

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar  
(Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. H. Kleeff)

## **Langzeitstudie über das Rezidivverhalten des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus**

Claudia Enza Catarina Schwarzer

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. M. J. W. Feith  
2. Univ.-Prof. Dr. J. H. Kleeff

Die Dissertation wurde am 27.6.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2012 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1. Einleitung.....	3
1.1 Epidemiologie, Pathologie und Klassifikation .....	3
1.2 Klinisches Bild, Diagnostik, Therapie und Prognosefaktoren .....	6
2. Fragestellung und Ziel der Dissertation .....	11
3. Methodik und Technik.....	12
3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	12
3.2 Diagnostische Methoden der Nachsorgeuntersuchungen .....	12
3.3 Dokumentation und statistische Auswertung.....	13
4. Ergebnisse.....	15
4.1 Eigenschaften des Patientengutes .....	15
4.2 Überlebenszeit .....	18
4.3 Rezidivanalyse .....	20
4.3.1 Häufigkeit und Lokalisationen .....	20
4.3.2 Abhängigkeit von TNM- und G-Status.....	26
4.3.3 Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie.....	27
4.3.4 Lymph Node Ratio .....	33
4.3.5 Rezidivfreie Überlebenszeit.....	34
5. Diskussion .....	39
5.1 Vergleich mit Referenz-Studie.....	39
5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse .....	41
6. Zusammenfassung .....	51
7. Literaturverzeichnis.....	53
8. Anhang .....	59
8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	59
8.2 Patientenfragebogen .....	60
8.3 Curriculum Vitae.....	61
9. Danksagung .....	62

## Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
<	kleiner/ weniger als
>	größer/ mehr als
≤	kleiner oder gleich
≥	größer oder gleich
♀	weiblich
♂	männlich
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>Adr</b>	Metastasen der Nebenniere
<b>Brain</b>	Hirnmetastasen
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CR</b>	complete responder/ complete response/ komplette Remission
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>cTNM</b>	klinisches Tumor-Staging (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
<b>edition</b>	Auflage
<b>et al.</b>	et alii
<b>Fernmet.</b>	Fernmetastasierung/ Fernmetastasen
<b>G</b>	histopathologischer Differenzierungsgrad
<b>Hep</b>	Lebermetastasen
<b>HGD</b>	high-grade dysplasia/ hochgradige Dysplasie
<b>Hrsg.</b>	Herausgeber
<b>LNR</b>	Lymph Node Ratio
<b>Lre</b>	Lokalrezidiv
<b>Lym</b>	Lymphknotenmetastasen
<b>max.</b>	Maximum
<b>min.</b>	Minimum
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl
<b>OP</b>	Operation
<b>Oss</b>	Knochenmetastasen
<b>Per</b>	peritoneale Metastasen

<b>PET</b>	Positronemissionstomographie
<b>Pleu</b>	pleurale Metastasen
<b>pTNM</b>	pathologisches Tumor-Staging (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
<b>Pul</b>	Lungenmetastasen
<b>R0</b>	makroskopisch und mikroskopisch komplett tumorfrei
<b>R1/ R2</b>	mikroskopisch/ makroskopisch nicht komplett tumorfrei
<b>Rx</b>	Tumorfreiheit kann nicht eindeutig beurteilt werden
<b>Range</b>	Spannweite
<b>RCTx</b>	neoadjuvante Radiotherapie und/ oder Chemotherapie
<b>Ren</b>	Nierenmetastasen
<b>SCC</b>	Plattenepithelkarzinom/ squamous cell carcinoma
<b>Skin</b>	Hautmetastasen
<b>sog.</b>	sogenannte(r/ s)
<b>Staging</b>	onkologische Stadienbestimmung
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>THE</b>	transhiatale Ösophagektomie
<b>Tho</b>	Metastasen in der Thoraxwand
<b>TNM</b>	Tumorstaging (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
<b>UICC</b>	Union International Contre Cancer
<b>ÜL</b>	Überlebenszeit
<b>vs.</b>	versus
<b>X</b>	Rezidiv an unbekannter Lokalisation
<b>ypTNM</b>	pathologisches Tumor-Staging nach multimodaler Therapie (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie, Pathologie und Klassifikation

Maligne Tumoren der Speiseröhre stehen an sechster Stelle der tumorbedingten Todesursachen weltweit. Mit über 300 000 neuen Fällen pro Jahr weltweit zählen die Tumoren des Ösophagus zu den zehn häufigsten Entitäten. [6, 10, 31, 41, 46]

Die verschiedenen histologischen Subtypen weisen nicht nur große Unterschiede in der geographischen Verteilung, sondern auch in der Inzidenz in Bevölkerungsgruppen auf. So tritt das Plattenepithelkarzinom besonders häufig in manchen Regionen des Irans und Chinas auf. [26, 31, 46, 56] Auch hinsichtlich der Klinik, für die Therapieentscheidung und für den Therapieerfolg ist die histologische Unterscheidung zwischen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom wichtig. [7, 48, 52]

Sowohl das Plattenepithelkarzinom, als auch das Adenokarzinom tritt vorwiegend beim männlichen Geschlecht auf. Die Inzidenz in Deutschland bei Männern liegt bei etwa 4-5 pro 100 000 Einwohnern im Jahr. Das mediane Diagnosealter beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus liegt bei 56-61 Jahren. [36, 39, 40, 48, 51, 52, 58]

Zwar ist die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome in den westlichen Industrieländern nicht wie die der Adenokarzinome gestiegen, sondern eher gesunken, aber dennoch ist weltweit gesehen das Plattenepithelkarzinom der häufigste Tumortyp des Ösophagus. Benigne Tumoren treten am Ösophagus nur sehr selten auf. Die Mortalitätsrate des SCC ist vergleichbar mit der Inzidenzrate und somit bedarf das Plattenepithelkarzinom besonderer Beachtung. [6, 26, 27, 41, 46, 48]

Die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist ein „Multistep-Prozess“ und hat eine multifaktorielle Ätiologie. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der westlichen Welt wird mehrheitlich Alkohol- und Nikotinmissbrauch beobachtet. Daneben gelten Armut und ein niedriges Bildungsniveau als Risikofaktoren. Auch wurden Besonderheiten in der Ernährung (geringerer Verzehr von frischem Obst und Gemüse, Mangel an bestimmten Spurenelementen und Vitaminen, eine erhöhte Aufnahme von Nitrosaminen und ein häufiger Konsum von heißen Getränken) bei Patienten mit Ösophaguskarzinom

festgestellt. Weiterhin spielen infektiöse Partikel, wie z.B. Pilze und das Papillomavirus, vorrausgegangene Laugen- oder Säurenvergiftungen, Strahlentherapie und chronische Achalasie eine Rolle. Übergewicht, gastroösophagealer Reflux und die Einnahme von bestimmten Medikamenten sind dagegen eher Risikofaktoren für das Adenokarzinom. [6, 26, 27, 41, 46, 51, 56]

Beim ösophagealen Plattenepithelkarzinom, wie auch beim Adenokarzinom, bestehen die ersten Schritte zur Entwicklung in einer Transformation des Zylinderepithels zur Zylinderepitheldysplasie. Beim Plattenepithelkarzinom treten häufig inaktivierende p53 Mutationen auf, die bei der Initiierung und beim Fortschreiten der Erkrankung eine Rolle spielen. Neben weiteren Mutationen, wie z.B. der Überexpression des ras Onkogens p21, dem Allelverlust des Rb-Gens oder des MTS-1 Gens, wurde häufig auch eine Amplifikation des cyclin D1 nachgewiesen. [6, 41]

Plattenepithelkarzinome zeichnen sich im Gegensatz zu Adenokarzinomen durch ihr häufig multizentrisches Auftreten aus. Mit circa 50% findet sich der Großteil der Plattenepithelkarzinome suprabifurkal. Ungefähr 35% befinden sich infrabifurkal und circa 13% sind im zervikalen Teil des Ösophagus gelegen. Eine weitere topographisch anatomische Einteilung beruht auf der Differenzierung „mit bzw. ohne Bezug zum Tracheobronchialsystem“. Die möglichen unterschiedlichen Lokalisationen und der mögliche Bezug zu umgebenden Strukturen, wie dem Tracheobronchialsystem, dem Larynx oder dem Hypopharynx, erfordern unterschiedliche chirurgisch-therapeutische Konsequenzen. Das Plattenepithelkarzinom ist durch diffuses, exulzerierendes, submuköses und auch lumeneinengendes Wachstum gekennzeichnet und breitet sich früh lymphogen aus. [10, 42, 51]

Die Einteilung des Plattenepithelkarzinoms erfolgt nach den Richtlinien der UICC. Diese sog. TNM-Klassifikation berücksichtigt die Eindringtiefe des Primärtumors, die Lymphknotenmetastasierung, die Fernmetastasierung und die histopathologische Differenzierung (siehe Tab. 1). Anhand der TNM-Klassifikation kann das SCC des Ösophagus in die prognostischen Stadien I-IV eingeteilt werden (siehe Tab. 2). [19, 54, 59]

Nach Neuerungen in der „UICC 2010 7th edition“ dient nun auch die Einbeziehung der Anzahl der Lymphknoten und der Lokalisation des Tumors zur Prognoseabschätzung des SCC des Ösophagus. Ebenso wird die histologische Differenzierung in das Tumorstaging mit einbezogen. [54, 59]

#### TNM/G-Klassifikation

UICC 2010 (7. Auflage)			UICC 2002 (6. Auflage)		
<b>T</b>	<b>x</b>	nicht beurteilbar	<b>T</b>	<b>x</b>	nicht beurteilbar
	<b>0</b>	kein Anhalt für Primärtumor		<b>0</b>	kein Anhalt für Primärtumor
	<b>is</b>	HGD		<b>is</b>	Carcinoma in situ
	<b>1</b>	Infiltration der Lamina propria oder Muscularis mucosae (a) oder submucosa (b)		<b>1</b>	Infiltration von Lamina propria oder submucosa
	<b>2</b>	Infiltration Muscularis propria		<b>2</b>	Infiltration von Muscularis Propria
	<b>3</b>	Infiltration in die Adventitia		<b>3</b>	Infiltration von Adventitia
<b>N</b>	<b>x</b>	nicht beurteilbar	<b>N</b>	<b>x</b>	nicht beurteilbar
	<b>0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen		<b>0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
	<b>1</b>	1-2 regionäre Lymphknotenmetastasen		<b>1</b>	regionäre Lymphknotenmetastasen
	<b>2</b>	3-6 regionäre Lymphknotenmetastasen			
	<b>3</b>	≥7 regionäre Lymphknotenmetastasen			
<b>M</b>	<b>x</b>	nicht beurteilbar	<b>M</b>	<b>x</b>	nicht beurteilbar
	<b>0</b>	keine Fernmetastasen vorhanden		<b>0</b>	keine Fernmetastasen vorhanden
	<b>1</b>	Fernmetastasen vorhanden		<b>1</b>	Fernmetastasen vorhanden
<b>G</b>	<b>x</b>	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden (Stadieneinteilung wie G1)	<b>G</b>	<b>x</b>	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
	<b>1</b>	gut differenziert		<b>1</b>	gut differenziert
	<b>2</b>	mäßig differenziert		<b>2</b>	mäßig differenziert
	<b>3</b>	schlecht differenziert		<b>3</b>	schlecht differenziert
	<b>4</b>	undifferenziert (Stadieneinteilung wie G3)		<b>4</b>	undifferenziert

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

#### Stadieneinteilung

UICC 2010 (7. Auflage)						UICC 2002 (6. Auflage)			
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>G</b>	<b>Tumorlokalisation</b>		<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis (HGD)	0	0	1, x	beliebig	<b>0</b>	is	0	0
<b>IA</b>	1	0	0	1, x	beliebig	<b>I</b>	1	0	0
<b>IB</b>	1 2, 3	0 0	0 0	2, 3 1, x	beliebig unteres Drittel, X				
<b>IIA</b>	2, 3	0	0	1, x	oberes und mittleres Drittel	<b>IIA</b>	2	0	0
	2, 3	0	0	2, 3	unteres Drittel, X		3	0	0
<b>IIB</b>	2, 3	0	0	2, 3	oberes und mittleres Drittel	<b>IIB</b>	1	1	0
	1, 2	1	0	beliebig	beliebig		2	1	0
<b>IIIA</b>	1, 2	2	0	beliebig	beliebig	<b>III</b>	3	1	0
	3	1	0	beliebig	beliebig				
<b>IIIB</b>	3	2	0	beliebig	beliebig				
<b>IIIC</b>	4a	0	0	beliebig	beliebig				
	4a	1, 2	0	beliebig	beliebig				
<b>IIIC</b>	4b	beliebig	0	beliebig	beliebig	<b>4</b>	beliebig	beliebig	0
	beliebig	3	0	beliebig	beliebig				
<b>IV</b>	beliebig	beliebig	1	beliebig	beliebig	<b>IV</b>	beliebig	beliebig	1

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC

## 1.2 Klinisches Bild, Diagnostik, Therapie und Prognosefaktoren

Klinisch manifest wird das Plattenepithelkarzinom zumeist erst spät durch das Auftreten von Dysphagie und Odynophagie. Die Patienten sind lange schmerzfrei. Die Symptomatik tritt in der Regel zuerst bei fester, später auch bei flüssiger Nahrung auf. Desweiteren können Gewichtsverlust, Heiserkeit, retrosternale Schmerzen, Sodbrennen und Husten als klinische Hinweise eintreten. [1, 4, 31, 52]

Patienten, die unter Dysphagie leiden, werden heutzutage nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung rasch durch eine Endoskopie, gegebenenfalls mit Entnahme einer Biopsie, abgeklärt. Beim präoperativen Staging ist besonders die Feststellung der longitudinalen Ausdehnung des Karzinoms und des Vorhandenseins von Schleimhautmetastasen wichtig. Dies wird unter anderem durch eine Endoskopie erreicht. Die Ergänzung der Endoskopie durch den endoskopischen Ultraschalls ist hilfreich bei der Exploration der Infiltrationstiefe des Tumors in die Ösophaguswand und bei der Abklärung der Beziehung des Tumors zur Umgebung, vor allem zu den Gefäßen. Routinemäßig werden auch allgemeine Blutuntersuchungen, ein Thoraxröntgen und ein Röntgenbreischluck durchgeführt. Ein CT des Halses, Thorax und Abdomens dient sowohl zur weiteren Untersuchung der Umgebungsbeziehungen des Tumors, insbesondere zur Aorta und zum Tracheobronchialsystems, als auch zum Ausschluss von Fernmetastasen. Desweiteren können mittels perkutanem Ultraschall abdominelle Fernmetastasen, mit Hilfe einer Knochenszintigraphie ossäre Metastasen und mit Hilfe eines cranialen CT oder MRT Hirnmetastasen detektiert werden. Neuere Daten sprechen für eine erhöhte Sensitivität des Ganzkörper-PET in Kombination mit einem CT bei der Entdeckung von Fernmetastasen. Im Falle von lokal fortgeschrittenen Tumoren, die einen Bezug zum Tracheobronchialsystem aufweisen, muss gegebenenfalls auch eine Tracheobronchoskopie erfolgen. Nur in Ausnahmefällen wird eine Laparoskopie oder Thorakoskopie zur Ergänzung des prätherapeutischen Stagings eingesetzt. Wichtig ist auch der Ausschluss von synchronen Zweittumoren im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, welche sich in bis zu 10% der Fälle finden lassen. [1, 6, 15, 32, 47, 48, 52, 62]

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom muss durch den zumeist stattgehabten Nikotin- und Alkoholkonsum von gravierenden Begleiterkrankungen der anderen Organsysteme, wie z.B. Lunge, Leber und kardiovaskulärem System, ausgegangen



werden. Somit weisen jene Patienten eine erhöhte Zahl von präoperativen Risikofaktoren auf und machen oft eine entsprechende prätherapeutische Diagnostik, wie z.B. eine Leberpunktion oder einen Spirometrie-Test, notwendig. [6, 23, 48, 51, 62]

Durch das erst späte Ausreten von Symptomen ist ein Großteil der Patienten bei Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen Stadium und die Mehrzahl der Patienten ist nicht kurativ behandelbar. Dies führt zu einer ungünstigen 5-Jahres-Überlebensrate der Gesamtheit der Patienten mit Ösophaguskarzinom, welche in verschiedenen Studien von weniger als 5% bis 35% angegeben wird. [1, 10, 23, 34, 48, 62]

Die T-, N- und die M-Kategorie, also die Infiltrationstiefe, der Lymphknotenstatus und die Fernmetastasierung, als auch der Bezug zum Tracheobronchialsystem sind relevante prätherapeutische Prognosefaktoren. Der Lymphknotenstatus kann jedoch derzeit präoperativ nicht adäquat bestimmt werden. Patienten mit einem histomorphologisch positiven Lymphknoten haben eine ungünstigere Prognose als pN0-Patienten. Mit mehreren positiven Lymphnoten verschlechtert sich die Prognose weiter. Daneben ist eine mikroskopisch und makroskopisch komplette Resektion (R0-Resektion) von entscheidender Bedeutung für die Prognose. Weiterhin sind die Erfahrungen des Chirurgen und das Management postoperativer Komplikationen, welches in sog. „high-volume hospitals“ besser ist, für die Prognose ausschlaggebend. [13, 14, 18, 25, 39, 47, 52, 58, 62]

Ein exaktes präoperatives Staging mit Einbeziehung des Risikoprofils sowie die Kooperationsbereitschaft des Patienten, sind die Grundvoraussetzungen für eine sachgerechte, maßgeschneiderte, individuelle und interdisziplinäre Therapie des Plattenepithelkarzinoms. Die Unterscheidung zwischen potentiell kurativer und inkurabler Erkrankung ist wichtig. Die primäre chirurgische Resektion ist die Therapie der ersten Wahl, wenn nach dem präoperativen Staging von einem nicht systemisch metastasierten lokalen Tumor (Tis/ T1/ T2) und einer potentiell kompletten Tumorsektion ausgegangen werden kann. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor (T3/ T4) werden meist zusätzlich mit einer kombinierten Radiochemotherapie zum sog. „Downstaging“ des Tumors vorbehandelt. Dies hat eine Verbesserung der lokalen Operabilität zur Folge. Desweiteren wurde ein

positiver Effekt auf das Überleben nachgewiesen, dies jedoch bei einer therapiebedingt erhöhten Mortalitätsrate. Bei diesem multimodalen Therapieschema wird am häufigsten eine Kombination aus Cisplatin und 5-Fluorouracil mit simultaner Radiotherapie angewandt. Eine frühzeitige Evaluation des Therapieansprechens, z.B. mittels PET, ist erforderlich, da auch nur Patienten mit einem objektiven Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie von multimodalen Therapieprotokollen profitieren. [10, 15, 17, 20, 29, 31, 38, 45, 47, 48, 51, 52, 55, 62]

Eine sog. „limited resection“, bei der nur der dysplastisch veränderte Anteil der Ösophagusschleimhaut entfernt wird, wird nur bei einer „high-grade dysplasia“ (HGD) eingesetzt. Nur sog. Frühkarzinome, also Karzinome, die nur die Mucosa befallen, können endoskopisch mucosektomiert werden. [28, 48, 62]

Bei Patienten, die sich zwar in einem nur lokoregionären Krankheitsstadium, trotzdem aber in schlechtem Allgemeinzustand befinden, wird eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits systemische Metastasen oder eine Invasion des Tracheobronchialsystems aufweisen erhalten eine rein palliative Therapie. Dies kann unter anderem aus Einlegen von Ernährungssonden, endoskopischer Dilatation, dem Einlegen von Metall-Stents, Laserablation und/oder Chemotherapie oder Radiochemotherapie bestehen. Dadurch soll die Schmerzfreiheit und die Sicherstellung der Ernährung gewährleistet werden. Auch eine palliative Resektion kann indiziert sein. [1, 28, 31, 47, 48, 52, 62]

Wie oben bereits erwähnt, ist die radikale Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern das Ziel der kurativen Therapie des Ösophaguskarzinoms und hat die beste Prognose. [34, 58] Die Ösophaguschirurgie stellt jedoch eine besondere Herausforderung dar. [50] Unterschiedliche operative Strategien können je nach Tumorlokalisierung und Allgemeinzustand des Patienten angewandt werden. In Anbetracht der häufigen longitudinalen submukösen Lymphangiosis carcinomatosa ist immer die subtotale Ösophagektomie indiziert. Die zwei am häufigsten zum Einsatz kommenden Techniken sind die transthorakale Operation nach Ivor-Lewis und die transhiatale Ösophagektomie (THE). [31, 58, 62] Ersteres hat sich als sicherstes und hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität als das beste Verfahren bewährt. Diese Operation besteht aus einer subtotalen transthorakalen

