung der Aortenvorderwand und Lymphadenektomie bis zur unteren Lungenvene. Ein cervikaler Zugang garantiert die stumpfe Dissektion von cervical sowie die Anastomosenanlage zwischen dem hochgezogenen Magen und dem Ösophagusstumpf. Die Rekonstruktion erfolgte durch den gebildeten Magenschlauch im hinteren oder vorderen Mediastinum. Die Entscheidung orientierte sich an der T-Kategorie. Nur bei sicherer R0-Resektion sollte die Rekonstruktion im Tumorbett, d.h. im hinteren Mediastinum erfolgen, anderenfalls retrosternal.

Abdomino- thorakale Ösophagektomie:

Beim abdomino-thorakalen Vorgehen beginnt die Operation ebenfalls abdominal mit einer Oberbauchquerlaparotomie. Die abdominelle Lymphadenektomie erfolgt analog dem transmediastinalen Vorgehen, nur muss die Bildung des Magenschlauches am nicht mobilisierten Magen erfolgen. Nach Eröffnung der rechten Pleura mediastinalis

kann der abgesetzte Magen nach intrathorakal geschoben und das Abdomen verschlossen werden. Nach Umlagerung erfolgt die rechtsseitige Thorakektomie, durch die die mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt wird. Die Rekonstruktion erfolgt ebenfalls mit einem Magenschlauch, jedoch mit einer intrathorakalen Anastomosierung zwischen Magenhochzug und Ösophagusstumpf. Dieses Vorgehen zeigt eine deutlich geringere Rate an Anastomosenkomplikationen mit verbesserter Lebensqualität bei absolut ausreichender onkologischer Radikalität und wird, wenn immer möglich, als Therapie der ersten Wahl angestrebt.

3.2.6 Rezidiv

In der vorliegenden Arbeit werden Lokalrezidive, Fernrezidive sowie Metastasen unterschieden, die wie folgt definiert werden:

Lokalrezidiv:

Der Tumor wächst intra- oder extraluminal im Bereich des ehemaligen Tumorbettes.

Fernrezidiv:

Es finden sich Metastasen in Lymphknoten die cervical oder paraaortal liegen.

Metastasen:

Organmetastasen zum Beispiel Leberfiliae, Nebennierenmetastasen oder cerebraler oder pulmonaler Tumorbefall.

4. Ergebnisse

Statistik

Für den Vergleich kategorischer Variablen wurde ein Fischer-exact Test durchgeführt, zur statistischen Analyse nicht-parametrischer Daten kamen der Man-Whitney-U und der Kruksal Wallis Test zur Anwendung. Die Überlebensanalysen erfolgten mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode. Unterschiede zwischen den einzelnen Überlebenskurven wurden mit dem log-rank Test evaluiert. Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem SPSS Programm Version 12.0.

4.1 Demographische Daten

4.1.1 Patienten

148 Patienten mit einem histologisch gesicherten Adenokarzinom des distalen Ösophagus bildeten die Studienpopulation.

Eingeschlossen wurden nur solche Patienten mit einem Adenokarzinom, ausgehend von einer Barrett Metaplasie, bei denen die Haupttumormasse in der distalen Speiseröhre lag (AEG I). Kardiakarzinome (AEG II) oder subkardiale Tumore (AEG III) wurden ausgeschlossen.

Der Erhebungszeitraum reichte von 1996 bis 2003.

Das Kollektiv umfasste 148 Patienten, wovon 135 männlich waren und 13 weiblich.

Geschlecht	Anzahl
Männer	135 (91,2%)
Frauen	13 (8,8%)
Gesamtzahl	148

Alter	Jahre
Median	59 (25-82)

4.1.2 Chemotherapie

Im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz war festgelegt worden, welche Patienten vorthera­piert wurden und welche primär operiert wurden. 105 Patienten wurden neoadjuvant chemotherapiert, die restlichen 43 Patienten erhielten keine Chemotherapie und wurden primär operiert.

4.1.2.1 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde anhand der histopathologischen Regressionsgrade nach Mandard beurteilt: Patienten mit einem histopathologischen Regressionsgrad 1 und 2 wurden als responder definiert und den non-respondern (Regressionsgrad 3) gegenübergestellt.

Insgesamt zeigten 50 Patienten ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und wurden als responder klassifiziert.

55 Patienten wurden als non-responder klassifiziert.

	n = 148 Patienten	Anteil
Keine CTX	43	29,1%
responder	50	33,8%
non-responder	55	37,2%

4.1.2.2 Tumorklassifikation nach neoadjuvanter Chemotherapie

In allen Fällen handelte es sich um ein lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom mit klinisch gesicherten Tumorstadien T3.

Bedingt durch die neoadjuvante Chemotherapie kam es in 48 Fällen zu einem „Downstaging“ und in zwei Fällen zu einem „Upstaging“.

Bei den 105 Patienten, die **neoadjuvant vorbehandelt** wurden, änderten sich die Tumorstadien je nach Therapieansprechen wie folgt:

(Abbildung 7)

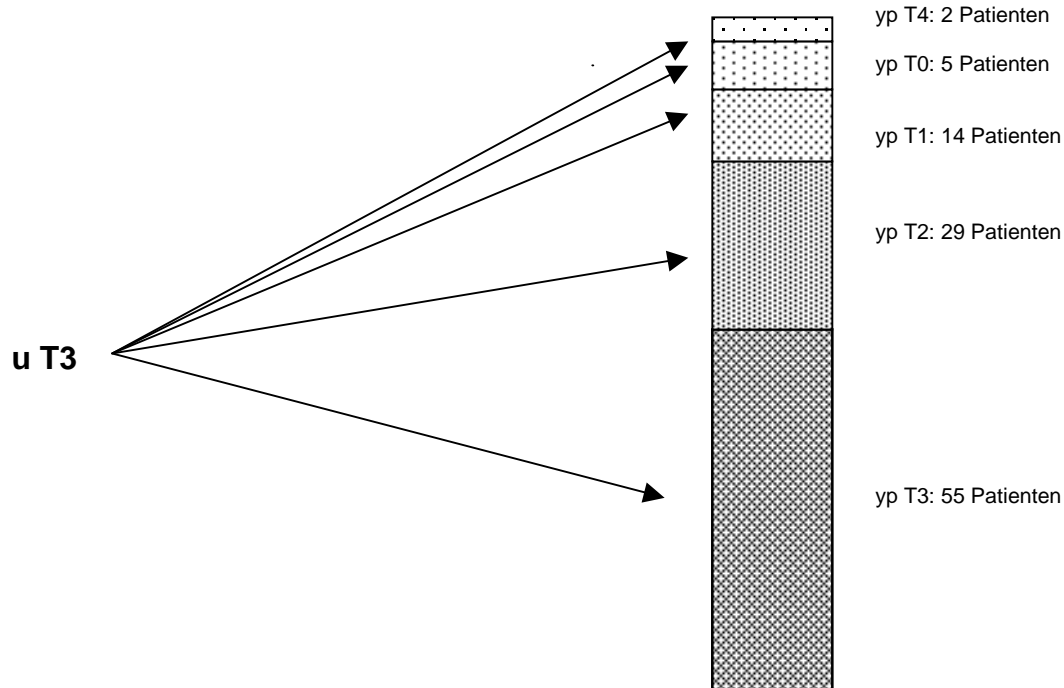


Abb. 7: Tumorstadien nach neoadjuvanter Vorbehandlung.

5 Patienten hatten nach Chemotherapie ein ypT0 Stadium (Primärtumorkategorie),
14 ein ypT1 Stadium,
29 der Patienten ein ypT2 Stadium,
55 ein ypT3 Stadium
und 2 Patienten befanden sich im ypT4 Stadium.

Ein **Downstaging** konnte somit in 48 Fällen (45,71%) durch die neoadjuvante Vorbehandlung erreicht werden.

Bei 55 Patienten (52,38%) ergab sich durch die Vorbehandlung keine Änderung der Primärtumorkategorie.

Unter der neoadjuvanten Chemotherapie wurde bei 2 Patienten (1,90%) ein **Upstaging** beobachtet.

Von den 43 Patienten, die **keine Chemotherapie** erhielten und direkt operiert wurden ergab die pathohistologische Tumorklassifikation folgende Ergebnisse:

In 41 Fällen bestätigte sich die klinische Klassifikation eines T3 Stadiums.

Bei 2 Patienten zeigte sich ein T4 Stadium.

4.1.2.3 Regionäre Lymphknotenmetastasen

Das Ausmaß der Lymphadenektomie wurde durch die Wahl der Operationsmethode bzw. das Resektionsausmaß bestimmt.

Die Klassifizierung des pN-Status sollte auf mindestens sechs entfernten regionären Lymphknoten beruhen. Regionäre Lymphknoten des intrathorakalen Ösophagus sind die mediastinalen und perigastrischen Knoten mit Ausnahme der zöliakalen Lymphknoten (N1). Die zöliakalen Lymphknoten sowie die weiter entfernten Knoten werden als Fernlymphknotenmetastasen klassifiziert (N2).

Postoperativ zeigten sich in der pathohistologischen Aufarbeitung bei 47 Patienten keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0).

Regionäre Lymphknotenmetastasen wurden bei 96 Patienten postoperativ pathohistologisch nachgewiesen (N1).

Bei 5 Patienten wurden Lymphknotenmetastasen in der N2 Region nachgewiesen.

Tabelle: TNM-Stadien

Primärtumor (T)	n = 148 Patienten	Anzahl/Anteil
T3	146	98,65%
T4	2	1,35%
Lymphknoten (N)		
N0	47	31,76%
N1	96	64,86%
N2	5	3,38%
Fernmetastasen (M)		
M0	130	87,84%
M1	18	12,6%

4.1.3 Residualtumorklassifikation/Resektionsstatus

Bei 104 Patienten (70,3%) konnte nach der Operation kein Residualtumor mehr nachgewiesen werden.

Eine mikroskopische Residualtumorsituation (R1) fand sich in 40 Fällen (27%).

Bei 4 Patienten (2,7%) war an den Resektionsrändern am Operationspräparat noch ein makroskopischer Residualtumor (R2) sichtbar.

Tabelle: Resektionsstatus/Patienten gesamt

	n = 148 Patienten	Anteil in %
R0 (kein Residualtumor sichtbar)	104	70,3%
R1 (mikroskopischer Residualtumor)	40	27%
R2 (makroskopischer Residualtumor)	4	2,7%

Tabelle: Resektionsstatus/neoadjuvant vorbehandelte Patienten und direkt Operierte

	non-responder n = 55	responder n = 50	Gruppe der primär resezierten Patienten n = 43
R0	32 (58%)	48 (96%)	24 (56%)
R1	22 (40%)	2 (4%)	16 (37%)
R2	1 (2%)	0	3 (7%)

Ein deutlicher Unterschied zeigte sich zwischen respondern und non-respondern: Lag die R0 Resektionsrate bei den respondern bei nahezu 100%, so lag die R0 Resektionsrate bei den non-respondern ähnlich wie bei den nicht vorbehandelten Patienten um ca. 60%. Der Unterschied in der R0 Resektionsrate zwischen respondern und non-respondern sowie den primär resezierten Patienten war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

4.2 Rezidive

4.2.1 Rezidiveinteilung

85 von 148 Patienten entwickelten bis zum Juli 2003 oder bis zu ihrem Tode kein Rezidiv.

63 Patienten entwickelten ein Rezidiv, 19 davon ein Lokalrezidiv, 30 Patienten entwickelten cervikale und mediastinale Lymphknotenmetastasen, 14 Organfernmetastasen.

Tabelle: Einteilung und Verteilung der Rezidive

	n = 148 Patienten	Anteil in %
Kein Rezidiv	85	57,4%
Lokalrezidiv	19	12,8%
Lymphknotenmetastasen cervikal und mediastinal	30	20,3%
Organfernmetastasen	14	9,5%

4.2.2 Vergleich von Rezidiv und R-Status

Von den 104 Patienten, bei denen nach der Operation kein Residualtumor mehr nachweisbar war und somit als R0 Situation klassifizierbar waren, entwickelten 67 Patienten (64,4%) in dem Zeitraum von 1996 und 2003 kein Rezidiv.

11 Patienten (10,6%) der R0 Resezierten entwickelten ein Lokalrezidiv, 16 dieser Patienten (15,4%) entwickelten cervikal und mediastinale Lymphknotenmetastasen und 10 Patienten (9,6%) zeigten eine Organfernmetastasierung.

Pathohistologisch wurden 40 Patienten postoperativ als R1 Situation eingestuft. Von diesen entwickelten 16 Patienten (40%) kein Rezidiv. 7 Patienten (17,5%) zeigten in diesem Zeitraum ein Lokalrezidiv, 13 Patienten (32,5%) entwickelten cervikale und mediastinale Lymphknotenmetastasen und 4 Patienten (10%) zeigten eine Organfernmetastasierung.

In 4 Fällen blieb ein makroskopisch sichtbarer Residualtumor (R2 Situation).

2 Patienten zeigten keine Metastasierung, 1 Patient entwickelte einen Lokalprogress und 1 Patient zeigte in der Nachsorgeuntersuchung eine cervikale und mediastinale Metastasierung.

Tabelle: Resektionsstatus/Rezidiv Kreuztabelle

		kein Rezidiv	Lokalrezidiv	Fern- metastasen	Cervikale und media- stinale Lymphknotenme- tastasen	Ge- samt
R0	Anzahl	67 (64,4%)	11 (10,6%)	10 (9,6%)	16 (15,4%)	104
R1	Anzahl	16 (40%)	7 (17,5%)	4 (10%)	13 (32,5%)	40
R2	Anzahl	2	1	0	1	4
Gesamt	Anzahl	85	19	14	30	148
	% von R	57,4%	12,8%	9,5%	20,3%	100%

Der Unterschied in der Lokalrezidivrate bei Patienten mit einer R0 Resektion im Vergleich zu den R1 resezierten Patienten war statistisch signifikant ($p=0,0003$).

4.2.2.1 Vergleich von Rezidiv und neoadjuvanter Chemotherapie

55 Patienten die neoadjuvant vorbehandelt wurden, zeigten kein Ansprechen auf die Chemotherapie und wurden deshalb als non-responder eingestuft.

24 Patienten (43,6%) aus der Gruppe der non-responder entwickelten kein Rezidiv. 8 Patienten (14,5%) entwickelten ein Lokalrezidiv, 8 (14,5%) Fernmetastasen und bei 15 Patienten (27,3%) entdeckte man cervikale und mediastinale Lymphknotenmetastasen.

50 Patienten zeigten ein Ansprechen auf die neoadjuvante Vorbehandlung und wurden deshalb als responder klassifiziert. Aus dieser Gruppe der responder blieben 40 Patienten (80%) rezidivfrei. 3 Patienten (6%) bekamen ein Lokalrezidiv, 2 Patienten (4%) entwickelten Fernmetastasen und 5 Patienten (10%) entwickelten cervikale und mediastinale Lymphknotenmetastasen.

Insgesamt erhielten 43 Patienten keine neoadjuvante Chemotherapie und wurden direkt operiert. Aus dieser Gruppe blieben 21 Patienten (48,8%) rezidiv frei. 8 Patienten (18,6%) fielen während der follow-up Zeit durch ein Lokalrezidiv auf. 4

Patienten (9,3%) entwickelten Fernmetastasen und bei 10 Patienten (23,3%) aus der Gruppe, die nicht vorbehandelt wurde, stellte man cervikale und mediastinale Lymphknotenmetastasen fest.

Tabelle: Neoadjuvant/Rezidiv Kreuztabelle

		kein Rezidiv	Lokalrezidiv	Fernmetastasen	Cervikale und mediastinale Lymphknotenmetastasen	Gesamt
non-responder	Anzahl	24 (43,6%)	8 (14,5%)	8 (14,5%)	15 (27,3%)	55
keine CTX	Anzahl	21 (48,8%)	8 (18,6%)	4 (9,3%)	10 (23,3%)	43
responder	Anzahl	40 (80%)	3 (6%)	2 (6%)	5 (10%)	50
Gesamt	Anzahl	85 (57,4%)	19 (12,8%)	14 (9,5%)	30 (20,3%)	148

Zwischen den non-respondern und den Patienten, die keine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Rezidivmuster. Lediglich im Hinblick auf das Auftreten von Fernmetastasen zeigte sich ein höherer Anteil bei Patienten, die kein Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie zeigten im Vergleich zu den Patienten, die nicht vorbehandelt wurden. Die responder zeigten sowohl in Bezug auf das Lokalrezidiv wie auch die Fernmetastasierung und das Auftreten von cervikalen Lymphknotenmetastasen einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (Lokalrezidiv: $p=0,0001$, Fernmetastasen: $p<0,005$, cervikale LK-Metastasen: $p=0,002$).

4.3 Überleben

4.3.1 Gesamtüberleben

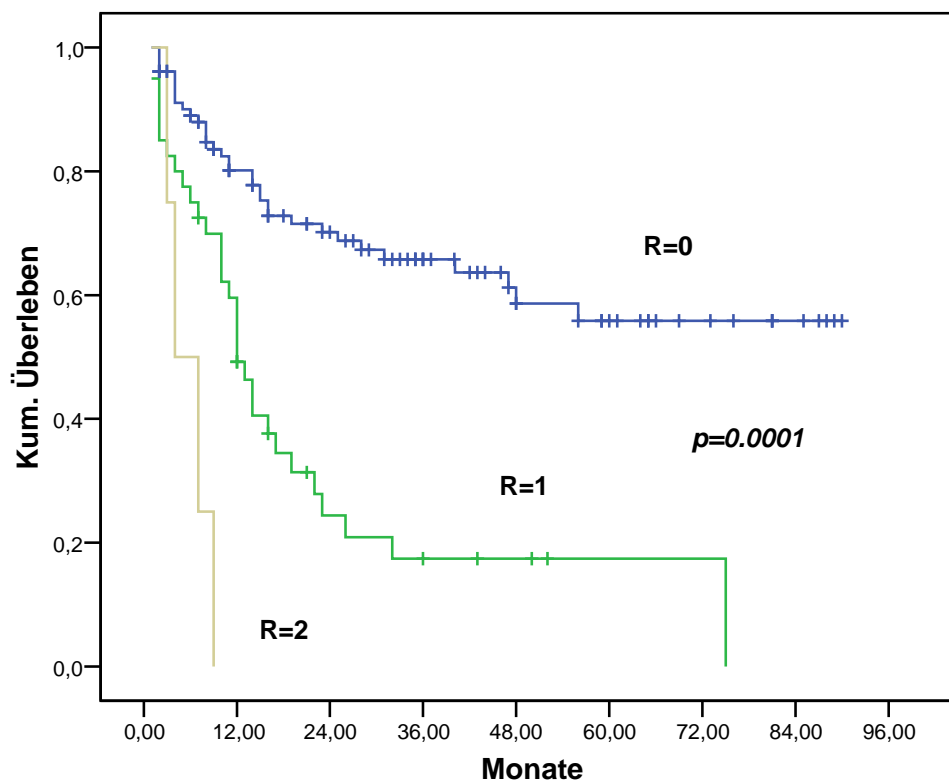
Das mittlere Gesamtüberleben aller Patienten betrug 47,26 Monate.