Ösophagektomie von rechts und der Speiseröhrenrekonstruktion durch einen schlanken Magenschlauch mit hoch in der Pleurakuppel gelegener Ösophagogastrostomie. Durch den transthorakalen Zugangsweg kann die mediastinale und paratracheale Lymphadenektomie übersichtlich ausgeführt werden. Die THE bleibt Sonderindikationen, wie distal gelegenen Tumoren, vorbehalten. Dabei wird die Speiseröhre blind ausgelöst und die Rekonstruktion erfolgt dann durch eine zervikale Inzision. Jedoch kann keine „En bloc-Resektion“ und keine radikale Lymphadenektomie durchgeführt werden. [1, 37, 48, 52]

Das zervikale Ösophaguskarzinom ist durch seine unmittelbare anatomische Nähe zum Larynx und der Trachea hinsichtlich der lokalen Tumorfreiheit schwer zu operieren. Um eine Laryngektomie zu umgehen, werden aus diesem Grund jene Tumoren immer einer präoperativen Radiochemotherapie unterzogen. [51]

Die Rekonstruktion der Speiseröhre erfolgt, wie oben bereits erwähnt, wenn möglich durch einen sog. Magenhochzug. Alternativ kann ein Coloninterponat verwendet werden. Im Falle einer zervikalen Ösophagusresektion kann ein Jejunuminterponat eingesetzt werden. Die Rekonstruktion kann direkt im Anschluss an die Resektion oder nach neoadjuvanter Chemoradiation in einem zweizeitigen Procedere erfolgen. Das Problem beim Ersatz des Ösophagus durch einen Magenhochzug ergibt sich zum einem aus dem Verlust der Reservoirfunktion des Magens und zum anderen aus der säureproduzierenden Mucosa des Magens und der fehlenden Peristaltik. Die posteriore (anatomische) und anteriore (retrosternale) Rekonstruktion ergeben ähnliche Ergebnisse. Auch eine prästernale (subkutane) Platzierung des Konduits ist denkbar. Zervikale Anastomosen weisen im Gegensatz zu intrathorakalen Anastomosen eine höhere Insuffizienzrate auf. [48, 51, 52, 62]

Wie oben bereits angesprochen, ist das Entfernen von regionalem Lymphgewebe integraler Bestandteil der kurativen Operation. Die sog. „3-field-lymph-node dissection“ (zervikale, mediastinale und abdominale Lymphknoten-Entfernung) und die sog. „2-field-lymph-node dissection“ (mediastinale und abdominale Lymphknoten-Entfernung) sind zwei mögliche Techniken. Erstere verlängert, im Vergleich zur zweiten, nicht sicher das Langzeitüberleben, erhöht aber mit Sicherheit die Inzidenz von Operationskomplikationen. [14, 30, 49, 62]

Das Ösophagektomiepräparat umfasst also nicht nur die Speiseröhre, sondern auch die Pleura mediastinalis und das umgebende Lymph- und Fettgewebe inklusive der mediastinalen Lymphknoten. Die postoperative histopathologische Auswertung des „En bloc“ gewonnenen Resektats sollte, neben der Sicherstellung des Tumortyps, auch die Einteilung nach der pTNM bzw. ypTNM der UICC Klassifikation beinhalten (siehe Tab.1 und 2). [62]

Häufige Komplikationen nach der Operation sind pulmonale Insuffizienz durch Pneumonie oder ARDS (adult respiratory distress syndrome), und Anastomoseninsuffizienzen. Postoperativ sind oft Dilatationen wegen Anastomosenstrikturen notwendig. Desweiteren treten als Operationskomplikationen enterokutane oder enterotracheale Fisteln oder eine Mediastinitis auf. Auch in Folge einer Interponatsnekrose kann es zur Mediastinitis, Peritonitis oder Sepsis kommen. Das perioperative Management ist essentiell für den Erfolg der Operation. [5, 24, 31, 60, 61]

Nach einer erfolgten kompletten Tumorresektion zeigen weder Radiotherapie noch Chemotherapie einen zusätzlichen Benefit für das Überleben der Patienten. [5, 32, 62]

Weitgehend unbekannt sind die Häufigkeit und die Lokalisation von Tumorrezidiven, sowie der zeitliche Abstand zur Tumorresektion. Erfahrung und klare Richtlinien zum Rezidivmanagement existieren nicht. Ausführliche Studien bei großen Patientengruppen mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die das Rezidivmuster nach totaler Resektion untersuchen, stehen noch aus.

## **2. Fragestellung und Ziel der Dissertation**

Ziele dieser Arbeit waren die Untersuchung des Auftretens, der Lokalisation und der zeitlichen Folge von Tumorrezidiven bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus an einem „high-volume Zentrum“ der Ösophaguschirurgie.

Hierzu erfolgte eine retrospektive Studie bezüglich des Rezidivmusters und der rezidivfreien Überlebenszeit in Abhängigkeit von verschiedenen prätherapeutischen Tumorstadien und demographischen Unterschieden. Im Detail sollten die unterschiedlichen Lokalisationen des Rezidivs genauer betrachtet werden. Weiterhin sollte den unterschiedlichen Ergebnissen bei stattgehabter neoadjuvanter Therapie im Gegensatz zur primären Resektion Beachtung geschenkt werden.

### **3. Methodik und Technik**

#### **3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Unser Patientenkollektiv besteht aus Männern und Frauen, die im Zeitraum von 1982 bis 2009 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München wegen eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in kurativer Intention operiert wurden (n=1051). Für die Auswertung wurden nur Patienten mit durch Biopsie und/ oder Aufarbeitung des Operationspräparates histopathologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus herangezogen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation mindestens 18 Jahre alt. Bei allen Patienten war das primäre Ziel, eine kurative Ösophagektomie durchzuführen. Außerdem wurde bei einem Teil der Patienten präoperativ eine neoadjuvante Radiotherapie bzw. eine Radiochemotherapie durchgeführt. Patienten, bei denen in der Operation makroskopisch sowie mikroskopisch keine vollständige Resektion durchgeführt werden konnte, wurden nicht in die weitere statistische Auswertung mit einbezogen.

#### **3.2 Diagnostische Methoden der Nachsorgeuntersuchungen**

Die Patienten wurden, sofern die Nachsorge im Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurde, im ersten postoperativen Jahr vierteljährlich, im zweiten Jahr halbjährlich und in den folgenden drei Jahren jährlich untersucht. Einige Patienten haben sich allerdings für das sog. „Follow Up“ an andere Einrichtungen gewandt. Die zeitlichen Abstände der Untersuchungen richteten sich auch dort nach den allgemein gültigen Richtlinien zur onkologischen Nachsorge eines malignen Ösophagustumors.

Bei der Nachsorge im Klinikum rechts der Isar wurden in den oben genannten zeitlichen Abständen neben der ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch eine Ösophagogastroduodenoskopie, eine Oberbauchsonographie und ein CT des Abdomen, Thorax und Beckens durchgeführt. Ferner wurden je nach Symptomatik und Operationszeitpunkt Thoraxröntgen, PET, Knochenszintigraphie, MRT, Endosonographie, Ösophagus-Breischluck-Aufnahme, Tumormarker-Messung und weitere diagnostische Methoden angewandt.

Bei asymptomatischen Patienten, bei denen die Operation über fünf Jahre zurücklag, wurde als Nachsorge auch eine sorgfältige Anamnese oder eine allgemeine klinische Untersuchung durch den Hausarzt akzeptiert.

### **3.3 Dokumentation und statistische Auswertung**

Die Informationen wurden durch sorgfältige Auswertung der prä- und postoperativen Untersuchungsbefunde, welche in den Computersystemen „SAP“ und „Medos“ zum elektronischen Patientendatenmanagement im Klinikum rechts der Isar gespeichert sind, gewonnen.

Zur Datengewinnung wurden auch Informationen aus den Patientenakten des Krankenblattarchivs der chirurgischen Klinik und der internistischen Klinik des Klinikum rechts der Isar herangezogen.

Weiterhin wurde zur Sammlung der Langzeitergebnisse ein Fragebogen (siehe Anhang) bezüglich der Komplikationen nach der Operation, der Durchführung der Nachsorgeuntersuchungen und des Wiederauftretens des Tumors erstellt und alle R0/x-resezierten Patienten mit unklarem Verlauf (n=134, 15,9%) verschickt (siehe Abb. 1).

Zusätzlich wurden einige Patienten (n=124, 14,7%) direkt telefonisch kontaktiert und diese persönlich oder, im Falle ihres Todes, deren Angehörige nach dem weiteren Verlauf ihrer Krankheit und durchgeführten Kontrolluntersuchungen befragt.

Bei Patienten, die postalisch und telefonisch nicht erreichbar oder bereits verstorben waren (n=124, 14,7%), wurde auch versucht, Hinweise zum weiteren onkologischen Geschehen vom Hausarzt bzw. vom weiterbehandelnden Arzt zu erlangen.

Zur Vervollständigung der Daten wurden die Informationen unserer Patientengruppe abschließend mit den Daten, die im Tumorregister München gespeichert sind, verglichen und ergänzt (n=446, 52,9%).

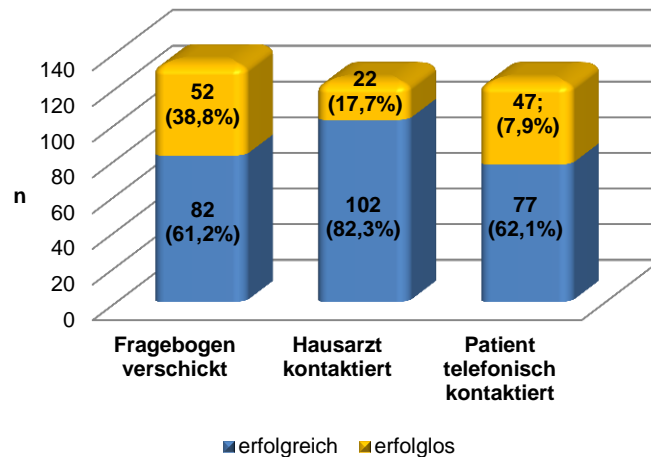


Abbildung 1: Übersicht über die Informationsrückläufe der Befragungen

Die Überlebenszeit wurde als der Zeitraum zwischen Operation und Todestag bzw. Tag des letzten Follow Up im März 2010 definiert, während die rezidivfreie Überlebenszeit der Zeit zwischen Operation und Todestag bzw. Diagnosedatum des Rezidivs entspricht. Bei Patienten, bei denen ein Wiederauftreten des Karzinoms an multiplen Lokalisationen festgestellt wurde, wurde zur Berechnung der tumorfreien Überlebenszeit das Diagnosedatum der am ersten diagnostizierten Rezidivlokalisierung gewertet. In die weitere Auswertung wurden jedoch alle Lokalisationen mit einbezogen. Es wurden alle Patienten in die Berechnungen mit einbezogen, auch diejenigen, bei denen die Nachsorge nicht vollständig war oder welche innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstorben sind.

Die gesammelten Daten wurden systematisch nach Geschlecht, Alter beim Operationszeitpunkt, TNM-Klassifikation, histologischem Tumorgrading, Therapiemodalität, Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung und nach Datum und Lokalisation des Rezidivs, sofern dieses eingetreten ist, erfasst und in einer Tabellenkalkulation festgehalten.

Die statistische Auswertung der erfassten Patientendaten beinhaltet deskriptive und vergleichende Methoden. Sowohl Mittelwert, Median, Minimal- und Maximalwerte, als auch die prozentuale Verteilung der Befundergebnisse wurde ermittelt und gegenübergestellt. Zum Vergleich der Daten erfolgte die statistische Wertung mit Chi Quadrat und Fishers Exact test (Signifikanzniveau 0,05). Überlebenskurven wurden mit Kaplan-Meier Überlebensanalysen und log-rank Test bewertet (SPSS, 18.0, USA).



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Eigenschaften des Patientengutes

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist das Datenmaterial von Patienten der chirurgischen Abteilung des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. In die Auswertung gingen die Daten von 1051 Patienten ein, die dort im Zeitraum von 1982 bis 2009 wegen eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus behandelt wurden.

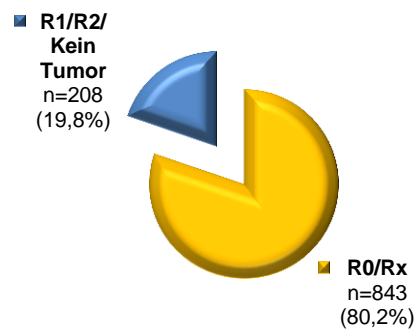


Abbildung 2: Resektionsstatus

Alle 1051 Patienten wurden in kurativer Intention ösophagektomiert. Davon konnten 843 (80,2%) R0 oder Rx (R0: n=825, 78,5% bzw. Rx: n=18; 1,7%) reseziert werden und unterlagen somit den Einschlusskriterien dieser Studie. Bei 208 (19,8%) Patienten wurde nur unvollständig (R1: n=179; 17,0% bzw. R2: n=26; 2,5%) reseziert oder es konnte in der nachfolgenden histopathologischen Untersuchung kein Tumor (n=3; 0,3%) festgestellt werden (siehe Abb. 2). In der Patientengruppe, die zwischen 2000 und 2009 operiert wurde, konnte eine signifikant höhere R0/x-Resektionsrate (74,1% vs. 88,6%) erreicht werden, als in der Gruppe, die zwischen 1982 und 1999 operiert wurde ( $p < 0,0001$ ).

Die gesamte Patientenpopulation bestand zu 80,2% (n=843) aus Männern und zu 19,8% (n=208) aus Frauen. Die Gruppe der R0/x-resezierten Patienten setzte sich aus 79,8% (n=673) Männern und aus 20,2% (n=170) Frauen zusammen. In beiden Gruppen entsprach dies einem Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von 1:4 ( $p > 0,05$ ).

Das mediane Alter der gesamten Patientenbevölkerung und auch das der R0/x-Resezierten lag zum Operationszeitpunkt bei 57 Jahren (MW: 57 Jahre, Range: 18-83 Jahre). Bei Frauen war es 60 Jahre (Gesamtpopulation Range: 18-81 Jahre bzw.

R0/x-Resektion Range: 18-79 Jahre) und bei Männern 56 Jahre (Range: 20-83 Jahre). Wir beobachteten den Trend einer späteren Diagnosestellung nach 1998 [medianes Diagnosealter vor 1998: 54 Jahre (Range: 21-81 Jahre) bzw. nach 1998: 59 Jahre (Range: 18-83 Jahre)].

In der gesamten Population waren 93,0% (n=977) zum Zeitpunkt der Operation maximal 70 Jahre alt. Im R0/x-resezierten Patientengut lagen 92,4% (n=779) innerhalb dieser Altersgrenze ( $p>0,05$ ).

In der chirurgischen Klinik der TU München wurde bei der Mehrzahl der Patienten (n=865; 82,3%), die wegen eines Ösophaguskarzinomes operiert wurden, eine transthorakale Ösophagektomie durchgeführt. 68 Patienten (6,5%) erhielten eine transhiatale Resektion und 118 Patienten (11,2%) eine limitierte Resektion. Entsprechend wurde in der Gruppe der R0/x-resezierten Patienten bei 704 (83,5%) die transthorakale Methode und bei 54 (6,4%) Patienten die transhiatale Technik gewählt. 85 (10,1%) erfuhren eine limitierte Resektion.

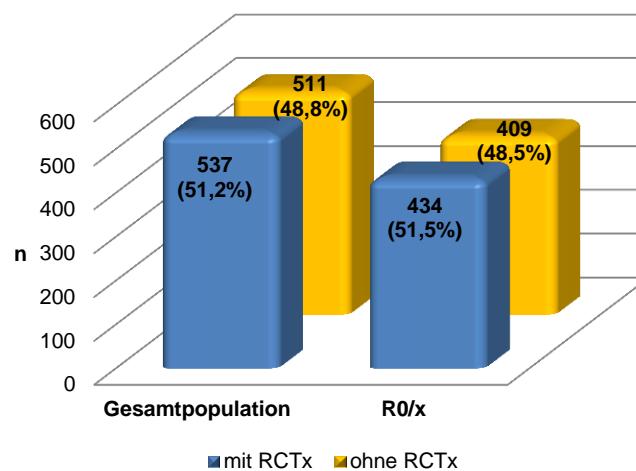


Abbildung 3: Anteil neoadjuvant therapierter Patienten

Von unseren Patienten mit positivem Tumornachweis wurden 537 (51,2%) mit Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie neoadjuvant behandelt. Der Anteil der Patienten mit R0/x-Resektion mit neoadjuvanter Therapie entsprach dem in der Gesamtgruppe (n=434, 51,5%) (siehe Abb. 3). 102 von 208 (49,0%) R1/2-resezierten Patienten unserer Studie erhielten eine neoadjuvante Therapie ( $p>0,05$ ). Seit 2000 erhielten deutlich mehr Patienten präoperativ eine Radiochemotherapie (32,2% vs. 72,3%).

Die „complete remission“ (CR) bezeichnet das erfolgreiche und vollständige Ansprechen eines Tumors auf die neoadjuvante Therapie und somit die Rückführung in das Stadium ypT0N0. Patienten die nach neoadjuvanter Therapie zwar einen T0-Tumor aufwiesen, aber nicht nodal negativ waren, werden als „partial responder“ bezeichnet. Es wurde bei 28,8% (n=125) der insgesamt 434 R0/x-resezierten Patienten eine CR erreicht. Patienten die vor 2000 neoadjuvant therapiert wurden (n=141) zeigten seltener eine komplette Remission als Patienten die zwischen 2000 und 2009 behandelt wurden (22,7% vs. 31,7, p>0,05).

TNM/G-Klassifikation n (%)	Gesamtpopulation	R0/x		
		alle	mit RCTx	ohne RCTx
<b>Alle</b>	1048 (100)	843 (100)	434 (100)	409 (100)
<b>T</b>	<b>0</b>	158 (15,1)	151 (17,9)	0
	<b>1</b>	210 (20,0)	198 (23,5)	150 (36,7)
	<b>2</b>	211 (20,1)	189 (22,4)	88 (21,5)
	<b>3</b>	414 (39,5)	283 (33,6)	156 (38,1)
	<b>4</b>	55 (5,3)	22 (2,6)	7 (1,6)
<b>N</b>	<b>0</b>	582 (55,5)	517 (61,3)	217 (53,1)
	<b>1</b>	466 (44,5)	326 (38,7)	192 (46,9)
<b>M</b>	<b>0</b>	960 (91,6)	788 (93,5)	378 (92,4)
	<b>1</b>	88 (8,4)	55 (6,5)	31 (7,6)
<b>G</b>	<b>1</b>	25 (2,4)	20 (2,4)	15 (3,7)
	<b>2</b>	367 (35,0)	299 (35,5)	156 (38,1)
	<b>3</b>	490 (46,8)	383 (45,4)	203 (49,6)
	<b>4</b>	28 (2,7)	23 (2,7)	11 (2,7)
	<b>X</b>	138 (13,2)	118 (14,0)	94 (21,7)

Tabelle 3: T-, N-, M-, und G-Status

[Anmerkung: Da die Patienten unserer Studie vor 2010 untersucht wurden, basiert die Einteilung nach der TNM Klassifikation nicht auf der aktuellen UICC TNM-Klassifikation, sondern der älteren „6th edition“ (siehe Tab. 1 und 2).] [54, 59]

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeiten der verschiedenen Tumorstadien im gesamten Patientengut und auch bei den R0/x-resezierten Patienten mit und ohne neoadjuvante Therapie.

Der Anteil früher Tumorstadien (T0/ T1/ T2) war im kurativ resezierten Patientengut signifikant größer als in der Gesamtpopulation (63,8% vs. 55,2%, p=0,0002). So verhielt es sich auch beim Anteil der nodal negativen Patienten (61,3% vs. 55,5%, p=0,0114).