Insgesamt lebten von den 148 Patienten zum Zeitpunkt Juli 2003 noch 75 Patienten. 73 Patienten waren bis dahin bereits verstorben.

4.3.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Das mittlere Überleben der Patienten mit kompletter Resektion betrug 59,15 Monate im Gegensatz zu 22,77 Monaten bei dem Patientenkollektiv, dass R1 reseziert wurde. Der Median der Überlebenszeit war bei dieser Patientengruppe 12 Monate.

Das mittlere Überleben der Patienten mit R2 Resektion betrug 5,75 Monate. Der Median lag bei den R2 resezierten Patienten bei 4 Monaten. Siehe untenstehendes Diagramm:



4.3.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der neoadjuvanten Vorbehandlung und des Resektionsstatus

4.3.3.1 Kollektiv der neoadjuvant vorbehandelten non-responder

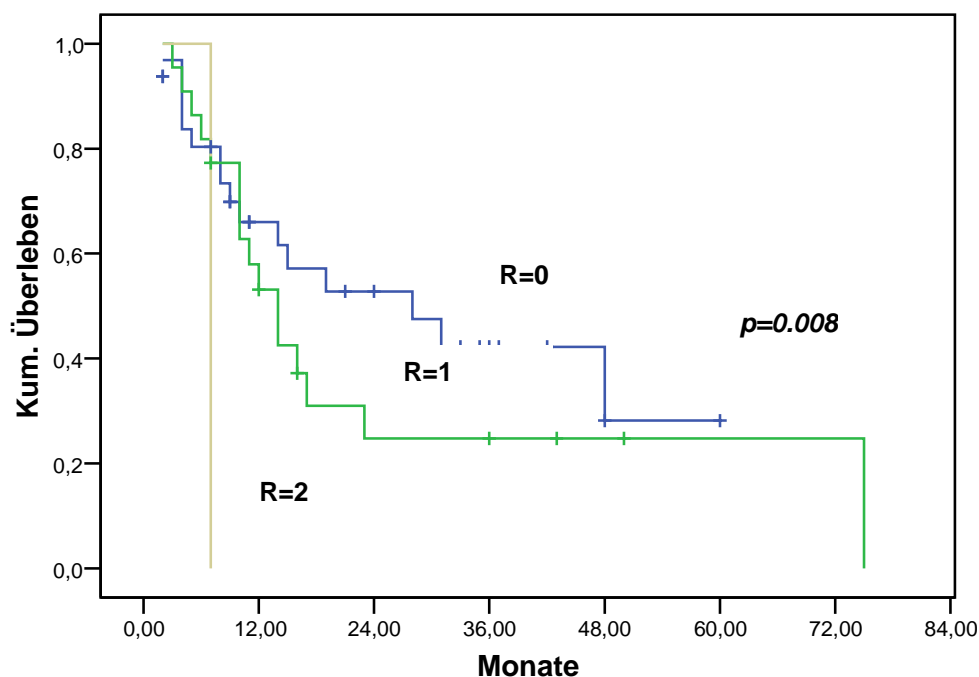
55 Patienten sprachen nicht auf die neoadjuvante Chemotherapie an und wurden deshalb als non-responder definiert.

32 Patienten dieser Gruppe konnten trotzdem R0 reseziert werden und hatten eine mittlere Überlebenszeit von 30,8 Monaten (Median 28 Monate).

22 non-responder konnten nur noch R1 reseziert werden. Die mittlere Überlebenszeit der R1 resezierten non-responder lag bei 27,11 Monaten (Median 14 Monate).

Tabelle: Mittleres Überleben/Median der non-responder

	Mittleres Überleben in Monaten	Median
R0	30,83	28,00
R1	27,11	14,00
R2	7,00	7,00



Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den R0 resezierten Patienten und den R1 bzw. R2 resezierten Patienten.

4.3.3.2 Kollektiv der neoadjuvant vorbehandelten responder

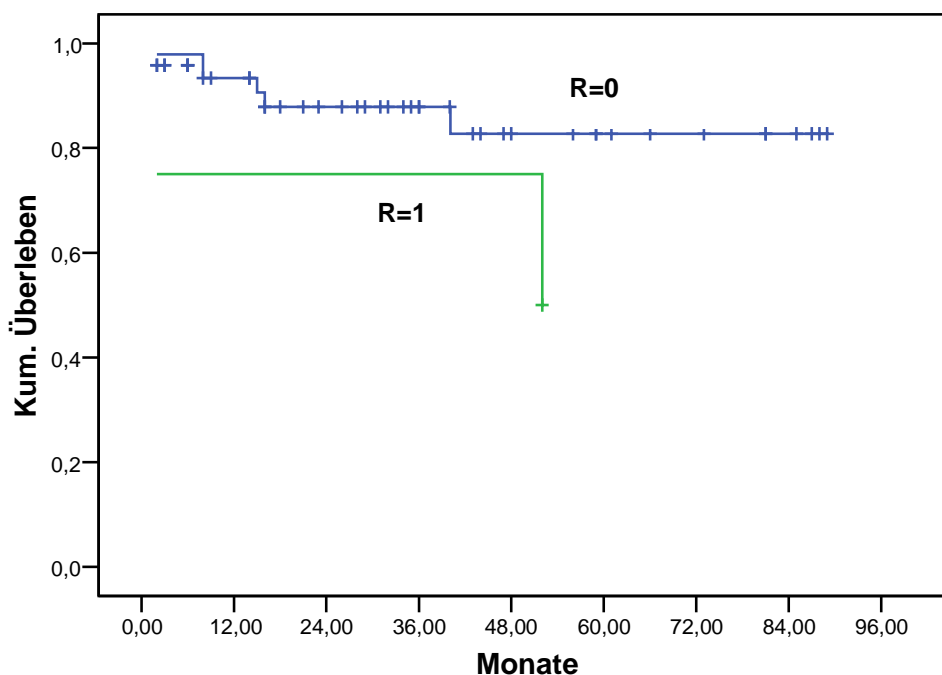
Insgesamt sprachen 50 Patienten auf die neoadjuvante Chemotherapie an und wurden als responder definiert.

48 responder konnten R0 reseziert werden und wiesen ein mittleres Überleben von 76,82 Monaten auf.

Bei zwei Patienten ergab sich chirurgisch eine R1 Resektion. Deren mittleres Überleben betrug 27 Monate (Median 2 Monate).

Tabelle: Mittleres Überleben/Median der responder

	mittleres Überleben in Monaten	Median in Monaten
R0	76,82	-
R1	27,00	2,00
R2	-	-



4.3.3.3 Kollektiv der nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten

43 Patienten wurden primär reseziert.

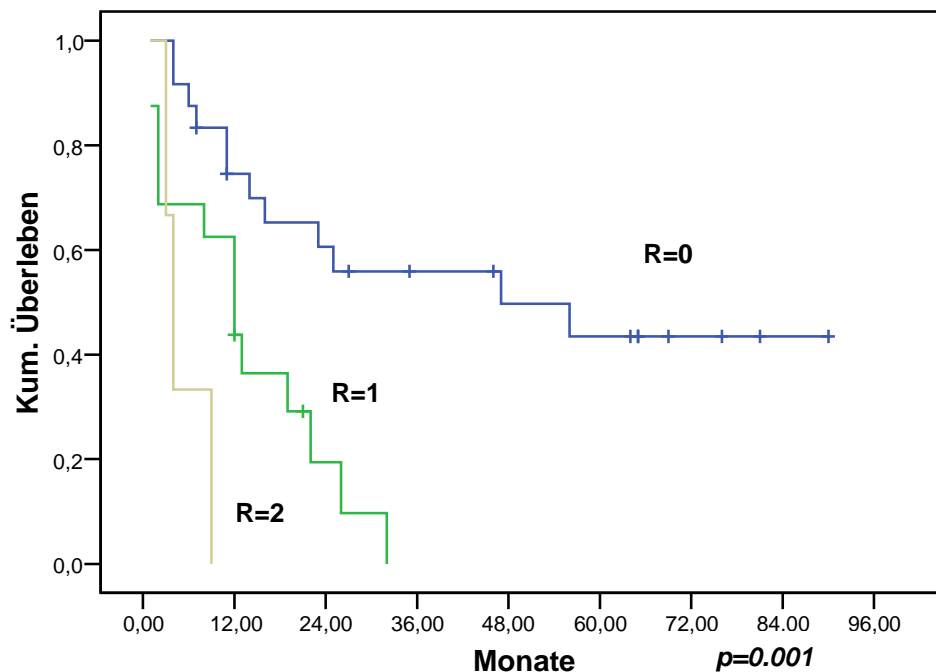
24 Patienten dieser Gruppe wurden R0 reseziert. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug 51,02 Monate und war damit 20,19 Monate länger als aus der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten non-responder (R0).

Eine R1 Resektion ergab sich bei 16 Patienten dieses Kollektivs mit einer mittleren Überlebenszeit dieser Gruppe von 13,24 Monaten (Median 12 Monate).

3 Patienten hatten nach der Operation eine R2 Situation. Das mittlere Überleben dieser Patienten lag bei 5,33 Monaten (Median 4 Monate).

Tabelle: Mittleres Überleben/Median der nicht neoadjuvant Vorbehandelten

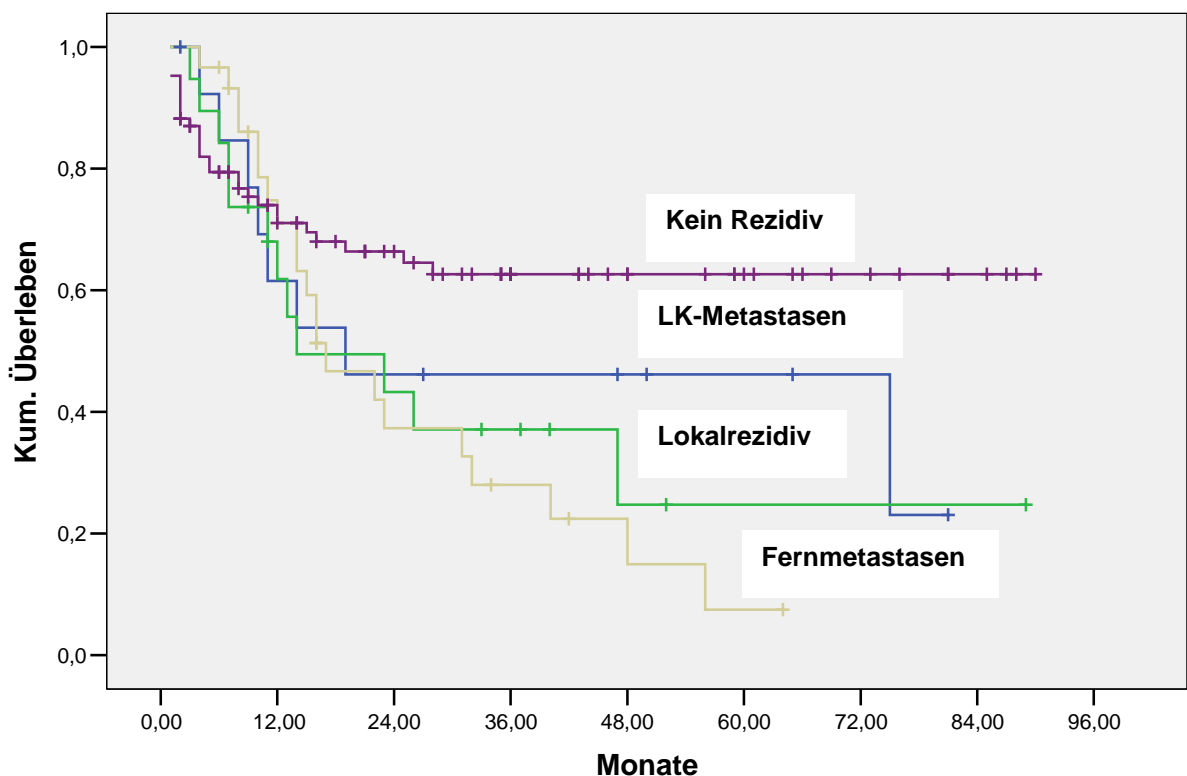
	mittleres Überleben in Monaten	Median in Monaten
R0	51,02	47,00
R1	13,24	12,00
R2	5,33	4,00



Bei dieser Patientengruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den R0 resezierten Patienten und denjenigen Patienten, bei denen keine R0 Resektion durchgeführt werden konnte.

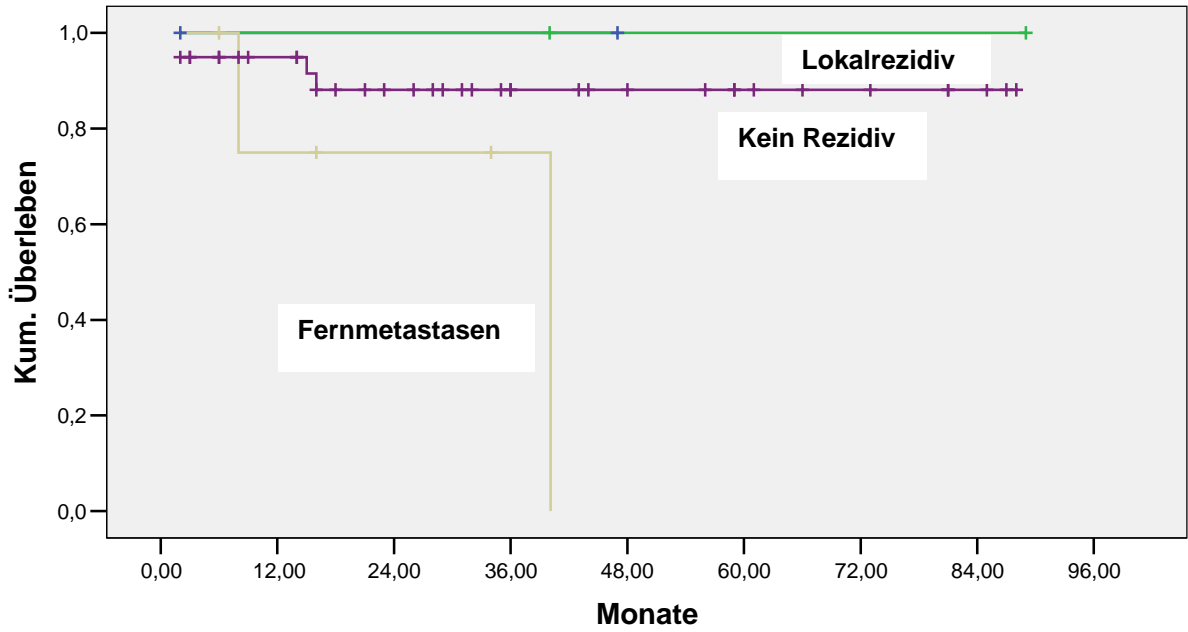
4.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Rezidivmusters

Patienten ohne Rezidiv zeigten eine längere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit LK-Metastasen oder Lokalrezidiv bzw. Fernmetastasen.

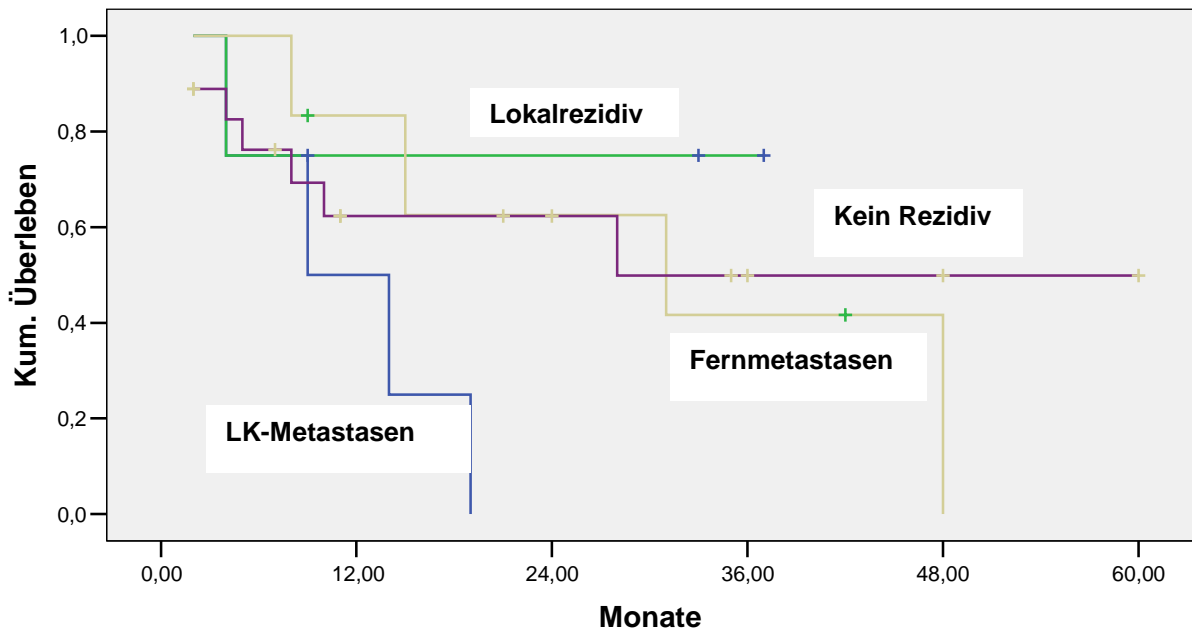


4.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der neoadjuvanten Vorbehandlung und des Rezidivmusters