In der R0/x-resezierten Patientengruppe ist der Anteil an kleinen Tumoren (T0/ T1/ T2) bei den neoadjuvant therapierten Patienten signifikant größer als bei den primär

resezierten (69,1% vs. 56,2%,  $p=0,0004$ ). Ebenso sind nach Radiochemotherapie mehr Patienten nodal negativ (69,1% vs. 53,1%,  $p<0,0001$ ).

Das Follow Up-Intervall betrug für alle lebenden R0/x-resezierten Patienten im Median 59 Monate (Range: 1-310 Monate). Patienten, die gestorben sind, wurden im Median 16 Monate nachverfolgt (Range: 1-221 Monate). Insgesamt dauerte die Nachsorge bei allen kurativ resezierten Patienten im Median 25 Monate an (Range: 1-310 Monate).

## 4.2 Überlebenszeit

6,1% der Patienten ( $n=64$ ) sind postoperativ schon innerhalb von einem Monat verstorben. Dies fällt in den Bereich der Krankenhausmortalität. Vor 2000 lag diese bei 8,5% und danach bei 3,1%.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren mindestens 525 (62,3%) Patienten aus der R0/x-resezierten Patientengruppe bereits verstorben. Von diesen 525 Personen waren 441 (84,0%) männlichen Geschlechts. 271 (51,6%) Patienten wurden primär operiert. 50 (19,7%) der neoadjuvant therapierten und mittlerweile verstorbenen Patienten erreichten eine komplette Remission. Von den nicht nachweislich verstorbenen bzw. lebenden Patienten waren 232 (73,0%) männlich und 138 (43,4%) Patienten wurden primär operiert und 75 (41,7%) dieser Patienten erreichten nach neoadjuvanter Therapie die komplette Remission. (Geschlecht:  $p<0,001$ / RCTx:  $p=0,02$ / CR:  $p<0,001$ )

Bei den R0/x-resezierten Patienten mit bekanntem Todeszeitpunkt betrug die mediane Überlebenszeit 16 Monate (Range: 1-221 Monate). Die Überlebenszeit bei den verstorbenen männlichen und bei den verstorbenen weiblichen Patienten war vergleichbar lang. Bei den verstorbenen Patienten, die primär reseziert wurden ( $n=271$ ), lag die mediane Überlebenszeit bei 17 Monaten (Range: 1-221 Monate). Verstorbene Patienten mit RCTx ( $n=254$ ) haben median 15 Monate gelebt (Range: 1-136 Monate). Bei Patienten mit CR ( $n=50$ ) lag die mediane Überlebenszeit bei 21 Monaten (Range: 1-123 Monate). Patienten ohne komplette Remission ( $n=204$ ) haben median 13 Monate überlebt (Range: 1-136 Monate).

Die Gesamtüberlebenszeit aller lebenden, kurativ resezierten Patienten (n=318) betrug im Median 59 Monate (MW: 75, Range: 1-310 Monate). Bei den CR-Patienten (n=75) lag diese bei 33 Monaten (MW: 49, Range: 1-212 Monate) und bei Patienten ohne CR (n=105) bei 19 Monaten (MW: 44, Range: 1-194 Monate). Die primär operierten Patienten (n=138) zeigten eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten (MW: 55, Range: 1-310 Monate).

Gesamtüberlebensrate n (%)		gesamt	1. post- OPJahr (>12,0 Mo)	2. post-OP Jahr (>24,0 Mo)	3. post-OP Jahr (>36,0 Mo)	4. post-OP Jahr (>48,0 Mo)	5. post-OP Jahr (>60,0 Mo)
alle R0/x		843 (100)	580 (68,8)	432 (51,2)	334 (39,6)	273 (32,4)	228 (27,0)
mit RCTx	alle	434 (100)	299 (68,9)	205 (47,2)	152 (35,0)	117 (27,0)	95 (21,9)
	CR	125 (100)	103 (82,4)	78 (62,4)	58 (46,4)	49 (39,2)	38 (30,4)
	keine CR	309 (100)	196 (63,4)	127 (41,1)	94 (30,4)	68 (22,0)	57 (18,4)
ohne RCTx		409 (100)	281 (68,7)	227 (55,5)	182 (44,5)	156 (38,1)	133 (32,5)
♂		673 (100)	449 (66,7)	331 (49,2)	256 (38,0)	209 (31,1)	168 (25,0)
♀		170 (100)	130 (76,5)	100 (58,8)	77 (45,3)	63 (37,1)	59 (34,7)
T0/1/2		538 (100)	406 (75,5)	317 (58,9)	251 (46,7)	202 (37,5)	169 (31,4)
T3/4		305 (100)	173 (56,7)	115 (37,7)	83 (27,2)	71 (23,3)	59 (19,3)
N0		517 (100)	383 (74,1)	302 (58,4)	243 (66,3)	206 (39,8)	169 (32,7)
N1		326 (100)	197 (60,4)	130 (39,9)	91 (27,9)	67 (20,6)	59 (18,1)

Tabelle 4: Gesamtüberlebensrate nach 1, 2, 3, 4, 5 und mehr Jahren nach Resektion

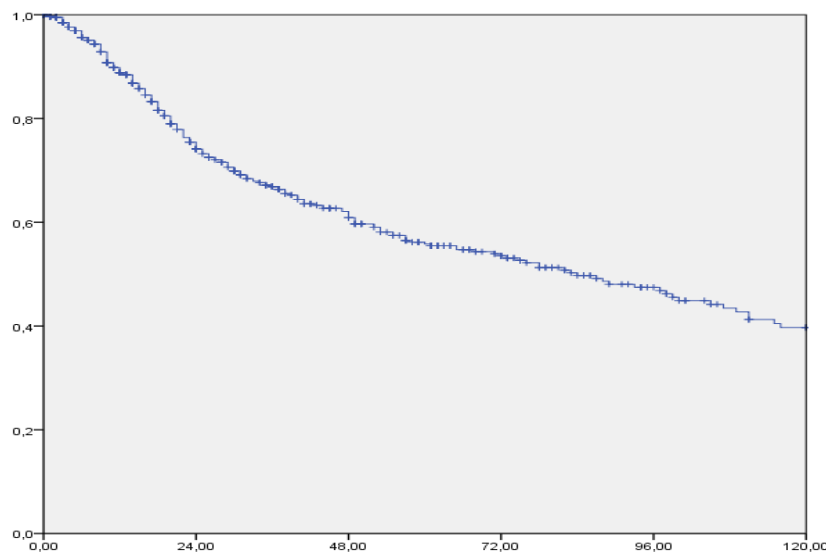


Abbildung 4: 10-Jahres Überlebenskurve der Gesamtpopulation (n=1051)

In Tabelle 4 sind die Überlebensraten, die sog. „Overall Survival Rates“, unseres Patientengutes, abhängig von Therapieform, Geschlecht, Größe des Primärtumors und Lymphknotenstatus, detailliert für die ersten fünf postoperativen Jahre angegeben. Das 1-Jahres-Überleben aller kurativ behandelten Patienten liegt bei 68,8% und das 5-Jahres-Überleben bei 27,0%. Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier 10-Jahres-Überlebenskurve der Gesamtpopulation unserer Studie.

## 4.3 Rezidivanalyse

### 4.3.1 Häufigkeit und Lokalisationen

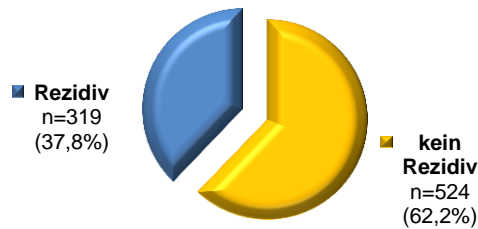


Abbildung 5: Rezidivhäufigkeit

Bei 319 (37,8%) von den 843 residuumtumorfreien Patienten ist das Plattenepithelkarzinom als Rezidiv erneut aufgetreten (siehe Abb. 5). Es lässt sich kein Unterschied in der Rezidivhäufigkeit für den Behandlungszeitraum vor und nach 2000 feststellen.

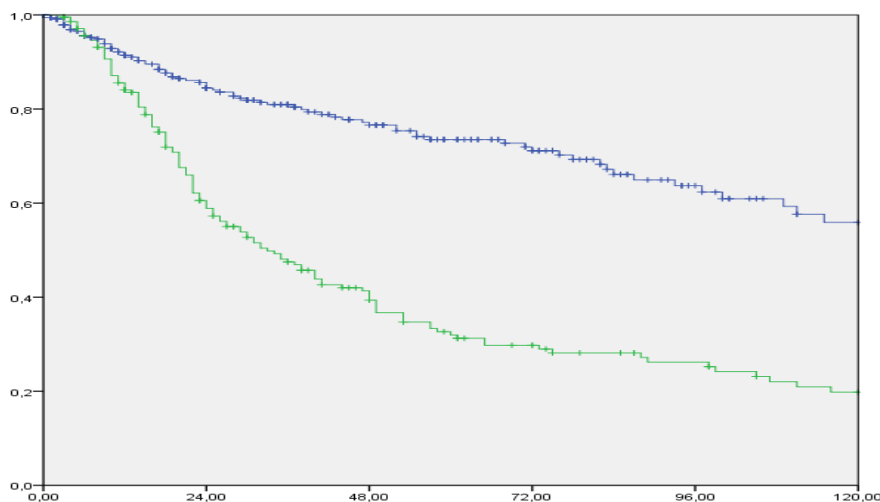


Abbildung 6: 10-Jahres-Überlebenskurven für R0/x-resezierte Patienten mit und ohne Rezidiventwicklung (mit Rezidiv: grün, n=319 bzw. ohne Rezidiv: blau, n=524)

In Abbildung 6 sind die Kaplan-Meier 10-Jahres-Überlebenskurven für die Patientenbevölkerung mit Rezidiv (n=319) im Vergleich zu der ohne Rezidiv (n=524) gezeigt ( $p < 0,0001$ ).

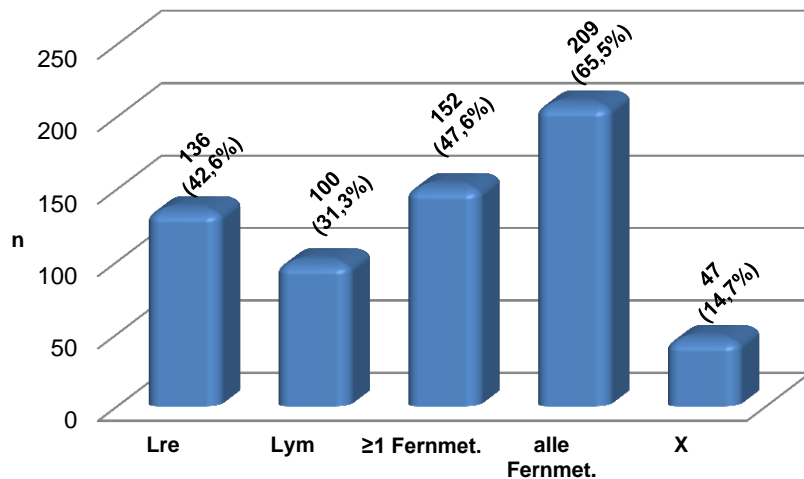


Abbildung 7: Häufigkeit der verschiedenen Rezidivlokalisationen

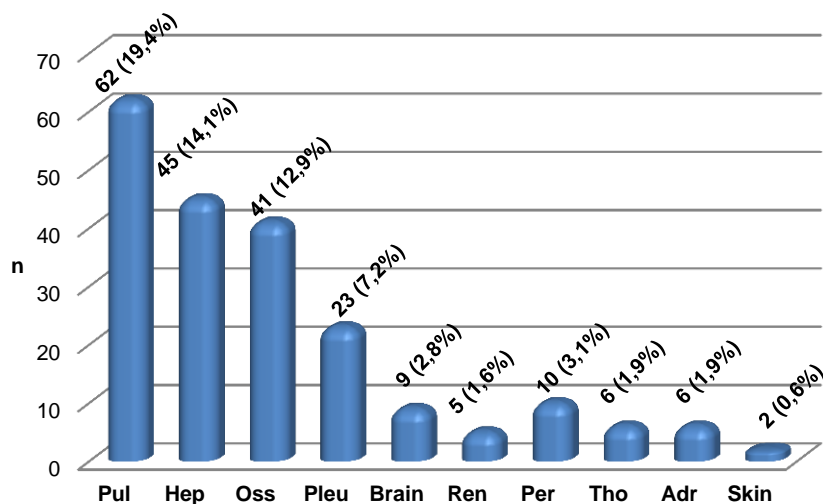


Abbildung 8: Häufigkeit der verschiedenen Fernmetastasen

In den Abbildungen 7 und 8 sind die in unserer Studie beobachteten Rezidivformen und deren Häufigkeit abgebildet.

Bei 152 Patienten wurde mindestens eine Fernmetastasierung beliebiger Lokalisation gefunden. 136 Patienten zeigten ein Lokalrezidiv. In den Lymphknoten trat das Plattenepithelkarzinom in 100 Fällen erneut auf. Insgesamt wurden 209 Fernmetastasen unterschiedlicher Lokalisation, teils multipel, beobachtet. Bei 47 Patienten trat ein Tumorrezidiv auf, ohne dass die genaue Lokalisation angegeben wurde.

Vergleicht man das Rezidivverhalten für die Operationszeiträume 1982-1999 und 2000-2009, fiel beim Lokalrezidiv und bei Fernmetastasen kein Unterschied auf,

Lymphknotenfiliae aber wurden signifikant häufiger nach 2000 beobachtet (18,7% vs. 45,1%,  $p < 0,0001$ ).

Metastasen in der Lunge wurden in 62, in der Leber in 45 und in den Knochen in 41 Fällen diagnostiziert. Die Pleura war bei 23 Rezidivfällen involviert. Ein Wiederauftreten des Tumors intrazerebral wurde bei neun, im Peritoneum bei zehn und in der Niere bei fünf Patienten nachgewiesen. Die Thoraxwand und die Nebenniere waren bei je sechs und die Haut bei zwei der Rezidivpatienten befallen.

Rezidivlokalisationen	n (%)
gesamt	319 (100)
nur Lrez	78 (24,5)
nur Lym	33 (10,3)
nur Fernmetastasen	76 (23,8)
nur Lrez und Lym	16 (5,0)
nur Lrez und Fernmetastasen	24 (7,5)
nur Lym und Fernmetastasen	34 (10,7)
Fernmetastasen und Lrez und Lym	15 (4,7)
nur Lrez und X	3 (0,9)
nur Lym und X	2 (0,6)
nur Fernmetastasen und X	3 (0,9)

**Tabelle 5: Häufigkeit der Rezidivkombinationen**

In Tabelle 5 ist die Häufigkeit verschiedener Rezidivkombinationen dargestellt. Ein solitäres Lokalrezidiv wurde in 78 Fällen beobachtet. Die Entwicklung einer alleinigen Fernmetastase trat in 76 Fällen ein und bei 33 Patienten wurde einzig ein Lymphknotenrezidiv beobachtet. Die gleichzeitige Entwicklung von einem Lokalrezidiv in Kombination mit Fernmetastasen und Lymphknotenfiliae wurde bei 15 Patienten beobachtet.



Lymphknotenmetastasen		n (%)
<b>gesamt</b>		100 (100)
<b>intrathorakal</b>	<b>gesamt</b>	41 (41,0)
	mediastinal	27 (27,0)
	hiliär	5 (5,0)
	Tumorbett	5 (5,0)
	retrosternal	1 (1,0)
	nicht näher definiert	3 (3,0)
<b>abdominal</b>	<b>gesamt</b>	34 (34,0)
	retroperitoneal	12 (12,0)
	rara-/ präaortal	9 (9,0)
	zöliakal	5 (5,0)
	mesenterial	3 (3,0)
	nicht näher definiert	5 (5,0)
<b>suprathorakal</b>	<b>gesamt</b>	54 (54,0)
	zervikal	25 (25,0)
	para-/ prä-/ retrotracheal	13 (13,0)
	supraklavikulär	11 (11,0)
	axillär	5 (5,0)
<b>unbekannt</b>		23 (23,0)

Tabelle 6: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Die Tabelle 6 stellt die Lokalisationen befallener Lymphknoten detailliert dar (mehrere Lokalisationen bei einem Patienten möglich).

Bei insgesamt 100 Patienten wurden Filiae des Tumors in den Lymphknoten beobachtet. Bei 41 Patienten befanden sich intrathorakal befallene Lymphknoten. In 34 Fällen wurden Lymphknotenfiliae in abdominaler Lokalisation diagnostiziert und bei 54 Patienten wurden diese suprathorakal beobachtet.

37,9% (n=255) aller männlichen tumorfrei resezierten Patienten entwickelten in der Folge ein Rezidiv. Und auch bei 37,6% (n=64) aller weiblichen erfolgreich kurativ Operierten trat der Tumor erneut auf. Bei den Patienten ohne Rezidivnachweis waren 106 weiblich und 418 männlich ( $p > 0,05$  bei allen Rezidivlokalisationen).

7,2% (n=23) aller Rezidivpatienten waren zum Operationszeitpunkt 70 Jahre oder älter. Dieser Anteil entspricht dem in der rezidivfreien Patientenpopulation (n=41). Weder beim Lokalrezidiv, noch bei Lymphknotenfiliae oder bei distanter Metastasierung war das Alter prognoserelevant ( $p > 0,05$ ).

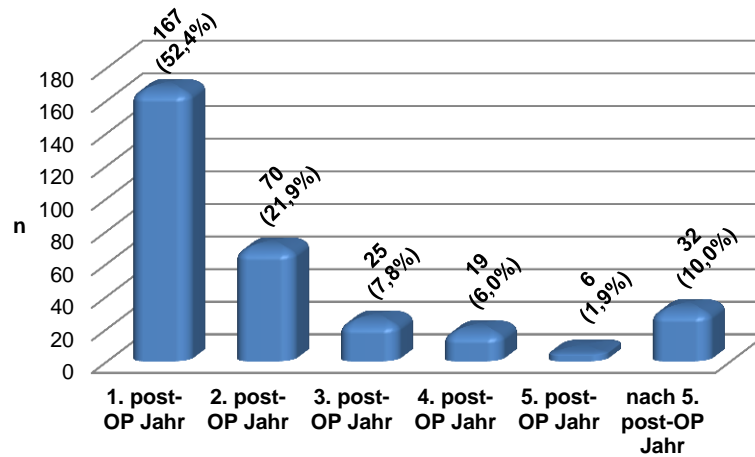


Abbildung 9: Gesamtrezidivrate

Rezidivrate n(%)		gesamt	1. post-OP Jahr (≤12,0 Mo)	2. post-OP Jahr (>12,0 Mo, ≤24,0 Mo)	3. post-OP Jahr (>24,0 Mo, ≤36,0 Mo)	4. post-OP Jahr (>36,0 Mo, ≤48,0 Mo)	5. post-OP Jahr (>48,0 Mo, ≤60,0 Mo)	nach 5. post-OP Jahr (>60,0 Mo)
mit RCTx	alle	174 (100)	106 (60,9)	37 (21,2)	15 (8,6)	7 (4,0)	1 (0,6)	8 (4,6)
	CR	39 (100)	18 (46,2)	8 (20,5)	6 (15,4)	3 (7,7)	1 (2,6)	3 (7,7)
	keine CR	135 (100)	88 (65,2)	29 (21,5)	9 (6,7)	4 (3,0)	0	5 (3,7)
ohne RCTx		145 (100)	61 (42,1)	33 (22,8)	10 (6,9)	12 (8,3)	5 (3,4)	24 (16,6)
♂		255 (100)	135 (52,9)	50 (19,6)	24 (9,4)	16 (6,3)	4 (1,6)	26 (10,2)
♀		64 (100)	32 (50,0)	20 (31,3)	1 (1,6)	3 (4,7)	2 (3,1)	6 (9,4)
T0/1/2		183 (100)	82 (44,8)	43 (23,5)	18 (9,8)	15 (8,2)	3 (1,6)	22 (12,0)
T3/4		136 (100)	85 (62,5)	27 (19,9)	7 (5,1)	4 (2,9)	3 (2,2)	10 (7,4)
N0		169 (100)	77 (45,6)	36 (21,3)	19 (11,2)	10 (5,9)	5 (3,0)	22 (13,0)
N1		150 (100)	90 (60,0)	34 (22,7)	6 (4,0)	9 (6,0)	1 (0,7)	10 (6,7)
G1/2		217 (100)	121 (55,8)	39 (18,0)	17 (7,8)	14 (6,5)	5 (2,3)	21 (9,7)
G3/4/x		102 (100)	46 (45,1)	31 (30,4)	8 (7,8)	5 (4,9)	1 (1,0)	11 (10,8)
1982-1999		166 (100)	85 (51,2)	28 (16,9)	12 (7,2)	11 (6,6)	3 (1,8)	27 (16,3)
2000-2009		153 (100)	82 (53,6)	42 (27,5)	13 (8,5)	8 (5,2)	3 (2,0)	5 (3,3)
Lrez		136 (100)	74 (54,4)	33 (24,3)	7 (5,1)	9 (6,6)	2 (1,5)	11 (8,1)
Lym		100 (100)	49 (49,0)	24 (24,0)	13 (13,0)	8 (8,0)	2 (2,0)	4 (4,0)
≥1 Fernmet.		152 (100)	91 (59,9)	26 (17,1)	12 (7,9)	11 (7,2)	1 (0,7)	11 (7,2)
Pul		62 (100)	34 (54,8)	11 (17,7)	5 (8,1)	8 (12,9)	0	4 (6,5)
Hep		45 (100)	29 (64,4)	6 (13,3)	4 (8,9)	2 (4,4)	1 (2,2)	3 (6,7)
Oss		41 (100)	25 (61,0)	8 (19,5)	3 (7,3)	1 (2,4)	0	4 (9,8)
Pleu		23 (100)	19 (82,6)	1 (4,3)	1 (4,3)	2 (8,7)	0	0

Tabelle 7: Rezidivrate im 1., 2., 3., 4. und 5. Jahr nach Resektion

Tabelle 7 und Abbildung 9 zeigen die Rezidivraten in unserem Patientengut abhängig von Therapieform, Geschlecht, Ausmaß des Primärtumors, Lymphknotenstatus, histologischer Differenzierung, Operationszeitraum und Rezidivlokalisierung für diverse Zeitintervalle.