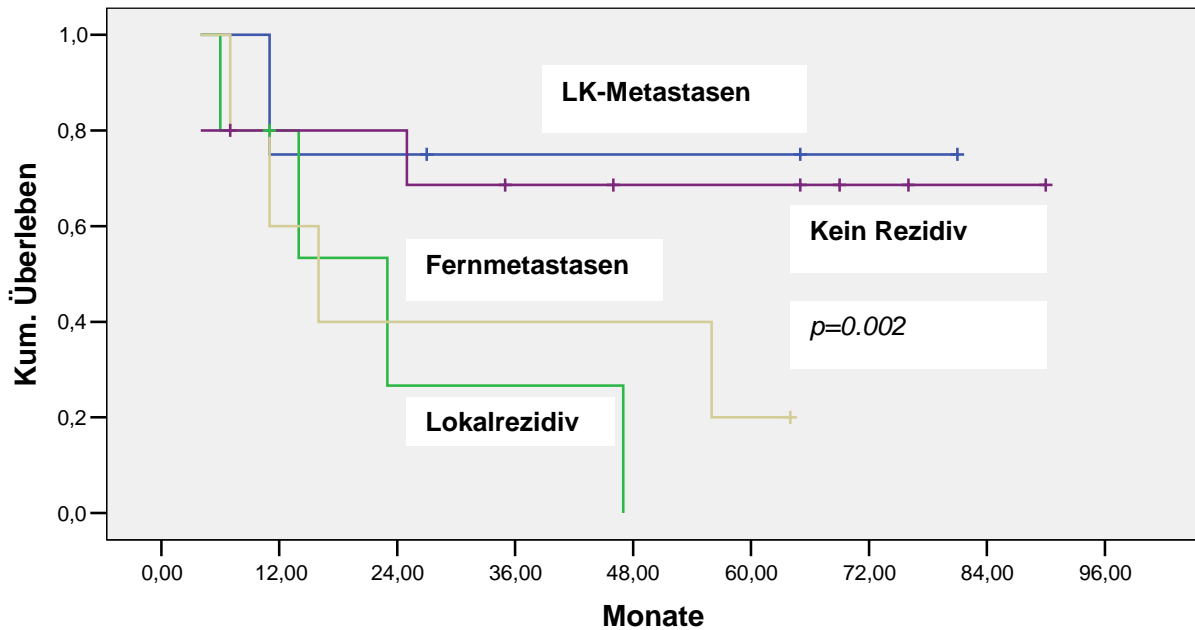
Von den 50 Patienten, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprachen, wurde bei 10 Patienten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv diagnostiziert. Trotz des Auftretens eines Rezidivs lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 80%. Nahezu alle Patienten dieser Gruppe konnten R0 reseziert werden (n=48).



Für die non-responder, die R0 reseziert wurden, zeigte sich kein statistischer Unterschied in den Überlebensanalysen, unabhängig ob ein Rezidiv auftrat oder nicht.



In der Gruppe von R0 resezierten Patienten, die keine Chemotherapie vor der Operation erhielten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten ohne Rezidiv oder LK-Metastasen und den Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv auftrat oder Fernmetastasen diagnostiziert wurden.



5. Diskussion

5.1 Vergleich von klinischem und pathohistologischem Tumorstaging

Der wichtigste Parameter zur Entscheidung der weiteren Therapiemodalitäten beim Ösophaguskarzinom ist das klinische Staging.

Die Möglichkeit einer kompletten Tumorresektion (R0 Resektion) hängt maßgeblich von der anatomischen Tumortopographie und dem TNM Stadium, unter besonderer Berücksichtigung der lokalen Tumorinvasion (T Stadium), des Vorhandenseins von regionalen Lymphknotenmetastasen sowie der eventuellen Fernmetastasierung ab.

Für die Beurteilung der lokoregionalen Tumorausdehnung ist derzeit die Endosonographie der wichtigste Parameter.

Legt man die Endosonographie als Standardmethode zur Charakterisierung der T-Kategorie zugrunde, so können uT3/uT4-Tumoren gegenüber uT1/uT2-Tumoren mit einer Sensitivität von 96% und Spezifität von 89% bei einer falsch positiven Rate von 5% bzw. einer falsch negativen Rate von 7% gut voneinander abgegrenzt werden (9).

Das klinische Staging mit Hilfe der Endosonographie lokal fortgeschrittener Ösophaguskarzinome (uT3/uT4) stimmt mit einer Genauigkeit von über 80% mit der pathohistologischen TNM Klassifikation überein (27).

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der Endosonographie bei 146 Patienten ein uT3-Stadium, bei 2 Patienten ein uT4-Stadium festgelegt.

43 Patienten wurden primär operiert. Hier bestätigte sich bei 41 Patienten im Resektat ein pathohistologisches T3 Stadium. Bei 2 Patienten wurde das Adenokarzinom des Ösophagus pathohistologisch als T4 Stadium eingestuft. Somit

konnte das Tumorstadium mit der Endosonographie in über 95% der Fälle korrekt vorhergesagt werden.

Alle 105 Patienten, die neoadjuvant vorbehandelt wurden, hatten endosonographische Primärtumoren der Kategorie uT3/uT4. Nach Vorbehandlung wiesen 45,71% in den Resektaten eine gegenüber der prätherapeutischen Einschätzung niedrigere Primärtumorkategorie auf. 52,38% waren non-responder; hier blieb die Primärtumorkategorie gegenüber der prätherapeutischen Einschätzung gleich.

Diese Ergebnisse veranschaulichen die Genauigkeit des klinischen Stagings mit Hilfe der Endosonographie. Dies insbesondere in Zentren, die über große Erfahrung mit der Endosonographie verfügen.

5.2 Neoadjuvante Chemotherapie

Seit mehr als 25 Jahren werden im Rahmen von Studien postoperative adjuvante bzw. präoperative neoadjuvante nicht chirurgische Therapieverfahren eingesetzt. Dennoch ist die Stellung der multimodalen Therapiekonzepte bis heute trotz zahlreicher Studien ungesichert. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass die Mehrzahl der Studien erhebliche Probleme im Studiendesign aufweist: Different Terminologien, unterschiedliche Definitionen von Begriffen wie lokoregional und lokal fortgeschritten bzw. potentiell resektabel und irresektabel erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Studien. Des weiteren sind ein oft inadäquates prätherapeutisches Staging, große Unterschiede im Ausmaß und in der Qualität der chirurgischen Therapie (Resektion und Lymphadenektomie), unterschiedliche Angaben zur Beurteilung einer kurativen Resektion (aus der Sicht des Operateurs bzw. des Pathologen), keine entsprechend der Richtlinien der UICC/AJCC durchgeführte pathohistologische Aufarbeitung der Resektate sowie Vermischung der Behandlungsergebnisse von Patienten mit Plattenepithel und Adenokarzinom zu bemängeln (11,12).

Beim Adenokarzinom konnte in Phase-II-Studien bislang lediglich die Sicherheit und die klinische Durchführbarkeit einer adjuvanten Chemotherapie gezeigt werden (1).

Derzeit besteht somit weder für eine adjuvante Chemotherapie noch für eine adjuvante Strahlentherapie postoperativ eine gesicherte Indikation außerhalb klinischer Studien.

Nicht zuletzt wegen dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurden in den letzten Jahren vermehrt neoadjuvante Therapiekonzepte eingesetzt, die im Wesentlichen aus präoperativer Chemotherapie bzw. simultaner Radio-/Chemotherapie bestehen (11,18). Wesentliche Argumente für den primären Einsatz nicht chirurgischer Therapieverfahren sind der bessere Allgemeinzustand der Patienten vor der Operation gegenüber dem postoperativen Zustand und dadurch eine bessere Toleranz von aggressiven Zytostatikakombinationen und eine noch intakte Blutzufuhr und Lymphdrainage im Bereich des Primärtumors sowie der drainierenden Lymphknotenstationen. Bei ansprechenden Patienten kommt es zu einer Verkleinerung des Primärtumors (Downstaging bzw. besser Downsizing), was eine größere Aussicht auf eine komplette Tumorexstirpation eröffnet. Darüber hinaus soll eine früh einsetzende Systemtherapie klinisch okkulte Metastasen devitalisieren und dadurch das Fernmetastasenrisiko senken.

In der vorliegenden Studie wurden 148 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus eingeschlossen. 105 Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und wurden anschließend operiert. 43 Patienten wurden direkt operiert und mit der Gruppe der neoadjuvant Vorbehandelten verglichen.

50 Patienten aus der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten wurden als responder klassifiziert und den non-respondern, 55 an der Zahl, gegenübergestellt: Nach Erhalt der neoadjuvanten Chemotherapie hatten 5 Patienten (10%) eine komplette Response (CR) und 43 (86%) eine partielle Response (PR). Bei 55 Patienten änderte sich das Tumorstadium nach Gabe der Chemotherapie nicht (No Change Situation), 2 Patienten zeigten eine Tumorprogression (PG). Nach der Chemotherapie konnten 80 Patienten (76%) R0 reseziert werden, 24 Patienten (22,8%) wiesen nach der Operation eine R1 Situation und 1 Patient (0,9%) eine R2 Situation auf. Aus der Gruppe der Patienten die primär reseziert wurden, konnten 56% als R0 klassifiziert werden.

Die Behandlungsergebnisse verschiedener Studien, in denen die Möglichkeiten einer präoperativen Chemotherapie mit nachfolgender Resektion gegenüber der primären Operation verglichen wurden, sind widersprüchlich.

In der Studie von Kelsen und Mitarbeitern wurde bei 440 Patienten die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit der direkten Operation verglichen (17):

213 Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie bestehend aus 3 Zyklen Cisplatin und 5-Fluorouracil, 227 wurden primär reseziert. 71% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten konnten die kompletten 3 Zyklen verabreicht werden. Die klinische Response der Chemotherapie wurde mit Hilfe der Barium-Kontrast-Radiographie eingestuft. 7% der Patienten wurden anhand der Radiographie als komplette responder eingestuft, 12% als partielle responder. Eine pathohistologisch komplette Response konnte nur bei 2,5% (5 von 202) der Patienten nachgewiesen werden. Nach der Chemotherapie konnten 133 Patienten (62%) R0 reseziert werden. 8 Patienten wurden (4%) R1 reseziert und 21 Patienten (10%) R2. 51 Patienten (24%) konnten nach der neoadjuvanten Therapie nicht mehr operiert werden. 59% der Patienten aus der Gruppe, die direkt operiert wurden, konnten R0 reseziert werden. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant. Jedoch waren R1 Resektionen signifikant höher ($p=0,001$) bei Patienten, die direkt operiert wurden (15%), als bei den Patienten die präoperativ chemotherapiert (4%) wurden.

In der Studie von Kelsen und Mitarbeitern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der neoadjuvanten Vorbehandlung und der primären Operation festgestellt werden. Die klinische Ansprechrate der Chemotherapie lag bei 19% (7% CR und 12% PR).

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde eine klinische Ansprechrate der präoperativen Chemotherapie von 46% festgestellt, bei folgendem Therapieregime: Cisplatin, Leukovorin und 5-Fluorouracil. Der Unterschied in der klinischen Response könnte an den unterschiedlich eingesetzten Chemotherapeutika liegen.

Die Patienten aus der Studie von Kelsen et al. (17) erhielten eine Chemotherapie aus Cisplatin und 5-Fluorouracil. Vermutlich war dieses Chemotherapieregime nicht in der Lage, die Regional- und Mikrometastasen zu zerstören. Eine weitere Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin liegen, dass die neoadjuvante Vorbehandlung zwar die effektive Therapie beim Adenokarzinom des Ösophagus darstellt, jedoch wurden ungenügende Mengen von Cisplatin und 5-FU gegeben oder es fehlten die weiteren Therapeutika Leukovorin.

Ebenso konnte in der hier vorliegenden Studie ein höherer Anteil an R0 Resektionen in der Gruppe der präoperativ behandelten Patienten festgestellt werden als dies in der Gruppe der primär operierten Patienten der Fall war.

In einer anderen Studie von Walsh und seinen Mitarbeitern (45) wurden bei insgesamt 113 Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs die Möglichkeiten einer präoperativen Radio-/Chemotherapie (insgesamt 58 Patienten) gegenüber einer sofortigen Operation (55 Patienten) geprüft. Zum Zeitpunkt der Operation wurde bei nur 42% (23 von 55) der Patienten aus der Gruppe, die multimodal therapiert worden waren, positive Lymphknoten oder Metastasen gefunden. Im Gegensatz dazu wurden bei 82% der Patienten (45 von 55) die sofort operiert wurden, positive Lymphknoten oder Metastasen gefunden. Ebenfalls konnte bei 13 der 52 Patienten (25%), die eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie erhielten, eine pathohistologisch komplette Response nach der Operation festgestellt werden. Dieses Ergebnis spricht für einen positiven Effekt der neoadjuvanten Therapie auf die regionalen Lymphregionen sowie auf ein Downsizing der Tumormasse mit nachfolgender Möglichkeit zur Erhöhung der R0 Resektionsrate.

In der Studie von Bosset et al. (5) wurde die präoperativen Radio-/Chemotherapie mit einer sofortigen Operation (55 Patienten) bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verglichen. Eine kurative Resektion war bei mehr Patienten aus der Gruppe der Vorbehandelten (112 der 138 vs. 94 der 137, $p=0,017$) möglich. Eine komplette pathohistologische Response wurde bei 29 der 112 Patienten (26%) aus dieser Gruppe (Vorbehandelte) beobachtet. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein signifikant niedrigeres Stadium der Erkrankung

nach der neoadjuvanten Radio-/Chemotherapie; dies gilt sowohl für das Tumorstadium ($p=0,001$) als auch für den Befall der Lymphknoten ($p=0,03$).

Vergleicht man diese hier vorliegende Studie mit der von Bosset et al., kann man feststellen, dass eine nahezu gleiche Rate an R0 Resektionen (76% in dieser Studie vs. 81% in der Studie von Bosset und Mitarbeitern) in der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten zu finden ist; dies trotz der unterschiedlichen präoperativen Behandlungsschemata und der unterschiedlichen Tumorentitäten. Jedoch konnte in der vorliegenden Studie bei nur 10% der vorbehandelten Patienten eine komplette pathohistologische Response nach Chemotherapie festgestellt werden, wohingegen 26% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten aus der Gruppe von Bosset eine komplette pathohistologische Response aufwiesen.

Ebenfalls wurde in der Studie von Le Prise eine neoadjuvante Vorbehandlung mit einer Bestrahlung von 20 Gy und 2 Zyklen 5-FU und Cisplatin und anschließender Operation einer primären Operation an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gegenübergestellt (20): 41 Patienten wurden vorbehandelt, 45 Patienten wurden primär operiert. 84% der Patienten konnten R0 reseziert werden, die postoperative Streblichkeit war 8% in beiden Gruppen. Diese Ergebnisse decken sich in Bezug auf die R0 Resektionsrate mit denen der vorliegenden Studie.

In einer weiteren Studie (nicht randomisiert) von Slater et al. (37) erhielten 33 Patienten eine präoperative Radiochemotherapie nach dem Walsh Protokoll und wurden mit einer Kontrollgruppe, die aus 22 Patienten, welche primär reseziert wurden, bestand, verglichen. Im Primärstaging wurde das Tumorstadium der Patienten durch EUS festgelegt. In beiden Gruppen, sowohl in der Gruppe der Vorbehandelten (94%), als auch in der Kontrollgruppe (86%) dominierten Adenokarzinome über Plattenepithelkarzinome des Ösophagus. Das Tumorstadium konnte bei 11 (33%) Patienten und der Lymphknotenstatus bei 12 (33%) Patienten aus der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten gesenkt werden. 5 Patienten (15%) hatten eine pathohistologisch komplette Response. Durch die neoadjuvante Radiochemotherapie konnte bei einer signifikante Anzahl ($p < 0,05$) an Patienten ein Downstaging erreicht werden (bei 36% aus der Gruppe der neoadjuvant Vorbehandelten).

5.3 Rezidivmuster

Im Vergleich von Rezidiv und Resektionsstatus konnte in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden, dass von den Patienten, die R0 reseziert werden konnten, 64,6 % rezidivfrei blieben und prozentual betrachtet weniger Rezidive entwickelten als die Patienten, die R1 bzw. R2 reseziert wurden. Vergleicht man das Auftreten von Rezidiven anhand der neoadjuvanten Vorbehandlung oder direkten Operation, so kann festgestellt werden, dass die Patienten aus der Gruppe der responder am wenigsten Rezidive entwickelten (80% der Patienten rezidivfrei), wohingegen die non-responder und die Patienten, die direkt operiert wurden mit 43,3% und 48,6% rezidivfrei blieben.

Insgesamt entwickelten 85 Patienten (57,4%) kein Rezidiv. 63 Patienten (42,6%) erlitten ein Rezidiv.

Aus der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten entwickelten 41 Patienten (39,05%) ein Rezidiv, 64 Patienten (60,95%) blieben rezidivfrei. 21 Patienten (48,8%), die direkt operiert wurden, erlitten kein Rezidiv, 22 Patienten (51,2%) hatten dagegen ein Rezidiv.