Wir beobachteten, dass 52,4% der Rezidive im ersten Jahr nach der Resektion aufgetreten waren. Bei 21,9% wurde das Rezidiv im zweiten postoperativen Jahr

entdeckt. Im dritten postoperativen Jahr wurde bei 7,8%, im vierten Jahr bei 6,0% und im fünften postoperativen Jahr bei 1,9% das Rezidiv entdeckt. Insgesamt sind 10,0% der Rezidive erst nach dem fünften Jahr diagnostiziert worden. Die sog. „Overall Recurrence Rate“ bezogen auf alle R0/x-resezierten Patienten betrug demnach im ersten Jahr 19,8%, im dritten Jahr 31,1% und im fünften Jahr 34,0%.

Bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden 60,9% der Rezidive im ersten postoperativen Jahr und 4,6% nach über fünf Jahren diagnostiziert. Patienten, die primär operiert wurden, haben in 42,1% im ersten Jahr und in 16,6% nach dem fünften postoperativen Jahr das Rezidiv gezeigt ( $p < 0,001$ ).

Die Rezidivrate war bei beiden Geschlechtern vergleichbar ( $p > 0,05$ ).

Patienten mit einem kleineren Tumor zeigten im ersten postoperativen Jahr 44,8% der Rezidive, wohingegen bei fortgeschritteneren Tumoren schon 62,5% der Rezidive im ersten Jahr beobachtet wurden. Nach fünf Jahren aber wurden bei kleinen Tumoren 12,0% und bei ausgedehnteren Tumoren nur 7,4% der Rezidive festgestellt ( $p = 0,053$ ).

Primär nodal negative Rezidivpatienten haben in 45,6% der Fälle das Rezidiv in den ersten zwölf postoperativen Monaten und in 13,0% nach fünf Jahren gezeigt. Bei nodal positiven Patienten rezidierte der Tumor bei 60,0% im ersten Jahr und bei 6,7% nach fünf Jahren ( $p = 0,02$ ).

Patienten, die zwischen 2000 und 2009 behandelt wurden haben das Rezidiv in jedem postoperativen Jahr früher erlitten, als die, die vor 2000 operiert wurden ( $p = 0,0004$ ).

Für die Pleurakarzinose, welche mehrheitlich neoadjuvant behandelt wurde, stellen wir fest, dass nach neoadjuvanter Therapie ( $n = 17$ ) das Rezidiv schon bei 16 Patienten im ersten postoperativen Jahr aufgetreten ist, wohingegen nach primärer Resektion nur die Hälfte der Patienten ( $n = 3$ ) das Rezidiv im ersten Jahr zeigte.

### 4.3.2 Abhängigkeit von TNM- und G-Status

n (%)	T					N		M	
	0	1	2	3	4	0	1	0	1
R0/x	151 (100)	198 (100)	189 (100)	283 (100)	22 (100)	517 (100)	326 (100)	788 (100)	55 (100)
alle Rezidive	47 (31,1)	62 (31,3)	74 (39,2)	126 (44,5)	10 (45,5)	169 (32,7)	150 (46,0)	295 (37,4)	24 (43,6)
Lrez	19 (40,4)	33 (53,2)	35 (47,3)	44 (34,9)	5 (50,0)	74 (43,8)	62 (41,3)	127 (43,1)	9 (37,5)
Lym	17 (36,2)	22 (35,5)	23 (31,1)	38 (30,2)	0	49 (29,0)	51 (34,0)	88 (29,8)	12 (50,0)
≥1 Fernmet.	28 (59,6)	22 (35,5)	32 (43,2)	65 (51,6)	5 (50,0)	70 (41,4)	82 (54,7)	138 (46,8)	14 (58,3)
Pul	14 (29,8)	8 (12,9)	16 (21,6)	23 (18,3)	1 (10,0)	28 (16,6)	34 (22,7)	59 (20,0)	3 (12,5)
Hep	10 (21,3)	6 (9,7)	9 (12,2)	18 (14,3)	2 (20,0)	20 (11,8)	25 (16,7)	42 (14,2)	3 (12,5)
Oss	4 (8,5)	8 (12,9)	7 (9,5)	20 (15,9)	2 (20,0)	13 (7,7)	28 (18,7)	37 (12,5)	4 (16,7)
Pleu	5 (10,6)	5 (8,1)	4 (5,4)	9 (7,1)	0	14 (8,3)	9 (6,0)	18 (6,0)	5 (20,8)
Brain	1 (2,1)	1 (1,6)	1 (1,4)	6 (4,8)	0	5 (3,0)	4 (2,7)	5 (1,7)	4 (16,7)
Ren	0	1 (1,6)	2 (2,7)	2 (1,6)	0	1 (0,6)	4 (2,7)	4 (1,4)	1 (4,2)
Per	3 (6,4)	1 (1,6)	2 (2,7)	4 (3,2)	0	7 (4,1)	3 (2,0)	8 (2,7)	2 (8,3)
Tho	2 (4,3)	0	1 (1,4)	3 (2,4)	0	2 (1,2)	4 (2,7)	5 (1,7)	1 (4,2)
Adr	0	0	4 (5,4)	2 (1,6)	0	1 (0,6)	5 (3,3)	5 (1,7)	1 (4,2)
Skin	0	0	1 (1,4)	1 (0,8)	0	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (0,7)	0
X	8 (17,0)	7 (11,3)	13 (17,6)	19 (15,1)	0	32 (18,9)	15 (10,0)	44 (14,9)	3 (12,5)

Tabelle 8: Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom T-, N- und M-Status

n (%)	G-Status				
	1	2	3	4	x
R0/x	20 (100)	299 (100)	383 (100)	23 (100)	118 (100)
alle Rezidive	8 (40,0)	94 (31,4)	156 (40,7)	13 (56,5)	48 (40,7)
Lrez	4 (50,0)	34 (36,2)	70 (44,9)	6 (46,2)	22 (45,8)
Lym	2 (25,0)	34 (36,2)	51 (34,6)	5 (38,5)	8 (16,7)
≥1 Fernmet.	3 (37,5)	41 (43,6)	76 (48,7)	6 (46,2)	26 (54,2)
Pul	2 (25,0)	11 (11,7)	33 (21,2)	2 (15,4)	14 (29,2)
Hep	0	13 (13,8)	23 (14,7)	2 (15,4)	7 (14,6)
Oss	0	12 (12,8)	24 (15,4)	1 (7,7)	4 (8,3)
Pleu	0	9 (9,6)	9 (5,8)	2 (15,4)	3 (6,3)
Brain	0	1 (1,1)	5 (3,2)	1 (7,7)	2 (4,2)
Ren	0	0	3 (1,9)	0	2 (4,2)
Per	1 (12,5)	2 (2,1)	6 (3,8)	0	1 (2,1)
Tho	0	1 (1,1)	3 (1,9)	0	2 (4,2)
Adr	0	3 (3,2)	3 (1,9)	0	0
Skin	0	2 (2,1)	0	0	0
X	2 (25,0)	14 (14,9)	26 (16,7)	2 (15,4)	3 (6,3)

Tabelle 9: Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom G-Status

Die Tabellen 8 und 9 zeigen die Häufigkeiten der Rezidivformen in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation und vom histologischen Tumorgrading.

Rezidivpatienten zeigten signifikant häufiger einen fortgeschrittenen T3- oder T4-Tumor als Patienten ohne Rezidiv (42,6% vs. 32,3%,  $p=0,002$ ). Bei detaillierter Betrachtung der Lokalisationen war der Unterschied nur bei Entwicklung distanter Organmetastasen ( $p=0,01$ ) und bei Knochenfiliae ( $p=0,02$ ) signifikant.

Weiterhin waren unter den Rezidivpatienten signifikant häufiger N1-Tumorpatienten als unter denen, die kein Rezidiv zeigten (47,0% vs. 33,6%,  $p<0,0001$ ). Auch bei Einzelbetrachtung fiel ein signifikanter Unterschied beim Lymphknotenrezidiv ( $p=0,01$ ), bei Fernmetastasen ( $p<0,0001$ ), bei Lungenfiliae ( $p=0,0095$ ), bei Leberfiliae ( $p=0,02$ ) und bei Knochenfiliae ( $p<0,0001$ ) auf. Beim Lokalrezidiv war der Unterschied nur grenzwertig nicht signifikant ( $p=0,08$ ). Durchschnittlich zwei positive Lymphknoten fanden wir bei distanten und bei Lymphknotenmetastasen. Beim Lokalrezidiv war durchschnittlich ein Lymphknoten befallen.

M1-Patienten wurden bei Rezidiven insgesamt insignifikant häufiger beobachtet worden (7,5% vs. 5,9%). Ausnahmen waren die Lymphknotenfilialisierung ( $p=0,03$ ) und die Pleurakarzinose ( $p=0,01$ ).

In der Rezidivgruppe waren signifikant mehr Patienten mit undifferenzierten Tumoren (G3/ G4/ Gx) als in der Gruppe ohne Rezidivnachweis (68,0% vs. 58,6%,  $p=0,007$ ).

#### 4.3.3 Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie

R0/x mit Rezidiv n (%)	gesamt	mit RCTx			ohne RCTx	
		gesamt	CR	keine CR		
<b>gesamt</b>	319	174 (100)	39 (100)	135 (100)	145 (100)	
<b>T</b>	<b>0</b>	47	47 (27,0)	39 (100)	8 (5,9)	0
	<b>1</b>	62	23 (13,2)	0	23 (17,0)	39 (26,9)
	<b>2</b>	74	42 (24,1)	0	42 (31,1)	32 (22,1)
	<b>3</b>	126	59 (33,9)	0	59 (43,7)	67 (46,2)
	<b>4</b>	10	3 (1,7)	0	3 (2,2)	7 (4,8)
<b>N</b>	<b>0</b>	169	110 (63,2)	39 (100)	71 (52,6)	59 (40,7)
	<b>1</b>	150	64 (36,8)	0	64 (47,4)	86 (59,3)
<b>M</b>	<b>0</b>	295	162 (93,1)	39 (100)	123 (91,1)	133 (91,7)
	<b>1</b>	24	12 (6,9)	0	12 (8,9)	12 (8,3)
<b>G</b>	<b>1</b>	8	3 (1,7)	0	3 (2,2)	5 (3,4)
	<b>2</b>	94	51 (29,3)	6 (15,4)	45 (33,3)	43 (29,7)
	<b>3</b>	156	78 (44,8)	11 (28,2)	67 (49,6)	78 (53,8)
	<b>4</b>	13	7 (4,0)	2 (5,1)	5 (3,7)	6 (4,1)
	<b>x</b>	48	35 (20,1)	20 (51,3)	15 (11,1)	13 (9,0)

Tabelle 10: TNM/ G-Status bei allen Rezidivpatienten in Abhängigkeit von der Therapie

R0/x ohne Rezidiv n (%)	gesamt	mit RCTx			ohne RCTx	
		gesamt	CR	keine CR		
gesamt	524	260 (100)	86 (100)	174 (100)	264 (100)	
T	0	104	104 (40,0)	86 (100)	18 (10,3)	0
	1	136	25 (9,6)	0	25 (14,4)	111 (42,0)
	2	115	59 (22,7)	0	59 (33,9)	56 (21,1)
	3	157	68 (26,2)	0	68 (39,1)	89 (33,7)
	4	12	4 (1,5)	0	4 (2,3)	8 (3,0)
N	0	348	190 (73,1)	86 (100)	104 (59,8)	158 (59,8)
	1	176	70 (26,9)	0	70 (40,2)	106 (40,2)
M	0	493	248 (95,4)	86 (100)	162 (93,1)	245 (92,8)
	1	31	12 (4,6)	0	12 (6,9)	19 (7,2)
G	1	12	2 (0,8)	0	2 (1,1)	10 (3,8)
	2	205	92 (35,4)	24 (27,9)	68 (39,1)	113 (42,8)
	3	227	102 (39,2)	24 (27,9)	78 (44,8)	125 (47,3)
	4	10	5 (1,9)	0	5 (2,9)	5 (1,9)
	x	70	59 (22,7)	38 (44,2)	21 (12,1)	11 (4,2)

**Tabelle 11: TNM/ G-Status bei Patienten ohne Rezidivdiagnose in Abhängigkeit von der Therapie**

In der Tabelle 10 werden die Häufigkeiten der verschiedenen Tumorstadien (T, N, M und G) bei der neoadjuvant therapierten und der primär resezierten Patientengruppe mit Rezidiv dargestellt. In Tabelle 11 sind diese Angaben für Patienten ohne Rezidiv gelistet.

Von den 319 Rezidivpatienten wurden 174 (54,5%) präoperativ mit Radiochemotherapie vorbehandelt. Insgesamt erhielten 434 der kurativ resezierten Patienten eine RCTx. Somit haben 40,1% der RCTx-Gruppe ein Rezidiv gezeigt. Bei 39 (31,2% aller 125 CR-Patienten) Patienten wurde nach CR ein Rezidiv diagnostiziert. Die CR-Patienten mit Rezidiv machten unter allen neoadjuvant therapierten Rezidivpatienten einen Anteil von 22,4% aus. Patienten ohne CR nach RCTx (n=309) zeigten in 43,7% (n=135) ein Rezidiv.

49,6% (n=260) der 524 Patienten, bei denen kein Rezidiv diagnostiziert wurde, erhielten präoperativ eine Radiochemotherapie. Der Anteil der CR-Patienten betrug in dieser Gruppe 31,1% (n=86).

Mit 35,5% entwickelten in dieser Studie primär operierte Patienten seltener ein Rezidiv als nach neoadjuvanter Therapie ( $p > 0,05$ ). Unter den Patienten ohne CR nach neoadjuvanter Therapie waren statistisch signifikant mehr Rezidivpatienten als unter den primär operierten Patienten (44,1% vs. 35,5%,  $p = 0,02$ ).

Weder bei präoperativer RCTx noch bei primärer Resektion wurde ein Unterschied in der Rezidivhäufigkeit für die Behandlungsgruppen vor bzw. nach 2000 gefunden ( $p > 0,05$ ).

Bei den neoadjuvant therapierten Rezidipatienten nahmen T0-, T1- und T2-Tumoren einen geringeren Anteil ein als bei denen ohne Rezidiv (64,4% vs. 72,3%,  $p > 0,05$ ). Und wir beobachteten auch signifikant weniger nodal negative Patienten bei neoadjuvant behandelten Rezidivpatienten als bei denen ohne Rezidiv (63,2% vs. 73,1%,  $p = 0,03$ ). Es zeigte sich kein Unterschied beim M- und G-Status. Durchschnittlich war einer von 21 resezierten Lymphknoten befallen.

Bei den primär operierten Patienten allerdings nahmen die kleineren Tumoren (T0/ T1/ T2) einen signifikant geringeren Anteil bei den Rezidivpatienten ein als bei den Patienten ohne Rezidiv (49,0% vs. 63,3%,  $p = 0,006$ ). Der Anteil der N0-Tumoren war ebenfalls bei der Gruppe mit Rezidiventwicklung statistisch signifikant geringer als bei rezidivfreien Patienten (40,7% vs. 59,8%,  $p = 0,0003$ ). Auch hier ist der M-Status statistisch unabhängig von der Rezidiventwicklung zu betrachten. Es wurden aber signifikant seltener besser differenzierte (G1/ G2) Karzinome unter den Rezidivpatienten gefunden ( $p = 0,009$ ). Hier waren drei von 25 resezierten Lymphknoten im Durchschnitt befallen.

Unter allen Patienten mit einem kleinen Primärtumor (T0/ T1/ T2) (37,3% vs. 29,8%,  $p > 0,05$ ) und unter denen mit tumorfreien Lymphknoten (36,7% vs. 27,2%,  $p = 0,03$ ) wurden nach neoadjuvanter RCTx mehr Rezidivfälle als nach primärer Resektion beobachtet.

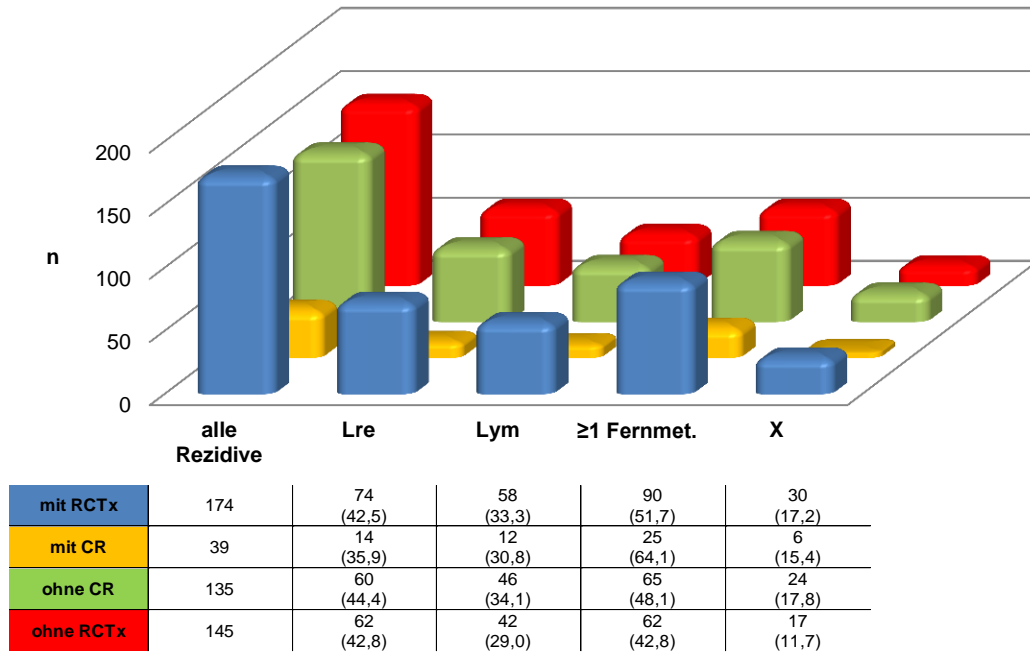


Abbildung 10: Rezidivform in Abhängigkeit von der Therapie

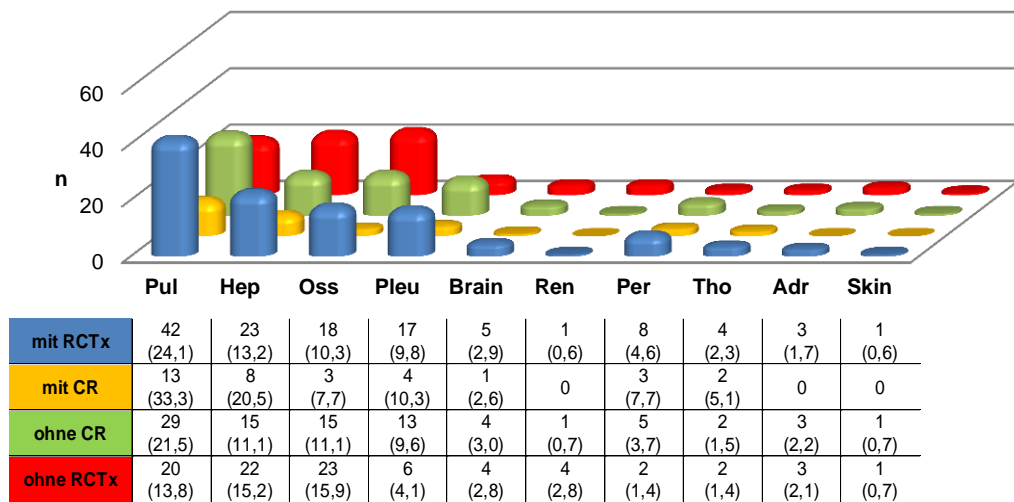


Abbildung 11: Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Therapie

Abbildungen 11 und 12 zeigen die Häufigkeiten der verschiedenen Rezidivlokalisationen abhängig von Therapieform und Therapieerfolg.



mit RCTx n (%)	T					N		M		G				
	0	1	2	3	4	0	1	0	1	1	2	3	4	x
<b>R0/x</b> (n=434)	151	48	101	127	7	300	134	410	24	5	143	180	12	94
<b>alle Rezidive</b> (n=174)	47 (100)	23 (100)	42 (100)	59 (100)	3 (100)	110 (100)	64 (100)	162 (100)	12 (100)	3 (100)	51 (100)	78 (100)	7 (100)	35 (100)
<b>Lrez</b> (n=74)	19 (40,4)	11 (47,8)	20 (47,6)	22 (37,3)	2 (66,7)	42 (38,2)	32 (50,0)	67 (41,4)	7 (58,3)	2 (66,7)	16 (31,4)	38 (48,7)	4 (57,1)	14 (40,0)
<b>Lym</b> (n=58)	17 (36,2)	8 (34,8)	13 (31,0)	20 (33,9)	0	32 (29,1)	26 (40,6)	51 (31,5)	7 (58,3)	2 (66,7)	16 (31,4)	30 (38,5)	4 (57,1)	6 (17,1)
<b>≥1 Fernmet.</b> (n=90)	28 (59,6)	11 (47,8)	19 (45,2)	31 (52,5)	1 (33,3)	53 (48,2)	37 (57,8)	82 (50,6)	8 (66,7)	0	26 (51,1)	38 (48,7)	5 (71,4)	21 (60,0)
<b>Pul</b> (n=42)	14 (29,8)	3 (13,0)	11 (26,2)	13 (22,0)	1 (33,3)	23 (20,9)	19 (29,7)	40 (24,7)	2 (16,7)	0	9 (17,6)	21 (26,9)	2 (28,6)	10 (28,6)
<b>Hep</b> (n=23)	10 (21,3)	3 (13,0)	4 (9,5)	6 (10,2)	0	14 (12,7)	9 (14,1)	21 (13,0)	2 (16,7)	0	5 (9,8)	10 (12,8)	1 (14,3)	7 (20,0)
<b>Oss</b> (n=18)	4 (8,5)	3 (13,0)	3 (7,1)	8 (13,6)	0	7 (7,3)	10 (15,6)	16 (9,9)	2 (16,7)	0	8 (15,7)	6 (7,7)	1 (14,3)	3 (8,6)
<b>Pleu</b> (n=17)	5 (10,6)	3 (13,0)	3 (7,1)	6 (10,2)	0	13 (11,8)	4 (6,3)	13 (8,0)	4 (33,3)	0	7 (13,7)	5 (6,4)	2 (28,6)	3 (8,6)
<b>Brain</b> (n=5)	1 (2,1)	0	0	4 (6,8)	0	3 (2,7)	2 (3,1)	2 (1,2)	3 (25,0)	0	1 (2,0)	2 (2,6)	1 (14,3)	1 (2,9)
<b>Ren</b> (n=1)	0	0	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,6)	1 (0,6)	0	0	0	0	0	1 (2,9)
<b>Per</b> (n=8)	3 (6,4)	1 (4,3)	1 (2,4)	3 (5,1)	0	5 (4,5)	3 (4,7)	6 (3,7)	2 (16,7)	0	2 (3,9)	5 (6,4)	0	1 (2,9)
<b>Tho</b> (n=4)	2 (4,3)	0	0	2 (3,4)	0	2 (1,8)	2 (3,1)	4 (2,5)	0	0	1 (2,0)	1 (1,3)	0	2 (5,7)
<b>Adr</b> (n=3)	0	0	2 (4,8)	1 (1,7)	0	1 (0,9)	2 (3,1)	2 (1,2)	1 (8,3)	0	2 (3,9)	1 (1,3)	0	0
<b>Skin</b> (n=1)	0	0	1 (2,4)	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,6)	0	0	1 (2,0)	0	0	0
<b>X</b> (n=30)	8 (17,0)	1 (4,3)	9 (21,4)	12 (20,3)	0	24 (21,8)	6 (9,4)	29 (17,9)	1 (8,3)	1 (33,3)	11 (21,6)	15 (19,2)	0	3 (8,6)

Tabelle 12: Rezidivlokalisierung bei neoadjuvant therapierten Patienten in Abhängigkeit von TNM- und G-Status

ohne RCTx n (%)	T					N		M		G				
	0	1	2	3	4	0	1	0	1	1	2	3	4	x
<b>R0/x</b> (n=409)	0	150	88	156	15	217	192	378	31	15	156	203	11	24
<b>alle Rezidive</b> (n=145)	0	39 (100)	32 (100)	67 (100)	7 (100)	59 (100)	86 (100)	133 (100)	12 (100)	5 (100)	43 (100)	78 (100)	6 (100)	13 (100)
<b>Lre</b> (n=62)	0	22 (56,4)	15 (46,9)	22 (32,8)	3 (42,9)	32 (54,2)	30 (34,9)	60 (45,1)	2 (16,7)	2 (40,0)	18 (41,9)	32 (41,0)	2 (33,3)	8 (61,5)
<b>Lym</b> (n=42)	0	14 (35,9)	10 (31,3)	18 (26,9)	0	17 (28,8)	25 (29,1)	37 (27,8)	5 (41,7)	0	18 (41,9)	21 (26,9)	1 (16,7)	2 (15,4)
<b>≥1 Fernmet.</b> (n=62)	0	11 (28,2)	13 (40,6)	34 (50,7)	4 (57,1)	17 (28,8)	45 (52,3)	56 (42,1)	6 (50,0)	3 (60,0)	15 (34,9)	38 (48,7)	1 (16,7)	5 (38,5)
<b>Pul</b> (n=20)	0	5 (12,8)	5 (15,6)	10 (14,9)	0	5 (8,5)	15 (17,4)	19 (14,3)	1 (8,3)	2 (40,0)	2 (4,7)	12 (15,4)	0	4 (30,8)
<b>Hep</b> (n=22)	0	3 (7,7)	5 (15,6)	12 (17,9)	2 (28,6)	6 (10,2)	16 (18,6)	21 (15,8)	1 (8,3)	0	8 (18,6)	13 (16,7)	1 (16,7)	0
<b>Oss</b> (n=23)	0	5 (12,8)	4 (12,5)	12 (17,9)	2 (28,6)	5 (8,5)	18 (20,9)	21 (15,8)	2 (16,7)	0	4 (9,3)	18 (23,1)	0	1 (7,7)
<b>Pleu</b> (n=6)	0	2 (5,1)	1 (3,1)	3 (4,5)	0	1 (1,7)	5 (5,8)	5 (3,8)	1 (8,3)	0	2 (4,7)	4 (5,1)	0	0
<b>Brain</b> (n=4)	0	1 (2,6)	1 (3,1)	2 (3,0)	0	2 (3,4)	2 (2,3)	3 (2,3)	1 (8,3)	0	0	3 (3,8)	0	1 (7,7)
<b>Ren</b> (n=4)	0	1 (2,6)	2 (6,3)	1 (1,5)	0	1 (1,7)	3 (3,5)	3 (2,3)	1 (8,3)	0	0	3 (3,8)	0	1 (7,7)
<b>Per</b> (n=2)	0	0	1 (3,1)	1 (1,5)	0	2 (3,4)	0	2 (1,5)	0	1 (20,0)	0	1 (1,3)	0	0
<b>Tho</b> (n=2)	0	0	1 (3,1)	1 (1,5)	0	0	2 (2,3)	1 (0,8)	1 (8,3)	0	0	2 (2,6)	0	0
<b>Adr</b> (n=3)	0	0	2 (6,3)	1 (1,5)	0	0	3 (3,5)	3 (2,3)	0	0	1 (2,3)	2 (2,6)	0	0
<b>Skin</b> (n=1)	0	0	1 (3,1)	0	0	1 (1,7)	0	1 (0,8)	0	0	1 (2,3)	0	0	0
<b>X</b> (n=17)	0	6 (15,4)	4 (12,5)	7 (10,4)	0	8 (13,6)	9 (10,5)	15 (11,3)	2 (16,7)	1 (20,0)	3 (7,0)	11 (14,1)	2 (33,3)	0

Tabelle 13: Rezidivlokalisierung bei primär operierten Patienten in Abhängigkeit von TNM- und G-Status

In Tabelle 12 sind die Rezidivformen bei neoadjuvanter Therapie abhängig vom T-, N-, M- und G-Status des SCC angegeben.

Bei Rezidivpatienten mit neoadjuvanter Therapie traten Lokalrezidive bei allen Größenstadien des Primärtumors am häufigsten auf. Am zweithäufigsten wurden bei T0 bis T3 Lymphknotenfiliae beobachtet. Ebenfalls bei allen T-Stadien wurden Lungenmetastasen als dritthäufigste Rezidivform beobachtet. Die Entwicklung einer Fernmetastase beliebiger Lokalisation war bei T0-, T1- und T3-Tumoren noch häufiger als das Auftreten eines Lokalrezidivs.

Sowohl bei den nodal negativen als auch bei den nodal positiven Patienten stellen, in absteigender Reihenfolge, das Lokalrezidiv, Lymphknoten- und Lungenmetastasen die häufigsten Orte des Tumorwiederauftretens dar.

Bei Patienten mit M1-, wie auch bei Patienten mit M0-Status, war das Auftreten von mindestens einer Fernmetastasierung am häufigsten, noch vor der Entwicklung eines Lokalrezidivs oder Lymphknotenfiliae. Bei M0-Patienten wurden Lokalrezidive häufiger als Lymphknotenfiliae beobachtet, gefolgt von Lungentumoren. Bei M1-Patienten allerdings zeigten sich Lokalrezidive in gleicher Häufigkeit wie Lymphknotenfiliae.

In der Tabelle 13 sind die Tumorlokalisationen in Abhängigkeit vom T-, N-, M- und G-Status bei den primär operierten Patienten angegeben.

Patienten mit T1-, T2- und T3- Tumoren haben am häufigsten ein lokales Wiederauftreten des Plattenepithelkarzinoms erlebt, gefolgt von der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen. Lungen-, Leber- und Knochenfiliae sind mit in etwa vergleichbarer Häufigkeit als häufigste Fernmetastasenlokalisationen festgestellt worden (bei T1 sind Lebermetastasen etwas seltener). T3-Tumoren entwickelten, alle Fernmetastasen zusammen betrachtet, jene noch häufiger als ein Lokalrezidiv. Beim T4-Tumorpatienten beobachteten wir das Lokalrezidiv ebenfalls am häufigsten, gefolgt von Leber- und Knochenfiliae.

Im nodal negativen Patientengut wurde als häufigste Form des Wiederauftretens das Lokalrezidiv beobachtet. Etwa halb so oft wurden Lymphknotenfiliae und distante Metastasen diagnostiziert. Bei letzteren sind Leber-, Lungen- und Knochenfiliae am häufigsten aufgetreten. Patienten mit bei der Resektion befallenen Lymphknoten

entwickelten meist eine Fernmetastase, besonders in den Knochen, der Leber und der Lunge. An zweithäufigster Stelle wurden Lokalrezidive beobachtet. Erneuter Lymphknotenbefall zeigte sich weniger oft.

Primär operativ therapierte Patienten unserer Studie mit einem M0-Tumor zeigten am häufigsten ein Lokalrezidiv, gefolgt von der Entwicklung von Fernmetastasen. Zweithäufigster Wiederauftrittsort sind die Lymphknoten. Knochen-, Leber- und Lungenfiliae wurden vergleichbar oft beobachtet. Bei Patienten mit einem M1-Tumor wurde in der Hälfte aller Fälle mindestens eine Fernmetastase beobachtet. Lymphknotenfiliae haben fast genauso viele Patienten gezeigt.

#### **4.3.4 Lymph Node Ratio**

Die „Lymph Node Ratio“ (LNR) bezeichnet das Verhältnis der Anzahl an befallenen Lymphknoten zu der Anzahl der bei der Operation entfernten Lymphknoten.

In unserem Patientengut wurden bei 326 Patienten vom Tumor befallene Lymphknoten exzerpiert. Bei 99 Patienten (30,4%) lag die LNR bei mindestens 0,2. Der prozentuale Anteil der Patienten mit LNR größer bzw. gleich 0,2 war bei der Patientenpopulation, die ein Rezidiv entwickelte, und bei der Patientengruppe, bei denen kein Rezidiv diagnostiziert wurde, ähnlich (32,7% vs. 28,4%).

Patienten mit positivem Lymphknotenstatus und späterem Rezidiv (n=150) hatten einen durchschnittlichen LNR von 0,2, wohingegen bei nodal positiven Patienten ohne nachgewiesenes Rezidiv (n=176) der Durchschnitt bei 0,16 lag.

31,4% aller nodal positiven Patienten mit Lymphknotenrezidiv hatten einen LNR größer oder gleich 0,2. Bei 17,8% der Patienten, die mindestens eine Fernmetastasierung aufweisen, lag der Wert des LNR über der Schwelle von 0,2.

### 4.3.5 Rezidivfreie Überlebenszeit

#### 4.3.5.1 Rezidivfreie Überlebenszeit der gesamten Rezidivpopulation

Rezidivlokalisierungen	n	rezidivfreie ÜL [Monate]			
		MW	Median	min.	max.
nur Lrez	78	23	10	1	196
nur Lym	33	20	13	2	69
nur Fernmetastasen	76	20	11	1	98
nur Lrez und Lym	16	18	15	6	44
nur Lrez und Fernmetastasen	24	11	7	1	44
nur Lym und Fernmetastasen	34	15	10	1	64
Fernmetastasen und Lrez und Lym	15	19	11	4	63
nur Lrez und X	3	17	20	11	20
nur Lym und X	2	28	28	26	30
nur Fernmetastasen und X	3	40	9	5	107

Tabelle 14: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Rezidivform

alle Rezidivlokalisierungen		n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
			MW	Median	min.	max.	
gesamt		319	22	12	1	196	
T	0	47	21	12	1	98	
	1	62	32	18	1	196	
	2	74	22	12	1	157	
	3	126	17	9	1	136	
	4	10	12	5	1	69	
N	0	169	25	14	1	196	
	1	150	17	9	1	136	
M	0	295	22	12	1	196	
	1	24	14	6	1	134	
G	1	8	45	26	11	107	
	2	94	20	13	1	157	
	3	156	22	10	1	196	
	4	13	7	6	1	19	
	X	48	23	12	1	98	
RCTx.	0	145	28	15	1	196	
	1	gesamt	174	16	10	1	136
		keine CR	135	14	9	1	136
Geschlecht	♂	255	21	12	1	196	
	♀	64	22	12	1	136	
Alter [Jahre]	≤70	296	21	12	1	196	
	>70	23	23	12	2	136	
Behandlungszeitraum	1982-1999	591	26	12	1	196	
	2000-2009	457	16	12	1	98	

Tabelle 15: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von T-, N-, M- und G-Klassifikation, neoadjuvanter Therapie, Geschlecht, Diagnosealter und Behandlungszeitraum

Die Tabellen 14 und 15 zeigen die Intervalldauer bis zur Rezidiventwicklung angegeben in Monaten und abhängig von der TNM-Klassifikation, dem histologischen Differenzierungsgrad, neoadjuvanter Therapie, Geschlecht, Alter und Behandlungszeitraum.

Bei den 319 Patienten, die nach kompletter Tumorresektion ein Rezidiv entwickelten, trat jenes im Median nach zwölf Monaten auf (Range: 1-196 Monate).

#### 4.3.5.2 Rezidivfreie Überlebenzeit in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung

Die unterschiedlichen Lokalisationen, in denen das Plattenepithelkarzinom nach einer Ösophagektomie wieder aufgetreten ist, wiesen bezüglich der Parameter des pathologischen TNM-Stagings, des histologischen Gradings, der neoadjuvanten Therapie und des Alters, unterschiedlich lange andauernde rezidivfreie Intervalle auf. Die folgenden Tabellen 16 bis 29 zeigen die rezidivfreien Überlebenszeiten detailliert für jede Rezidivlokalisierung separat.