In der Studie von Cunnigham (7) und Kollegen wurde bei 36 Patienten (14,4 %) in der Gruppe, die präoperativ eine Chemotherapie erhielten, ein Lokalrezidiv bestätigt. Dagegen erkrankten aus der Gruppe, die direkt operiert wurde, 52 Patienten (20,6%) an einem Lokalrezidiv. Retrospektiv wurde bei 61 Patienten (24,4%) aus der Gruppe der neoadjuvant Vorbehandelten im Vergleich zu 93 Patienten (36,8%) aus der Gruppe der direkt operierten Fernmetastasen nachgewiesen.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie erlitten 11 Patienten (10,47%) der präoperativ vorbehandelten Patienten ein Lokalrezidiv und 30 Patienten (28,57%) ein Fernrezidiv. 8 Patienten (18,6%) der direkt operierten der hier vorliegenden Studie erlitten ein Lokalrezidiv, bei 14 Patienten (32,6%) wurden Fernmetastasen im Verlauf festgestellt.

Diese Zahlen decken sich weitgehend mit denen aus der Studie von Cunningham et al. (7), obwohl in dieser ein anderes Chemotherapeutikaregime, nämlich ECF 3 Zyklen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ angewandt wurde.

In der Studie von Wayman und Kollegen (46) wurden insgesamt 169 Patienten (94 AEG Typ I und 75 AEG Typ II) primär (keine neoadjuvante Vorbehandlung) an einem Tumor des gastro-ösophagealen Übergangs operiert. In der medianen follow-up Zeit von 75,3 Monaten (57-133) entwickelten 103 Patienten (60,95%) ein Rezidiv. Ein Lokalrezidiv trat bei 33 % der Patienten auf, die an einem AEG Typ I litten, während bei 29% der Patienten, die einem AEG Typ II litten, ein Lokalrezidiv auftrat.

Der deutliche Unterschied (vorliegende Studie: direkt operierte mit Lokalrezidiv: 18,6% vs. Wayman AEG Typ I 33%) ergibt sich vermutlich aus der unterschiedlichen Operationstechnik (subtotale Ösophagektomie mit 2-Feld-Lymphadenektomie vs. transmediastinal ösophagektomiert/abdomino-thorakal ösophagektomiert mit ausreichender Lymphadenektomie) bzw. den unterschiedlichen Operationszentren.

5.4 Überleben und Chemotherapie

In der vorliegenden Studie konnte ein mittleres Überleben aller Patienten von 47 Monaten ermittelt werden (Median 40 Monate). Unterscheidet man die 3 Gruppen, nämlich das Kollektiv der non-responder, Kollektiv der responder und das Kollektiv der Patienten, die nicht neoadjuvant vorbehandelt wurden, voneinander, so kann man deutliche Unterschiede in der Überlebenszeit feststellen:

Die Patienten der Gruppe, die direkt operiert wurden und keine neoadjuvante Vorbehandlung bekommen hatten, wiesen einen Überlebensvorteil von 20 Monaten gegenüber den Patienten der Gruppe der non-responder auf.

24 Patienten dieser Gruppe wurden R0 reseziert. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug 51,02 Monate und war damit 20,19 Monate länger als aus der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten non-responder (R0).

Eine Erklärung für diesen Unterschied in der Überlebensanalyse ist bisher nicht bekannt. Möglicherweise dient die präoperative Chemotherapie zur Selektion von

Patienten mit biologisch günstigen Tumoren, die auf die Vorbehandlung ansprechen, im Gegensatz zu denjenigen Patienten, die nicht auf eine Chemotherapie ansprechen und den schlechtesten Verlauf aller drei untersuchten Populationen aufweisen. Die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mag in Bezug auf die Tumorbilogie heterogen sein. Dies wäre eine mögliche Erklärung für das erwähnte Phänomen, jedoch entbehrt diese Hypothese noch jeglicher wissenschaftlicher Grundlage.

Das mediane Überleben in der Studie von Walsh (45) bei Patienten die präoperativ durch eine Radio-/Chemotherapie behandelt wurden, betrug 16 Monate im Gegensatz zu 11 Monaten bei den Patienten die ohne Vorbehandlung direkt operiert wurden ($p=0,01$). Die 1-, 2- und 3- Jahres-Überlebensraten waren für die neoadjuvant vorbehandelten Patienten wie folgt: 52%, 37% und 32%. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten der primär operierten Patienten waren 44%, 26% und 7%. Ein signifikanter Unterschied ($P=0,006$) zwischen den beiden Gruppen konnte erst bei der 3-Jahres-Überlebensrate gezeigt werden. Vorgenannte Studie weist jedoch einige Mängel auf: Es sei beispielsweise auf den Einschluss von Patienten mit Kardiakarziomen und subkardialen Magenkarzinomen, ein unzureichendes prätherapeutisches Staging sowie die Durchführung von kurativen und palliativen Resektionsverfahren hingewiesen. Die schlechten 3-Jahres Ergebnisse von 6% nach alleiniger Chirurgie sind jedoch nicht erklärbar. Ebenso unterscheidet sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 32% nach neoadjuvante Radio-/Chemotherapie nicht von der nach alleiniger Operation an spezialisierten Zentren.

Ein signifikanter Überlebensvorteil nach neoadjuvanter Vorbehandlung nach dem Walsh Protokoll konnte auch in der Studie von Slater und Mitarbeitern (37) nachgewiesen werden. Das mittlere Überleben der Patienten, die präoperativ behandelt wurden, lag bei 20,6 Monaten im Vergleich zu 9,6 Monaten bei Patienten, die direkt operiert wurden ($p<0,01$).

In der erst kürzlich publizierte Studie von D. Cunningham et al. (7) wurde ebenfalls ein Überlebensvorteil der Patienten, die eine präoperative Chemotherapie erhielten, beschrieben. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die an einem resektablen Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder

des unteren Drittels des Ösophagus erkrankt waren. 250 Patienten wurden perioperativ chemotherapiert und wurden im Anschluss daran operiert. Die Chemotherapie bestand aus 3 präoperativen Zyklen gefolgt von 3 postoperativen Zyklen von ECF (Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil). 253 Patienten wurden direkt operiert. Die resezierten Tumore der präoperativ vorbehandelten Gruppe waren signifikant kleiner und weniger fortgeschritten. Im Vergleich zu der Gruppe der direkt operierten hatte die vorbehandelte Gruppe eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (hazard ratio Tod, 0,75; 95 % K. I., 0,60 bis 0,93; $p=0,009$; 5-Jahres-Überlebensrate 36% vs. 23 %) sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens (hazard ratio für Progression, 0,66; 95 % K. I., 0,53 bis 0,81; $p<0,001$).

5.5 Überleben und Rezidiv

Das Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Fernmetastase hat nachhaltigen Einfluss auf das Überleben. Dabei spielt die Lokalisation des Rezidivs eine prognostische Rolle. Patienten mit einem Lokalrezidiv zeigten eine kürzere 5-Jahres-Überlebenszeit als Patienten mit Lymphknotenmetastasen mediastinal oder cervical. Prognostisch am ungünstigsten waren diejenigen Patienten, die eine Fernmetastasierung erlitten. Das Muster der Rezidiventwicklung lässt sich durch eine Vorbehandlung beeinflussen mit prognostischem Einfluss. Bei der Gruppe der Patienten, die ein Ansprechen auf die Vorbehandlung zeigten, lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 80% unabhängig von dem Auftreten eines Rezidivs. Dies steht im Gegensatz zu den non-respondern, bei denen die Patienten mit einem Lokalrezidiv eine tendenziell bessere 5-Jahres-Überlebensrate zeigten, als die Patienten ohne Rezidiv.

Für die Patientengruppe, die primär operiert wurden ohne vorhergehende Chemotherapie, zeigte sich eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate, wenn ein Lokalrezidiv auftrat oder es zur Entwicklung einer Fernmetastase kam.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit unterstreichen eindeutig den Stellenwert der neoadjuvanten Therapie in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus. Die Analysen konnten zeigen, dass die lokale Tumorkontrolle zum einen durch die neoadjuvante Therapie verbessert werden kann und dass das Auftreten von Lokalrezidiven mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist.

Der Chirurgie sind in der Behandlung des Adenokarzinoms anatomische Grenzen in der Tiefe, sprich zur Aorta bzw. Tracheobronchialsystem gesetzt. Oral sowie aboral lässt sich die Resektion in der Regel problemlos ausdehnen um dort eine R0 Resektion zu erzielen. Die neoadjuvante Chemotherapie kann gerade in diesem Zusammenhang die Situation verbessern und damit die R0 Rate erhöhen.

Das Dilemma liegt noch in der schlechten Vorhersagbarkeit des Ansprechens auf die Vorbehandlung, denn nur diejenigen Patienten, die ein Ansprechen zeigen, profitieren von der Vorbehandlung in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven sowie prognostisch. Nur ca. 40-60% der Patienten sprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie an. Ob dies an den gegebenen Substanzen liegt, muss in grossen Studien noch gezeigt werden, oder ob es sich um eine biologische Selektion handelt, bleibt bisher noch Gegenstand von Studien. Die prognostisch günstigste Gruppe sind diejenigen Patienten, die ein Ansprechen zeigen und einen R0 Resektionstatus haben. Diese Patientengruppe prätherapeutisch zu identifizieren ist das Ziel von laufenden Studien sowohl auf molekularer Ebene als auch in der bildgebenden Diagnostik. Eine bisher ebenfalls unbeantwortete Frage ergibt sich aus den vorliegenden Daten. Wie sollen in Zukunft die non-responder behandelt werden? Ist die Therapieeskalation mit Hilfe der Strahlentherapie eine Option oder führt eine sogenannte „target therapy“ mit Hilfe spezieller Antikörper zu dem gewünschten Ziel der lokalen Tumorkontrolle und damit verbundenen Erniedrigung der Rezidivrate und ultimativ einer Prognoseverbesserung?