Lre	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	136	20	10	1	196	
<b>T</b>	<b>0</b>	19	16	11	2	49
	<b>1</b>	33	30	15	1	196
	<b>2</b>	35	18	9	1	157
	<b>3</b>	44	17	9	1	92
	<b>4</b>	5	3	2	1	12
<b>N</b>	<b>0</b>	74	24	11	1	196
	<b>1</b>	62	15	9	1	92
<b>M</b>	<b>0</b>	127	21	11	1	196
	<b>1</b>	9	8,2	8	1	22
<b>G</b>	<b>1</b>	4	50	51	21	77
	<b>2</b>	34	20	12	1	157
	<b>3</b>	70	19	9	1	196
	<b>4</b>	6	6	6	1	11
	<b>x</b>	22	19	10	1	64
<b>RCTx</b>	<b>0</b>	62	28	15	1	196
	<b>1</b>	74	13	8	1	91
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>≤70</b>	127	20	11	1	196
	<b>&gt;70</b>	9	10	10	3	20

Tabelle 16: Rezidivfreie ÜL beim Lokalrezidiv

Lym	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	100	18	13	1	69	
<b>T</b>	<b>0</b>	17	15	10	1	44
	<b>1</b>	22	23	18	5	61
	<b>2</b>	23	20	14	3	64
	<b>3</b>	38	14	8	1	69
	<b>4</b>	0	-	-	-	-
<b>N</b>	<b>0</b>	49	19	15	1	69
	<b>1</b>	51	16	10	1	64
<b>M</b>	<b>0</b>	88	19	14	1	69
	<b>1</b>	12	10	7	1	44
<b>G</b>	<b>1</b>	2	24	24	21	28
	<b>2</b>	34	20	14	3	64
	<b>3</b>	51	17	12	1	69
	<b>4</b>	5	9	8	2	16
	<b>X</b>	8	17	18	1	28
<b>RCTx</b>	<b>0</b>	42	23	15	1	69
	<b>1</b>	58	14	9	1	64
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>≤70</b>	95	19	14	1	69
	<b>&gt;70</b>	5	7	10	2	12

Tabelle 17: Rezidivfreie ÜL bei Lymphknotenfiliae

≥ 1 Fernmet.	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	152	18	10	1	107	
<b>T</b>	<b>0</b>	28	23	15	1	98
	<b>1</b>	22	19	16	1	44
	<b>2</b>	32	25	11	1	107
	<b>3</b>	65	11	6	1	72
	<b>4</b>	5	20	10	4	69
<b>N</b>	<b>0</b>	70	22	12	1	107
	<b>1</b>	82	14	8	1	73
<b>M</b>	<b>0</b>	138	19	10	1	107
	<b>1</b>	14	4	4	1	14
<b>G</b>	<b>1</b>	3	47	24	11	107
	<b>2</b>	41	15	10	2	72
	<b>3</b>	76	16	8	1	73
	<b>4</b>	6	8	6	3	16
	<b>x</b>	26	25	21	1	98
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	62	21	10	1
	<b>1</b>	90	16	10	1	98
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>≤70</b>	139	17	9	1	107
	<b>&lt;70</b>	13	22	12	2	98

Tabelle 18: Rezidivfreie ÜL bei Fernmetastasierung

Pul	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	62	19	11	1	73	
<b>T</b>	<b>0</b>	14	16	11	1	44
	<b>1</b>	8	26	23	8	44
	<b>2</b>	16	27	13	3	73
	<b>3</b>	23	13	6	1	72
	<b>4</b>	1	4	4	4	4
<b>N</b>	<b>0</b>	28	21	13	1	73
	<b>1</b>	34	17	10	1	73
<b>M</b>	<b>0</b>	59	20	12	1	73
	<b>1</b>	3	1	2	1	2
<b>G</b>	<b>1</b>	2	18	18	11	24
	<b>2</b>	11	18	11	4	72
	<b>3</b>	33	20	9	1	73
	<b>4</b>	2	13	13	11	16
	<b>x</b>	14	17	11	1	38
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	20	27	23	1
	<b>1</b>	42	15	10	1	73

Tabelle 19: Rezidivfreie ÜL bei Lungenmetastasen

Hep	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	45	17	9	1	73	
<b>T</b>	<b>0</b>	10	16	16	1	32
	<b>1</b>	6	19	11	4	43
	<b>2</b>	9	15	9	3	73
	<b>3</b>	18	14	6	2	72
	<b>4</b>	2	39	39	10	69
<b>N</b>	<b>0</b>	20	15	10	1	55
	<b>1</b>	25	18	9	2	73
<b>M</b>	<b>0</b>	42	17	9	1	73
	<b>1</b>	3	7	5	2	14
<b>G</b>	<b>1</b>	0	-	-	-	-
	<b>2</b>	13	16	10	2	72
	<b>3</b>	23	18	9	2	73
	<b>4</b>	2	4	4	3	6
	<b>x</b>	7	17	21	1	32
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	22	23	12	3
	<b>1</b>	23	10	8	1	32

Tabelle 20: Rezidivfreie ÜL bei Lebermetastasen

Oss	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	41	17	9	1	79	
<b>T</b>	<b>0</b>	4	29	14	6	79
	<b>1</b>	8	18	20	1	39
	<b>2</b>	7	28	9	3	71
	<b>3</b>	20	12	8	1	72
	<b>4</b>	2	8	8	6	11
<b>N</b>	<b>0</b>	13	23	12	6	79
	<b>1</b>	28	15	8	1	72
<b>M</b>	<b>0</b>	37	19	10	1	79
	<b>1</b>	4	5	6	2	8
<b>G</b>	<b>1</b>	0	-	-	-	-
	<b>2</b>	12	22	13	2	72
	<b>3</b>	24	14	7	1	71
	<b>4</b>	1	6	6	6	6
	<b>x</b>	4	29	18	1	79
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	23	16	9	1
	<b>1</b>	18	19	10	1	79

Tabelle 21: Rezidivfreie ÜL bei Knochenmetastasen

Brain	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
gesamt	9	12	6	1	32	
T	0	1	32	32	32	32
	1	1	25	25	25	25
	2	1	1	1	1	1
	3	6	8	6	1	24
	4	0	-	-	-	-
N	0	5	19	24	6	32
	1	4	3	2	1	5
M	0	5	18	24	1	32
	1	4	4	4	1	6
G	1	0	-	-	-	-
	2	1	9	9	9	9
	3	5	7	3	1	24
	4	1	6	6	6	6
	x	2	29	29	25	32
RCTx	0	4	13	13	1	25
	1	5	11	6	3	32

Tabelle 22: Rezidivfreie ÜL bei Hirnmetastasen

Tho	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
gesamt	6	18	7	1	79	
T	0	2	41	41	4	79
	1	0	-	-	-	-
	2	1	1	1	1	1
	3	3	9	9	5	11
	4	0	-	-	-	-
N	0	2	41	41	4	79
	1	4	7	7	1	11
M	0	5	22	9	4	79
	1	1	1	1	1	1
G	1	0	-	-	-	-
	2	1	11	11,	11 -	11
	3	3	3	4	1	5
	4	0	-	-	-	-
	x	2	44	44	9	79
RCTx	0	2	3	3	1	5
	1	4	26	10	4	79

Tabelle 23: Rezidivfreie ÜL bei Thoraxwandmetastasen

Ren	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
gesamt	5	9	9	1	25	
T	0	0	-	-	-	-
	1	1	25	25	25	25
	2	2	5	5	1	9
	3	2	6	6	1	10
	4	0	-	-	-	-
N	0	1	25	25	25	25
	1	4	5	5	1	10
M	0	4	11	10	1	25
	1	1	1	1	1	1
G	1	0	-	-	-	-
	2	0	-	-	-	-
	3	3	4	1	1	9
	4	0	-	-	-	-
	x	2	18	18	10	25
RCTx	0	4	9	5	1	25
	1	1	10	10	10	10

Tabelle 24: Rezidivfreie ÜL bei Nierenmetastasen

er	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
gesamt	10	31	8	2	107	
T	0	3	39	14	7	98
	1	1	9	9	9	9
	2	2	57	57	8	107
	3	4	17	6	2	55
	4	0	-	-	-	-
N	0	7	42	14	2	107
	1	3	7	6	5	9
M	0	8	37	11	2	107
	1	2	7	7	5	8
G	1	1	107	107	107	107
	2	2	7	7	7	8
	3	6	15	8	2	55
	4	0	-	-	-	-
	x	1	98	98	98	98
RCTx	0	2	81	81	55	107
	1	8	19	7	2	98

Tabelle 25: Rezidivfreie ÜL bei der Peritonealkarzinose

Pleu	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	23	10	8	1	43	
<b>T</b>	<b>0</b>	5	5	4	1	12
	<b>1</b>	5	19	8	3	43
	<b>2</b>	4	9	10	8	11
	<b>3</b>	9	9	5	2	30
	<b>4</b>	0	-	-	-	-
<b>N</b>	<b>0</b>	14	9	7	1	43
	<b>1</b>	9	13	9	2	37
<b>M</b>	<b>0</b>	18	12	9	1	43
	<b>1</b>	5	5	5	2	8
<b>G</b>	<b>1</b>	0	-	-	-	-
	<b>2</b>	9	14	10	4	43
	<b>3</b>	9	10	6	2	37
	<b>4</b>	2	8	8	6	11
	<b>x</b>	3	4	3	1	8
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	6	20	12	5
	<b>1</b>	17	7	6	1	30

Tabelle 26: Rezidivfreie ÜL bei der Pleurakarzinose

Adr	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	6	22	10	3	63	
<b>T</b>	<b>0</b>	0	-	-	-	-
	<b>1</b>	0	-	-	-	-
	<b>2</b>	4	21	10	3	63
	<b>3</b>	2	22	22	5	38
	<b>4</b>	0	-	-	-	-
<b>N</b>	<b>0</b>	1	10	10	10	10
	<b>1</b>	5	24	9	3	63
<b>M</b>	<b>0</b>	5	25	10	3	63
	<b>1</b>	1	5	5	5,	5
<b>G</b>	<b>1</b>	0	-	-	-	-
	<b>2</b>	3	17	10	3	38
	<b>3</b>	3	26	9	5	63
	<b>4</b>	0	-	-	-	-
	<b>x</b>	0	-	-	-	-
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	3	37	38	9
	<b>1</b>	3	6	5	3	10

Tabelle 27: Rezidivfreie ÜL bei Nebennierenmetastasen

Haut	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	2	12	12	7	17	
<b>T</b>	<b>0</b>	0	-	-	-	-
	<b>1</b>	0	-	-	-	-
	<b>2</b>	1	17	17	17	17
	<b>3</b>	1	7	7	7	7
	<b>4</b>	0	-	-	-	-
<b>N</b>	<b>0</b>	1	17	17	17	17
	<b>1</b>	1	7	7	7	7
<b>M</b>	<b>0</b>	2	12	12	7	17
	<b>1</b>	0	-	-	-	-
<b>G</b>	<b>1</b>	0	-	-	-	-
	<b>2</b>	2	12	12	7	17
	<b>3</b>	0	-	-	-	-
	<b>4</b>	0	-	-	-	-
	<b>x</b>	0	-	-	-	-
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	1	7	7	7
	<b>1</b>	1	17	17	17	17

Tabelle 28: Rezidivfreie ÜL bei Hautmetastasen

X	n	rezidivfreie ÜL [Monate]				
		MW	Median	min.	max.	
<b>gesamt</b>	47	34	18	1	136	
<b>T</b>	<b>0</b>	8	15	13	6	30
	<b>1</b>	7	69	87	6	134
	<b>2</b>	13	30	20	2	107
	<b>3</b>	19	32	18	1	136
	<b>4</b>	0	-	-	-	-
<b>N</b>	<b>0</b>	32	33	17	1	110
	<b>1</b>	15	36	18	2	136
<b>M</b>	<b>0</b>	44	33	18	1	136
	<b>1</b>	3	48	8	2	134
<b>G</b>	<b>1</b>	2	62	62	17	107
	<b>2</b>	14	29	18	6	99
	<b>3</b>	26	39	18	1	136
	<b>4</b>	2	11	11	2	19
	<b>x</b>	3	11	10	9	15
	<b>RCTx</b>	<b>0</b>	17	58	52	2
	<b>1</b>	30	20	13	1	136

Tabelle 29: Rezidivfreie ÜL bei unbekannter Rezidivokalisation



## 5. Diskussion

Um die Qualität der chirurgischen Behandlung von Karzinomen allgemein zu beurteilen, bedarf es kontinuierlicher Ergebnisskontrollen sowie der Auswertung von Langzeitresultaten. Nicht nur die frühen postoperativen Resultate bezüglich der Operationsmethoden und -komplikationen sind wichtig, sondern auch die Betrachtung von onkologischen Langzeitergebnissen, um deren Einfluss auf die Therapiemodalitäten, wie Radikalität und Radiochemotherapie, und auf Follow Up Methoden zu überprüfen. Im Falle des Ösophaguskarzinoms ist es besonders wichtig, Ergebnisse separat für das Plattenepithelkarzinom zu erhalten, da Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome als zwei eigene Tumorentitäten mit unterschiedlicher Prognose zu sehen sind. [7, 11, 20, 21, 22, 23, 32, 39, 53]

### 5.1 Vergleich mit Referenz-Studie

Eine Studie von Mariette et al. [39] aus dem Jahr 2003 schließt 1800 Patienten ein, die im Zeitraum von 1982 bis 2002 wegen einem malignen Tumor der Speiseröhre (82,5% SCC) operiert wurden. Diese Studie hatte zum Ziel, die Rezidivmuster bezüglich zeitlicher Abstände und weiterer Prognosefaktoren zu untersuchen. Im Vergleich zu unserem Patientengut wurden weniger Patienten komplett reseziert und nur halb so viele Patienten in die Langzeitstudie miteinbezogen (n=439, 25,6%). Medianes Diagnosealter und Follow Up-Intervall waren vergleichbar.

Im Unterschied zu unserer Studie wurden alle Rezidive, die innerhalb der ersten sechs Monate nach Resektion diagnostiziert wurden, nicht als Rezidiv, sondern als Fortschreiten einer noch persistierenden Karzinomerkrankung, gewertet. Weiterhin wurde bei multilokulären Metastasen nur das initial entdeckte Organ in die Auswertung miteinbezogen. Dies verfälschte möglicherweise die Ergebnisse, da zum Zeitpunkt der Untersuchung andere Organe potentiell schon befallen hätten sein können und schlichtweg nicht entdeckt wurden. So sahen wir es als aussagekräftiger, beim multilokulären Rezidiv alle Organe in die Ergebnissauswertung miteinzubeziehen. In der französischen Arbeit wurden Rezidive in nur drei Auftrittsformen klassifiziert: Das Anastomosenrezidiv, regionale Rezidive an der Stelle des resezierten Ösophagus und hämatogen gestreute Fernmetastasen.

Ein direkter Vergleich mit unserer Studie war somit nicht möglich. Wir hingegen zeigten die detaillierte Betrachtung aller beobachteten Rezidivlokalisationen und sahen hier aufschlussreichere Informationen bezüglich der Nachsorge und Therapiemodalitäten.

In der französischen Studie haben 45,7% der Rezidivpatienten das Rezidiv innerhalb der ersten zwölf Monate entwickelt. Möglicherweise fiel unsere Rezidivrate etwas höher aus (52,4%), weil auch Rezidive der ersten sechs Monate gewertet wurden. Das rezidivfreie Intervall betrug bei beiden Studien im Median zwölf Monate. Bei 62,2% der Patienten wurde ein lokales oder regionales Rezidiv diagnostiziert. Nimmt man alle Lokalrezidive und Lymphknotenfiliae zusammen, machten diese in unserer Studie einen Anteil von 64,3% aus. Der Prozentsatz der Patienten mit Fernmetastasierung fiel im französischen Krankengut geringer aus (37,8% vs. 47,6%). Leberfiliae (15,2%) wurden prozentual häufiger beobachtet als bei uns, noch häufiger als Lungenfiliae (9,1%). Pulmonale Filiae sind in unseren Ergebnissen etwa doppelt so häufig beobachtet worden. Als dritthäufigste Fernmetastasenlokalisation fanden sich in beiden Studien die Knochen, jedoch in der französischen Studie insgesamt seltener als bei uns.

Als histopathologisch prognostische Faktoren für die Entstehung eines Rezidivs zeigten sich T-Status und das Vorhandensein sowie die Anzahl positiver Lymphknoten. Patienten mit nach TNM weiter fortgeschrittenen Tumoren zeigten ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis. Auch bei uns war der Anteil an fortgeschrittenen Tumoren (T3/ T4) und nodal positiven Tumoren (N1) bei Rezidivpatienten signifikant größer.

Ebenso wird beobachtet, dass Rezidive auch bei nodal negativem Befund (32,7%) häufig auftreten, und dass bei Patienten trotz einer niedrigen Tumorstufe oder CR Fernmetastasen entstehen. Es konnte kein signifikanter Benefit durch eine neoadjuvante Therapie bezüglich der Entstehung eines Rezidivs festgestellt werden.

## 5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasst ein Krankengut von 1051 Patienten, welche wegen einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in kurativer Intention behandelt wurden. Im Vergleich zu anderen publizierten Studien stellt dies das größte untersuchte Krankengut dar. [2, 5, 16, 33, 36, 39, 44, 58] Es wurden bereits einige Studien veröffentlicht, die unter anderem die allgemeinen Überlebensraten und das allgemeine Rezidivverhalten auswerten. [4, 12, 34, 39, 44, 58] Allerdings gibt es keine Studie, die das Rezidivverhalten des SCC bezüglich der TNM-Eigenschaften, neoadjuvanter Therapie und zeitlichem Abstand des Rezidivs separat für die einzelnen Rezidivlokalisationen untersucht. Wie schon erwähnt, wurden das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom bei anderen Autoren bisher meist zusammen ausgewertet, so stellt sich der direkte Vergleich der Ergebnisse als problematisch dar. [2, 16, 40, 53]

Das mediane Alter unserer Patientenpopulation (57 Jahre) liegt unter dem anderer Studien (58-64 Jahre). [5, 33, 44, 58]

Das Geschlechterverhältnis liegt mit 4:1 in Rahmen der bei anderen Studien beobachteten Verhältnisse (3:1 bis 21:1). [5, 19, 24, 33, 36, 43, 44, 58]

Die 30-Tages-Mortalität belief sich auf 6,1% und liegt damit im Mittel der vergleichbaren Studien zwischen 0% und 12%. [5, 19, 24, 33, 58, 61] Die Krankenhausmortalität konnte bei uns ab dem Jahr 2000 deutlich gesenkt werden. [40]

Die bei uns beobachtete CR-Rate von 28,8% liegt im Bereich der in anderen Studien publizierten Remissionsraten (10%-45%). [21, 32, 36, 45, 61] Bei Mariette et al. [40] wurde eine signifikante Verbesserung der CR-Rate vom Behandlungszeitraum 1982 bis 1993 zum Zeitraum 1994 bis 2002 beobachtet. Bei uns wurde eine nicht signifikante Verbesserung in diesen Zeiträumen festgestellt.

Wir konnten in unserem Patientengut keine signifikant höhere R0/x-Resektionsrate bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie beobachten, wie z.B. in der zusammenfassenden Arbeit von Pöttgen und Stuschke [11, 45, 48] beschrieben

wurde. Somit kann als Grund für unsere insgesamt hohe R0/x-Resektionsrate (80,2%) nicht das erfolgreiche „Downstaging“ durch den Einsatz neoadjuvanter Therapie angenommen werden, sondern eher verbesserte Operationstechniken, Therapieselektion und Komplikationsmanagement durch ein erfahrenes Team. [13, 18, 52] So stellten wir auch eine signifikant bessere R0/x-Resektionsrate für den Zeitraum nach 2000 fest. Eine vergleichbare Beobachtung machten auch Mariette et al. [40]. In der Studie von Smit et al. [53] wurde als Grund für deren hohe R0-Resektionsrate (89,6%) der standardmäßige transthorakale Zugang vermutet. Auch bei uns wurde mehrheitlich der transthorakale Weg gewählt. [16, 33, 53, 58, 61]

Signifikant mehr kleine (T0/ T1/ T2) und nodal negative Tumoren fanden sich in der Gruppe der neoadjuvant therapierten R0/x-resezierten Patienten verglichen mit den primär resezierten Patienten. Auch andere Autoren, wie beispielsweise Burmeister et al. [11, 61], fanden einen höheren Patientenanteil mit befallenen Lymphknoten in der Gruppe mit primärer Resektion (46,9% vs. 30,8%). Neoadjuvant therapierte Patienten zeigten signifikant häufiger einen G3-, G4- oder Gx-Tumor.

Die Überlebensraten sind insgesamt als ungünstig zu beurteilen. (5-Jahres-Überlebensrate 27,0%). In den bisher veröffentlichten Studien lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 17% und 56%. [19, 24, 32, 33, 43, 44, 49, 58, 61] Weibliche Patienten zeigten bessere Überlebensraten als Männer, ein Befund der bereits früher beschrieben wurde. [44, 58] Wie in anderen Studien haben auch in unserer Studie Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden (T3/ T4 bzw. N1) signifikant schlechtere Überlebensraten gezeigt. [5, 23, 24, 44, 53, 58] In mehreren Studien wurden TNM-Stadium, T- und N-Status, Tumorlokalisierung, infiltratives Wachstumsverhalten und vaskuläre Invasion als signifikante Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens beschrieben. Der Differenzierungsgrad aber wurde in den meisten Studien bezüglich der Überlebensrate als prognostisch nicht relevant gewertet. [33, 44, 58, 61]

Die Überlebensrate nach einem Jahr war bei unseren primär operierten und neoadjuvant therapierten Patienten gleich. Allerdings differieren unsere Ergebnisse in den späteren postoperativen Jahren zugunsten der primär operierten Gruppe, was an der erhöhten Anzahl von frühen Befunden (cT1/ cT2) und der Entscheidung für neoadjuvante Vorbehandlung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT3/ cT4 und N1)

liegen kann. Patienten mit CR hatten im Vergleich zu denen ohne CR allgemein bessere Überlebensraten, aber im Vergleich zu primär operierten Patienten zeigte sich nur in den ersten beiden Jahren ein wesentlicher Vorteil. Patienten ohne CR erreichten, verglichen mit den primär operierten Patienten, insgesamt schlechtere Überlebensraten. In einigen anderen Publikationen wurde kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen primär operierten Patienten und Patienten mit präoperativer Therapie beobachtet. [11, 33, 35, 36, 38, 40, 61] In manchen Arbeiten wurde aber ein besseres Überleben nach neoadjuvanter Therapie beschrieben, allerdings mit einer erhöhten therapiebedingten Mortalität. [20, 29, 57] Weitere Studien wiesen ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie nach, sofern eine CR eingetreten ist. [3, 11, 32, 61] Bollschweiler et al. [7] zeigten eine signifikant bessere 2-Jahres-Überlebensrate bei CR-Patienten im Gegensatz zu Patienten ohne CR. Geh et al. [21, 61] zeigten auch, dass Patienten mit CR länger überleben, als diejenigen ohne CR.