7. Literaturverzeichnis

1. Bamias A, Cunningham D, Nicolson V, Norman A, Hill M, Nicolson M, O'Brien M, Webb A, Hill A. Adjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer with epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF): a Royal Marsden pilot study. *BR J Cancer* 1995; 71(3):583-586.
2. Bareiß D, Stabenow R, Muller R, Eiseinger B, Stegmaier C, Daubler P, Zeitz M, Scherubl H. Current epidemiology of carcinoma of the esophagus and cardia in Germany. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002 Jun 21; 127(25-26): 1367-1374. German.
3. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update (letter). *JAMA* 1993; 270: 1320.
4. Bollschweiler E, Holscher AH. Aktuelle Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2001; 24(2): 180-184.
5. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 161-167.
6. Caletti GC. Endoscopic ultrasonography. *Digestion* 1998; 59: 509-529.
7. Cunningham D, Allum W, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde JH, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. B.S., for the MAGIC Trial Participants. Perioperative Chemotherapy versus Surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11-20.
8. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base Report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1820-1828.

9. Dean DA, Detterbeck FC. Esophageal cancer: staging. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Trepper JE, editors. *Gastrointestinal oncology: Principles and practice*. Philadelphia Baltimore New York London: Lippincott Williams Wilkins, 2002: 227-236.
10. Feith M, Werner M, Rosenberg R, Roder JD, Stein HJ. Lymph node micrometastases and microinvolvement in esophageal carcinoma. *Onkologie* 2000; 13: 330-333.
11. Fink U, Stein HJ, Bochtler H, Roder JD, Wilke HJ, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 3:17-26.
12. Fink U, Stein HJ, Siewert JR. Multimodale Therapie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts. *Chirurg* 1998; 69(4):349-359.
13. Heitmiller RF, Sharma RR. Comparison of prevalence and resection rates in patients with esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 130-136.
14. Hiele M, De Leyn P, Schurmans P, Lerut A, Huys S, Geboes K, Grevers AM, Rutgeerts P. Relation between endoscopic ultrasound and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 381-386.
15. Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, Triadafilopoulos G, Geboes K, Casson AG, Kerr D, Young LS. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Pathol* 1999; 154(4): 965-973.
16. Kallimanis GE. Endoscopic ultrasound (EUS) for staging esophageal cancer, with or without dilatation, is clinically important and safe. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 540-546.

17. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Misky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1979-1984.
18. Kelsen DP. Neoadjuvant therapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155:105-112.
19. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831.
20. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Campion JP, Launois B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-1784.
21. Meyenberger C, Fantin AC. Esophageal Carcinoma: Current Staging Strategies. *Recent Results in Cancer Res* 155: 63-72.
22. Natusgoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Höfler H, Siewert JR. Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes esophageal squamous cell cancer: Frequency, associated tumor characteristics and impact on prognosis. *Cancer* 1998; 83: 858-866.
23. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-6.
24. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett`s esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295(9): 476-480.

25. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155:1-14.
26. Reid BJ, Weinstein WM. Barrett`s esophagus and adenocarcinoma. *Annu Rev Med* 1987; 38: 477-492.
27. Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1995; 5:537-547.
28. Siewert JR, Feith M, Werner W, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction: Results of surgical therapy based on anatomic-topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353-361.
29. Siewert JR, Fink U, Sendler A, Becker K, Bottcher K, Feldmann HJ, Hofler H, Mueller J, Molls M, Nekarda H, Roder JD, Stein HJ. Gastric Cancer. *Curr Probl Surg* 1997; 34: 835-942.
30. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K , Gössner W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg* 1987; 58: 25-34.
31. Siewert JR, Hölscher AH, Bollschweiler E, Stein HJ, Fink U. Chirurgie des Barrett Carcinoms. *Chirurg* 1994; 66: 102-10.
32. Siewert JR, Hoelscher AH, Dittler HJ. Preoperative staging and risk analysis in esophageal carcinoma. *Heoatogastroenterology* 1990; 37: 382-387.
33. Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Classification, pathology and extend of resection. *Dis Esoph* 1996; 9:173-182.

34. Siewert JR, Stein HJ. Classification of carcinoma of the oesopagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1549.
35. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Brücher BL, Bartels H, Fink U. Histologic Tumor Type is an Independant Prognostic Parameter in Esophageal Cancer: Lessons from more than 1000 Consecutive Resections at a single Center in the Western World. *Ann Surg* 2001; 234(3): 360-369.
36. Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Ösophaguskarzinom. In: Siewert JR, editor. *Onkologische Chirurgie*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2001: 405-437.
37. Slater MS, Holland J, Faigel DO, Sheppard BC, Deveney CW. Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *The American journal of Surgery* 181 (2001) 440-444.
38. Sobin LH, Wittekind CH. *TNM classification of malignant tumors 5 th Edition ed.* New York, Fith Edition: Wiley-Liss, Inc, 1997.
39. Spechler S. Barretts esophagus. *N Engl J Med* 2002; 346: 836-842.
40. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett`s esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315: 362-371.
41. Stein HJ, Kraemer SJ, Feussner H, Fink U, Siewert JR. Clinical value of Diagnostic Laparoscopy with Laparoscopic Ultrasound in Patients with Cancer of the Esophagus or Cardia. *J Gastrointest Surg* 1997; 1(2): 167-173.
42. Stein HJ, Panel of experts. Epidemiology, classification, pathogenesis, pathology, and surveillance for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of a Consensus Conference of the International Society for Diseases of the Esophagus and international Gastric Cancer Association. *Dis esophagus* 1998 (in press).

43. Stein HJ, Sendler A, Fink U, Siewert JR. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000d; 80: 659-682.
44. Van Dam J, Rice TW, Catalano MF, Kirby T, Sivak MV Jr.. High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. *Cancer* 1993; 71: 2910-2917.
45. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 462-467.
46. Wayman J, MK Bennett, SA Raimes, SM Griffin. The pattern of recurrence of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction. *British Journal of Cancer* 2002; 86:1223-1229.
47. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, Meist-schlager G, Busch R, Siewert JR. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3058-3065.
48. Werner M, Mueller J, Walch A, Hofler H. The molecular pathology of Barrett`s esophagus. *Histol Histopathol* 1999; 14(2): 553-559.
49. Wijnhoven BP, Tilanus HW, Dinjens WN. Molecular Biology of Barrett`s Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 233(3): 322-337.
50. Yang PC, Davis S. Incidence of cancer of the esophagus in the USA by histologic type. *Cancer* 1988; 61: 612-617.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AEG	Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction
c	klinisch
C	Carboplatin
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
Dox	Doxorubicin
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5- Fluorouracil
EKG	Elektrokardiographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
5-FU	5- Fluorouracil
G	Histopathologisches Grading
GERD	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit
Gy	Gray
K. I.	Konfidenzintervall
M	Fernmetastasen
M1a	Lymphknotenmetastasen (Fernmetastasen)
M1b	Fernmetastasen (keine Lymphknotenmetastasen)
MHZ	Magenhochzug
Mon.	Monate
MR	minor Response
MRC	Medical Research Council
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
NC	No Change
NCI	National Cancer Insitut
OP	Operation
OBS	Oberbauchsonographie
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p	pathologisch

pCR	pathohistologische komplette Remission
PAC	Paclitaxel
Pat.	Patient
PC	Peritonealkarzinose
PD	Progression of Disease
PLF	Cisplatin, Leukovorin, 5- FU
postop	postoperativ
PR	Partial Response
R	Residualtumorkategorie
Res.Tumor	Residualtumor
RTx	Strahlentherapie
SCC	Plattenepithelcarcinom
T	Ausdehnung des Primärtumors
TNM	Klassifikation maligner Tumore
TU	Technische Universität
ÜLR	Überlebenszeit
UICC	Union International Contre le Cancer
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
y	Präfix zur TNM-Klassifikation während oder nach multimodaler Therapie
%	Prozent

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Professor Dr. Dr. h. c. J. R. Siewert, Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Überlassung des Promotionsthemas.

In besonderer Weise möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Privatdozenten Dr. J. Theisen, Arzt an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, danken. Er hatte stets ein offenes Ohr für mich und unterstützte mich bei der Erstellung der Arbeit mit Rat und Tat. Dies tat er auf sehr hilfsbereite und motivierende Weise. Dafür spreche ich ihm besonders herzlichen Dank aus.

Weiter sei Herrn PD Dr. H.J. Stein und Herrn Dr. M. Feith für die Überlassung der Daten gedankt.

Für seine tatkräftige Unterstützung beim Umgang mit der elektronischen Datenverarbeitung und bei der Ausfertigung dieser Arbeit danke ich meinem Freund Martin Soukup.

Schließlich möchte ich diese Gelegenheit nutzen, um mich bei meinen Eltern, Ulrike und Hanns-Peter Koch-Fässler, für die uneingeschränkte Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit zu bedanken. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.