Im verstorbenen Patientengut unserer Studienpopulation wurden statistisch signifikant mehr Männer, mehr primär operierte Patienten, aber weniger CR-Patienten als im lebenden Patientenanteil gefunden. Unter den Verstorbenen wiesen primär operierte aber eine median längere Lebenszeit auf als neoadjuvant therapierte Patienten. Patienten mit CR zeigten allerdings die längste mediane Überlebenszeit und die Patienten ohne CR die kürzeste. Auch in der Studie von Le Prise et al. [36] gehörte die Hälfte der zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorbenen Patienten der vortherapierten Gruppe an, allerdings wurde kein signifikanter Unterschied der medianen Überlebenszeit in beiden Populationen gefunden.

Bei über einem Drittel der R0/x-resezierten Patienten unserer Studie wurde ein Rezidiv diagnostiziert. Die schlechte Prognose mit hohen Rezidivraten von 43,3% bis 52% wurde in anderen Studien ebenfalls beschrieben. [5, 16, 19, 33, 34, 43]

Insgesamt wurde bei uns keine Abnahme der Rezidivhäufigkeit vom Zeitraum 1982-1999 zum Zeitraum 2000-2009 beobachtet, wie dies bei Mariette et al. [40] der Fall war.

Wie auch andere Arbeiten zeigten, konnten wir bezüglich der Rezidiventwicklung weder das Geschlecht noch das Alter bei der Operation als Prognosefaktor definieren. [16, 39]

Das 10-Jahres-Überleben war bei Rezidivpatienten signifikant schlechter als bei gesunden Patienten.

Fernmetastasen allgemein wurden in unserer Studie am häufigsten beobachtet. Bei einzelner Betrachtung trat aber das Lokalrezidiv, gefolgt von Lymphknotenfiliae, noch öfter auf. Von den Fernmetastasen waren die Lungen am häufigsten betroffen, es folgten Leber, Knochen und Pleura. Metastasen am Peritoneum, im Hirn, in den Nieren, an der Haut, an der Thoraxwand und in den Nebennieren zählten zu den selteneren Filiae. Auch bei anderen Autoren wurden Lunge, Leber und Knochen als häufigste Fernmetastasenlokalisation beschrieben. [33, 39, 43] Bei Patienten, die zwischen 2000 und 2009 operiert wurden, wurden signifikant häufiger Lymphknotenfiliae diagnostiziert, als bei der früheren Behandlungsgruppe, wobei sich hier die Nachsorgediagnostik verbessert hat.

Unsere Daten lassen sich aufgrund verschiedener Methoden der Rezidivauswertung mit anderen Studien nicht genau vergleichen. [5, 33, 39, 43, 61] Im Review von Lee et al. [34] wurde festgestellt, dass Lymphknotenfiliae als Form des lokoregionalen Rezidives und hämatogene Streuung, vor allem in die Lungen, Knochen und Leber oder multiple Fernmetastasen, als häufigste Rezidivformen auftreten. Die Ergebnisse von Yong et al. [61] zeigten seltener solitäre lokoregionäre (30%) und kombinierte Rezidive (15%), aber häufiger hämatogene Rezidive (40%). Allerdings ist die Selektion des Patientengutes dieser Studie zu bedenken, denn auch Patienten mit positivem Rand im histologischen Präparat wurden miteinbezogen. Im Gegensatz zu Law et al. [33] machten in unserem Patientengut Lokalrezidive alleine einen

größeren Anteil an der Rezidivpopulation aus. Zervikale und abdominale Lymphknotenfiliae wurden hier deutlich seltener diagnostiziert, systemische Organmetastasen aber häufiger (50%). Lungen- und Leberfiliae wurden mit jeweils geringerem prozentualen Anteil, Knochenfiliae mit gleichem, gefunden. Bei Bhansali et al. [5] wurden lokoregionäre Rezidive seltener, Fernmetastasen und kombinierte Formen häufiger als in unserer Studie beobachtet.

Über die Hälfte der Rezidive trat schon im ersten postoperativen Jahr auf und nach dem dritten Jahr sind bereits über 80% der Rezidive diagnostiziert worden. Somit nimmt die Anzahl der Rezidivdiagnosen mit jedem postoperativen Jahr ab. Dieser Befund unterstreicht die Wichtigkeit engmaschiger postoperativer Nachsorge. In der Arbeit von Law et al. [33] wurden zwei Drittel der Rezidive in den ersten beiden postoperativen Jahren festgestellt und auch weitere Studien zeigten diesen Trend. [2, 16, 40]

Patienten mit einem Tumor einer initial kleinen T-Klassifikation, N0 und besserer Differenzierung hatten eine geringere Rezidivrate bzw. bessere Chancen auf eine längere rezidivfreie Überlebenszeit. Geschlecht und Alter bei Diagnose sind keine Prognosefaktoren bezüglich der tumorfreien Lebenszeit.

Bei den verschiedenen Rezidivformen beobachteten wir vergleichbare Rezidivraten. In den ersten beiden postoperativen Jahren aber schienen Lymphknotenfiliae mit geringerer Wahrscheinlichkeit aufzutreten. Die Pleurakarzinose allerdings zeigte ein generell früheres Auftreten, besonders nach neoadjuvanter Therapie.

Die mediane Zeit bis zur Diagnose eines Rezidivs dauerte beim Lokalrezidiv und bei Fernmetastasen gleich lange. Hirnmetastasen wurden nach dem kürzesten Intervall beobachtet.

Unter den Rezidivpatienten waren signifikant mehr Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (T3/ T4) als unter den gesunden Patienten. Diese Korrelation von T-Status und Rezidivinzidenz wurde schon mehrfach beschrieben, statistisch signifikant war sie aber nur bei Fernmetastasen und Knochenfiliae. [5, 16, 34, 40, 43]

Die Rezidivhäufigkeit nahm mit dem zunehmenden Ausmaß des Primärtumors zu. Bei Einzelbetrachtung lies sich diese Tendenz auch bei Lokalrezidiven bei Lymphknotenmetastasen und bei Knochenmetastasen beobachten. Allerdings traten

Metastasen in der Lunge sowie in der Leber und in der Pleura auch bei ypT0 gehäuft auf. Diese Beobachtung spricht dafür, dass sich ein nach neoadjuvanter Therapie T0-Tumor im Langzeitverlauf wie ein fortgeschrittener Tumor verhält. [40]

Unter den Rezidivpatienten waren signifikant mehr Patienten mit positiven Lymphknoten als unter den Patienten ohne Rezidiv. Auch diese Korrelation wurde schon mehrfach publiziert. [5, 16, 34, 43, 44] Einzig die Arbeitsgruppe um Law [33] widerlegte dies. Wir machten diese Beobachtung auch bei der separaten Betrachtung von Lymphknotenfiliae, distanten Metastasen allgemein, Lungen-, Leber- und Knochenmetastasen. Sowohl bei N0- als auch bei N1-Tumoren traten am häufigsten Lokalrezidive auf, gefolgt von Filiae in den Lymphknoten und der Lunge.

Der M-Status war auch in unserer Studie bezüglich der Rezidiventwicklung kein signifikanter Prognosefaktor. [53] Nur bei Lymphknotenfiliae und bei der Pleurakarzinose waren signifikant mehr M1-Patienten betroffen.

Wir stellten fest, dass unter den Rezidivpatienten signifikant mehr Patienten einen undifferenzierten Tumor (G3/ G4/ Gx) aufwiesen, verglichen mit der rezidivfreien Patientengruppe. Andere Arbeitsgruppen kamen zu dem Ergebnis, dass der histologische Differenzierungsgrad eines SCC kein signifikanter Prognosefaktor bezüglich der Inzidenz eines Rezidivs ist. [5, 33, 39, 43] Dressner und Griffin [16] jedoch sahen ebenfalls eine prognostische Relevanz des Differenzierungsgrades. Der prozentuale Anteil der Rezidivpatienten nahm mit der abnehmenden Differenzierung des Primärtumors, mit Ausnahme der G1-Tumoren, zu. Unabhängig vom Differenzierungsgrad trat eine distante Tumorabsiedlung am häufigsten auf. Eine Ausnahme zu diesem Trend stellte wieder der G1-Tumor dar. In Einzelbetrachtung trat bei jeder G-Klassifikation das Lokalrezidiv am häufigsten und das Lymphknotenrezidiv am zweithäufigsten auf.

Zusammengefasst korrelierte in unserer Studie der T-, N- und G-Status mit der allgemeinen Rezidivinzidenz, nicht jedoch der M-Status. Bezüglich der einzelnen Rezidivformen war der T-Status nur bei Fernmetastasen und Knochenfiliae prognostisch signifikant. Der initiale Lymphknotenbefall war Prognosefaktor für die Entwicklung von Lymphknotenfiliae, Fernmetastasen, Lungenfiliae, Leberfiliae und Knochenfiliae.



Trotzdem, dass nur etwa ein Drittel des Patientengutes ein Rezidiv entwickelte, zeigte sich eine sehr geringe 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate. Diese kann möglicherweise durch die Begleiterkrankungen der oft multimorbiden Patienten als auch durch die Therapiefolgen erklärt werden. Um diesen Zusammenhang zu verstehen, wäre eine Analyse der Todesursachen und Begleiterkrankungen der Patienten sinnvoll. Weiter wäre die eine genauere Auswertung des Rezidivmanagements interessant.

In Anbetracht der Tatsache, dass ein Viertel der Patienten Lymphknotenrezidiven auch Metastasen in zervikalen Lymphknoten zeigten, ist unter Umständen eine sog. „3-field-lymph-node dissection“ sinnvoll. Wie bereits einleitend beschrieben, sind bei dieser Form der Lymphknotenausräumung mit einer erhöhten Rate an Operationskomplikationen zu rechnen. Eine sichere Verlängerung des Gesamtüberlebens wird in der Literatur nicht beschrieben, ist aufgrund unserer Ergebnisse aber erneut zu prüfen. Ebenso wäre die Untersuchung des Zusammenhangs des Therapieform mit dem Auftreten bestimmter Lymphknotenrezidivlokalisationen sinnvoll. [14, 30, 49, 62]

Die Rolle der neoadjuvanten Radiochemotherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms wurde in den letzten Jahrzehnten mehrfach untersucht und deren Effektivität analysiert. Vorteile, wie etwa die beschriebenen besseren onkologischen Ergebnisse für Patienten mit CR, müssen gegenüber der höheren Morbidität sowie den postoperativen Komplikations- und Sterblichkeitsraten nach Radiochemotherapie abgewogen werden. [8, 9, 15, 21, 29, 32, 35, 38, 45, 48, 55, 57] Ein positiver Effekt durch den Einsatz neoadjuvanter RCTx mag auch sein, dass bei manchen Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren erst dadurch eine kurative Resektion möglich wird, auch wenn bei uns die R0/x-Resektionsrate in beiden Gruppen sich nicht signifikant unterscheidet. Die Wirkung auf möglicherweise schon zum Operationszeitpunkt vorhandene Mikrometastasen spricht ebenfalls für die neoadjuvante Therapie. [3, 34, 45, 48]

Unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Rezidivhäufigkeit nach primärer Resektion bzw. nach neoadjuvanter Therapie. Jedoch erlitten neoadjuvant therapierte Patienten ohne CR signifikant häufiger ein Rezidiv als primär operierte Patienten. Für CR-Patienten wurde kein signifikant besseres Ergebniss

erreicht als für primär Resezierte. Insgesamt erlitten jedoch noch ein Drittel aller CR-Patienten ein Rezidiv.

Patienten mit CR zeigten im Vergleich zu denen ohne CR vor allem in den ersten beiden postoperativen Jahren eine geringere Rezidivrate. Dieser Vorteil nahm aber ab dem dritten postoperativen Jahr ab. Im Vergleich zu den primär operierten Patienten allerdings wiesen CR-Patienten schon in frühen postoperativen Jahren höhere Rezidivraten auf. Neoadjuvant therapierte Patienten ohne CR zeigten ein deutlich schlechteres Ergebnis im Vergleich zur primär operierten Patientenpopulation.

Patienten mit primärer Tumorsektion zeigten ein längeres rezidivfreies Überleben als Patienten mit neoadjuvanter Therapie. Bei CR war das rezidivfreie Intervall zwar im Median ähnlich lang, aber im Maximum deutlich kürzer, als bei primärer Resektion. Bei T0-Tumorpatienten beobachteten wir eine relativ kurze rezidivfreie Phase.

Bei Patienten mit Lokalrezidiv, Lymphknoten-, Leber-, Lungen-, Knochen-, Hirnfiliae und Pleura- oder Peritonealkarzinose wurde nach neoadjuvanter Therapie ein kürzeres krankheitsfreies Intervall beobachtet, nur Patienten mit einer Thoraxwand-, Haut- oder Nierenmetastasen zeigten nach neoadjuvanter Therapie eine längere rezidivfreie Phase im Vergleich zu primär operierten Patienten.

Law et al. [33] zeigten, dass nur eine präoperative Chemotherapie einen Benefit bezüglich der Rezidivrate hat (von 60% auf 30%), aber dadurch weder das Rezidivmuster noch das Überleben beeinflusst wurde. Und auch Mariette et al. [39] zeigten keinen Vorteil bezüglich der Rezidiventwicklung nach neoadjuvanter Therapie. Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen wurde bei Burmeister et al. [11] ein besseres krankheitsfreie Überleben im multimodalen Therapiezeitpunkt festgestellt. Bosset et al. [8] konnten kein signifikant besseres Gesamtüberleben in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie beweisen, aber ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben. Bei Berger et al. [3] wurde ein signifikant besseres Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben bei CR-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne CR beschrieben. Auch Brücher et al. [9] sahen bei der CR-Gruppe einen Überlebensvorteil und eine geringere Rezidivrate als bei der Gruppe ohne Remission. Auch in anderen Studien wurde ein Benefit bezüglich der Rezidivrate

nach CR beschrieben [9, 61]. So betrug bei Kim et al. [32] die Rezidivrate bei allen neoadjuvant therapierten Patienten 29% und bei CR nur 16%.

Da aber eben nur Patienten mit CR einen Vorteil im Hinblick auf die Rezidiventwicklung und das Gesamtüberleben haben, ist die Selektion des Patientengutes welche einer neoadjuvanten Therapie zugeführt werden von besonderer Bedeutung. Neben dem klinischen TNM-Status, welcher in unserer Studie nicht analysiert wurde, müssen andere tumor- und patientenspezifische Parameter, wie beispielsweise Tumormarker, spezifische Molekülexpressionen oder Wachstumsformen, im Zusammenhang mit der Voraussagemöglichkeit des Eintretens einer CR näher untersucht werden. Patienten die keine CR zeigen müssen am besten vor Beginn der Therapie herausselektiert werden können und non-responder oder sog. Teilresponder müssen schon früh während der neoadjuvanten Therapie erkannt werden, um eventuelle Folgen der Therapie zu vermeiden und ihnen möglichst zeitnah eine optimale Therapie zukommen zu lassen. Die Zuverlässigkeit der hierfür geeigneten Untersuchungsmethoden, wie das FDG-PET eine ist, muss genauer erforscht werden. Es muss weiterhin genau untersucht werden, ob neoadjuvant therapierte Patienten ohne CR, welche in unserer Studie im Gegensatz zu primär Operierten schlechtere Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens und des Rezidivverhaltens zeigten, überhaupt von einer Operation profitieren oder, oder ob eine primär nicht operative Therapie bessere Ergebnisse erzielt. Des Weiteren müssen adjuvante postoperative Therapien zur Verbesserung des Outcomes in Betracht gezogen werden. [9, 15, 17, 38, 55]

Sowohl nach neoadjuvanter Therapie als auch nach primärer Resektion wurden in der Rezidivgruppe mehr fortgeschrittene Tumoren (T3/ T4 bzw. N1) als in der Gruppe ohne Rezidiv gefunden. Der M-Status zeigte bei keiner der beiden Therapieoptionen prognostische Signifikanz. Bei beiden Therapiegruppen waren unter Rezidivpatienten weniger gut differenzierte Tumoren (G1/ G2) als bei den Patienten ohne Rezidiv.

Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, litten initial an einer weiter fortgeschrittenen Krankheit, was einen prognostischen Einfluss auf die Rezidiventwicklung hat. So war der Anteil der Rezidivpatienten bei den meisten Stadien, außer T4 und Gx, nach neoadjuvanter Therapie größer als nach primärer Resektion. Ein „Tumor-Downstaging“ im Langzeitverlauf ist somit fraglich. Diese

Tumoren verhielten sich im Vergleich zu primär resezierten Frühkarzinomen trotzdem wie fortgeschrittene Tumoren.

Insgesamt war der Anteil an Patienten mit Lokalrezidiv, Lymphknotenfiliae, Hirnmetastasen, Thoraxwandmetastasen, Lungenfiliae, Pleura- oder Peritonealkarzinose nach neoadjuvanter Therapie größer als nach primärer Resektion. Leber-, Nebennieren- und Hautfiliae wurden bei beiden Gruppen mit gleichem Anteil beobachtet. Nierenfiliae und Knochenmetastasen wurden jedoch bei neoadjuvant therapierten Patienten seltener beobachtet als bei primär resezierten Patienten.

Das Lokalrezidiv kam bei den Patienten ohne CR und den Patienten mit primärer Resektion deutlich häufiger vor als andere Rezidivformen. Diese Beobachtung machten wir nicht bei CR-Patienten. Auch Lymphknotenfiliae wurden bei Patienten ohne CR und Patienten mit primärer Tumorsektion häufiger als andere Rezidive beobachtet, nicht aber bei CR Patienten. So ist die Wirkung der neoadjuvanten Therapie unter Berücksichtigung der Rezidivmuster wohl vor allem auf den Primärtumor beschränkt. Urschel et al. [57] wiesen eine bessere lokoregionale Kontrolle nach neoadjuvanter Therapie nach.

## 6. Zusammenfassung

Maligne Ösophagustumoren zählen zu den zehn häufigsten Tumorentitäten weltweit und weisen eine insgesamt als ungünstig zu bewertende Prognose auf. [6, 31] Diese Studie soll Aufschluss über das Rezidivverhalten des ösophagealen Plattenepithelkarzinomes im Langzeitverlauf geben. Hierzu wurde die onkologische Entwicklung von 1051 Patienten ausgewertet, welche im Klinikum rechts der Isar von 1982 bis 2009 kurativ operiert wurden. Ziel war es, den Zusammenhang zwischen diversen Faktoren, wie TNM-Klassifikation, Grading, Alter, Geschlecht, Behandlungszeitraum und Therapieform, mit dem Auftreten bestimmter Rezidiventitäten und der zeitlichen Relation dieser zu untersuchen. Hierzu wurden neben den Medianwerten und den prozentualen Verteilungen auch eine statistische Wertung mit Chi Quadrat und Fishers Exact test angewandt.

80,2% der Patienten zeigten postoperativ keinen Residualtumor, 79,8% davon waren männlich. 51,5% der Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie, wovon wiederum 28,8% die CR erreichten. Eine neoadjuvante Therapie hatte keinen Effekt auf die R0/x-Resektionsrate. 6,1% aller Patienten starben innerhalb eines Monats. Dieses Ergebnis verbesserte sich deutlich für Patienten, die nach 2000 behandelt wurden. Das Follow Up betrug im Median 25 Monate (Range: 1-310 Monate). Die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate betrug in der gesamten R0/x-Population 68,8% bzw. 27,0%. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden (T3/T4 bzw. N1) wurden schlechtere Überlebensraten beobachtet. Patienten mit primärer Resektion zeigten im Langzeitverlauf einen Überlebensvorteil gegenüber initial fortgeschrittener neoadjuvant therapierten Tumorpatienten, trotz Erreichen der CR. Allerdings waren unter den Lebenden signifikant mehr CR-Patienten.

37,8% der R0/x-Patienten zeigten ein Tumorrezidiv nach im Median zwölf Monaten (Range: 1-196 Monate). 42,6% erlitten ein Lokalrezidiv, 31,3% ein Lymphknotenrezidiv und bei 47,6% wurde eine Fernmetastasierung beobachtet, am häufigsten Lungen-, Leber-, Knochen- und Pleurafiliae.

Über 50% der Rezidive traten in den ersten zwölf postoperativen Monaten auf. Bei neoadjuvanter Therapie wurden sogar über 60% im ersten Jahr diagnostiziert. Das insgesamt frühe Rezidivaufreten war für die verschiedenen Rezidivformen vergleichbar. Patienten mit kleinem T, negativem N und guter Differenzierung zeigten

günstigere Rezidivraten. T0-Tumoren stellten hierzu eine Ausnahme dar. Rezidivpatienten zeigten ein schlechteres Gesamtüberleben als gesunde Patienten.

T, N und G korrelierten mit der allgemeinen Rezidivinzidenz. Der T-Status war für Fernmetastasen und Knochenfiliae Prognosefaktor. Der N-Status war zusätzlich für Lymphknotenfiliae, Lungenfiliae und Leberfiliae prognostisch relevant. Der M-Status wurde für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen und pleuralen Filiae als Prognosefaktor definiert.

Insgesamt erlitten 35,5% der primär operierten Patienten und 40,1% der neoadjuvant therapierten Patienten ein Rezidiv ( $p > 0,05$ ). Bei 43,7% der neoadjuvant therapierten Patienten ohne CR wurde ein Rezidiv diagnostiziert ( $p = 0,02$ ). Fast ein Drittel aller CR-Patienten entwickelten ein Tumorrezidiv. Bezüglich der Rezidivrate und der medianen rezidivfreien Überlebenszeit hatten CR-Patienten keinen Vorteil gegenüber den primär resezierten Patienten. Dies wurde ebenso für die einzelnen Rezidivlokalisationen beobachtet.

Auch Patienten mit einem Früh tumor ( $ypT0/ ypT1/ ypT2$  und  $ypN0$ ) erlitten nach neoadjuvanter Therapie häufiger (signifikant für  $ypN0$ ) ein Rezidiv als nach primärer Resektion.

Bei über 40% der RCTx-Gruppe wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert und über ein Drittel in dieser Gruppe zeigten Lymphknotenfiliae. Jedoch traten bei CR-Patienten Lokalrezidiv und Lymphknotenfiliae prozentual seltener auf als bei primärer Resektion oder Patienten ohne CR.

Es musste die schon oft beschriebene ungünstige Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und der Rezidiventwicklung nach Ösophaguskarzinom bestätigt werden. Ein „Tumor-Downstaging“ initial fortgeschrittener Tumoren durch neoadjuvante Radiochemotherapie im Langzeitverlauf war nicht nachweisbar. Die Wirkung der neoadjuvanten Therapie beschränkte sich bei Erreichen der CR auf die Entwicklung des Lokalrezidivs und von Lymphknotenmetastasen.

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Allen JW, Richardson JD, Edwards MJ  
Squamous cell carcinoma of the esophagus: a review and update.  
Surg Oncol. 1997; 6: 193-200
- (2) Becker CD, Barbier PA, Terrier F, Porcellini B  
Patterns of Recurrence of Esophageal Carcinoma After Tranhiatal Esophagectomy and Gastric Interposition.  
AJR. 1987; 148: 273-277
- (3) Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H, Goldberg M  
Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Carcinoma Is Associated with Significantly Improved Survival.  
J Clin Oncol. 2005; 23: 4330-4337
- (4) Bergquist H, Johnsson A, Hammerlid E, Wenger U, Lundell L, Ruth M  
Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multitcentre evaluation.  
Aliment Pharmacol Ther. 2007; 27: 385-395
- (5) Bhansali MS, Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Ono T, Hikita Sh, Toh Y, Fujii T, Tou U, Shirouzu K  
Pattern of Recurrence after Extended Radical Esophagectomy with Three-Field Lymph Node Dissection for Squamous Cell Carcinoma in the Thoracic Esophagus.  
World J Surg. 1997; 21: 275-281
- (6) Bollschweiler E  
Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus: Unterschiede in Epidemiologie, Tumorbiologie, Diagnostik und Prävention.  
Onkologe. 2004; 10: 1168-1178
- (7) Bollschweiler E, Metzger R, Drebber U, Baldus S, Vallböhmer D, Kocher M, Hölscher AH  
Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis.  
Ann Oncol. 2009; 20: 231-238
- (8) Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier J-C, Pavy J-J, Mercier M, Shamoud T  
Chemoradiotherapy Followed by Surgery Compared with Surgery Alone in Squamous-Cell Cancer of the Esophagus.  
N Engl J Med. 1997; 337: 161-167
- (9) Brücher BLD, Becker K, Lordick F, Fink U, Sarbia M, Stein H, Busch R, Zimmermann F, Molls M, Höfler H, Siewert JR  
The Clinical Impact of Histopathologic Response Assessment by Residual Tumor Cell Quantification in Esophageal Squamous Cell Carcinomas.  
Cancer. 2006; 106: 2119-2127
- (10) Brücher BLD  
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus - Präoperative kombinierte Radiochemotherapie aus chirurgisch –onkologischer Sicht.  
Chirurg. 2009; 80: 1011-1018

- (11)Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW  
Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial.  
Lancet Oncol. 2005; 6: 659-668 (Abstract)
- (12)Cai WJ, Xin PL  
Pattern of relapse in surgical treated patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma and its possible impact on target delineation for postoperative radiotherapy.  
Radiother Oncol. 2010; 96: 104-107 (Abstract)
- (13)Casson AG, Van Lanschot JJB  
Improving Outcomes after Esophagectomy: The Impact of Operative Volume.  
J Surg Oncol. 2005; 92: 262-266
- (14)Darling G  
The Role of Lymphadenectomy in Esophageal Cancer.  
J Surg Oncol. 2009; 99: 189-193
- (15)Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, Ginsberg R, Manjit SB, Gonen M, Koong H, Gollub M, Minsky BD, Zakowski M, Turnbull A, Larson SM, Rusch V  
Whole Body 18FDG-PET and the Response of Esophageal Cancer to Induction Therapy: Results of a Prospective Trial.  
J Clin Oncol. 2003; 21: 428-432
- (16)Dresner SM, Griffin SM  
Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy.  
Br J Surg. 2000; 87: 1426-1433
- (17)Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, Cambier J-P, Haustermans K, Bormans G, De Leyn P, Van Raemdonck D, De Wever W, Ectors N, Maes A, Mortelmans L  
Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer.  
Ann Oncol. 2002; 13: 361-368
- (18)Fujita H, Ozawa S, Kuwano H, Ueda Y, Hattori S, Yanagawa T  
Esophagectomy for cancer: clinical concerns support centralizing operations within larger hospitals.  
Dis Esophagus. 2010; 23: 145-152
- (19)Gastinger I  
Ösophaguskarzinom – Unizentrische Ergebnisse nach Resektionsbehandlung.  
Chirurg. 2008; 79: 61-65
- (20)GebSKI V, Burmeister B, Smithers M, Franzcr KF, Zalcbg J, Simes J  
Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis.  
Lancet Oncol. 2007; 8: 226-234 (Abstract)
- (21)Geh JI, Crellin AM, Glynne-Jones R  
Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer.  
Br J Surg. 2001; 88: 338-356



- (22)Gertler R, Stein HJ, Langer R, Nettelmann M, Schuster T, Hoefler H, Siewert JR, Feith M  
Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: evaluation of the New Union Internationale Contre le Cancer/ American Joint Cancer Committee staging system.  
Ann Surg. 2011; 253: 689-698
- (23)Gertsch Ph, Vauthey J-N, Lustenberger AA, Friedlander-Klar H  
Long-Term Results of Transhiatal Esophagectomy for Esophageal Carcinoma.  
Cancer. 1993; 72: 2312-2319
- (24)Goan Y-G, Chang H-C, Hsu H-K, Chou Y-P  
An audit of surgical outcomes of esophageal squamous cell carcinoma.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2007; 31: 536-544
- (25)Hölscher AH  
Ösophaguskarzinom – Operative Therapie in Zentren.  
Deutsches Ärzteblatt. 1998; 28-29: 1890-1894
- (26)Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T  
Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity.  
J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24: 729-735
- (27)Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, Abedi-Ardekani B, Merat Sh, Vahedi H, Semani Sh, Abnet CC, Brennan P, Moller H, Saidi F, Dawsey SM; Malekzadeh R, Boffetta P  
Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case control study.  
BMJ. 2009; 338: 929
- (28)Jung M  
Frühkarzinome des Ösophagus – Ist die Mukosektomie ausreichen?  
Chirurg. 2005; 76: 1018-1024
- (29)Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS  
Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials.  
Ann Surg Oncol. 2003; 10: 754-761 (Abstract)
- (30)Kang CH, Kim YT, Jeon S-H, Sung S-W, Kim JH  
Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2007; 31: 154-160
- (31)Khushalani NI  
Symposium on Solid Tumors: Cancer of the Esophagus and Stomach.  
Mayo Clin Proc. 2008; 836: 712-722
- (32)Kim MK, Kim S-B, Ahn JH, Kim YH, Kim JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Song H-Y, Shin Jh, Cho K-J, Ryu J-S, Park S-I  
Treatment outcome and recursive partitioning analysis-based prognostic factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving preoperative chemoradiotherapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71: 725-734

- (33) Law SYK, Fok M, Wong J  
Pattern of recurrence after oesophageal resection for cancer: clinical implications.  
Br J Surg. 1996; 83: 107-111
- (34) Lee SJ, Lee KS, Yim YJ, Kim TS, Shim YM, Kim K  
Recurrence of squamous cell carcinoma of the oesophagus after curative surgery: rates and patterns on imaging studies correlated with tumor location and pathological stage.  
Clin Radiol. 2005; 60: 547-554
- (35) Lehnert T  
Multimodal therapy for squamous carcinoma of oesophagus.  
Br J Surg. 1999; 86: 727-739
- (36) 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: 1779-1784
- (37) Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Naftoux Ph, Van Raemdonck D  
Cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction: potentially curative therapies.  
Surg Oncol. 2001; 10: 113-122
- (38) Lordick F  
Neoadjuvante Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus - Was ist „evidence based“?  
Chirurg. 2005; 76: 1025-1032
- (39) Mariette Ch, Balon J-M, Piessen G, Fabre S, Van Seuning I, Triboulet J-P  
Pattern of Recurrence Following Complete Resection of Esophageal Carcinoma and Factors Predictive of Recurrent Disease.  
Cancer. 2003; 97: 1616-1623
- (40) Mariette Ch, Taillier G, Van Seuning I, Triboulet J-P  
Factors Affecting Postoperative Course and Survival After En Bloc Resection for Esophageal Carcinoma.  
Ann Thorac Surg 2004; 78: 1177-1183
- (41) Montesano R, Hollstein M, Hainaut P  
Genetic alterations in esophageal cancer and their relevance to ethiology and pathogenesis: A review.  
Int J Cancer. 1996; 69: 225-235
- (42) Morita M, Kuwano H, Yasuda M, Watanabe M, Ohno Sh, Saito T, Furusawa M, Sugimachi K  
The Multicentric Occurrence of Squamous Epithelial Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma in the Esophagus.  
Cancer. 1994; 74: 2889-2895
- (43) Nakagawa S, Kanda T, Kosugi Sh, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K  
Recurrence Pattern of Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus after Extended Radical Esophagectomy with Three-Field Lymphadenectomy.  
J Am Coll Surg. 2004; 198: 205-211

- (44)Osugi H, Takemura M, Takada N, Hirohashi K, Kinoshita H, Higashino M  
Prognostic factors after oesophagectomy and extended lymphadenectomy for squamous oesophageal cancer.  
Br J Surg. 2002; 89: 909-913
- (45)Pöttgen C, Stuschke M  
Multimodale Therapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.  
Onkologe. 2010; 16: 496-503
- (46)Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC  
Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus.  
Br J Surg. 1996; 83: 1174-1185
- (47)Schneider PM, Vallböhmer D, Brabender J, Hölscher AH  
Präoperative Erfassung von Prognosefaktoren beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.  
Chirurg. 2005; 76:1011-1017
- (48)Sendler A, Strumberg D, Adamietz IA, Tannapfel A  
Ösophaguskarzinom.  
Onkologe. 2008; 14: 831-842
- (49)Shim YM, Kim HK, Kim K  
Comparison of survival and recurrence pattern between two-field and three-field lymph node dissections for upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma.  
J Thorac Oncol. 2010; 5: 707-712 (Abstract)
- (50)Siewert JR  
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.  
Chirurg. 2005; 76: 1009-1010
- (51)Siewert JR, Feith M, Stein HJ  
Ösophagektomie als chirurgisches Therapieprinzip beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.  
Chirurg. 2005; 76: 1033-1043
- (52)Siewert JR  
Ösophaguskarzinom.  
Chirurg. 2007; 78: 475-486
- (53)Smit JK, Pultrum BB, Van Dullemen HM, Van Dam GM, Groen H, Plukker JTM  
Prognostic factors and patterns of recurrence in esophageal cancer assert arguments for extended two-field transthoracic esophagectomy.  
Am J Surg. 2010; 200: 446-53
- (54)Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch (Hrsg.)  
Digestive System Tumors  
In UICC International Union against Cancer TNM Classification of Malignant Tumors  
Blackwell Publishing Ltd., Chichester, 2010, 7. Auflage, 36-135
- (55)Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, Correa AM, Ajani JA, Bresalier R, Komaki R, Macapinlac H, Munden RF, Putnam JB, Rice D, Smythe WR, Vaporciyan AA, Walsh GL, Wu TT; Roth JA  
Utility of PET, CT, and EUS to Identify Pathologic Responders in Esophageal Cancer.  
Ann Thorac Surg. 2004; 78: 1152-1160

- (56) Trivers KF, Sabatino SS, Stewart SL  
Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003.  
Int J Cancer. 2008; 123: 1422-1428
- (57) Urschel JD, Vasan H  
A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for unresectable esophageal cancer.  
Am J Surg. 2003; 185: 538-543
- (58) Wenzel E, Niederle B, Bischof G, Längle F, Riegler M, Cosentini E  
Chirurgische Therapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.  
Acta Chir. Austriaca. 1994; 26: 72-77
- (59) Wittekind Ch, Meyer H.-J., Bootz F (Hrsg)  
In UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren  
Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2002, 6. Auflage, 60-64
- (60) Wolf A-M, Henne-Bruns D  
Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt - Diagnostik und Therapie.  
Chirurg. 2002; 73: 394-407
- (61) Yong ELC, Han XP, Watson DI, Devitt PG, Jamieson GG, Thompson SK  
Outcome following surgery for squamous cell carcinoma of the oesophagus.  
ANZ J Surg. 2009; 79: 724-728
- (62) Zacherl J, Neumayer C, Langer F  
Esophageal cancer: International guidelines in interdisciplinary diagnosis and treatment.  
Eur Surg. 2006; 38/2: 79-88

## 8. Anhang

### 8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM/ G-Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC .....	5
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC .....	5
Tabelle 3: T-, N-, M-, und G-Status .....	17
Tabelle 4: Gesamtüberlebensrate nach 1, 2, 3, 4, 5 und mehr Jahren nach Resektion .....	19
Tabelle 5: Häufigkeit der Rezidivkombinationen .....	22
Tabelle 6: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen .....	23
Tabelle 7: Rezidivrate im 1., 2., 3., 4. und 5. Jahr nach Resektion .....	24
Tabelle 8: Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom T-, N- und M-Status .....	26
Tabelle 9: Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom G-Status .....	26
Tabelle 10: TNM/ G-Status bei allen Rezidivpatienten in Abhängigkeit von der Therapie .....	27
Tabelle 11: TNM/ G-Status bei Patienten ohne Rezidivdiagnose in Abhängigkeit von der Therapie ...	28
Tabelle 12: Rezidivlokalisierung bei neoadjuvant therapierten Patienten in Abhängigkeit von TNM- und G-Status .....	31
Tabelle 13: Rezidivlokalisierung bei primär operierten Patienten in Abhängigkeit von TNM- und G-Status .....	31
Tabelle 14: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Rezidivform .....	34
Tabelle 15: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von T-, N-, M- und G-Klassifikation, neoadjuvanter Therapie, Geschlecht , Diagnosealter und Behandlungszeitraum .....	34
Tabelle 16: Rezidivfreie ÜL beim Lokalrezidiv .....	35
Tabelle 17: Rezidivfreie ÜL bei Lymphknotenfiliae .....	35
Tabelle 18: Rezidivfreie ÜL bei Fernmetastasierung .....	36
Tabelle 19: Rezidivfreie ÜL bei Lungenmetastasen .....	36
Tabelle 20: Rezidivfreie ÜL bei Lebermetastasen .....	36
Tabelle 21: Rezidivfreie ÜL bei Knochenmetastasen .....	36
Tabelle 22: Rezidivfreie ÜL bei Hirnmetastasen .....	37
Tabelle 23: Rezidivfreie ÜL bei Thoraxwandmetastasen .....	37
Tabelle 24: Rezidivfreie ÜL bei Nierenmetastasen .....	37
Tabelle 25: Rezidivfreie ÜL bei der Peritonealkarzinose .....	37
Tabelle 26: Rezidivfreie ÜL bei der Pleurakarzinose .....	38
Tabelle 27: Rezidivfreie ÜL bei Nebennierenmetastasen .....	38
Tabelle 28: Rezidivfreie ÜL bei Hautmetastasen .....	38
Tabelle 29: Rezidivfreie ÜL bei unbekannter Rezidivlokalisierung .....	38
Abbildung 1: Übersicht über die Informationsrückläufe der Befragungen .....	14
Abbildung 2: Resektionsstatus .....	15
Abbildung 3: Anteil neoadjuvant therapierter Patienten .....	16
Abbildung 4: 10-Jahres Überlebenskurve der Gesamtpopulation (n=1051) .....	19
Abbildung 5: Rezidivhäufigkeit .....	20
Abbildung 6: 10-Jahres-Überlebenskurven für R0/x-resezierte Patienten mit und ohne Rezidiventwicklung .....	20
Abbildung 7: Häufigkeit der verschiedenen Rezidivlokalisierungen .....	21
Abbildung 8: Häufigkeit der verschiedenen Fernmetastasen .....	21
Abbildung 9: Gesamtrezidivrate .....	24
Abbildung 10: Rezidivform in Abhängigkeit von der Therapie .....	30
Abbildung 11: Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Therapie .....	30

## 8.2 Patientenfragebogen

Der Fragebogen, der an die Patienten zur Erfassung der Langzeitergebnisse geschickt wurde, enthielt folgende Fragen:

1. Hatten Sie weitere Folgeoperationen?
2. Gab es bei Ihnen irgendwelche Komplikationen von der Operation im rechts der Isar?
3. Wurden Sie in einem anderen Krankenhaus aus gleichem Grund erneut therapiert? (Welche Therapie?)
4. Trat der Tumor bei Ihnen erneut auf? (Wann? Wo? Erneute Therapie?)
5. Wurde eine Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt?
6. Gehen Sie regelmäßig zu Nachsorgeuntersuchungen? (Wo? Wann zuletzt? Mit welchem Ergebnis?)

### 8.3 Curriculum Vitae

#### Personalien

Vornamen und Name: Claudia Enza Catrina Schwarzer  
Geburtsdatum: 10. 10. 1985  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig  
Vater: Prof. Dr. med. J. Ullrich Schwarzer  
Mutter: Dorothea Körbl-Schwarzer

#### Schulischer Werdegang

1991 – 1995 Volksschule Freising - Neustift  
1995 – 2004 Dom Gymnasium Freising  
25. 6. 2004 Allgemeine Hochschulreife

#### Universitärer Werdegang

WS 2005/ 06 - WS 2007/ 08 Studium der Humanmedizin  
an der Universität Debrecen (Ungarn)  
29. 6. 2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
an der Universität Debrecen (Ungarn),  
anerkannt durch das Landesprüfungsamt der  
Regierung von Oberbayern  
SS 2008 - WS 2011/ 12 Studium der Humanmedizin  
an der Technischen Universität München  
7. 5. 2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
an der Technischen Universität München  
15. 6. 2012 Approbation als Ärztin  
durch die Regierung von Oberbayern  
seit SS 2012 Studium der Zahnmedizin  
an der Albert - Ludwigs - Universität Freiburg

## **9. Danksagung**

Bei Herrn Professor Dr. Marcus Feith möchte ich mich sehr herzlich für die Überlassung des überaus interessanten Themas dieser Arbeit bedanken. Besonderer Dank gebührt ihm für seine stets freundliche Unterstützung sowie seine Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, mit der er mir trotz seiner vielfältigen Belastung durch Klinik und Forschung immer begegnete. In sämtlichen Phasen der Erstellung dieser Arbeit wurde ich von ihm professionell mit kompetentem Rat, stetiger Hilfe und Motivation begleitet.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Helmut Friess und seiner gesamten chirurgischen Klinik und Poliklinik für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der gesamten Zeit der Anfertigung dieser Arbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen.