

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Rezidivmuster des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs

Janine Eckert

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

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

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

Die Dissertation wurde am 08.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.08.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Definition, Epidemiologie, Klassifikation	5
1.1.1	UICC-Klassifikation	5
1.1.2	Siewert-Klassifikation	6
1.2	Ätiologie und Pathogenese	7
1.3	Symptomatik, Prognose	7
1.4	Diagnostik/Staging	8
1.5	Therapie	9
1.5.1	Endoskopische Therapie	9
1.5.2	Chirurgie	9
1.5.3	Multimodale Therapie	10
1.6	Nachsorge/Follow-up	11
2	Fragestellung und Ziel der Dissertation	13
3	Methodik	14
3.1	Patientengut	14
3.2	Datengewinnung und -dokumentation	15
3.3	Auswertung der Daten	15
4	Ergebnis	17
4.1	Patientendemographie	17
4.1.1	Alter, Geschlecht, Klassifikation	17
4.1.2	Therapie, Nachsorge	19
4.2	Einfluss eines Rezidivs auf die Überlebenszeit	21
4.3	Örtliche Verteilung der Rezidive	22
4.4	Zeitliches Auftreten des Rezidivs	27
4.5	Evaluation von Prognosefaktoren für das Auftreten eines Rezidivs	31
4.5.1	Geschlecht	31
4.5.2	Alter	32
4.5.3	UICC-Klassifikation	32
4.5.4	Operationsverfahren	39
4.5.5	Neoadjuvante Therapie	42

5	Diskussion	47
5.1	Patientendemographie	47
5.2	Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse	49
5.3	Zeitliches und örtliches Auftreten von Rezidiven und Nachsorge	50
5.4	Prognosefaktoren für das Auftreten eines Rezidivs	56
6	Zusammenfassung	60

1 Einleitung

Durch die rapide steigende Prävalenz an Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs sind diese Inhalt vieler Publikationen und Studien. Das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs rückt zunehmend in den Mittelpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Grund ist, dass Tumoren des Ösophagus und des Magens einen erheblichen Teil zur weltweiten Mortalität durch maligne Tumoren beitragen. [1] Obwohl die Prävalenz der Magenkarzinome abnimmt, zeigt sich ein drastischer Anstieg der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs in westlichen Ländern. [2] Die Zahl der Neuerkrankungen steigt in den westlichen Ländern um 5-10% jährlich. [3, 4, 5, 6, 7]

Einzigste Möglichkeit einer kurativen Therapie des Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs stellt die komplette chirurgische Resektion dar. [8] In vielen Zentren der Ösophaguschirurgie können gute R0-Resektionsraten erzielt werden. [9, 10, 11] Auch die Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar erreichte zwischen Juni 1983 und Februar 2011 eine Quote an R0-Resektionen von 87,9%. Trotzdem findet sich bei vielen Patienten im Verlauf ein Rezidiv. Die Überlebenszeit nach Rezidiv ist meist gering, geschuldet einer nur unzureichenden Therapie des Rezidivs. Eine Detekektion von bereits asymptomatischen Metastasen kann die Therapie effizienter machen.[12, 13, 14] Noch ist nur bei sehr wenigen Patienten ein genaues Muster des Verhaltens von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs nach erfolgreicher primärer Tumorentfernung untersucht. [15]

Bei Kenntnis des Rezidivmusters kann eine adäquate, evidenzbasierte und ressourcenorientierte Nachsorge gewährleistet werden und dies zu einer Erhöhung der Überlebensrate bei Patienten mit Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs führen. Diese Dissertation untersucht das Auftreten von Tumorrezidiven nach chirurgischer R0-Resektion von nicht fernmetastasierten Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs.

1.1 Definition, Epidemiologie, Klassifikation

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs werden heutzutage aufgrund epidemiologischer und onkogenetischer Gemeinsamkeiten, die sie sowohl von Speiseröhren- als auch von Magenkrebs abgrenzen, gemäß internationaler Übereinkunft, als eigene Entität verstanden. [16, 3, 17, 18, 19] Siewert et al. fassten alle Adenokarzinome im Bereich des ösophagogastralen Übergangs, 5 cm oral und aboral der anatomischen Kardia, unter dem Begriff Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs zusammen. [20]

Der Begriff „Kardia“, welcher entscheidend für die Einstufung eines Adenokarzinoms als Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs ist, ist anatomisch klar definiert. Er beschreibt den Übergang der zweischichtigen Muskelwand des Ösophagus zur dreischichtigen Muskulatur in der Magenwand. [20, 21] Für den Kliniker ist dieses Kriterium nicht verwertbar. Intraoperativ kann auch der Übergang zwischen nicht serosabedeckter Speiseröhre und serosabedektem Magen chirurgisch als Kardia definiert werden.

In der westlichen Welt zeigt sich ein überaus deutlicher Anstieg der Inzidenz und Prävalenz von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass sich die Inzidenz des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs in der westlichen Welt derzeit etwa alle 5 bis 10 Jahre verdoppelt. Diese Zunahmerate übertrifft die aller anderen malignen epithelialen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. [22, 23, 3, 24, 25, 26] Von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs sind überwiegend Männer weißer Hautfarbe betroffen. [16, 3, 27]

Heute wird das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs nach zwei unterschiedlichen Systemen eingeteilt und klassifiziert. Zum einen durch das international einheitliche Verfahren für Tumoren nach dem TNM-System, welches regelmäßig von einer Kommission der UICC überarbeitet wird und um das Tumorgrading erweitert werden kann [28], und zum anderen durch die bereits 1987 vorgeschlagene Klassifikation nach Siewert. [21]

1.1.1 UICC-Klassifikation

Die UICC (Union for International Cancer Control) beschreibt ein einheitliches Staging-system maligner Tumoren -die sogenannte TNM-Klassifizierung. Beurteilt werden anhand des T-Stadiums die Tumorgöße, durch das N-Stadium die Streuung des Tumors in die Lymphknoten und mit dem M-Stadium wird die Bildung von Fernmetastasen beschrieben. Die Untersuchungsmethode auf der die Klassifikation beruht, wird durch Kleinbuchstaben angegeben (c (clinical), s (surgery), p (pathological)). Tumoren verschiedener TNM-Klassifikation werden durch eine Gruppierung in UICC-Stadien klassifiziert. [29]

Generell erlauben die UICC-Einteilungen lediglich eine rein prognostische Einschätzung.

Sie sind nicht für eine therapeutische bzw. technisch-chirurgische Indikationsgrundlage gedacht. Der Wert der UICC-Klassifikation liegt vor allem darin, dass sie einen differenzierteren Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Therapieformen oder -schemata ermöglicht. [30]

1.1.2 Siewert-Klassifikation

Die heute gängige Klassifikation nach Siewert wurde bereits 1987 zum ersten mal in einer wissenschaftlichen Arbeit erörtert [21]. Erst 1995 wurde sie auf einer Konsensuskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Krankheiten des Ösophagus anerkannt. In einer Konsensus Konferenz der International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) und der International Gastric Cancer Association (IGCA) wurde sie schließlich 1998 als Basis für den internationalen Vergleich von Therapieergebnissen akzeptiert und zur breiten Verwendung empfohlen. Diese Klassifikation ist unter anderem von großem Nutzen für die Ermittlung der geeigneten Therapiestrategie. [31, 32, 33, 18, 34]

Die Klassifikation nach Siewert ist eine rein topographisch-anatomische Klassifikation. Sie versucht die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der Lage des Tumorzentrums bzw. bei ausgedehnten Tumoren nach der Haupttumormasse einzuteilen. Wie bereits in Kapitel 1.1 auf der vorherigen Seite erwähnt, werden alle Tumoren mit Tumorzentrum innerhalb von 5 cm proximal oder distal der anatomischen Kardia entlang der kraniokaudalen Achse des Ösophagus und Magens als Tumoren des ösophagogastralen Übergangs definiert. Diese Tumoren werden, wie in Abbildung 1.1 dargestellt, in drei unterschiedliche Tumorentitäten im Bezug auf die anatomische Kardia eingeteilt. In der Praxis erfolgt die Klassifikation nach Siewert am Patienten in Zusammenschau der Endoskopie, der Computertomographie und ggf. dem intraoperativen Befund. [20, 33, 21, 18]

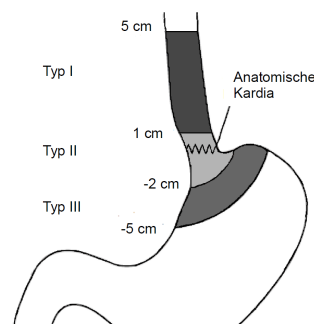


Abbildung 1.1: Klassifikation nach Siewert, Abbildung modifiziert nach Fein et al. [35]

Es werden unterschieden:

- Adenokarzinome des distalen Ösophagus (AEG-I-Tumoren), 1 bis 5 cm proximal des ösophagogastralen Übergangs
- Kardiakarzinome (AEG-II-Tumoren), zwischen 1 cm proximal und 2 cm distal des ösophagogastralen Übergangs
- subkardiale Magenkarzinomen (AEG-III-Tumoren), 2 bis 5 cm distal des ösophagogastralen Übergangs

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Eine einheitliche Ätiologie und Pathogenese ist für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nicht vorhanden. Eine Reihe von Risikofaktoren stehen jedoch in gesichertem Zusammenhang mit der Entstehung dieser Tumoren. Die verminderte Aufnahme von Obst, Gemüse und Ballaststoffen und eine vermehrte Aufnahme von rotem Fleisch, Fetten und Kalorien scheinen in Zusammenhang mit erhöhtem Risiko zu stehen. [8, 36, 37] Als weiterer gesicherter Risikofaktor gilt der Zigarettenkonsum [38, 39] sowie die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD). [8, 40]

Klar ist zudem die Bedeutung des Barrett-Ösophagus als Präkanzerose von AEG-I-Tumoren. Die Verbindung scheint über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz zu bestehen. [34] Der Barrett-Ösophagus scheint dabei ein bemerkenswert häufiger, jedoch nicht notwendiger, Schritt in der Entwicklung eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs Typ I zu sein. [41, 40] Chronischer Reflux gilt als Hauptgrund zur Entwicklung eines Barrett-Ösophagus. [42] Erhöhte Serumlevel gewisser Polymorphismen des Epidermal Growth Factors (EGF) gehen, vor allem bei Patienten mit bestehendem Barrett-Ösophagus, mit einem erhöhtem Risiko für einen AEG-I-Tumor einher. [43]

Ein Model für Adenokarzinome des Magens beschreibt nach Correa et al. die Progression von chronischer Gastritis über die chronisch atrophische Gastritis, die intestinale Metaplasie zu einer Dysplasie und schließlich zum Adenokarzinom. [44] *cag+*-*Helicobacter-pylori*-Infektionen gelten als Risikofaktor für eine intestinale Metaplasie. [45, 46, 47]

1.3 Symptomatik, Prognose

Meist sind die Symptome eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs sehr vage und tendieren dazu sich nur sehr schleichend über einen langen Zeitraum hinweg zu

manifestieren und zu intensivieren. Dies ist einer der Gründe dafür, dass solche Karzinome meist erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. [48]

Zu den tumorassoziierten Symptomen gehören beim Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs die Dysphagie, gastrointestinale Blutungen und Brustschmerzen oder -beschwerden. [16, 49] Des Weiteren gelten rezidivierendes Erbrechen, Inappetenz und Gewichtsverlust -als Symptome von Ösophagus- und Magenkarzinomen- als Indikation für eine endoskopische Ursachenforschung. [8] Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sind uncharakteristische Oberbauchschmerzen, häufig in Verbindung mit Völlegefühl, typisch. [50]

Obwohl sich in den letzten Jahren die Prognose von Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs verbessert hat, ist das Langzeitüberleben weiterhin niedrig. Aus diesem Grund beschäftigten sich viele Studien damit prognostische Faktoren für Kurz- und Langzeitüberleben zu identifizieren. Bisher wurden etliche Faktoren auf ihre Wertigkeit im Sinne einer Prognosestellung untersucht. Hierzu gehören Faktoren, wie die Bestandteile der TNM-Klassifizierung, das Grading, das Resektionsausmaß, Geschlecht, Alter und die health-related Quality of Life.

Verschiedene Studien liefern hierbei unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Unabhängigkeit und Aussagekraft der einzelnen Faktoren. Festzuhalten ist jedoch, dass eine R0-Resektion das wichtigste prognostische Kriterium darstellt. Bei einer solchen kurativen Resektion mit negativen Resektionsrändern ist die pN-Kategorie wichtigster prognostischer Faktor. Hierbei kann eine Lymph Node Ratio (LNR), die das Verhältnis von metastatischen Lymphknoten zur Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten angibt, als Prognosefaktor verwendet werden. [31, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 19]

1.4 Diagnostik/Staging

Laut aktueller S3-Leitlinie sollten Patienten mit einem oder mehreren Ösophagus- oder Magenkrebs spezifischen Symptomen, wie in Kapitel 1.3 auf der vorherigen Seite dargestellt, einer vollständigen endoskopischen Untersuchung von Magen und Ösophagus unterzogen werden.

Für das präoperative Staging, einer in der Primärdiagnostik nachgewiesenen malignen Entartung, kommen unterschiedliche diagnostische Methoden zum Einsatz. Das präoperative Staging soll Tumorgöße, -lokalisation, -ausbreitung, Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus bestimmen können, um therapeutische und prognostische Schlüsse für den einzelnen Patienten ziehen zu können. Derzeit zeigt sich eine Kombination aus Computertomographie und Endosonographie als valides Standardverfahren. [8, 55, 58]

Dem Kapitel 1.5 auf der nächsten Seite sei vorweggenommen, dass die oberste Priorität in der Therapie des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs die komplette Entfernung des Tumors darstellt. Bei der pathologischen Aufarbeitung steht die Betrachtung

der Resektionsränder, das Grading und vor allem der Lymphknotenstatus im Vordergrund, zumal dieser im präoperativen Staging nur ungenau bestimmt werden kann. [8]

1.5 Therapie

Durch die anatomische Lage der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs zwischen Ösophagus und Magen und somit zwischen Thorax und Abdomen, sowie durch die Zusammenfassung biologisch unterschiedlicher Subgruppen unter der Entität des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs, gibt es viele unterschiedliche und diskutierte Vorgehensweisen der Tumortherapie.

Generelles kuratives Therapieziel für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs ist die vollständige Entfernung des Tumors (R0).

Die R-Kategorien beschreiben hierbei den Resektionsstatus, mit

- R0 = keine mikroskopische Evidenz für Krebszellen am Resektionsrand,
- R1 = mikroskopische Evidenz für Krebszellen am Resektionsrand vorhanden,
- R2 = makroskopisch sichtbare Infiltration des Resektionsrandes,
- Rx = unklarer Resektionsstatus.

1.5.1 Endoskopische Therapie

Frühkarzinome mit einem Stadium T1a N0 M0 können aufgrund einer sehr niedrigen Wahrscheinlichkeit der lymphogenen Metastasierung ausreichend sicher mittels endoskopischer (Sub-)Mukosaresektion therapiert werden. Die endoskopische Resektion sollte als en-bloc-Resektion durchgeführt werden, um eine histologische Überprüfung aller Resektionsränder zu ermöglichen. Es gilt auch hier das Anstreben einer R0-Resektion. [2, 59, 8]

1.5.2 Chirurgie

Die chirurgische Therapie stellt die einzige Möglichkeit der kurativen Therapie von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs und somit die Standardtherapie dar. Die einzige Ausnahme stellen, die oben beschriebenen, auf die Mukosa begrenzten Tumore dar. Dem chirurgischen Management von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs steht allem voran bei kurativer Intention die vollständige Resektion. Ein Sicherheitsabstand von 3 bis 6 cm zum Tumorrand ist obligat. Eine palliative Resektion ist im Allgemeinen aufgrund fehlender Überlebensvorteile nicht anzustreben. [54, 55, 2, 60, 8]

Für AEG-I-Tumoren wird prinzipiell vorgegangen wie bei distalen Ösophagustumoren. Diese Herangehensweise ist gut etabliert und beinhaltet eine Ösophagektomie mit Lymphadnektomie im unteren hinteren Mediastinum und entlang der zölikalen Achse. [18, 61] Aufgrund eines großen Vorteils in der Überlebensrate ist die transthorakale Operationsweise Methode der Wahl beim AEG-I-Tumor. [2, 62] Typische Vorgehensweisen zur Rekonstruktion sind der Magenschlauchhochzug mit intrathorakaler Anastomose [30], Jejunuminterponate oder Koloninterponate. [63, 64, 65, 66, 67]

Die Therapie von AEG-II-Tumoren und AEG-III-Tumoren folgt prinzipiell den Standardempfehlungen für das Management von Magenkrebs. Hierbei handelt es sich um eine Resektion im Gesunden mit einer D2-Lymphknotendissektion. [55] [68] Bei der Resektion im Gesunden sollte laut deutscher S3-Leitlinie eine Gastrektomie mit distaler Ösophagektomie durchgeführt werden. Je nach Tumorausdehnung kann hierbei eine Erweiterung auf eine totale Ösophagektomie erforderlich sein, um eine R0-Resektion zu gewährleisten. [8] Aufgrund einer vorwiegend abdominalen Lymphknotenmetastasierung wird ein abdominaler Zugang mit transhiataler Erweiterung empfohlen. [2]

Auch hier stehen mehrere Rekonstruktionsverfahren zur Verfügung, von welchen keines als Standardverfahren empfohlen wird. Mehrere Autoren bevorzugen die weltweit am häufigsten durchgeführte Roux-Y-Rekonstruktion. [30, 35, 69, 18]

1.5.3 Multimodale Therapie

Die chirurgische Resektion ist weiterhin als Methode der Wahl in der Behandlung von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs anzusehen. Vor allem aber bei fortgeschrittenen Stadien spielen perioperative multimodale Therapien eine wichtige Rolle in der kurativen Therapie der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs. Primärer Endpunkt in der Entscheidung hin zur neoadjuvanten Therapie ist das nachgewiesenermaßen signifikant verbesserte Gesamtüberleben sowie auch eine höhere Rate an Therapieansprechen, eine längere progressionsfreie Überlebenszeit und eine höhere R0-Resektionsrate. [70, 71, 72, 73, 74, 73]

Derzeit sehen die Empfehlungen folgendermaßen aus: Bei Patienten mit uT1 N0 ist eine alleinige chirurgische Therapie angezeigt. Bei Patienten, die im präoperativen Staging einen cT2-Tumor nachgewiesen bekommen, kann derzeit eine perioperative (adjuvante und neoadjuvante) Therapie durchgeführt werden. Bei Stadien cT3 und resektablem cT4 sollte hingegen eine obligate prä- und postoperative multimodale Therapie erfolgen. Eine Fernmetastasierung ist auszuschließen. [8]

Hierbei sind jedoch auch immer Alter, Allgemeinzustand und Patientenwunsch in der

Entscheidungsfindung hin zu einem multimodalen Therapiekonzept zu berücksichtigen.

Als Standardverfahren hat sich bei der perioperativen Chemotherapie des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs in einer randomisierten Phase II/III-Studie das FLOT-Schema (5FU/Leucovorin/Oxaliplatin/Docetaxel) klar bestätigt. [75, 74]

Eine alleinige Strahlentherapie ist sowohl adjuvant als auch neoadjuvant nicht empfohlen. Hingegen kann eine perioperative Chemotherapie durch eine präoperative Strahlentherapie ergänzt werden. Slavik et al. konnten in ihrer Arbeit eine bessere R0-Resektionrate bei neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie nachweisen. Dies ist in sofern entscheidend, dass ohne R0-Resektion keine kurative Therapie von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs möglich ist. Andere Studien, wie auch die beiden großangelegten ARTIST-Studien, konnten diesen Effekt oder signifikante Effekte im Überleben oder Progressionsfreiheit bisher nicht nachweisen. [76, 77, 78]

Bei Anwendung einer Radiochemotherapie wird derzeit ein Vorgehen nach dem CROSS-Regime bevorzugt. In Deutschland läuft derzeit die prospektive randomisierte ESOPEC-Studie, die eine alleinige FLOT-Chemotherapie perioperativ mit dem Vorgehen nach dem CROSS Schema (Strahlentherapie plus Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel) präoperativ vergleicht. [79, 71, 8]

Neuere Target- und Immuntherapien sind auch für das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs Gegenstand der aktuellen Forschung. Aktuell wurden Medikamente wie Trastuzumab, Ramucirumab, Pembrolizumab und Nivolumab durch die FDA (Food and Drug Administration) für die klinische Behandlung der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs zugelassen, müssen jedoch noch weiter erforscht werden. [80]

1.6 Nachsorge/Follow-up

Die ideale Nachsorge sollte Überlebenszeit und -qualität von Patienten verbessern und dabei Kosten- und Ressourcenschonend sein. Vorliegende aktuelle Guidelines haben sich bisher nicht auf ein genaues Nachsorgeprotokoll für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs festgelegt. Die Nachsorgeprogramme variieren sehr zwischen einzelnen Institutionen und Ärzten. [81, 82, 83, 84, 85, 86]

Alle Guidelines berufen sich darauf, dass es keine Hinweise auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei programmierten Nachsorgeuntersuchungen gibt. [87, 88, 89] Die Nachsorge nach kurativer Operation stellt jedoch in anderen Studien einen wichtigen prognostischen Faktor dar. So zeigte sich in mehreren Studien ein besseres Gesamtüberleben bei standardisiertem Follow-up Regime. Dies ist unter anderem einer frühzeitigen Detektion auch bereits im asymptomatischen Stadium der Rezidive und somit früheren und effizienten

Behandlungsmethoden geschuldet. [14, 90, 91]

Trotz dieser Kenntnisse sind sich die Empfehlungen lediglich darin einig, dass die zeitlichen Intervalle in den ersten beiden Jahren kurz gehalten werden sollten. Aussagen zur genauen Modalität der Diagnostik gibt es bisher kaum. Die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien sowie der Deutschen Krebshilfe sind sehr vage formuliert. Die Leitlinie empfiehlt eine strukturierte Nachsorge mit klinischer, endoskopischer und bildgebender Kontrolle in zunächst halbjährlichen und ab dem dritten Jahr mindestens jährlichen Kontrollen bis inklusive dem 5. postoperativen Jahr. [8, 92]

2 Fragestellung und Ziel der Dissertation

Diese Dissertation untersucht anhand einer retrospektiven Datenanalyse das Rezidivmuster von fernmetastatenfreien Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs nach R0-Resektion in der Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, einem „high-volume Zentrum“ der Ösophaguschirurgie.

Primäre Zielgrößen dieser Studie waren das zeitliche und örtliche Auftreten von Rezidiven des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs. Darüber hinaus sollte folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es unabhängige Prognosefaktoren für das Auftreten von Rezidiven?

Die Erkenntnisse dieser Studie können in Zusammenschau mit einer demographischen Analyse und einer Überlebenszeituntersuchung entscheidende Hinweise zur Entscheidungsfindung bezüglich der Modalität von Nachuntersuchungsstrategien des kurativ behandelten Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs liefern.

3 Methodik

3.1 Patientengut

Grundlage der vorliegenden Arbeit war das Datenmaterial der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar. Ausgewertet wurden die Daten aller Patienten ($n = 1020$), die zwischen Juni 1983 und Februar 2011 aufgrund eines AEG-Tumors in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Die Studienpopulation enthält nur noch die Patienten, die vor Therapiebeginn metastasenfrei waren, R0-reseziert werden konnten und bei denen eine vollständige Datenerhebung möglich war. Patienten mit einer Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation leiden per definitionem bei Auftreten einer neuen Metastase nicht unter einem Rezidiv, sondern unter Fortschreiten der Krankheit.

In der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar wurde ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs bei kurativem Therapieziel den Leitlinien entsprechend operativ mit dem Ziel der R0-Resektion angegangen. Es werden am hier vorliegenden Patientengut insgesamt fünf verschiedene chirurgisch-operative Therapieoptionen zur Behandlung eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs eingesetzt. Bei diesen Optionen handelt es sich um die transthorakale Ösophagektomie (TT), die transmediastinale Ösophagektomie (TM), die transhiatale erweiterte Gastrektomie (THG) und die Operation nach Merendino sowie die Kardiaresektion. Patienten erhielten teils zusätzlich zur operativen Therapie eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie.

Die Nachsorgeuntersuchungen der Patienten wurden an unterschiedlichen Institutionen durchgeführt. Patienten suchten für die Nachsorge das Klinikum rechts der Isar, das Tumortherapiezentrum (TTZ) des Comprehensive Cancer Center München TUM, heimatnahe Kliniken oder niedergelassene Kollegen auf. Es wurden folgende Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge durchgeführt: Anamnese und körperliche Untersuchung, Computertomographie von Thorax und Abdomen, Computertomographien oder Magnetresonanztomographien des Schädels, Ösophagogastroduodenoskopien, Abdomensonografien und Röntgen-Thorax-Aufnahmen sowie Endosonografien. Die Zeitabstände zwischen den einzelnen Follow-ups sowie die Art der veranlassten Untersuchungen zeigen eine große

Varianz und sind teils unvollständig dokumentiert.

3.2 Datengewinnung und -dokumentation

Die Patientendaten stammen aus präoperativen Untersuchungsbefunden, Operationsprotokollen und den Befunden der pathologischen Untersuchung der Operationspräparate. Sie beinhalten Geschlecht, Alter, Diagnosezeitpunkt, verschiedene Tumorklassifizierungsgrößen und den Operationstyp. Die Informationen wurden durch sorgfältige Auswertung der prä- und postoperativen Untersuchungsbefunde, welche im Computersystem „SAP“ zum elektronischen Patientenmanagement im Klinikum Rechts der Isar gespeichert sind, gewonnen.

Die Daten zum Krankheitsverlauf wurden aus regelmäßigen Kontrolluntersuchungen erfasst. Hierbei wurden die Überlebenszeit und, falls aufgetreten, der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und -lokalisierung erfasst. Bei Patienten, die zum Follow-up in das Klinikum rechts der Isar kamen, konnten die Daten aus dem klinikinternen Programm SAP entnommen werden. Das war bei 468 Patienten möglich. Diese Daten wurden mit Daten des Tumortherapiezentrum des Comprehensive Cancer Center München TUM abgeglichen. Zusätzlich konnten von 186 Patienten, die nicht im SAP verzeichnet waren, neue Daten durch Dokumentation des Tumortherapiezentrum des Comprehensive Cancer Center München TUM gewonnen werden. Bei den übrigen Patienten wurde ein telefonisches Interview durchgeführt, in dem die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen erfragt wurden. Bei bereits verstorbenen Patienten, wurden Angehörige nach Krankheitsverlauf und Todesdatum befragt. Insgesamt konnten bei 84 Patienten die Daten nicht vollständig erfasst werden.

Alle Ergebnisse wurden systematisch nach Geschlecht, Alter bei Diagnose, TNM-Klassifikation, Siewert-Klassifikation, histologischem Tumorigrad, Therapiemodalität, Datum der letzten Nachsorge und nach Datum der Diagnosestellung und Lokalisation des Rezidivs, sofern ein solches eingetreten ist, dokumentiert.

3.3 Auswertung der Daten

Der Datenpool dieser Dissertation umfasst Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs, die im Zeitraum zwischen 1983 und 2011 in der Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden ($n = 1020$). In die Studienpopulation wurden von diesen Patienten nur diejenigen eingeschlossen, die im Staging vor der Therapie noch keine Fernmetastasen aufwiesen (M0-Status), und bei denen nach der Operation ein pathologisch nachgewiesener R0-Resektionsstatus vorlag.

49 der Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs, die in der Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar therapiert wurden, hatten bereits vor Therapiebeginn Fernmetastasen. 132 Patienten konnten nicht im Gesunden reseziert werden. Bei 117 Patienten waren die Daten zum Follow-up und Rezidivverhalten unvollständig. Insgesamt bildeten die Daten von 815 Patienten die Studienpopulation. Sie war Grundlage sämtlicher Berechnungen dieser Arbeit.

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von „IBM SPSS Statistics Version 20“ vollzogen. Sie beinhaltet deskriptive und vergleichende Methoden.

Die Daten wurden als relative sowie absolute Häufigkeiten, arithmetisches Mittel $\pm SD$ oder Mediane mit Range, Minimal- und Maximalwerte dargestellt. Zum Vergleich der Daten wurden Chi-Quadrat-Test, T-Test und Mann-Whitney-U-Test angewendet. Alle p-Werte sind zweiseitig. P-Werte von < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Überlebenskurven wurden nach der Methode nach Kaplan-Meier berechnet. Für die Signifikanztestung der Überlebenszeitanalysen wurde der Log-Rang-Test verwendet.

Die Überlebenszeit wurde als Zeitraum zwischen Operation und Todestag bzw. Tag des letzten „Follow-up“ definiert. Das rezidivfreie Überleben wurde als Zeitraum zwischen chirurgischer Therapie und Diagnosedatum des Rezidivs bzw. Todesdatums definiert. Falls es im Beobachtungszeitraum zu keinem Rezidiv kam, wurde das rezidivfreie Überleben als Zeitraum zwischen Operation und letztem Follow-up definiert.

Bei Patienten, bei denen ein Wiederauftreten des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs an multiplen Lokalisationen festgestellt wurde, wurde zur Berechnung der tumorfreien Überlebenszeit das Diagnosedatum der zuerst diagnostizierten Rezidivlokalisierung gewertet. In weitere Auswertungen wurden alle Lokalisationen mit einbezogen.

4 Ergebnis

4.1 Patientendemographie

4.1.1 Alter, Geschlecht, Klassifikation

Bei den Patienten der Studienpopulation handelte es sich bei 710 (87,1%) um Männer und bei 105 (12,9%) um Frauen. Dies entsprach einem Verhältnis von Frauen zu Männern von etwa 1:6. Das Alter der Diagnosestellung variierte zwischen 19 und 89 Jahren. Das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug 62 Jahre (MW = 60,5; SD = 11,4).

Die einzelnen Typen nach Siewert unterteilten sich folgendermaßen auf die Studienpopulation: Am häufigsten waren AEG-I-Tumoren mit 52,3 % (n = 426). 30,4 % (n = 248) der Patienten zeigten einen AEG-II-Tumor und 17,3% (n = 141) einen AEG-III-Tumor. Siehe hierzu auch Abbildung 4.1.

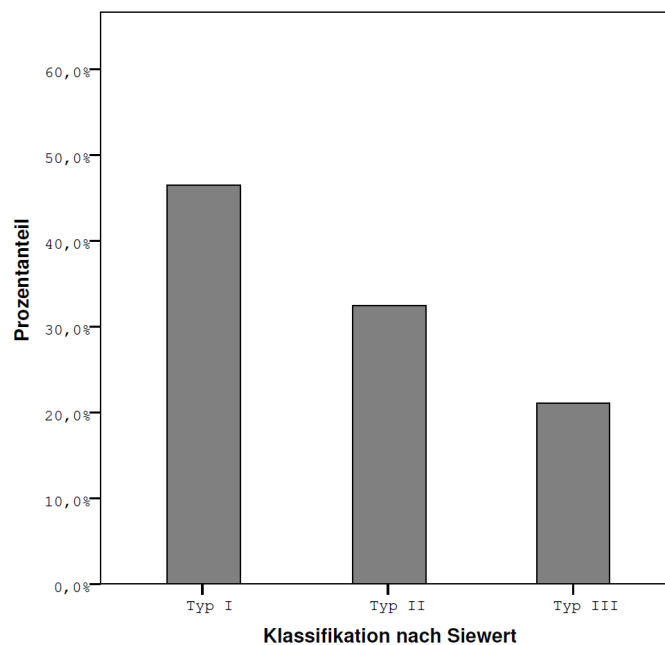


Abbildung 4.1: Verteilung der Typen nach Siewert-Klassifikation

Die Einteilung der Patienten in TNM-Kategorien erfolgte nach der aktuellen UICC

TNM-Klassifikation „7th edition“ (siehe Kapitel 1.1.1 auf Seite 5). Die Bestimmung der jeweiligen Stadien erfolgte pathologisch und dementsprechend postoperativ. In der Studienpopulation zeigte sich die in Tabelle 4.2 dargestellte Verteilung der T-Stadien. Bei den meisten Patienten wurde ein Stadium T3 festgestellt (36,7%, n = 299). In nahezu gleicher Häufigkeit traten T1-Tumore auf.

	T-Stadium				
	T0	T1	T2	T3	T4
Studienpopulation	19 2,3 %	325 39,9 %	163 19,9 %	299 36,7 %	8 1,0 %

Abbildung 4.2: Verteilung der T-Stadien

Betrachtet man den Nodalstatus zeigte sich am häufigsten ein N0-Status (62,4%, n = 508) und am seltensten ein N3-Status (10,0%, n = 81). 126 (15,5%) Patienten hatten ein N1- und 99 (12,2%) ein N2-Stadium. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 4.3. Eine Fernmetastasierung (M-Stadium) war Ausschlusskriterium für die vorliegende Patientenpopulation. Bei 360 (45,9%) Patienten der Studienpopulation lag ein gut differenzierter Tumor vom Stadium G1 oder G2 vor.

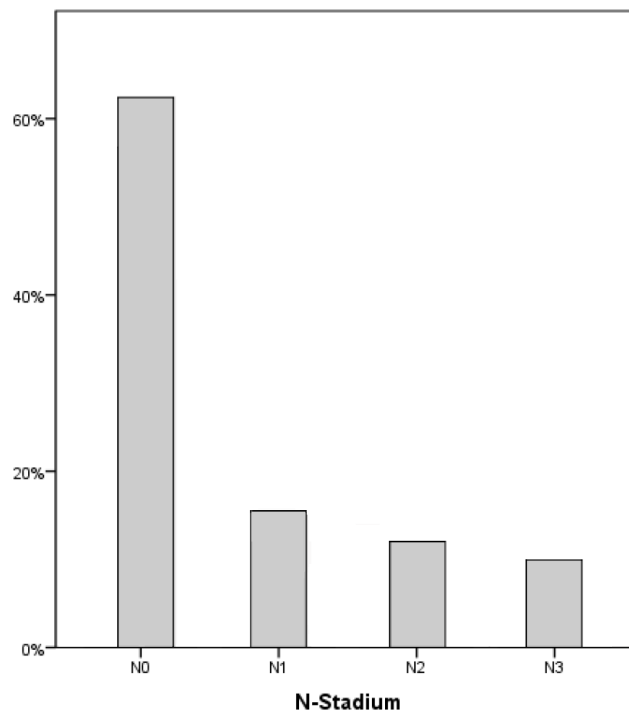


Abbildung 4.3: Verteilung der N-Stadien

Tabelle 4.4 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Tumorstadien nach UICC jeweils abhängig von der Siewert-Klassifikation. Bei AEG-I-Tumoren und AEG-II-Tumoren zeigte sich am häufigsten ein UICC-Stadium IA. Bei AEG-III-Tumoren zeigte sich eine andere Verteilung. Hier war, gemeinsam mit dem Stadium IA, das Stadium IIIC mit jeweils etwa einem Fünftel vertreten.

		Studienpopulation							
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
Siewert	Typ I	188 44,1%	46 10,8%	47 11,0%	31 7,3%	50 11,7%	22 5,2%	25 5,9%	426 100 %
	Typ II	71 28,6%	34 13,7%	36 14,5%	18 7,3%	39 15,7%	27 10,9%	22 8,9%	248 100 %
	Typ III	28 19,9%	18 12,8%	17 12,1%	6 4,3%	18 12,8%	16 11,3%	36 25,5%	141 100 %

Tabelle 4.4: Verteilung der UICC-Stadien in Abhängigkeit der Siewert-Klassifikation

4.1.2 Therapie, Nachsorge

Zwischen Juni 1983 und Februar 2011 wurden 1020 Patienten mit Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs in kurativer Intention der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar operiert. Bei 897 (87,9%) war eine R0-Resektion möglich. Bei 2,8% (n = 29) kann der Resektionsstatus pathologisch nicht eindeutig definiert werden (Rx). Bei den restlichen 89 (8,8%) Patienten hingegen wurde nur unvollständig reseziert. Hier ist der Resektionsstatus R1 (n=86; 8,5%) oder R2 (n=3; 0,3%). Bei 5 (0,5%) dieser Patienten sind keine Daten zum Resektionsstatus vorhanden. Siehe hierzu Abbildung 4.5.

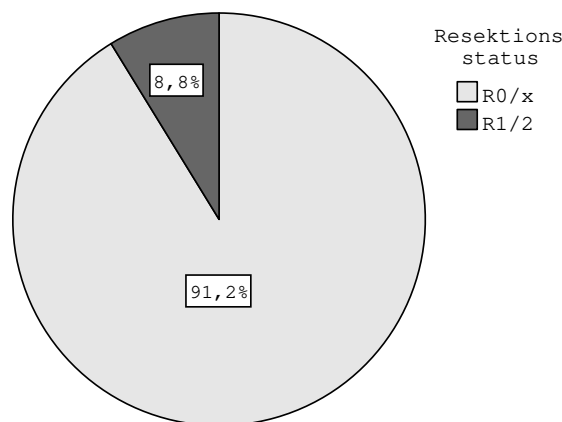


Abbildung 4.5: Resektionsstatus

Die fünf verschiedenen eingesetzten Therapieverfahren verteilen sich auf die Studienpopulation entsprechend Abbildung 4.6.

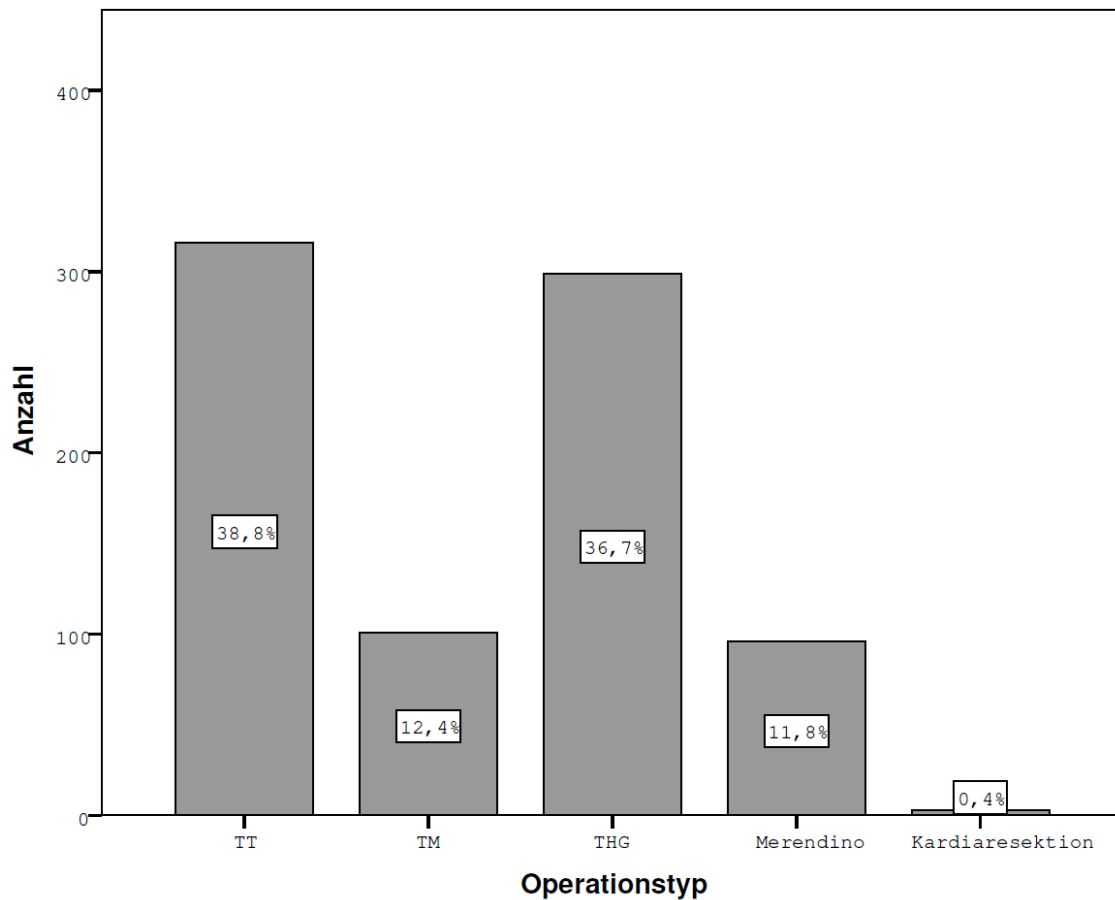


Abbildung 4.6: Verteilung der operativen Vorgehensweisen bei der Studienpopulation

Bei der Studienpopulation wurden bei 805 Patienten mindestens ein Lymphknoten bei Operation entfernt. Bei 10 Patienten wurde keine Lymphknotenexstirpation vorgenommen. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten variierte zwischen einem und maximal 107. Im Mittel wurden 23 Lymphknoten entfernt (Median). Die Verteilung der Anzahl der entfernten Lymphknoten sind dem Histogramm 4.7 auf der nächsten Seite zu entnehmen. (MW = 25,02; SD = 12,49)

Etwa die Hälfte (51,0%; n = 416) aller Patienten, die bis 2011 aufgrund eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar operiert wurden, bekamen eine neoadjuvante Therapie in Form einer reinen Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie. Die restlichen 400 Patienten (49,0%) erhielten keine präoperative Therapie. Seit dem Jahr 2000 wurde ein deutlicher Anstieg der Anwendung einer neoadjuvanten Therapie beobachtet (p

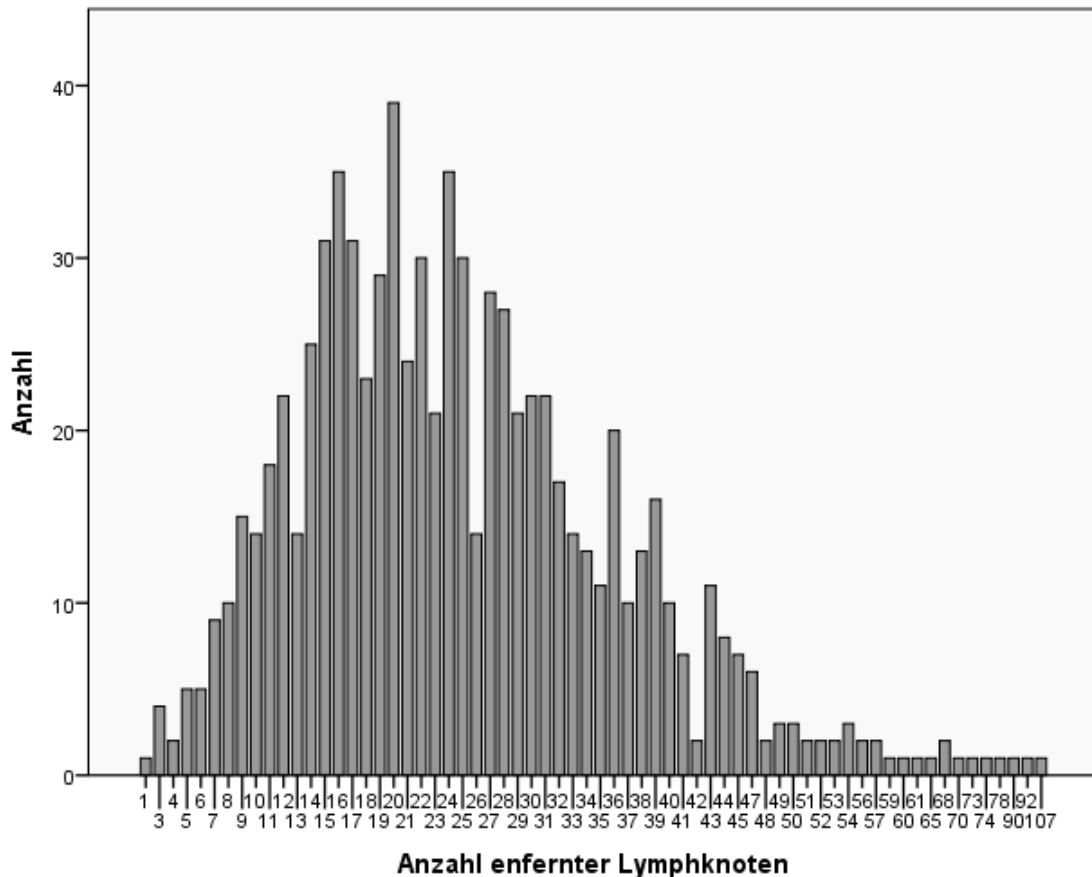


Abbildung 4.7: Verteilung der Anzahl der entfernten Lymphknoten in der Studienpopulation

< 0,001) (27,7% vor 2000 vs. 57,5% nach 2000).

Der Nachsorgezeitraum betrug in der Studienpopulation 57 Monate (Range: 0-285).

4.2 Einfluss eines Rezidivs auf die Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde als Zeitraum zwischen Operation und letztem Follow-up bzw. dem Todestag definiert. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge waren 96 (11,8%) Patienten verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 82,0%. Lediglich ein Patient ist innerhalb eines Monats postoperativ verstorben, was zu einer 30-Tage-Krankenhausmortalität bei Patienten, die zwischen 1983 und 2011 in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar aufgrund eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs operiert wurden, von 0% führt.

Patienten der Studienpopulation, die innerhalb der Follow-up-Periode verstarben (n

= 96), lebten im Median noch 31 Monate (Range: 0-276 Monate) nach Operation. Die Überlebenszeit der nachweislich noch lebenden Patienten der Studienpopulation (n = 719) betrug im Median 47 Monate (Range: 0-285).

In Abbildung 4.8 sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für 10 Jahre für Patienten mit Rezidiv (n = 198) im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv (n = 601) dargestellt. Im Vergleich zeigte sich bei Patienten mit Rezidiv eine deutlich niedrigere Überlebensrate ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 58,0%.

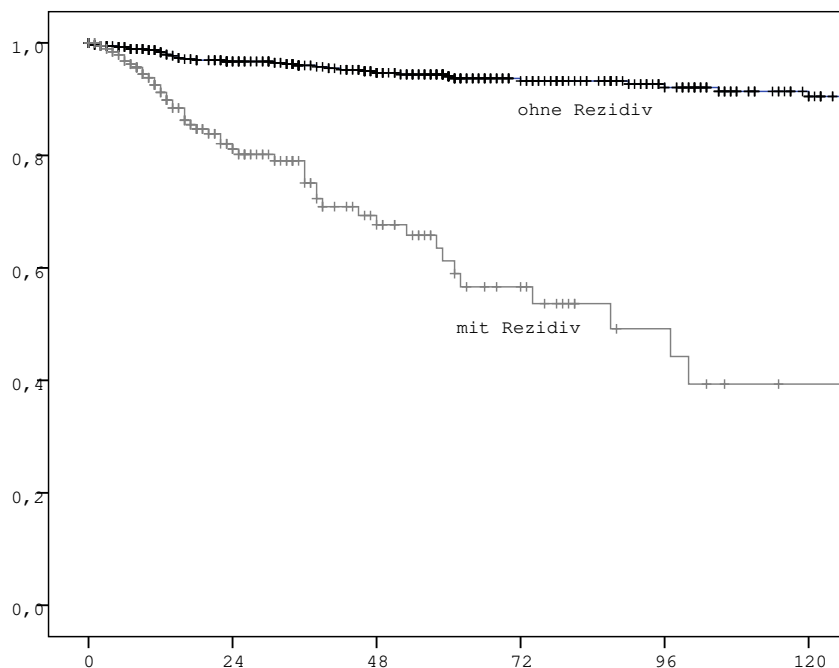


Abbildung 4.8: 10-Jahres-Überlebenskurve für Patienten mit und ohne Rezidiv der Studienpopulation

4.3 Örtliche Verteilung der Rezidive

Bei 199 (24,5%) der 815 residualtumorfreien Patienten der Studienpopulation ist das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs als Rezidiv erneut aufgetreten. Bei 14 (1,7%) der Patienten lag am Ende des Beobachtungszeitraums ein Verdacht auf ein Rezidiv vor, der bis dahin noch nicht bestätigt werden konnte (siehe Abbildung 4.9 auf der nächsten Seite). Bei weiteren drei Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben waren, gab es Lücken in der Informationserhebung, sodass ein Rezidiv nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

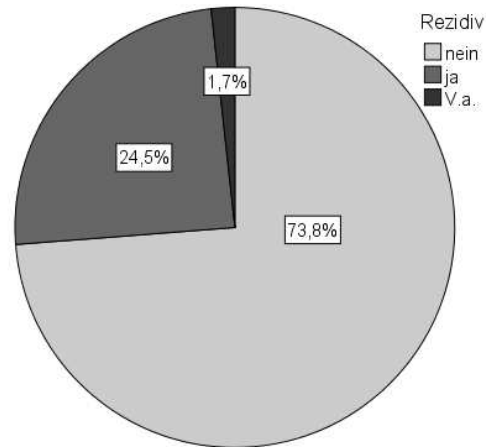


Abbildung 4.9: Rezidivhäufigkeit

Von 199 Patienten, die am Ende der Studie nachweislich unter einem Rezidiv litten, zeigten 59 (29,8%) ein Lokalrezidiv. In den Lymphknoten trat das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs in 83 Fällen (41,9%) auf. Bei 116 Patienten (58,6%) wurde mindestens eine Fernmetastasierung beliebiger Lokalisation gefunden (siehe Abbildung 4.10). Bei 13 Patienten trat ein Tumorrezidiv auf, ohne dass die genaue Lokalisation angegeben werden konnte. Bei 14 Patienten bestand zum Ende der Studie lediglich der Verdacht auf ein Rezidiv.

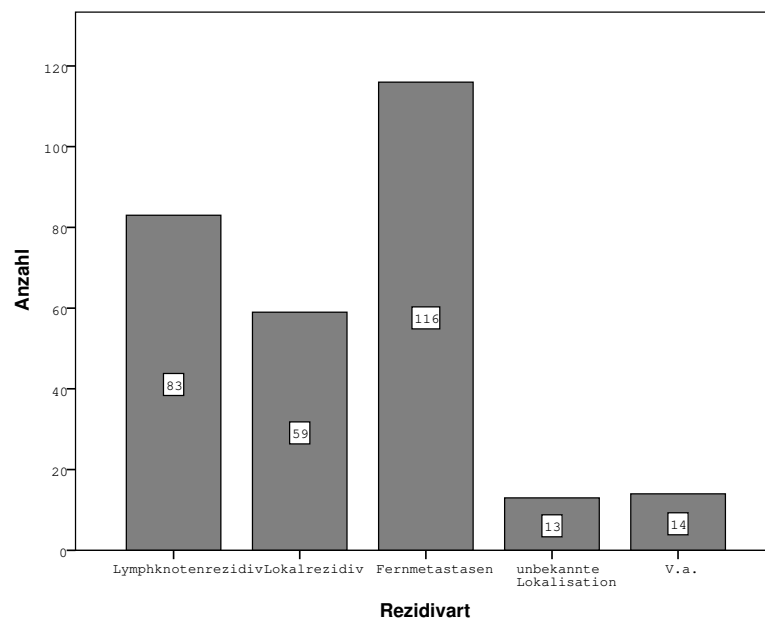


Abbildung 4.10: Häufigkeit der verschiedenen Rezidivlokalisationen

Bei Fernmetastasierung traten teils multiple Metastasen unterschiedlicher Lokalisatio-

nen gleichzeitig auf. So wurden insgesamt 162 Fernmetastasen detektiert, die sich auf 116 Patienten verteilten. Die unterschiedlichen Lokalisationen der Fernmetastasen und deren Auftretshäufigkeiten sind in Abbildung 4.11 dargestellt.

Am häufigsten zeigten sich mit 29,0% (n = 47) der Fernmetastasen Metastasen in der Leber. In 29 Rezidivfällen (17,9%) war die Lunge involviert. Bei 16% (n = 26) gab es peritoneale Metastasen, bei 14,2% (n = 23) Knochenmetastasen. Zu weiteren Fernmetastasenlokalisationen zählten: Gehirn, Pleura, Nebennieren, Hoden, Gallenblase und Weichteile. Zu Weichteilmetastasen wurden Rezidive in Haut, Unterhautfettgewebe, perirenalem Fettgewebe, Bauchwand und Muskel zusammengefasst.

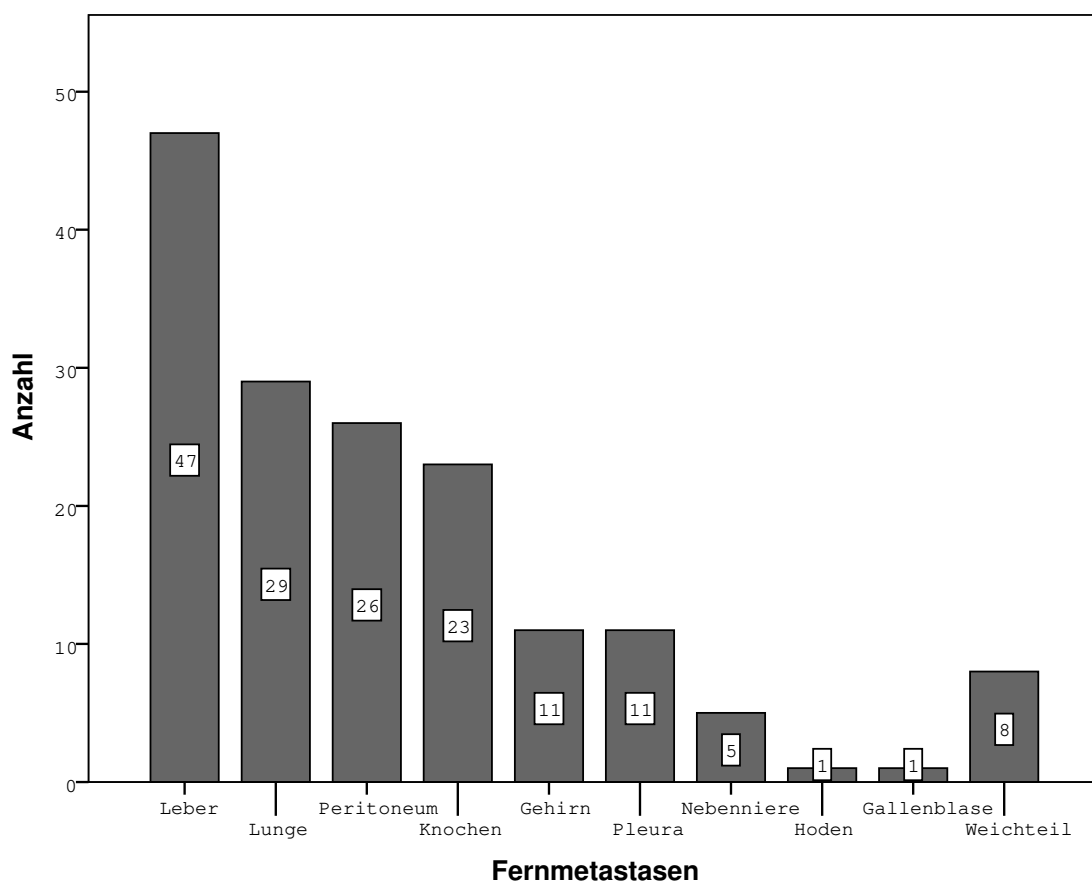


Abbildung 4.11: Häufigkeit der verschiedenen Fernmetastasen

Die Abbildung 4.12 auf der nächsten Seite stellt die Lokalisationen befallener Lymphknoten detailliert dar. Es traten oftmals gleichzeitig mehrere verschiedene Lokalisationen bei einem Patienten auf. Bei insgesamt 83 Patienten wurden Filiae des Tumors in den Lymphknoten beobachtet. Bei 25 dieser Patienten (21,2%) war die genaue Lokalisation der Metastasen nicht bekannt. Insgesamt wurden Lymphknotenfiliae supra- und intrathorakal, abdominal sowie pelvin festgestellt. Am häufigsten, mit 41,5 % (n = 49) aller Lymphkno-

tenmetastasen, traten die Metastasen abdominal auf. Hierunter waren meist retroperitoneale ($n = 17, 34,7\%$) und paraaortale ($n = 11, 22,4\%$ der abdominalen Lymphknoten) Lymphknoten befallen. $25,4\%$ ($n = 30$) der Lymphknotenmetastasen lagen intrathorakal, wobei hier mediastinale Lymphknoten am häufigsten befallen waren ($n = 23, 76,7\%$ der thorakalen Lymphknoten). Bei $5,9\%$ ($n = 7$) lagen die Metastasen suprathorakal und bei $1,7\%$ ($n = 2$) pelvin. Bei 5 ($4,2\%$) Patienten waren Lymphknoten im voroperierten Tumorbett befallen.

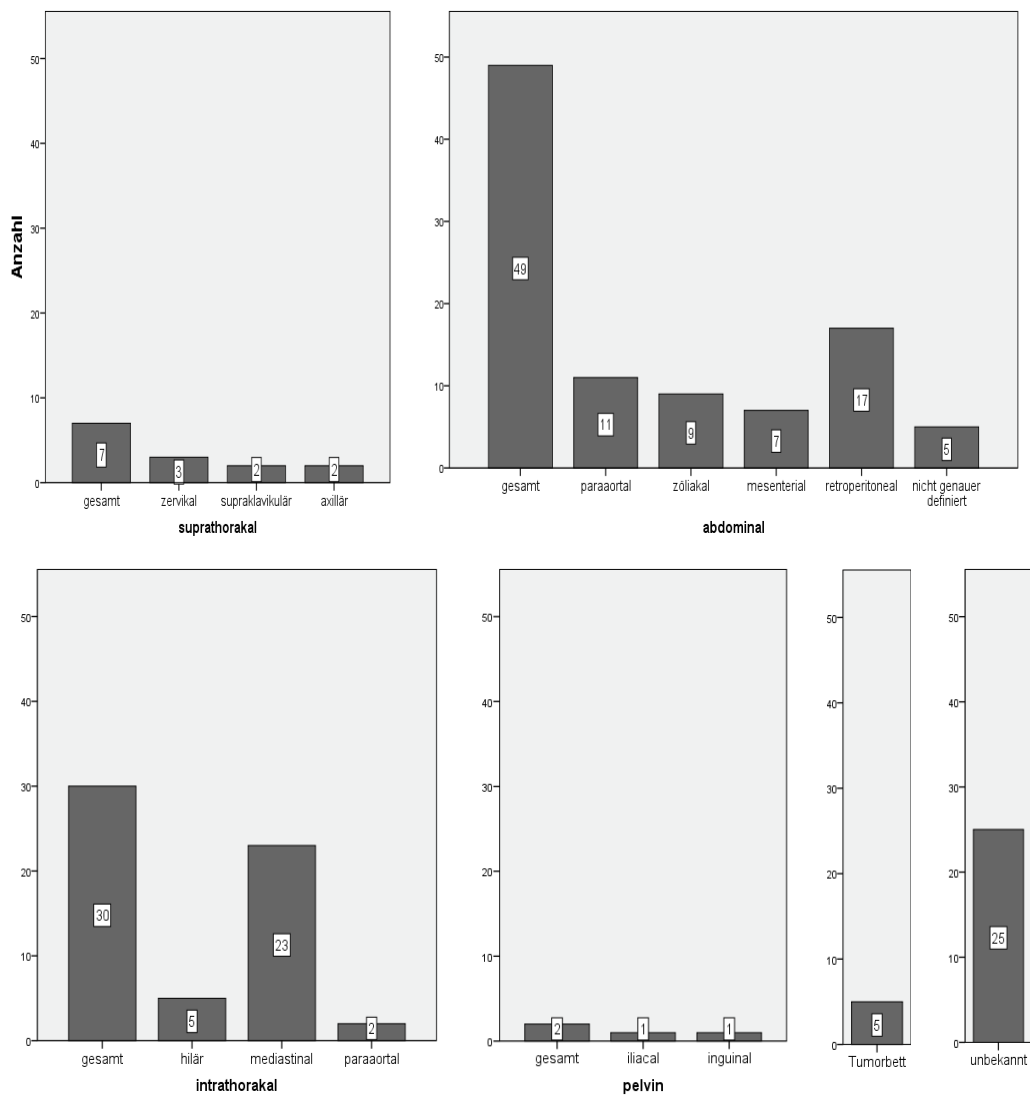


Abbildung 4.12: Häufigkeitsverteilung der Lymphknotenmetastasierung

Siewert-Klassifikation Betrachtet man das Rezidivmuster in Abhängigkeit der Klassifikation nach Siewert so zeigten sich zunächst keine Unterschiede bei Patienten mit Rezidiv gegenüber den Patienten ohne Rezidiv ($p = 0,181$). Jedoch wich die Gruppe der Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv in der Verteilung der einzelnen Stadien nach Siewert ab (p

= 0,005).

Bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv zeigte sich eine deutlich erhöhte Rate an AEG-III-Tumoren (50,0%, n = 7) gegenüber Patienten mit Rezidiv (21,1%, n = 42) und ohne Rezidiv (15,4%, n = 92). AEG-I-Tumoren hatten 4 (28,6%) der Patienten mit Verdacht auf Rezidiv und 3 (21,4%) Patienten hatten einen AEG-II-Tumor. Bei den Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten lag zu 47,7% ein AEG-I-Tumor vor, bei rezidivfreien Patient zu 54,4%. Einen AEG-II-Tumor wiesen 31,2% der Rezidivpatienten und 30,2% der Patienten ohne Tumorrezidiv auf. Siehe hierzu Tabelle 4.13.

		AEG-Typ nach Siewert							
		Typ I		Typ II		Typ III		Total	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Rezidiv bei Follow-up	<i>nein</i>	326	54,4	181	30,2	92	15,4	599	100
	<i>ja</i>	95	47,7	62	31,2	42	21,1	199	100
	<i>v.a.</i>	4	28,6	3	21,4	7	50,0	14	100

Abbildung 4.13: Rezidivstatus in Abhängigkeit der Klassifikation nach Siewert

Keine unterschiedliche Verteilung der einzelnen Siewert-Kategorien zeigten sich bei Patienten mit Lokal- oder Lymphknotenrezidiv oder bei Patienten, bei denen die genaue Rezidivlokalisierung am Ende der Studie nicht bekannt war, gegenüber den Patienten ohne jeweiliges Rezidiv (alle $p > 0,05$). Es zeigte sich bei den unterschiedlichen Siewert-Typen keine Bevorzugung einer Metastasierungslokalisierung. Die Verteilung entspricht der der Studienpopulation (siehe Kapitel 4.1.1 auf Seite 17).

Eine unterschiedliche Rate an diagnostizierten Fernmetastasierungen zwischen den einzelnen Siewert-Typen war jedoch vorhanden ($p = 0,003$). So wurden bei Patienten mit AEG-I-Tumor in 10,6% der Fälle ($n = 45$) eine oder mehrere Fernmetastasen entdeckt, bei Patienten mit AEG-II-Tumor in 16,9% ($n = 42$) und bei Patienten mit AEG-III-Tumor in 20,1% ($n = 30$). Es zeigte sich keine gesonderte Verteilung innerhalb der Patienten mit nur einer Fernmetastasenlokalisierung gegenüber Patienten mit Auftreten von Fernmetastasen an mehreren Lokalisationen ($p = 0,79$).

Bei Einzelbetrachtungen der verschiedenen Fernmetastasenlokalisationen gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Siewert-Typen im Muster der Fernmetastasierung ($p = 0,011$). Dies wird in der Abbildung 4.14 auf der nächsten Seite veranschaulicht. Es zeigte sich, dass die Häufigkeitsverhältnisse bei den einzelnen Siewert-Typen unterschiedlich sind. Bei AEG-I-Tumoren traten im Rahmen einer Fernmetastasierung am häufigsten Knochen- und Leberfiliae (jeweils $n = 12$; 21,1%), gefolgt von Lungen- ($n = 10$; 17,5%), Gehirn- ($n = 6$; 10,5%), Peritoneal- ($n = 5$; 8,8%) und Pleurametasta-

sen (n = 3; 5,3%) auf. Hingegen war bei AEG-II-Tumoren eine Reihenfolge der relativen Häufigkeiten der Fernmetastasierung entsprechend der Verteilung in der gesamten Studienpopulation zu beobachten. Hier traten an erster Stelle mit 38,3% Lebermetastasen (n = 23) auf. Danach folgten in absteigender Reihenfolge Lunge (n = 15; 25,0%), Peritoneum (n = 12; 20,0%), Knochen (n = 5; 8,3%), Pleura (n = 3; 5,0%) und Gehirn (n = 2; 3,3%) als Metastasierungsorte. Handelte es sich bei dem Tumorsubtyp um einen AEG-III-Tumor, so wurden in unserer Studie wiederum am häufigsten Lebermetastasen nachgewiesen. Solche traten in 26,7% (n = 12) der Fälle bei AEG-III-Tumor auf. Eine Peritonealkarzinose konnte bei 9 (20,0%) Patienten mit AEG-III-Tumor nachgewiesen werden. In 13,3% (n = 6) wurden Knochen-, in 11,1% (n = 5) Pleura-, in 8,9% (n = 4) Lungen- und in 6,7% (n = 3) Hirnmetastasen beobachtet.

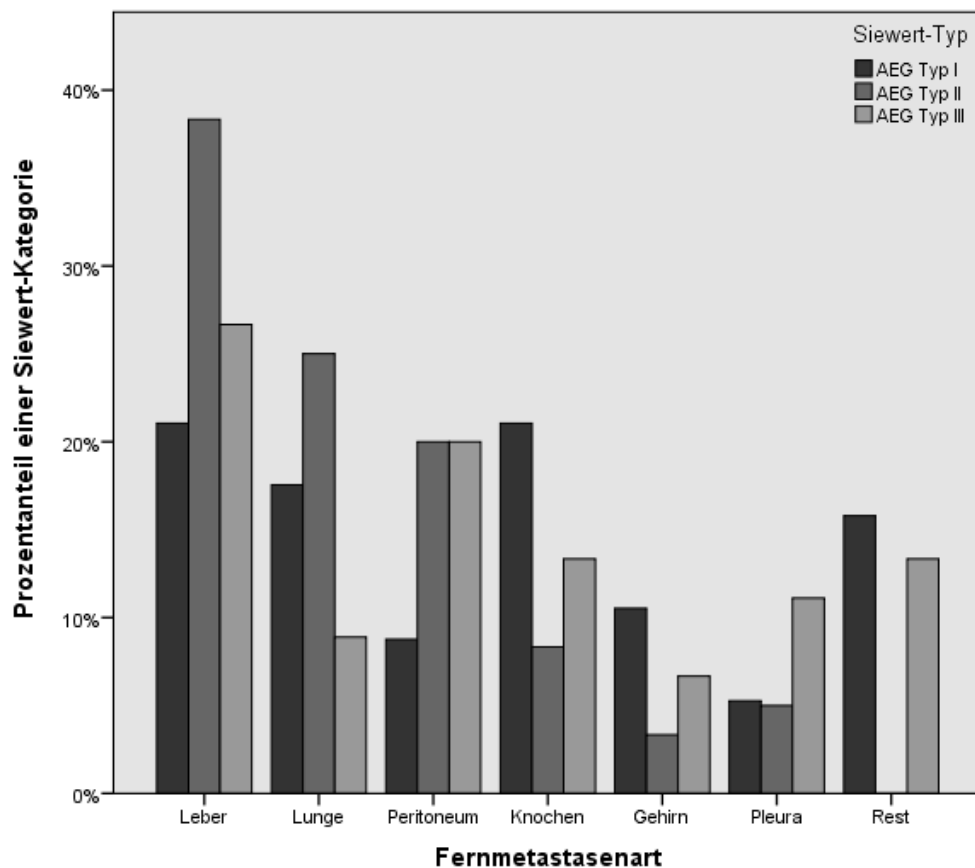


Abbildung 4.14: Vorkommen unterschiedlicher Fernmetastasenlokalisationen bei den verschiedenen AEG-Typen nach Siewert

4.4 Zeitliches Auftreten des Rezidivs

In Abbildung 4.15 auf der nächsten Seite ist dargestellt zu welchem Zeitpunkt nach Operation das erste Rezidiv auftrat. Wir beobachteten, dass bei 101 (52,3%) Patienten das erste

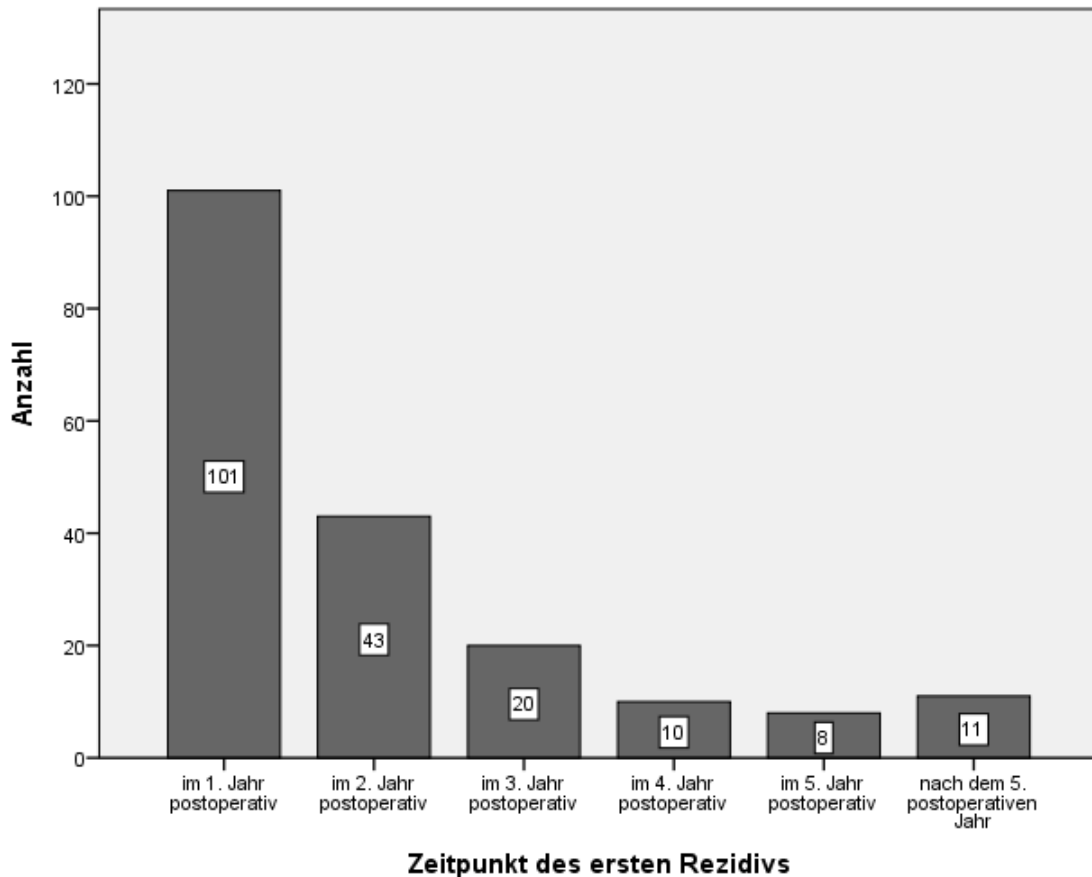


Abbildung 4.15: Rezidivrate in Abhängigkeit vom postoperativen Zeitintervall

Rezidiv innerhalb des ersten postoperativen Jahres auftrat. Bei 22,3% ($n = 43$) wurde das erste Rezidiv im zweiten postoperativen Jahr entdeckt. Im dritten Jahr nach Operation wurde bei 10,4% ($n = 20$), im vierten Jahr bei 5,2% ($n = 10$) und im fünften Jahr bei 4,1% ($n = 8$) das erste mal ein Rezidiv entdeckt. Insgesamt wurde bei 5,7% ($n = 11$) der Patienten mit Rezidiv erst nach dem fünften Jahr ein Tumorwiederauftreten diagnostiziert. Etwa die Hälfte davon verteilten sich auf das sechste und siebte Jahr nach Operation (jeweils $n = 3$, 1,6%). Ein Patient zeigte im achten Jahr postoperativ ein Rezidiv und zwei im neunten Jahr. Bei jeweils einem Patienten trat das erste Rezidiv erst nach 13 bzw. 22 Jahren auf. Bei 6 der 199 Patienten mit Rezidiv, war der Zeitpunkt des Auftretens der Metastasierung unbekannt.

Die sogenannte „Overall Recurrence Rate“ bezogen auf alle R0/x-resezierten Patienten betrug demnach im ersten Jahr 12,4%, im dritten Jahr 20,2% und im fünften Jahr 23,4%.

Von den insgesamt 193 Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des ersten Rezidivs erhielten 136 (70,5%) ein neoadjuvantes Therapiekonzept. Bei Patienten mit neoadjuvanter

Therapie wurde zu 55,9% (n = 76) das erste Rezidiv im ersten postoperativen Jahr diagnostiziert. Bei Patienten mit primärer Operation fand sich zu 43,9 % (n = 25) im ersten Jahr ein Rezidiv. Bei neoadjuvant therapierten Patienten trat das erste Rezidiv lediglich zu 4,4% (n = 13) im fünften Jahr oder später ein. Ohne neoadjuvante Therapie traten zu 22,8% (n = 6) Rezidive im fünften Jahr nach Operation oder später ein. Zum Vergleich der unterschiedlichen Auftrittszeitpunkte siehe auch Abbildung 4.16. Die unterschiedliche Verteilung war als statistisch signifikant zu werten. ($p < 0,001$)

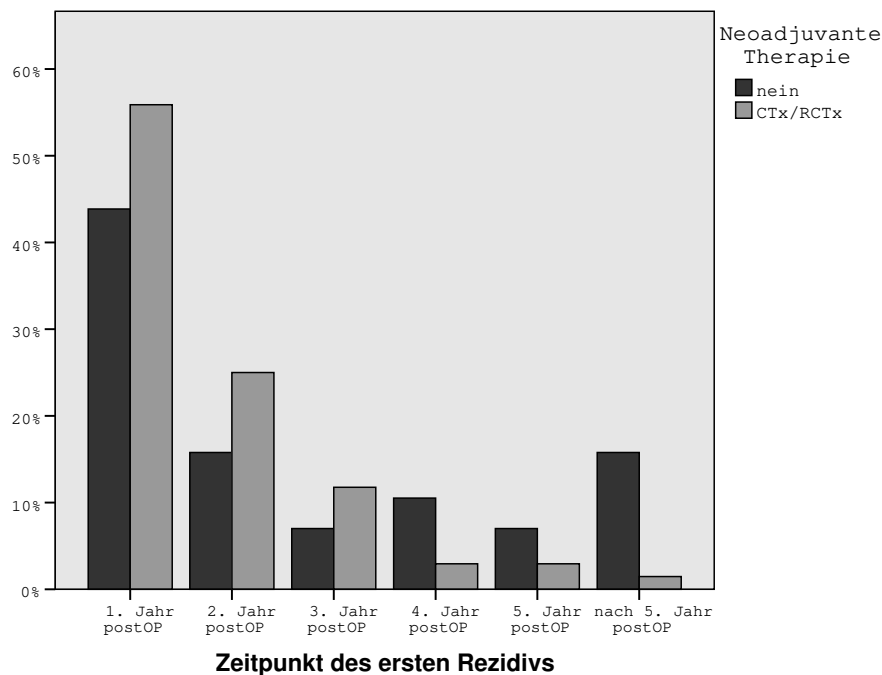


Abbildung 4.16: Zeitliches Auftreten des ersten Rezidivs bei neoadjuvanter Therapie (hellgrau) und bei primärer Operation (dunkelgrau)

Bezüglich der Rezidivlokalisationen -Lokalrezidiv, Lymphknoten- oder Fernmetastasierung- zeigte sich kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Auftreten des ersten Rezidivs ($p = 0,170$).

Betrachtete man die Auftretenszeiten in Abhängigkeit davon, an welcher Stelle eine Fernmetastasierung als erstes eintrat, so zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der einzelnen Lokalisationen ($p = 0,004$). Kein Unterschied zeigte sich jedoch beim Vergleich der Patientengruppen mit mehreren Fernmetastasenlokalisationen und der, mit nur einer Fernmetastasenlokalisation ($p = 0,181$). Das zeitliche Auftreten der einzelnen Fernmetastasenlokalisationen ist in Abbildung 4.17 auf der nächsten Seite abgebildet. Bei Patienten mit multiplen Metastasenlokalisationen, wurde jeweils nur der Ort der ersten Metastasierungsdetektion betrachtet. Der besseren Veranschaulichung wegen sind Fern-

metastasen mit ähnlichen zeitlichen Verläufen in einzelne Diagramme zusammengefasst.

Das Balkendiagramm links in Abbildung 4.17 zeigt das zeitliche Auftreten von Leber-, Peritoneal- und Gehirnetastasen. Bei Erstmetastasierung ins Peritoneum oder das Gehirn wurden bereits im zweiten Jahr nach Operation alle vorgekommenen Metastasen in diesen Regionen diagnostiziert. Leberfiliae traten alle innerhalb der ersten vier postoperativen Jahre auf. Im ersten Jahr zeigten sich bereits 88,9% (n = 16) der diagnostizierten Peritonealkarzinosen, 71,4% (n = 5) der Hirnetastasen und 66,7% (n = 18) der Lebermetastasen. Im zweiten Jahr waren es weitere 11,1% (n = 2) der Metastasen ins Peritoneum, 28,6% (n = 2) der Hirnfiliae und 22,2% (n = 6) der Lebermetastasen. In der Leber wurden im dritten Jahr bei weiteren 2 Patienten (7,4%) und im vierten Jahr bei noch einem Patienten (3,7%) Raumforderungen durch ein Rezidiv entdeckt.

Im mittleren Balkendiagramm ist das Auftreten von Knochen- und Nebennierenmetastasen dargestellt. Die Metastasierung erfolgte in diese beiden Organe entweder früh oder sehr spät nach Operation. Im ersten Jahr postoperativ traten bereits ein Drittel (n = 4) der Fälle von Knochenmetastasen auf, im zweiten Jahr ein Viertel (n = 3), ein weiteres Viertel wurde erst mehr als fünf Jahre postoperativ diagnostiziert. Bei den Nebennierenmetastasen wurde jeweils im ersten und nach dem fünften Post-OP-Jahr ein Patient (25%) auffällig, und im zweiten Jahr zwei Patienten (50%).

Im Diagramm rechts (ebenso in Abbildung 4.17) sind die zeitlichen Verläufe von Lungen-, Weichteil- und Pleurametastasen zu sehen. Hierbei zeigten Lungenmetastasen ein Auftrittsanhäufung im zweiten Jahr (50%, n = 7), Pleurametastasen im ersten Jahr (50%, n = 3) und Weichteilmetastasen eine nahezu konstante Verteilung (erstes, drittes und viertes Jahr jeweils ein Fall (20%), zweites Jahr 2 Fälle (40%)). Bei Streuung in die Lunge wurden 28,6% (n = 4) im ersten Jahr, 14,3% (n = 2) im dritten und bei einem Patienten (7,1%) Filiae entdeckt. Pleurametastasen traten bei einem Patienten im zweiten und bei zwei im dritten postoperativen Jahr auf.

Keine Unterschiede zeigten sich im zeitlichen Verlauf des Auftretens eines Rezidivs in Abhängigkeit von Tumorgröße (pT) (p = 0,456), Nodalstadium (pN) (p = 0,426), Grading (p = 0,933), UICC- (p = 0,626) und Siewert-Klassifikation (p = 0,182) sowie Geschlecht (p = 0,509).

4.5 Evaluation von Prognosefaktoren für das Auftreten eines Rezidivs

Dieses Kapitel untersucht inwiefern Geschlecht, Alter, UICC-Klassifikation, das Operationsverfahren oder die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie prognostischen Einfluss auf Rezidivvorkommen und -muster haben.

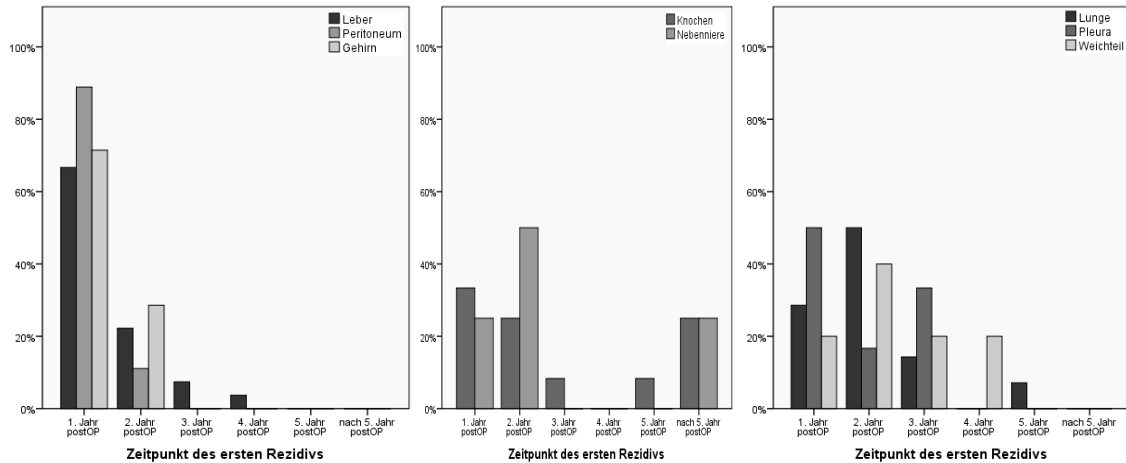


Abbildung 4.17: Zeitliches Auftreten einzelner Fernmetastasenarten

Von einer Untersuchung bezüglich des M-Status kann abgesehen werden, da Patienten mit einer Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation per definitionem bei Auftreten einer neuen Metastase nicht unter einem Rezidiv, sondern unter Fortschreiten der Krankheit leiden. Dies begründet auch den positiven M-Status als Ausschlusskriterium für unsere Studienpopulation.

4.5.1 Geschlecht

Von allen Rezidivpatienten der Studienpopulation sind 175 (87,9%) männlich und 24 (12,1%) weiblich. 24,6% ($n = 174$) aller männlichen R0-resezierten Patienten entwickelten in der Folge ein Rezidiv, bei 9 (1,3%) Patienten bestand am Schluss der Studie der Verdacht auf ein Rezidiv. Bei den weiblichen erfolgreich kurativ operierten Patientinnen trat der Tumor bei 22,9% ($n = 24$) erneut auf und bei 4 (3,8%) Patientinnen bestand der Verdacht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit eines Rezidivs in Abhängigkeit des Geschlechts ($p = 0,15$).

Es zeigten sich des Weiteren keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich des Auftretens der verschiedenen Metastasenlokalisationen. Bei sämtlichen unterschiedlichen Lokalisationen, bis auf die nicht genau definierten abdominalen Lymphknotenmetastasen, zeigte sich ein p-Wert größer als 0,5. p-Werte wurden für Lokalrezidive, die verschiedenen Fernmetastasenlokalisationen (Hirn, Leber, Lunge, Pleura, Knochen, Peritoneum, Weichteile, Nebenniere, Gallenblase) und die einzelnen Lymphknotenrezidivlokalisationen (siehe einzelne Lokalisationen in Abbildung 4.12 auf Seite 25) berechnet. Abdominale, nicht genau definierten Lymphknotenmetastasen traten bei 2,8% ($n = 2$) der Männer im Gegensatz zu 27,3% ($n = 3$) der Frauen ($p = 0,015$) auf.

4.5.2 Alter

Das durchschnittliche Alter bei Operation betrug in der Studienpopulation 62 Jahre (Range: 19-89 Jahre; siehe auch Kapitel 4.1.1 auf Seite 17). Es gab keine Unterschiede in der Altersverteilung bei Patienten mit Rezidiv, ohne oder mit Verdacht auf Rezidiv ($p = 0,382$). 8,2% ($n = 49$) der rezidivfreien Patienten waren zum Operationszeitpunkt älter als 75 Jahre. Bei Patienten mit Rezidiv lag dieser Anteil bei 6,6% und bei Patienten mit Verdacht auf Rezidiv bei 15,4%. Die Unterschiede waren statistisch nicht als signifikant einzustufen ($p = 0,455$).

Weder beim Auftreten von Lokalrezidiven, noch bei Lymphknotenfiliae oder Fernmetastasierung gab es Unterschiede in der Altersverteilung (jeweils $p > 0,05$).

4.5.3 UICC-Klassifikation

Bei einem rezidivfreien Patienten war aufgrund eines Morbus Crohn der TNM-Status nicht bestimmbar. Dies führte zu veränderten Gesamtsummen bei entsprechenden Untersuchungen. In den Tabellen ist der unbestimmte Status nicht einzeln verzeichnet, wurde jedoch in die Berechnungen relativer Werte und Gesamtsummen miteinbezogen. Der Patient mit M. Crohn erlitt im Verlauf des Follow-ups kein Rezidiv. Zu einem der Patienten unserer Studienpopulation war keine Auskunft zu genauerer Rezidivierung möglich. Lediglich war bekannt, dass keine Fernmetastasierung vorlag. Dieser Patient litt bei Operation unter einem Tumor des Stadiums pT4b.

T-Stadium

In den folgenden Berechnungen wurden die p-Werte stets für die exakten Tumorstadien (Tis/1/2/3/4) angegeben. Fand sich ein signifikanter p-Wert, so folgte die Beschreibung des Zusammenhangs der besseren Veranschaulichung lediglich nach groben T-Stadien (Tis/1/2 vs. T3/4).

Bei der Unabhängigkeitsanalyse des Rezidivauftritts in Abhängigkeit vom Tumorstadium (pT) zeigten sich bei Rezidivpatienten und Patienten mit Verdacht auf Rezidiv signifikant häufiger höhere Tumorstadien als bei Patienten ohne Rezidiv ($p < 0,001$). So wiesen nur 30,3% ($n = 181$) der rezidivfreien Patienten im Gegensatz zu 58,8% ($n = 117$) der Rezidivpatienten und 64,3% ($n = 9$) der Patienten mit Verdacht auf Rezidiv ein höheres T-Stadium (pT3/4) auf (siehe Abbildung 4.18 auf der nächsten Seite). Die Werte für die einzelnen T-Stadien sind Tabelle 4.19 auf Seite 34 zu entnehmen. Bei drei Patienten fehlten die genauen Angaben zum Rezidivverhalten nach Operation (siehe oben).

Dieser Trend zeigte sich auch für die einzelnen Rezidivlokalisationen (Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen) (p immer $< 0,001$). Von den Patienten mit

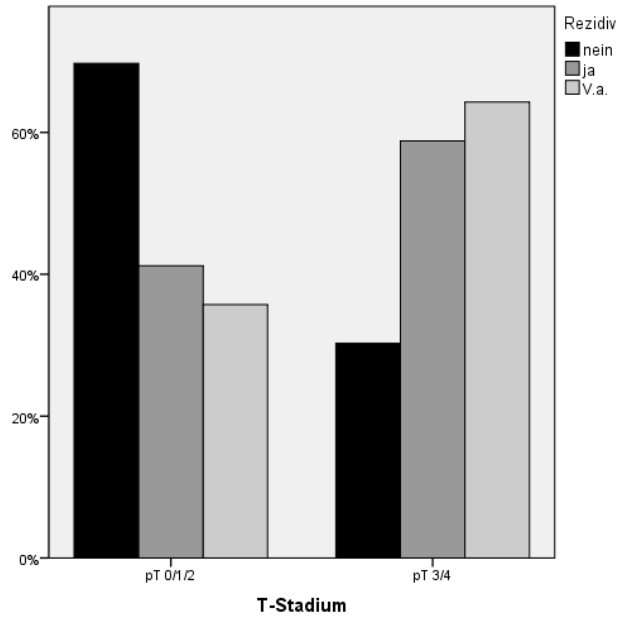


Abbildung 4.18: Rezidivstatus in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Lokalrezidiv zeigten 58,3% ($n = 35$) ein Stadium pT3/4. Mit Verdacht auf Lokalrezidiv wiesen 80,0% ($n = 4$) ein höheres T-Stadium auf. Bei Patienten ohne Lokalrezidiv hatten lediglich 35,9% ($n = 268$) einen fortgeschrittenen Tumor. Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv hatten zu 59,5% ($n = 50$) einen fortgeschrittenen Tumor zum Zeitpunkt der Operation. Patienten ohne Lymphknotenrezidiv hingegen wiesen zu 64,5% ($n = 466$) ein frühes Tumorstadium auf. 74 der 117 Patienten mit Fernmetastasen (63,2%) litten unter einem Tumor der Stadien pT3 oder pT4, wohin dies bei Patienten ohne Fernmetastasierung nur bei 33,6% ($n = 234$) der Fall war. Die erwähnten Trends sind für die einzelnen T-Stadien der Tabelle 4.19 auf der nächsten Seite zu entnehmen.

Bei detaillierter Betrachtung der T-Stadien in Abhängigkeit des Fernmetastasierungs-musters, fiel zunächst zwischen den Gruppen der Patienten mit Fernmetastasen in lediglich einem Organ im Gegensatz zu den Patienten mit Fernmetastasen in multiplen Lokalisationen kein Unterschied bezüglich des Tumorstadium zum Operationszeitpunkt auf ($p = 0,381$). 46 der 117 Patienten mit Fernmetastasen litten an einer multiplen Fernmetastasierung. Es zeigten sich bei 62,0% ($n = 44$) vs. 65,3% ($n = 30$) fortgeschrittene Tumorstadien (pT3/4) bei Patienten mit nur einem befallenen Organ vs. Patienten mit mehreren befallenen Organen.

Für die unterschiedlichen Organe zeigte sich bei Lunge, Leber, Pleura und Knochen kein Unterschied in der T-Stadienverteilung zwischen Patienten mit und ohne Befall der jeweiligen Organe. Genauso wenig zeigte sich dies bei Weichteilen, Nebenniere, Gallenblase

		T-Stadium											
		Tis		T1		T2		T3		T4		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Rezidiv bei Follow-Up	<i>nein</i>	18	3,0	284	47,4	115	19,2	177	29,5	4	0,7	599	100
	<i>ja</i>	0	0,0	37	18,6	45	22,6	113	56,8	4	2,0	199	100
	<i>V.a.</i>	1	7,1	3	21,4	1	7,1	9	64,3	0	0,0	14	100
Lokalrezidiv	<i>nein</i>	19	2,5	313	41,9	146	19,5	261	34,9	7	0,9	747	100
	<i>ja</i>	0	0,0	10	16,7	15	25,0	34	56,7	1	1,7	60	100
	<i>V.a.</i>	0	0,0	1	20,0	0	0,0	4	80	0	0,0	5	100
Lymphknotenmetastase	<i>nein</i>	19	2,6	305	42,2	142	19,6	251	34,7	5	0,7	723	100
	<i>ja</i>	0	0,0	16	19,0	18	21,4	47	56,0	3	3,6	84	100
	<i>V.a.</i>	0	0,0	3	60,0	1	20,0	1	20,0	0	0,0	5	100
Fernmetastase	<i>nein</i>	19	2,7	305	43,7	139	19,9	227	32,5	6	0,9	698	100
	<i>ja</i>	0	0,0	20	17,1	23	19,7	72	61,5	2	1,7	117	100

Abbildung 4.19: Verteilung der einzelnen Tumorstadien in Abhängigkeit von Rezidivvorkommen und einzelner Rezidivlokalisationen

oder Hoden (alle $p > 0,05$).

Bei Patienten mit Peritonealkarzinose waren signifikant häufiger höhere Tumorstadien vorzufinden als bei Patienten ohne Metastasierung ins Peritoneum (80,8%, $n = 21$ vs. 36,2%, $n = 282$; $p = 0,016$). Auch bei Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung der einzelnen T-Stadien ($p = 0,007$). Bei Patienten mit Metastasierung ins Gehirn zeigte sich bei lediglich bei 54,5% ($n = 6$) ein niedriges Tumorstadium (T0/1/2). Im Gegensatz dazu wiesen Patienten ohne Hirnfiliae im Verlauf zu 62,4% ($n = 498$) ein niedriges T-Stadium auf. Die Werte für die einzelnen Tumorstadien sind für die fünf am häufigsten befallenen Organe der Tabelle 4.20 auf der nächsten Seite zu entnehmen.

N-Stadium

Signifikant unterschiedlich ist die Verteilung der einzelnen Nodalstadien zwischen der Gruppe der rezidivfreien Patienten der Studienpopulation und der Gruppe der Patienten die im Laufe der Follow-up-Untersuchungen ein Rezidiv bekamen ($p < 0,001$). So zeigte sich bei Patienten mit Rezidiv bei der Operation zu 65,3% ($n = 130$) bereits eine Streuung in Lymphknoten, wohingegen 71,8% ($n = 430$) der Patienten die im Verlauf der Nachsorge kein Rezidiv aufwiesen bei Operation nodal negativ waren (siehe Abbildung 4.21 auf der nächsten Seite).

Auch zeigte sich bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven im Vorfeld signifikant häufiger ein positiver Nodalstatus. 68,6% ($n = 41$) der Patienten mit späterem Lokalrezidiv waren nodal positiv. Hingegen hatten nur 35,2% ($n = 263$) der Patienten ohne Lokalre-

		T-Stadium											
		Tis		T1		T2		T3		T4		Total	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
mehrere Fernmetastasen	<i>nein</i>	0	0,0	12	16,9	15	21,4	44	62,0	0	0,0	71	100
	<i>ja</i>	0	0,0	8	17,4	8	17,4	28	60,9	2	4,3	46	100
Lebermetastase	<i>nein</i>	18	2,4	315	41,6	150	19,8	268	35,4	6	0,8	758	100
	<i>ja</i>	0	0,0	9	19,1	9	19,1	27	57,4	2	4,3	47	100
	<i>V.a.</i>	1	14,3	0	0,0	2	28,6	4	57,1	0	0,0	7	100
Lungenmetastase	<i>nein</i>	19	2,4	319	40,9	150	19,3	283	36,3	7	0,9	779	100
	<i>ja</i>	0	0,0	5	17,2	10	34,5	14	48,3	0	0,0	29	100
	<i>V.a.</i>	0	0,0	0	0,0	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	100
Peritonealmetastase	<i>nein</i>	19	2,4	321	41,2	157	20,1	276	35,4	6	0,8	780	100
	<i>ja</i>	0	0,0	3	11,5	2	7,7	20	76,9	1	3,8	26	100
	<i>V.a.</i>	0	0,0	0	0,0	2	33,3	3	50,0	1	16,7	6	100
Knochenmetastase	<i>nein</i>	19	2,4	319	40,4	156	19,8	286	36,2	8	1,0	789	100
	<i>ja</i>	0	0,0	5	21,7	5	21,7	13	56,5	0	0,0	23	100
Pleurametastase	<i>nein</i>	19	2,4	323	40,4	161	20,1	289	31,1	7	0,9	800	100
	<i>ja</i>	0	0,0	1	9,1	0	0,0	9	81,8	1	9,1	11	100
Weichteilmetastase	<i>nein</i>	19	2,4	323	40,3	161	20,1	290	36,2	8	1,0	802	100
	<i>ja</i>	0	0,0	1	12,5	0	0,0	7	87,5	0	0,0	8	100
Hodenmetastase	<i>nein</i>	19	2,3	324	40,0	161	19,9	298	36,7	8	1,0	811	100
	<i>ja</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0,0	1	100

Abbildung 4.20: Fernmetastasierung in Abhängigkeit der einzelnen Tumorstadien

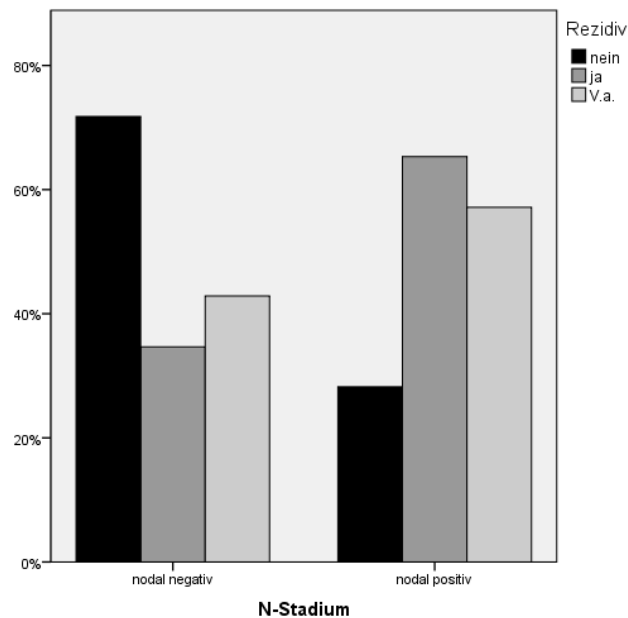


Abbildung 4.21: Rezidivaufreten in Abhängigkeit des Nodalstatus

zidiv einen positiven Nodalstatus bei Operation ($p = 0,005$ für einzelne Nodalstadien). Des Weiteren sind Unterschiede im N-Stadium bei Auftreten und Nicht-Auftreten von

Lymphknoten- und Fernmetastasen zu verzeichnen. Bei Metastasierung in die Lymphknoten zeigten 66,7% (n = 56) bereits bei Operation Filiae des Tumors in verschiedenen Lymphknotenstationen und nur 34,4% (249) bei den Patienten, bei denen im Verlauf des Follow-ups kein Lymphknotenrezidiv auftrat ($p < 0,001$). Eine nahezu gleiche Verteilung zeigte sich beim Auftreten von Fernmetastasen (67,5%, n = 79 vs. 32,7%, n = 228 nodal positiv ohne beziehungsweise mit Fernmetastasierung, $p < 0,001$).

Bei genauerer Untersuchung der einzelnen Fernmetastasenlokalisationen zeigte sich bei Metastasierung ins Gehirn, die Pleura, Weichteile, Nebenniere, Hoden und Gallenblase kein signifikanter Unterschied zugunsten eines Nodalstatus (p immer größer 0,05). Wobei bei Metastasen in Weichteile das Signifikanzniveau nur leicht überschritten wurde ($p = 0,064$). Bei Leber-, Lungen-, Knochen- und Peritonealmetastasen, trat deutlich häufiger ein positiver Nodalstatus auf, als bei Patienten ohne Metastasierung. Bei Metastasen in diese Organe hatten zwischen 60,9% und 74,5% einen N-Status von 1 oder größer. Hingegen zeigten nur zwischen 35,2% und 37,1% der Patienten ohne spätere Rezidivierung in Leber, Lunge, Knochen oder Peritoneum einen positiven Nodalstatus.

Abgebildet sind in der Tabelle 4.22 auf der nächsten Seite lediglich die Rezidivlokalisationen mit signifikantem Unterschied. Dies waren gleichzeitig die vier häufigsten Fernmetastasenlokalisationen bei unserem Patientengut. Kein signifikanter Unterschied war bezüglich des Lymphknotenstatus zwischen der Gruppe von Patienten mit mehreren Fernmetastasen gleichzeitig und der Gruppe mit nur einer Fernmetastasenlokalisation festzustellen ($p = 0,84$). Bei Patienten mit Metastasierungen, bei denen die genaue Lokalisation der Tochtergeschwülste nicht bekannt war, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der einzelnen Nodalstadien ($p = 0,044$). In Tabelle 4.22 auf der nächsten Seite sind die genauen Werte aller Nodalstadien in Abhängigkeit des Rezidivmusters dargestellt.

Patienten ohne Metastasierung während der Follow-up-Periode zeigten durchschnittlich 1,26 Tumorpositive Lymphknoten der bei Operation entfernten Lymphknoten. Bei Patienten mit Rezidiv waren es durchschnittlich 3,75 positive Lymphknoten ($p < 0,001$). Bei der Anzahl der bei Eingriff entfernten Lymphknoten zeigten sich zwischen den Gruppen kein Unterschied ($p = 0,42$). Bei Lymphknotenmetastasen traten durchschnittlich 3,67 positive Lymphknoten, bei Patienten mit einem Lokalrezidiv 3,72 und bei distalen Metastasen 3,70 auf.

In diesem Rahmen lässt sich die sogenannte Lymph Node Ratio heranziehen. Die „Lymph Node Ratio“ (LNR) bezeichnet das Verhältnis der Anzahl an befallenen Lymphknoten zu der Anzahl der bei Operation entfernten Lymphknoten.

Bei der Studienpopulation wurden bei 805 Patienten mindestens ein Lymphknoten bei

		N-Stadium									
		N0		N1		N2		N3		Total	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Rezidiv bei Follow-up	<i>nein</i>	430	71,8	84	14,0	53	8,8	31	5,2	599	100
	<i>ja</i>	69	34,7	40	20,1	46	23,1	44	22,1	199	100
	<i>V.a.</i>	6	42,9	2	14,3	0	0,0	6	42,9	14	100
nicht genauer definiert	<i>nein</i>	501	62,9	123	15,4	94	11,8	78	9,8	797	100
	<i>ja</i>	5	33,3	3	20,0	4	26,7	3	20,0	15	100
	<i>V.a.</i>	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0,0	1	100
Lokalrezidiv	<i>nein</i>	484	64,8	108	14,5	85	11,4	69	9,2	747	100
	<i>ja</i>	19	31,7	17	28,3	13	21,7	11	18,3	60	100
	<i>V.a.</i>	2	40,0	1	20,0	1	20,0	1	20,0	5	100
Lymphknotenmetastase	<i>nein</i>	474	65,6	108	14,9	78	10,8	62	8,6	723	100
	<i>ja</i>	28	33,3	18	21,4	20	23,8	18	21,4	84	100
	<i>V.a.</i>	3	60,0	0	0,0	1	20,0	1	20,0	5	100
Fernmetastase	<i>nein</i>	470	67,3	100	14,3	71	10,2	56	8,0	698	100
	<i>ja</i>	38	32,5	26	22,2	28	23,9	25	21,4	117	100
mehrere Fernmetastasen	<i>nein</i>	24	33,8	14	19,7	16	22,5	17	23,9	71	100
	<i>ja</i>	14	30,4	12	26,1	12	26,1	8	17,4	46	100
Lebermetastase	<i>nein</i>	491	64,8	113	14,9	87	11,5	66	8,7	758	100
	<i>ja</i>	12	25,5	12	25,5	11	23,4	12	25,5	47	100
	<i>V.a.</i>	2	28,6	1	14,3	1	14,3	3	42,9	7	100
Lungenmetastase	<i>nein</i>	496	63,7	119	15,3	90	11,6	73	9,4	779	100
	<i>ja</i>	8	27,6	7	24,1	9	31,0	5	17,2	29	100
	<i>V.a.</i>	1	25,0	0	0,0	0	0,0	3	75,0	4	100
Peritonealmetastase	<i>nein</i>	494	63,3	122	15,6	90	11,5	73	9,4	780	100
	<i>ja</i>	8	30,8	3	11,5	8	30,8	7	26,9	26	100
	<i>V.a.</i>	3	50,0	1	16,7	1	16,7	1	6	6	100
Knochenmetastase	<i>nein</i>	496	62,9	121	15,3	94	11,9	77	9,8	789	100
	<i>ja</i>	9	39,1	5	21,7	5	21,7	4	17,4	23	100

Abbildung 4.22: Rezidivmuster in Abhängigkeit der einzelnen N-Stadien

Operation entfernt. Insgesamt war bei 501 (62,6%) der 805 Patienten kein Lymphknoten positiv. Die Anzahl der positiven Lymphknoten reicht in der Studienpopulation von einem bis zu 36. Über die Hälfte (55,3%, $n = 168$) der Patienten mit positiven Lymphknoten ($n = 304$) hatten jedoch zwischen ein und drei Lymphknoten positiv.

Bei Berechnung der LNR für die 304 Patienten mit positiven Lymphknoten zeigte sich eine Spannweite der Werte von 0,019 bis 0,9. Der Median der LNR liegt bei 0,118. Bei 129 Patienten (42,4%) lag die LNR bei mindestens 0,2. Zu den Werten der LNR in der Studienpopulation siehe den Boxplot in Abbildung 4.23 auf der nächsten Seite.

Der nicht-parametrische Test nach Kruskal-Wallis zeigte eine hoch signifikant unterschiedliche Verteilung der LNRs zwischen der Patientengruppe mit Rezidiv, der ohne Rezidiv und der Gruppe mit Verdacht auf Rezidiv ($p < 0,001$).

Beim alleinigen Vergleich von rezidivfreien mit Rezidivpatienten ergab dieser Test auch einen signifikanten Unterschied in der LNR-Verteilung ($p = 0,006$). Die unterschiedliche Verteilung wird in Abbildung 4.24 auf der nächsten Seite verdeutlicht. Die Abbildung veranschaulicht eine im Median höhere LNR bei Patienten mit Rezidiv. Patienten mit Rezidiv hatten im Median eine LNR von 0,14 wohingegen der Median der Gruppe der Patienten ohne ein Rezidiv bei 0,09 lag.

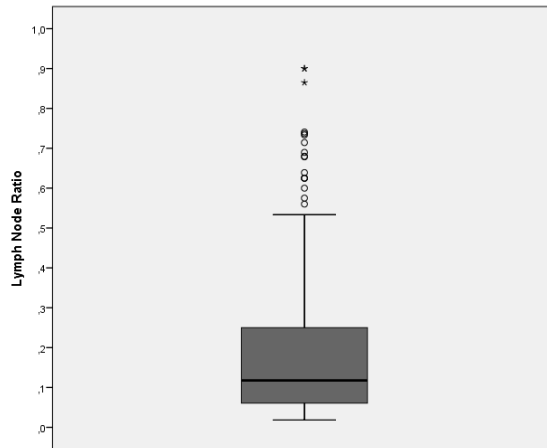


Abbildung 4.23: Verteilung der Lymph Node Ratio in der Studienpopulation

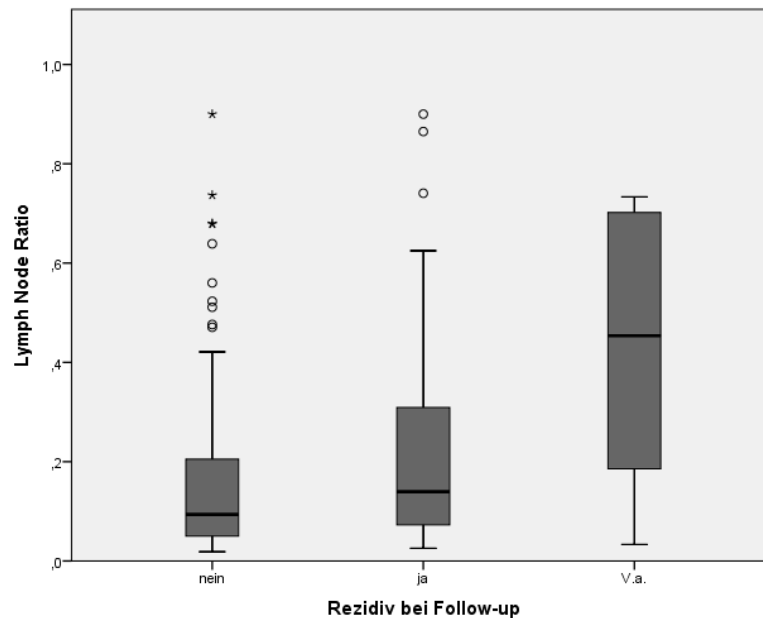


Abbildung 4.24: Verteilung der Lymph Node Ratio bei verschiedenen Rezidivgruppen

Grading

In der Rezidivgruppe waren signifikant mehr Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3/4) als in der Gruppe ohne Rezidivnachweis (68,8%, $n = 137$ versus 50,9%, $n = 305$; $p < 0,001$). Auch die Unterschiede beim Vorkommen der einzelnen Gradingstadien, wie in Tabelle 4.25 auf Seite 40 zu sehen waren als signifikant zu betrachten ($p < 0,001$).

Bei der Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade der Tumoren bei Operation, zeigte sich weder beim Lokalrezidiv, noch bei Lymphknotenmetastasen ein signifikanter Unterschied zur Patientengruppe ohne jeweiliges Rezidiv ($p = 0,83$ für Lokalrezidiv, p

= 0,26 für Lymphknotenrezidiv). Auch bei nicht genau bekannter Metastasierungslokalisation fanden sich keine Unterschiede ($p = 0,73$).

Jedoch zeigte sich bei Untersuchung der Patienten mit Fernmetastasen ein hoch signifikanter Unterschied gegenüber den Patienten ohne Fernmetastasen ($p < 0,01$). So hatten Patienten mit späterer Fernmetastasierung in der pathologischen Untersuchung zu 73,5% ($n = 86$) einen schlecht differenzierten Tumor, wohingegen Patienten ohne Fernmetastase nur zu 52,9% ($n = 369$) einen Tumor mit schlechteren Differenzierungsgrad vorzuweisen hatten.

Kein Unterschied in der Tumordifferenzierung war beim Vergleich von Patienten mit Fernmetastasierung in nur eine Lokalisation mit Patienten mit Fernmetastasierung in mehrere Lokalisationen zu verzeichnen. Betrachtete man die Tumorgradings der einzelnen Fernmetastasenlokalisationen im Vergleich mit Patienten ohne die jeweilige Fernmetastasierung, so zeigte sich lediglich bei Patienten mit Lebermetastasen und einer Peritonealkarzinose ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$, $p = 0,002$). Patienten mit Lebermetastasen hatten zu 85,1% ($n = 40$) einen schlecht differenzierten Tumor, die mit peritonealer Metastasierung zu 80,8% ($n = 21$). Patienten ohne solch eine nachgewiesene Metastasierung im Verlauf des Follow-ups zeigten nur zu 53,7% ($n = 407$, Leber) bzw. zu 54,6% ($n = 426$, Peritoneum) eine Tumorentdifferenzierung von einem Grading von G3/4. Bei allen weiteren distalen Metastasenlokalisationen war kein Unterschied im Gradingmuster zu erkennen.

Die Daten für die einzelnen Gradings sind in Tabelle 4.25 auf der nächsten Seite dargestellt. Für die nicht signifikanten Unterschiede wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

4.5.4 Operationsverfahren

Insgesamt wurde in unserer Studienpopulation bei 199 Patienten (24,4%) ein Rezidiv im Verlauf festgestellt. Es zeigten sich jedoch bei unterschiedlichen Operationsverfahren signifikant unterschiedliche Anteile an Patienten mit Rezidiv ($p < 0,001$). So trat bei Patienten mit Kardiaresektion oder transthorakaler Ösophagektomie in einem Drittel ($n = 1$) bzw. in 32,5% ($n = 102$) der Fälle ein Rezidiv auf. Bei transhiatal erweiterter Gastrektomie entsprach die Rate an Rezidivpatienten etwa derer, der gesamten Studienpopulation (26,2%, $n = 75$). Hingegen waren bei Patienten mit Operation nach Merendino oder transmediastinaler Ösophagektomie relativ weniger Patienten von einem Rezidiv betroffen. Bei Merendino-Operation wiesen 7,4% ($n = 7$) und bei transmediastinaler Ösophagektomie 13,9% ($n = 14$) ein Rezidiv in der Follow-up-Periode auf. Die Werte sind Tabelle 4.26 auf

		Grading											
		G1		G2		G3		G4		Gx		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Rezidiv bei Follow-up	<i>nein</i>	45	7,5	249	41,6	256	42,7	22	3,7	23	3,8	599	100
	<i>ja</i>	4	2,0	58	29,1	130	65,3	5	2,5	2	1,0	199	100
	<i>V.a.</i>	1	7,1	2	14,3	9	64,3	1	7,1	1	7,1	14	100
Fernmetastase	<i>nein</i>	48	6,9	281	40,3	314	45,0	26	3,7	25	3,6	698	100
	<i>ja</i>	2	1,7	29	24,8	83	70,9	2	1,7	1	0,9	117	100
Lebermetastase	<i>nein</i>	49	6,5	302	39,8	352	46,4	27	3,6	24	3,2	758	100
	<i>ja</i>	1	2,1	6	12,8	38	80,9	1	2,1	1	2,1	47	100
	<i>V.a.</i>	0	0,0	1	14,3	5	71,4	0	0,0	1	14,3	7	100
Peritonealmetastase	<i>nein</i>	50	6,4	304	39,0	371	47,6	25	3,2	26	3,3	780	100
	<i>ja</i>	0	0,0	5	19,2	20	76,9	1	3,8	0	0,0	26	100
	<i>V.a.</i>	0	0,0	0	0,0	4	66,7	2	33,3	0	0,0	6	100

Abbildung 4.25: Rezidivmuster in Abhängigkeit des Gradings

der nächsten Seite nochmals der Übersicht zu entnehmen.

	Rezidiv bei Follow-up		Total
	<i>nein</i>	<i>ja</i>	
Operationstyp TT	212 67,5 %	102 32,5 %	314 100 %
TM	87 86,1 %	14 13,9 %	101 100 %
THG	211 73,8 %	75 26,2 %	286 100 %
Meredino	87 92,6 %	7 7,4 %	94 100 %
Kardiaresektion	2 66,7 %	1 33,3 %	3 100 %
Total	599 75,1 %	199 24,9 %	798 100 %

Abbildung 4.26: Rezidivaufreten abhängig von Operationsart

Untersuchte man die verschiedenen Operationstypen nach Vorkommenshäufigkeit der einzelnen Metastasen, so zeigte sich bei Lokalmetastasierung kein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsverfahren ($p = 0,567$). Bei THG, TT und TM blieben 90,6% ($n = 269$), 91,1% ($n = 288$) bzw. 92,1% ($n = 93$) der Patienten lokalrezidivfrei, bei Merendino-OP 97,9% ($n = 94$) und alle Patienten ($n = 3$) mit Kardiaresektion.

Hingegen waren für das Lymphknotenrezidiv und die Fernmetastasierung signifikant unterschiedliche Vorkommen bei unterschiedlicher Operationsart zu beobachten. Bei Patienten die transthorakal ösophagektomiert wurden zeigte sich in 16,5% ($n = 52$) der Fälle ein Lymphknotenrezidiv. Bei THG wiesen noch 9,1% ($n = 27$) Filiae in Lymphknoten auf. Bei anderen Operationsarten konnten keine Lymphknotenmetastasen im Nachhinein

beobachtet werden (siehe Tabelle 4.27).

Die Tabelle 4.27 zeigt in der Spalte „Fernmetastase“ einen Vergleich zwischen den Patienten mit positiv nachgewiesener Fernmetastasierung mit allen Patienten der Studienpopulation in der Anzahl der Anwendung der unterschiedlichen Operationstechniken. Es zeigte sich, dass Fernmetastasen gehäuft bei TT und THG (17,1%, n = 54 und 18,1%, n = 54) auftraten (p = 0,001).

Operationstyp		Lymphknotenmetastase				Fernmetastase				Lebermetastase		Lungenmetastase		Peritonealmetastase		Knochenmetastase	
		ja		V.a.		ja		Total ^a									
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
TT		52	61,9	3	60,0	54	46,2	316	38,8	18	38,3	13	44,8	8	30,8	12	52,2
TM		5	6,0	0	0,0	5	4,3	101	12,4	1	2,1	1	3,4	0	0,0	2	8,7
THG		27	32,1	1	20,0	54	46,2	299	36,7	27	57,4	14	48,3	17	65,4	8	34,8
Merendino		0	0,0	1	20,0	4	3,4	96	11,8	1	2,1	1	3,4	1	3,8	1	4,3
Kardiaresektion		0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Total</i>		84	100	5	100	117	100	815	100	47	100	29	100	26	100	23	100

^a entspricht der Studienpopulation

Abbildung 4.27: Rezidivmuster abhängig vom Operationstyp

Zur Interpretation der gewonnenen Ergebnisse zum Rezidivmuster abhängig vom operativen Verfahren ist die Korrelation von Operationsverfahren und pathologischem TNM-Status wichtig. In unserer Studienpopulation erfolgte die Indikationsstellung zum jeweiligen Operationsverfahren über die Zeit anhand unterschiedlicher Kriterien, wie auch dem präoperativen T- und N- Stadium. Zudem können sich präoperativ bestimmtes Tumorstadium und pathologischer Befund aufgrund diagnostischer Unsicherheiten unterscheiden. Deshalb erscheint es wichtig bei welcher Art der Operation welches Tumorstadium tatsächlich (also intraoperativ) vorlag.

Betrachtete man die Verteilung der UICC-Stadien bei den einzelnen Operationsarten, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p < 0,001). Bei Anwendung einer transthorakalen Ösophagektomie lag in 37,5% der Fälle (n = 139) ein UICC Stadium I, bei 19,7% (n = 73) ein Stadium II, bei 38,8% (n = 144) ein Stadium III und bei 4,0% (n = 15) ein retrospektiv bereits fernmetastasiertes Stadium vor. Ähnlich verhielt sich die Verteilung bei einer transhiatale erweiterte Gastrektomie. Hier wiesen 37,6% (n = 153) ein Stadium I, 19,4% (n = 79) ein Stadium II, 36,4% (n = 148) ein Stadium III und 6,6% (n = 27) ein Stadium IV auf. Bei den Operationsarten nach Merendino und der transmediastinalen Ösophagektomie konnten häufiger frühere Tumorstadien beobachtet werden. 64,0% (n = 64) hatten bei den Merendino-operierten Patienten ein UICC I Stadium und 55,0% (n = 60) bei einer TM. Ein Stadium II wiesen 9,0% (n = 9; Merendino) bzw. 18,3% (n = 20; TM), ein Stadium III 23,0% (n = 23; Merendino) bzw. 23,9% (n = 26; TM) und ein Stadium IV 4,0% (n = 4; Merendino) bzw. 2,8% (n = 3; TM) vor. Diesen Sachverhalt veranschaulicht Grafik 4.28 auf der nächsten Seite.

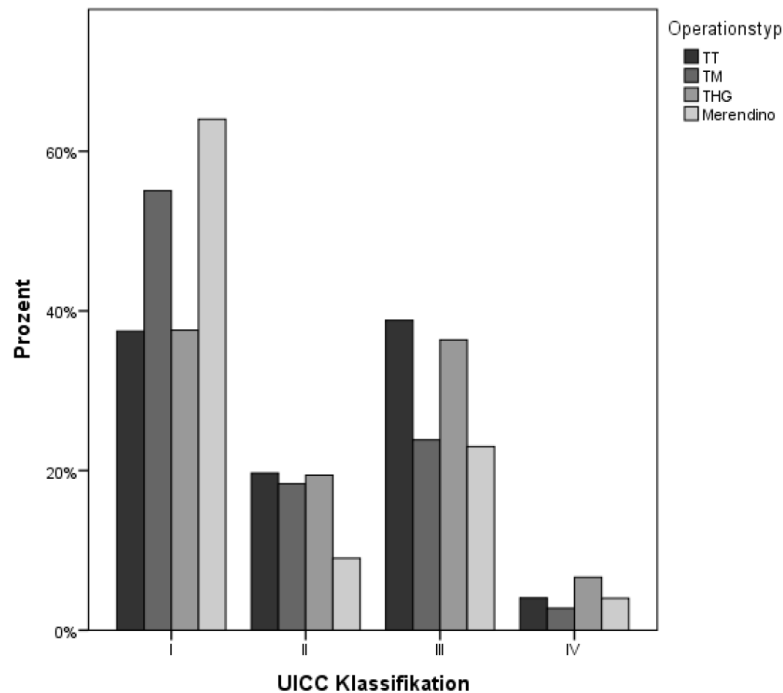


Abbildung 4.28: Verteilung der Stadien nach UICC-Klassifikation bei den einzelnen Operationsarten

4.5.5 Neoadjuvante Therapie

Wie bereits in Kapitel 1.5 auf Seite 9 beschrieben erhielten 414 (51,0%) der 815 Patienten der Studienpopulation ein neoadjuvantes Therapieregime. Diese verteilten sich deutlich ungleichmäßig auf Patienten mit und ohne Rezidiv im Verlauf des Follow-ups ($p < 0,01$). So wurde bei 70,4% ($n = 140$) der Patienten mit diagnostiziertem Rezidiv im Vorfeld der Operation eine Chemotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt und nur bei 44,2% ($n = 265$) der rezidivfreien Patienten. Insgesamt zeigten 33,8% der CTx/RCTx-Gruppe ein Rezidiv und lediglich 14,8% ($n = 59$) der Patienten ohne neoadjuvante Therapie. Von den 14 Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv erhielten 9 (64,3%) eine neoadjuvante Therapie. Bei Patienten, die primär operiert wurden, zeigte sich deutlich seltener ein Rezidiv als bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie (Abbildung 4.29 auf der nächsten Seite).

Die Indikationsstellung beim vorliegenden Patientengut zur neoadjuvanten Therapie wurde unter anderem aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes anhand unterschiedlicher Kriterien getroffen. Miteinbezogen wurden jeweils aktuellen Empfehlungen wie präoperative Tumorgöße und Nodalstadium aber auch Alter, Allgemeinzustand und Wunsch

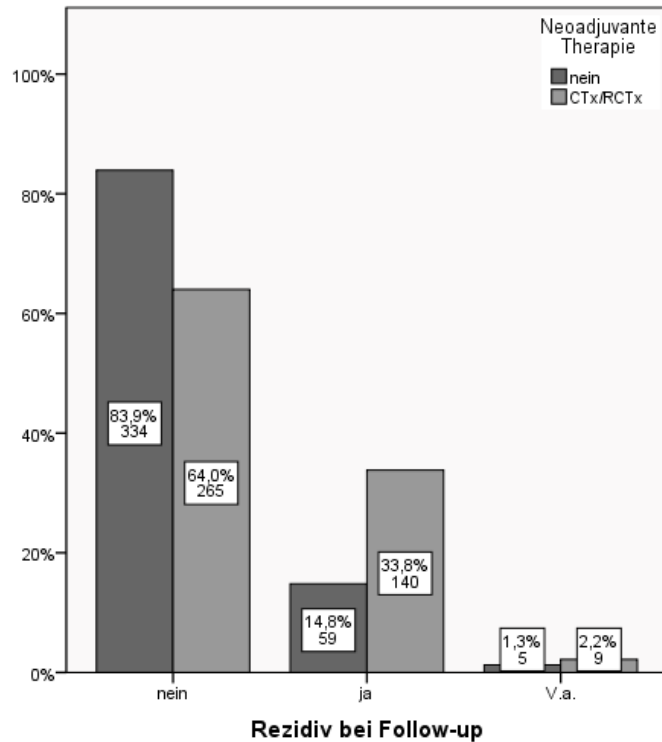


Abbildung 4.29: Auftreten eines Rezidiv in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie

des Patienten. In dieser Arbeit soll nicht die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie beurteilt werden, sondern ob diese ein prognostischer Faktor für ein späteres Rezidivaufreten ist. Diesbezüglich wurde zur Interpretation einer neoadjuvanten Therapie für ein späteres Rezidivaufreten Berechnungen zur Verteilung der Tumorstadien bei durchgeführter neoadjuvanter Therapie gemacht.

Zusammenfassend konnte bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie auch postoperativ häufiger ein höheres UICC-Stadium nachgewiesen werden, als bei Patienten mit primär chirurgischem Vorgehen ($p < 0,001$). Diesen Sachverhalt veranschaulicht Abbildung 4.30 auf der nächsten Seite.

Zwischen den neoadjuvant therapierten Rezidivpatienten und den neoadjuvant therapierten Patienten ohne Rezidiv, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der T-Stadien ($p = 0,001$). Bei rezidivfreien Patienten mit Chemo- oder Radiochemotherapie vor Operation wiesen 54,7% ($n = 145$) einen Tis/1/2-Tumor auf. Solche wenig fortgeschrittenen Tumorstadien lagen nur in 39,3% ($n = 55$) der Fälle bei neoadjuvant therapierten Rezidivpatienten vor (Abbildung 4.31 auf der nächsten Seite).

Unter allen Patienten mit einem kleinen Primärtumor trat nach neoadjuvanter Therapie signifikant häufiger ein Rezidiv auf, als nach primärer Resektion (27,2%, $n = 55$ vs. 8,9%, $n = 27$; $p < 0,001$).

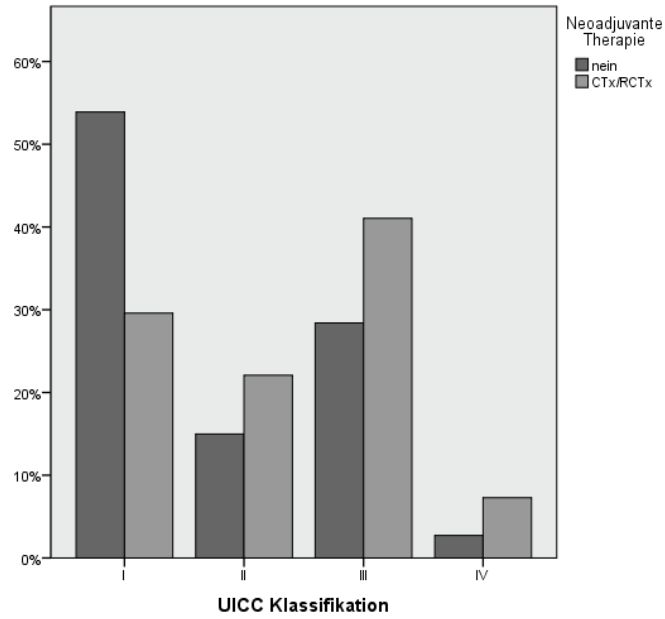


Abbildung 4.30: Verteilung der UICC-Stadien bezüglich neoadjuvanter Therapie in der Gesamtpopulation

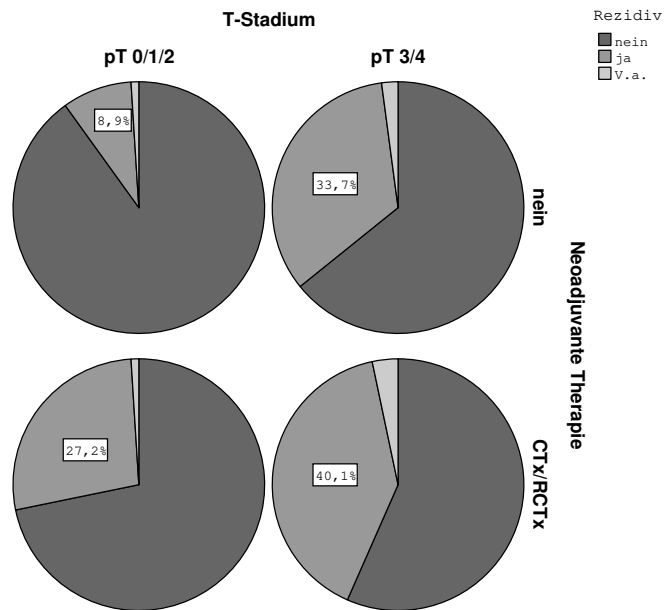


Abbildung 4.31: Rezidivaufreten T-Stadien bezüglich neoadjuvanter Therapie und T-Stadium

Auch bezüglich des tatsächlichen Nodalstatus zeigte sich innerhalb der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten in Abhängigkeit vom späteren Rezidivverhalten ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Beim Vergleich mit den primär operierten Patienten zeigte sich eine ähnliche Verteilung. 77,2% der Patienten ohne Rezidiv sind nodal negativ.

Hingegen lag der Anteil an nodal negativen Patienten in der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie, jedoch mit Rezidiv, signifikant niedriger (32,2%, n = 19; p < 0,01). Der Anteil an nodal negativen Patienten mit Rezidiv war bei neoadjuvanter Therapie und primärer Resektion vergleichbar (p = 0,745).

Vergleicht man die Gradings der Tumoren bei neoadjuvant therapierten Rezidivpatienten und neoadjuvant therapierten Patienten ohne Rezidiv, so zeigte sich keine unterschiedliche Verteilung (p = 0,374). Mit Rezidiv lag die Quote an schlechter differenzierten Tumoren bei 68,6% (n = 96), bei Rezidivfreien bei 62,6% (166). Bei primärer Resektion lag jedoch bei späterem Auftreten eines Rezidivs deutlich häufiger ein G3/4-Tumor vor, als bei Patienten ohne Rezidiv (69,5%, n = 41 vs. 41,6%, n = 139; p < 0,001).

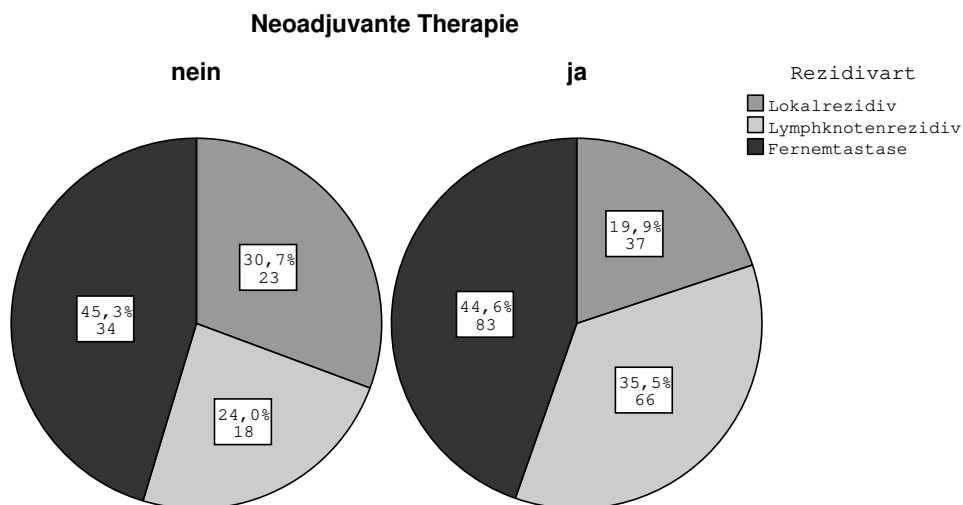


Abbildung 4.32: Rezidivarten bei neoadjuvanter Therapie und primärer Resektion

Insgesamt waren bei neoadjuvanter Therapie -genauso wie bei Patienten mit primärer Resektion- Fernmetastasen die häufigste Rezidivform (siehe Abbildung 4.32). Die Verteilung der Metastasenarten unterschied sich bezüglich Anwendung einer neoadjuvanten Therapie oder Verzicht darauf nicht (p = 0,085). Innerhalb der Fernmetastasen traten am häufigsten Filiae in der Leber auf. Bei der Verteilung der Lokalisationen der Fernmetastasen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der neoadjuvant Thera-

pierten und der, der primär Resezierten ($p = 0,541$). Betrachte hierzu Abbildung 4.33.

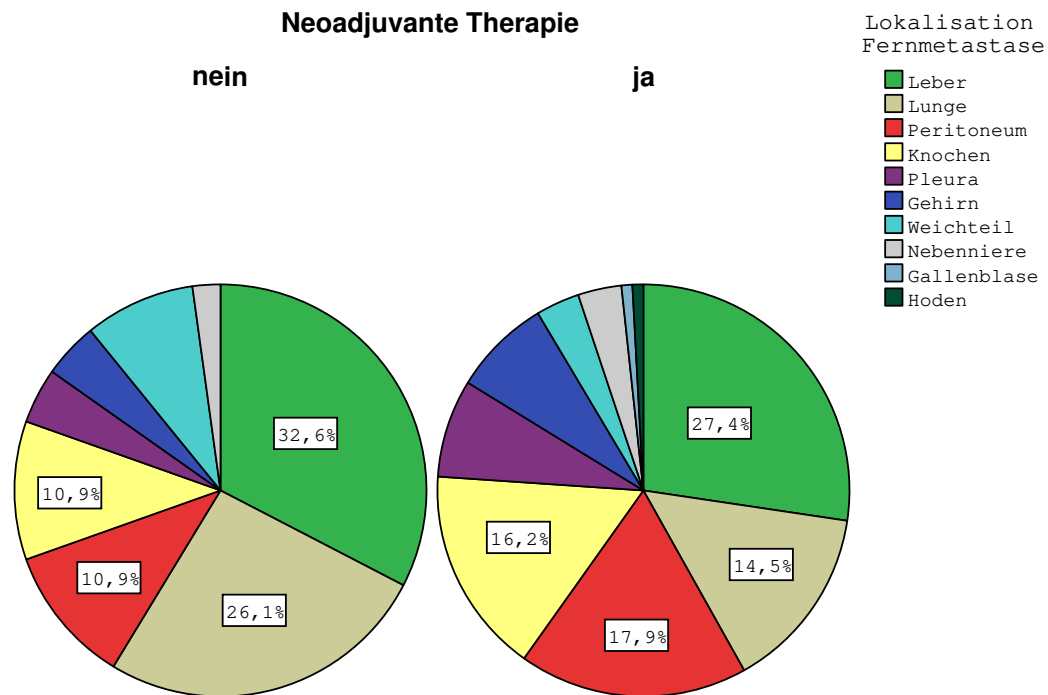


Abbildung 4.33: Lokalisation der Fernmetastasen in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie

Unter allen Patienten mit einem kleinen Primärtumor trat nach neoadjuvanter Therapie signifikant häufiger ein Rezidiv auf, als nach primärer Resektion (27,2%, $n = 55$ vs. 8,9%, $n = 27$; $p < 0,001$). Auch bei nodal negativen Patienten wurde bei den Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie deutlich häufiger ein Rezidiv beobachtet als bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie (22,2%, $n = 50$ vs. 6,8%, $n = 19$; $p < 0,001$). Gleich verhielt es sich auch bei Patienten mit gut differenzierten Tumoren (30,3%, $n = 44$ vs. 8,4%, $n = 18$; $p < 0,001$).

Der Unterschied zwischen den beiden Therapieformen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,067$).

5 Diskussion

5.1 Patientendemographie

Zur Einordnung dieser retrospektiven Studie in die aktuelle Studienlandschaft werden folgend zuerst epidemiologische Daten aufgeführt und mit weiteren Studien verglichen.

Laut der 8. Ausgabe aus dem Jahr 2012 des GEKID (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V) betrug das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland für alle malignen Neoplasien 69 Jahre. In unserer Studie lag das mediane Erkrankungsalter bei 62 Jahren und somit unter diesem Schnitt. Hieran kann gut deutlich gemacht werden, dass Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs Tumoren des jüngeren Patienten zu sein scheinen. In weiteren Zentren konnte dieser Alterstrend ebenfalls nachgewiesen werden. [9, 16, 15]

Bei vorliegendem Patientengut errechnete sich ein Geschlechterverhältnis von 6:1 (Männer:Frauen). Dies entspricht vielen weiteren Studien bezüglich des Vorherrschens des männlichen Geschlechts bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. [93, 33, 21, 94] Bei AEG-I-Tumoren zeichnete sich dieser Trend ausgeprägter ab, als bei Patienten mit AEG-II-Tumoren oder AEG-III-Tumoren. [95, 33, 21] Andere Studien zeigten ein nicht so stark ausgeprägtes Verhältnis von betroffenen Männern zu Frauen. Beispielsweise lag bei asiatischen Arbeiten ein Verhältnis von ca. 3:1 vor. Dies kann auf regionale oder ethnische Unterschiede hinweisen. [96, 97]

Die Verteilung der unterschiedlichen Typen nach Siewert unserer Studie zeigte ein gehäuftes Vorkommen von AEG-I-Tumoren, mit absteigender Häufigkeit über AEG-II-Tumoren hin zu AEG-III-Tumoren. Dies entspricht epidemiologischen Beobachtungen, welche zeigten, dass Ösophagustumoren (v.a. im Zusammenhang mit Barrett-Metaplasien) in der westlichen Welt im Rahmen einer Wohlstanderkrankung weitaus überwiegen. [98, 99, 95] In Ländern des Orients zeigten sich noch weitaus häufiger Tumoren des Magens (AEG-II-Tumoren und AEG-III-Tumoren). Dies wird in Zusammenhang mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten und konstitutionellen Faktoren in Verbindung gebracht (Nitrosamine, Blutgruppe). [53, 100]

Bezüglich der Verteilung der UICC-Stadien fand sich in unserer Population bereits

bei 4,8% (n = 49) der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein metastasierter Tumor (UICC IV). Bei den meisten Patienten unserer Studie lag zum Operationszeitpunkt ein T3-Stadium vor. Die Tumoren wurden demnach in späten lokalen Stadien festgestellt. Dies entspricht der späten klinischen Symptomatik, die diese Tumoren hervorrufen. Bezüglich des Nodalstatus fand sich eine gleichmäßige Verteilung des Stauts N0 bis N3. Bei 360 (45,9%) Patienten war in der histologischen Untersuchung ein gut differenzierter Tumor auffällig (G1/G2). Bei AEG-I-Tumoren und AEG-II-Tumoren nach Siewert zeigte sich am häufigsten ein UICC-Stadium IA. Bei AEG-III-Tumoren war, gemeinsam mit dem Stadium IA, das Stadium IIIC am häufigsten vertreten.

Laut den Daten des deutschen Krebsregisters liegt bei Ösophaguskarzinomen bei lediglich einem Drittel der Patienten ein noch frühes Tumorstadium (UICC I oder UICC II) vor. Hier wurden jedoch auch Plattenepithelkarzinome mitbetrachtet. Bei Magenkarzinomen generell lag bei Diagnosestellung bereits bei einem Viertel der Patienten ein metastasiertes Stadium vor. [101, 102]

Eine mögliche Begründung für die besseren Stadien in unserer Population kann sicherlich die Fokussierung auf Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs sein mit bekannten Vorläuferläsionen im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Auch die möglicherweise frühere Symptomatik aufgrund der Lage an einer anatomischen Engstelle im Vergleich zu Magenkarzinomen zu niedrigeren Tumorstadien führen. Außerdem kann auch bei einem Teil der Patienten von einer Vorselektion durch ambulante Diagnostik und lediglich Vorstellung der Patienten in der Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar von Patienten mit operablen Stadien ausgegangen werden.

Insgesamt zeigte sich in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar im Vergleich zu anderen Zentren für Ösophaguschirurgie im gesamten betrachteten Zeitraum eine sehr gute Quote an R0-Resektionen von 87,9%. Eine vergleichbare Studie des Charite Berlin mit 108 Patienten über einen Zeitraum von sechs Jahren zeigte eine R0-Resektionsrate von 72,1%. [9] Zum Beispiel hatte in einer Studie durch Jannasch et al., welche 2008 im Rahmen des 4. Mitteldeutschen Chirurgenkongress in Leipzig vorgestellt wurde, bei Auswertung von 80 teilnehmenden Kliniken in Deutschland bei Betrachtung von AEG-II-Tumoren eine R0-Resektionsrate von maximal 81,8% ergeben. [10] Bei einer weiteren Studie zu ausschließlich AEG-II-Tumoren an den beiden Zentren Heidelberg und Düsseldorf zeigte sich gesamthaft eine R0-Resektionsrate von 86% in den Jahren 2001 bis 2011. [11]

Bei AEG-I-Tumoren wurde in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar zumeist eine transthorakale oder eine transmediastinale Ösophagektomie durchgeführt. Auch in anderen Studien wurde für AEG-I-Tumoren prinzipiell vorgegangen

wie bei distalen Ösophagustumoren. Diese Herangehensweise ist relativ gut etabliert und beinhaltet eine Ösophagektomie mit Lymphadenektomie im unteren hinteren Mediastinum und entlang der zölikalen Achse. [18, 61] Bei AEG-II-Tumoren und AEG-III-Tumoren wurde vermehrt eine transhiatal erweiterte totale oder subtotale Gastrektomie mit distaler Ösophagektomie mit D2-Lymphadenektomie angewandt. [103, 104, 105, 106, 55] Die Kardiaresektion als minimal-resezierendes Verfahren mit geringer Radikalität kann ausschließlich in seltenen Fällen angewandt werden. So hat dieses Verfahren auch in unserer Studie nur bei 6 Patienten Anwendung gefunden.

Der starke Anstieg hinsichtlich der Häufigkeit der neoadjuvanten Therapie nach 2000 zeigt den aktuell aufgetretenen Trend nach vielen erfolgten Studien und den Beweis der guten Wirksamkeit, z.B. durch Boige et al. [107, 108, 109, 110]

5.2 Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse

Zur Beantwortung der Frage, ob die möglichst frühe und suffiziente Detektion eines Rezidivs eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs sinnvoll ist, interessiert ob das Rezidivauftreten Einfluss auf die Überlebenszeit bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs hat.

Die Mortalität bei den Patienten in dieser Studie betrug über einen Beobachtungszeitraum von 40 Monaten im Median 13,2%. Die Überlebenszeit bei verstorbenen Patienten betrug median 31 Monate, bei nachweislich noch lebenden Patienten bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups 47 Monate. Tercioti-Junior et al. untersuchten Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs, die zwischen 1989 und 2009 am Universitätskrankenhaus von Campinas, Spanien, R0-reseziert wurden. Er beschrieb eine Überlebensrate von 32 Monaten. [111]

In unserer Studie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten 82,0%. De Manzoni gab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 71% an und Ji Yeong An für AEG-II-Tumoren von 79,7%. [31, 13] Dies entspricht in etwa den Ergebnissen unserer Studie. Andere Studien, die auch Plattenepithelkarzinome des Ösophagus oder Magenkarzinome miteinbeziehen, zeigten deutlich schlechtere Raten. [10, 112, 113]

Im Vergleich dazu zeigte sich bei Vorliegen eines Rezidivs eine signifikant schlechtere Überlebensrate (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurve 4.8 auf Seite 22) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch 58%. Dieser Trend konnte auch in einer Studie von Takeda et al., die im Jahr 2021 im American Journal of Surgery veröffentlicht wurde, nachgewiesen werden. So zeigte sich hier bei Auftreten eines Rezidivs eine Überlebenszeit von median

13,2 bis 21,8 Monaten abhängig von der Rezidivlokalisierung. Es wurden hierbei lokoregionäre und peritoneale Rezidive sowie Fernmetastasen untersucht. [114]

Ein Rezidivaufreten bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs scheint also zumindest bei den meisten Rezidivlokalisationen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben.

5.3 Zeitliches und örtliches Auftreten von Rezidiven und Nachsorge

Es gibt nur wenige Studien, die sich primär mit dem Rezidivverhalten von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs beschäftigen. Zum direkten Vergleich lagen insbesondere die beiden Arbeiten von Haitao Xu et al. aus 2020 mit 306 Patienten und einem Nachbeobachtungszeitraum von 17,1 Monaten nach Operation [15], und die Arbeit von Yuichi Hosokawa aus 2014 mit 127 Patienten und einer medianen Follow-up-Zeit von 48,9 Monaten vor. [12]

In China untersuchten Xu et al. retrospektiv die Daten von 2009 bis 2016 für AEG-II-Tumoren anhand von Patienten, die erfolgreich R0-reseziert wurden. Es gab kein programmiertes Follow-up. Die Einteilung der Rezidivlokalisierung erfolgte in lokal (Lokalrezidiv, lokale Lymphknoten) und entfernt (pleural, peritoneal, distale Lymphknoten oder hämatogen).

In Ost-Japan erstellten Hosokawa et al. eine prospektive Datenanalyse zu Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs, die R0-reseziert wurden und weder adjuvant noch neoadjuvant eine Chemo- oder Radiochemotherapie erhielten. Es wurde ein kontrolliertes Follow-up-Programm durchgeführt. Rezidivlokalisationen wurden in hämatogen (Leber, Lunge, Knochen, Nebenniere), lymphogen, disseminiert (Pleura, Peritoneum) oder lokal eingeteilt und ein Hauptaugenmerk auf das zeitliche und örtliche Rezidivaufreten insbesondere in Abhängigkeit der Siewert-Klassifikation gelegt. Die Fallzahlen von AEG-I-Tumoren sind hierbei sehr niedrig. [12]

Zusätzlich beschrieben Suh et al. beschrieben einen Teil des Rezidivmusters mit dem Ziel die transhiatale Operationsweise für AEG-II-Tumoren und AEG-III-Tumoren als Routinemaßnahme zu evaluieren. [115]

Einschränkungen in der Vergleichbarkeit ergeben sich bei den genannten Studien bereits durch die geografischen und somit epidemiologischen Gegebenheiten und unterschiedliche therapeutische Vorgehensweisen. Vergleichbare Studien der westlichen Welt sind die Studie von Abate et al. aus Californien und von Oppedijk et al. aus den Niederlanden, die

allerdings Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs sowie Karzinomen des Ösophagus betrachteten.

Die Studie von Abate et al. mit 590 eingeschlossenen Patienten betrachtete zudem genauer das Follow-up anhand von 174 der 590 Patienten. Oppedijk et al. beschrieben das Rezidivmuster von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs im Vergleich zwischen rein operativer Therapie und präoperativer Radiochemotherapie mit anschließender Operation im Rahmen der bereits zuvor veröffentlichten CROSS I und II Studien mit 422 Patienten mit dem Fokus auf die lokale Kontrolle und Effekte durch die präoperative Radiochemotherapie. [92, 116]

Eine europäische prospektive Studie zum Thema Rezidivverhalten verfasste die Gruppe um Giovanni de Manzoni anhand von 92 Patienten, die zwischen 1988 und 2002 R0-reseziert wurden. Hier lag der Fokus auf dem zeitlichen Verlauf und den prognostischen Faktoren für ein späteres Rezidivauftreten. Es wurden lokoregionäre, peritoneale und hämatogene Rezidive unterschieden. [13]

Von den in dieser Dissertation beobachteten 897 Patienten zeigten 24,5% ($n = 199$) der Patienten während des Beobachtungszeitraums von 40 Monaten ein Rezidiv. Bei Suh et al. fand sich eine Rezidivrate von 20,3 %. Hosokawa et al. beschrieben sogar in einer längeren Nachbeobachtungsperiode eine Rezidivrate von 44,1 % und Alvarez et al. erfassten in einem Review zu Nachsorgestrategien bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs 2019 eine Rezidivrate von 40 %. [115, 12, 14] Im Hinblick auf diese hohe Anzahl an Rezidiven und die deutlich niedrigere Überlebenszeit bei Rezidivpatienten ist eine Studie zu Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs als eigene Tumorentität wichtig. [27] Unsere Studie vereint hohe Patientenzahlen mit langer Follow-up-Periode, zeigt jedoch Limitationen in der Interpretation durch eine niedrigere Rezidivrate im Vergleich zu anderen Studien.

Die ideale Nachsorge sollte Überlebenszeit und -qualität von Patienten verbessern und dabei Kosten- und Ressourcenschonend sein. Bereits mehrere retrospektive Studien wurden zu diesem Thema durchgeführt. Aufgrund unterschiedlicher Einschränkungen sind die vorliegenden Studien jedoch schwer interpretierbar. Vorliegende aktuelle Guidelines wie die der European Society of Medical Oncology (ESMO), der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), der British Society of Gastroenterology, aber auch kanadische Guidelines sowie die aktuellen deutschen S3-Leitlinien haben sich bisher nicht auf ein genaues Nachsorgeprotokoll für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs festgelegt. Es wird eine engmaschige Kontrolle für die ersten Jahre nach kurativer Operation sowie Untersuchungen in Abhängigkeit der Symptomatik empfohlen. Die tatsächlich durchgeführten Nachsorgeprogramme

variieren sehr zwischen einzelnen Institutionen und Ärzten. [81, 82, 83, 84, 85, 86]

Alle Guidelines berufen sich darauf, dass es keine Hinweise auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei programmierten Nachsorgeuntersuchungen gibt. [87, 88, 89] Auch im Vergleich unterschiedlicher Nachsorgestrategien wie Nachsorge durch einen Allgemeinmediziner, Nachsorge durch einen Onkologen mittels klinischen Kontrollen, Nachsorge durch einen Spezialisten mit Laboruntersuchung oder Nachsorge durch einen Spezialisten mittels Bildgebung oder Endoskopie zeigte sich bei Peixoto et al. kein Benefit im Gesamtüberleben für eine dieser Strategien. [117]

Jiang et al. hingegen fanden heraus, dass eine routinemäßige standardisierte Überwachung Rezidive nicht früher fand als eine symptomorientierte Nachsorge, jedoch die Gesamtüberlebenszeit und die Post-Recurrence-Überlebenszeit bei einem standardisiertem Follow-up deutlich länger waren. [91] Sisic et al. untersuchten 587 Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs und stellten fest, dass Patienten die nach standardisiertem Follow-up nachgesorgt wurden im Vergleich mit solchen, die ein individuelle Follow-up durch einen Arzt bekamen signifikant länger lebten [90]. Alvarez et al. fanden anhand einer Literaturrecherche heraus, dass die Detektion von asymptomatischen Rezidiven eine frühere und effektivere Behandlung dieser erlaubte und somit Einfluss auf das Überleben haben kann. [14] Dies wird auch durch Abate et al. bestätigt. Bei Behandlung eines Rezidivs zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Überlebenszeit (9 vs. 3 Monate). [92]

In dieser Dissertation wurden die aufgetretenen Rezidive des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs anhand folgender Lokalisationen unterschieden: Lokales Auftreten, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung. Ein Lokalrezidiv erlitten insgesamt 6.6% unserer Patienten der Studienpopulation, eine Lymphknotenmetastasierung 9.3%. Bei 12.9% wurde eine Fernmetastasierung nachgewiesen. Die Tendenz zur hämatogenen Metastasierung bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs sowie die niedrige Lokalrezidivrate wird auch in anderen Studien deutlich. [118, 15, 114, 91] In den bereits beschriebenen CROSS-Studien fanden sich bei den Patienten mit erfolgreicher R0-Resektion (70% der Population, n = 294) in 4% der Fälle lokoregionäre Rezidive. Für hämatogene und peritoneale Metastasierung zeigten sich deutlich höhere relative Zahlen als in unserer Studie, wobei hier auch Patienten mit R1- oder R2-Resektion in die Berechnungen mit eingeschlossen wurden. Eine weitere Einschränkung im Vergleich mit unseren Zahlen liegt darin, dass bei 25% der Fälle ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus vorlag. [116]

Zur Detektion eines Lokalrezidivs brachte eine Routine-Ösophagogastroduodenoskopie laut Jiang et al. keinen Benefit. Bei Bjerring et al. fand sich die Endosonografie als überle-

gen gegenüber einer Diagnostik mittels PET-CT. Bei der Computertomografie waren sogar häufig falsch-positive Ergebnisse zu verzeichnen. Bei Bjerring waren jedoch auch weitere Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes miteingeschlossen, sodass Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nur einen kleinen Teil ausmachten. [91, 119] Bei schließlicher Detektion eines Lokalrezidivs sind die therapeutischen Mittel begrenzt. Eine Salvage-Therapie mit Re-Resektion ist nur sehr selten möglich. [120]

Bedingt durch die eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten, die niedrigen Fallzahlen von Lokalrezidiven und zudem schlechten therapeutischen Optionen, kann also unserer Meinung nach keine Empfehlung zu einer weiteren Form der routinemässigen Untersuchung neben der gezielten Anamnese zur Detektion von Lokalrezidiven ausgesprochen werden.

Oftmals lag beim Vorliegen von Fernmetastasen bereits eine multiple Ausbreitung in unterschiedliche Organe vor. Als am häufigsten betroffenes Organ zeigte sich bei uns die Leber, gefolgt von Lunge, Peritoneum und Knochen. Weitere in unserer Studie detektierte Fernmetastasenlokalisationen waren: Gehirn, Pleura, Nebennieren, Hoden, Gallenblase und Weichteile. Zu Weichteilmetastasen wurden Rezidive in Haut, Unterhautfettgewebe, perirenalem Fettgewebe, Bauchwand und Muskel zusammengefasst. Die Leber als häufigster Metastasierungsart wird ebenfalls mehrfach beschrieben [12, 118].

Auch bei lymphogener Metastasierung zeigten sich häufig multiple befallene Lokalisationen. Am häufigsten betroffen waren abdominale Lymphknotenpakete. Darunter wiederum meist retroperitoneale und paraaortale Regionen. Insgesamt wurden Lymphknotenfiliae supra- und intrathorakal, abdominal sowie pelvin festgestellt.

In einer Studie von Abate et al. wurden 174 Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs nach einem festen Protokoll nachuntersucht. Zu den Untersuchungen gehörten Anamnese und körperliche Untersuchung mit Laboruntersuchungen und Computertomografie. Eine Untergruppe erhielt jährlich ein PET-CT. Dabei wurden die Diagnose des Rezidivs bei 17% der Patienten durch Symptome oder körperliche Untersuchung festgestellt, bei 60% durch die Computertomografie, bei 18% durch das PET-CT und bei 5% durch ein erhöhtes CEA. [92] Jiang et al. fanden ebenfalls die meisten Rezidive mittels Computertomografie. [92, 91] Eine sehr große Studie mit 1754 Patienten zwischen 1990 und 2012 untersuchte mögliche therapeutische Optionen und deren Benefit für den Patienten bei Rezidiven von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs und Adenokarzinomen des Ösophagus. Nur bei 167 Patienten der insgesamt 766 Rezidivpatienten lag ein isolierter Befund (entweder isoliert lokaler Befund oder eine solitäre Organmetastase) vor. Konnte eine chirurgische Therapie des Rezidivs durchgeführt werden, zeigte

sich aber ein deutlich verbessertes Überleben. Bei Patienten mit isolierten Befunden ohne Möglichkeit zur chirurgischen Therapie war eine Radiochemotherapie der alleinigen Radio- oder Chemotherapie deutlich überlegen. [121]

Eine routinemäßige Untersuchung mittels Computertomografie von Thorax und Abdomen könnte also die meisten Rezidive suffizient entdecken. Häufig sind jedoch die Mittel zur Behandlung durch das Vorliegen multipler Metastasen deutlich eingeschränkt. Hierbei stehen noch palliative Optionen zur Steigerung der Lebensqualität zur Verfügung.

Betrachtet man die unterschiedlichen Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nach ihrer Einteilung nach Siewert, so zeigten alle Typen nach Siewert im Verlauf eine gleiche Rate an Rezidiven wie auch in anderen Studien. [12, 115] Keine Unterschiede waren zwischen AEG-I-Tumoren, AEG-II-Tumoren und AEG-III-Tumoren bei Lymphknotenmetastasierung und Lokalmetasierung nachzuweisen. Jedoch fand sich bei AEG-III-Tumoren deutlich häufiger eine Fernmetastasierung als bei den anderen Tumorsubtypen. Die unterschiedliche Verteilung könnte einem späteren Diagnosezeitpunkt von AEG-III-Tumoren und somit fortgeschrittenen Tumorstadien geschuldet sein. Einerseits wird dieser Sachverhalt durch den Tatbestand unserer Studie gestützt, dass bei AEG-III-Tumoren deutlich häufiger höhere Tumorstadien (v.a. UICC Stadium IIIC) vorlagen als bei AEG-I-Tumoren und AEG-II-Tumoren. Jedoch fanden sich bei Hosokawa bei AEG-III-Tumoren ebenfalls weiter fortgeschrittene Tumorstadien, aber keine vermehrte hämatogene Rezidivierung.

Auch fand man eine unterschiedliche Verteilung des Musters der Fernmetastasierung. Bei AEG-II-Tumoren-den sogenannten echten Kardiozinomen- zeigte sich eine Verteilung der Häufigkeit der einzelnen Fernmetastasenlokalisationen in bereits beschriebener Reihenfolge. AEG-I-Tumoren hingegen metastasierten eher in Knochen und Gehirn. AEG-III-Tumoren zeigten eine verstärkte Tendenz zu einer Metastasierung ins Peritoneum. Sowohl bei Hosokawa als auch bei de Manzoni fand sich das gleiche Muster in der Rezidivierung für AEG-II-Tumoren und AEG-III-Tumoren. Lediglich bei AEG-I-Tumoren waren Unterschiede zu unserer Studie deutlich. De Manzoni beschreibt auch für AEG-I-Tumoren eine bevorzugte hämatogene Metastasierung, unterscheidet jedoch nicht die einzelnen befallenen Organe. Bei Hosokawa trat bei AEG-I-Tumoren am häufigsten ein Lymphknotenrezidiv auf. Jedoch sind die sehr niedrigen Fallzahlen für AEG-I-Tumoren als Limitation für eine entsprechende Interpretation zu sehen. [12, 13].

Das vermehrte Vorliegen von Peritonealmetastasierung bei AEG-III-Tumoren könnte mit der Ähnlichkeit zum Magenkarzinom zusammenhängen, bei dem am häufigsten peritoneale Rezidive auftreten. [12]

Untersucht man das Auftreten eines Rezidivs im postoperativen zeitlichen Verlauf, zeigte sich in unserer Studie, dass bei über der Hälfte der Patienten mit einem Rezidiv dieses bereits im ersten postoperativen Jahr diagnostiziert wurde. Bei 74,6% wurde innerhalb der ersten beiden Jahre ein Rezidiv gefunden. Nur bei etwa 5% trat ein Rezidiv noch nach über 5 Jahren nach operativer Versorgung auf. Dies veranschaulicht auch die berechnete „Overall Recurrence Rate“ nach 5-Jahren von 23,4%, bei einer Rezidivhäufigkeit von gesamthaft 24,5%. Diese Daten decken sich mit denen von Hosokawa et al. sowie Abate et al., die eine mediane Rezidivzeit von 12,6 Monaten bzw. 11 Monaten berechneten. [12, 92] De Manzoni et al. fand 80% der Rezidive innerhalb der ersten 24 Monate postoperativ und Oppedijk et al. die Mehrheit der Rezidive. [13, 116]

Bei den Patienten dieser Dissertation trat bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie zu 55,9% das erste Rezidiv im ersten postoperativen Jahr auf, hingegen bei primärer Operation nur zu 43,9%. Insgesamt zeigte sich ein signifikant früheres Rezidivaufreten bei neoadjuvanter Therapie. Auch die bereits erwähnte Studie von Abate et al. stellte fest, dass bei neoadjuvanter Therapie 90 % der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapie auftraten wohingegen bei primärer Ösophagektomie diese Rate erst nach 3 Jahren erreicht wurde. Für den direkten Studienvergleich einschränkend zu erwähnen gilt hierbei das Abate et al. auch Adenokarzinome des mittleren und oberen Ösophagus miteinschlossen. Oppedijk erfasst sämtliche aufgetretene Rezidive nach neoadjuvanter Therapie innerhalb von 30 Monaten. [92, 116]

In Zusammenschau der Studien scheint es, dass bei 2-jähriger engmaschiger Nachkontrolle etwa dreiviertel aller Rezidive entdeckt werden können. In den anschließenden Jahren kann auch unseres Erachtens das Intervall der Kontrolle vergrößert werden, es sollte jedoch nicht vollständig auf eine Kontrolle verzichtet werden. Bei Rezidivfreiheit über 5 Jahre, kann nahezu von einer „Heilung“ ausgegangen werden. Bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie kann der Nachbeobachtungszeitraum gegebenenfalls verkürzt werden.

Auch scheint das zeitliche Auftreten eines Rezidivs abhängig von der primären Lokalisation des Rezidivs zu sein. Vorallem bei Leber-, Peritoneal- und Hirnmetastasen zeigte sich ein Trend zu einer frühen Metastasierung. Bei Erstmetastasierung in eines dieser Organe zeigten sich nahezu alle Rezidive innerhalb von 2 Jahren postoperativ. Dies sollte bei der Nachsorge im Sinne speziell zu erfragender Symptomatik und Art der zu wählenden diagnostischen Maßnahme mitbedacht werden.

Für Peritonealmetastasen konnte auch bei Takeda et al. die kürzeste Krankheitsfreie

Zeit im Vergleich zu Lokalrezidiven und Fernmetastasen gezeigt werden. Hierbei wurden die Peritonealmetastasen im Schnitt nach 5 Monaten entdeckt. [114] Bei Lebermetastasen kann bei früher Diagnose und solitärem Vorliegen eventuell eine chirurgische Resektion zur Prognosebesserung trotz Rezidiv erreicht werden. Es gibt jedoch bisher keine Studien explizit dazu. Lediglich eine Einzelfallstudie aus 2015 beschreibt die erfolgreiche Therapie bei einem Patienten. Der Patient litt an einem ypT4aN1M0 Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs, welches mittels totaler Gastrektomie nach neoadjuvanter Therapie R0-reseziert wurde. Nach 6 Monaten zeigte sich eine solitäre Lebermetastase, die chirurgisch entfernt wurde. 45 Monate nach initialer Operation war der Patient weiterhin Rezidivfrei. [122]

Auch bei Gehirnmetastasen scheint es Hinweise auf suffiziente Therapieoptionen bei solitärem Vorkommen zu geben. Hierbei stehen insbesondere chirurgische Resektionen aber auch stereotaktische Therapien im Vordergrund. [123, 124]. Bei uns traten gesamthaft bei 1,3% der Patienten zerebrale Rezidive auf, hiervon 71,4% im ersten postoperativen Jahr. Welch et al. fanden bei 3,8% (n = 22) der Patienten im Median 11 Monate nach Diagnosestellung Hirnmetastasen. [124]

Nach diesen Ergebnissen sollten diagnostische Verfahren in kurzen zeitlichen Untersuchungsintervallen insbesondere eine Detektion von Hirn- und Lebermetastasierung innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre erkennen, um zu einer Prognoseverbesserung zu führen.

Hierfür bietet sich als günstiges und nicht-invasives Verfahren eine Abdomensonografie ggf. mit Kontrastmittel an. Ob eine zerebrale Bildgebung als Standarduntersuchung sinnvoll ist, ist fraglich. Die Fallzahlen für eine zerebrale Rezidivierung sind sehr niedrig und Kosten und Aufwand für zerebrale Bildgebungen relativ hoch. Hier bietet sich unserer Meinung nach eine strukturierte und gezielte Anamnese mit klinischer Untersuchung zur Entdeckung symptomatischer Hirnmetastasen an. Als Ausnahme stellt sich eventuell der AEG-I-Tumor dar, da hier bei uns am häufigsten eine zerebrale Metastasierung vorlag.

5.4 Prognosefaktoren für das Auftreten eines Rezidivs

Nun stellt sich in Anbetracht einer effizienten und ressourcenschonenden Nachsorge die Frage ob Prognosefaktoren für das spätere Auftreten eines Rezidivs evaluiert werden können. Bei Kenntnis dieser kann postoperativ festgelegt werden, welche Patienten von welcher Form der Nachsorge profitieren könnten.

In unserer Studie stellte sich sowohl das T-Stadium als auch der Nodalstatus als un-

abhängiger Prognosefaktor für ein späteres Rezidivaufreten heraus. Diesen Sachverhalt bestätigten Takeda et al. in einer Studie aus dem Jahr 2021. Für das T-Stadium wurde ab einer Größe von über 5 cm insbesondere für Peritonealrezidive eine signifikante Erhöhung des Risikos festgestellt. Positive Lymphknoten in der pathologischen Untersuchung erhöhten das Risiko für sämtliche Metastasenarten [114] Auch in unserer Studie fand sich bei Einzelbetrachtung der Fernmetastasenlokalisationen ein solches Phänomen.

De Manzoni et al., Xu et al., Mariette et. al., Wang et. al. sowie Wayman et al. konnten eine prognostische Aussagekraft lediglich für den Nodalstatus bestätigen. Bei uns zeigten Patienten ohne Metastasierung während der Follow-up-Periode durchschnittlich 1,26 Tumorpositive Lymphknoten der bei Operation entfernten Lymphknoten. Bei Patienten mit Rezidiv, waren es durchschnittlich 3,75 positive Lymphknoten. Die Arbeit von Manzoni beschrieb, dass keiner der Patienten, der intraoperativ mehr als 6 involvierte Lymphknoten hatte, Rezidivfrei blieb. Die Studie von Mariette et al. betrachtete Ösophaguskarzinome allgemein, somit machten AEG-I-Tumoren lediglich eine kleine Untergruppe der Untersuchung aus. Xu et al. zeigten dies für AEG-II-Tumoren und Wayman für AEG-I-Tumoren und AEG-II-Tumoren. [125, 13, 15, 118, 112]

Das Grading zeigte sich unserer Untersuchung lediglich für die Fernmetastasierung als unabhängiger Risikofaktor. In unserer Studie sind weder Geschlecht noch Alter bei Diagnosestellung unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs, ebenso wenig die Klassifikation nach Siewert, trotz bereits oben beschriebener Unterschiede im Rezidivmuster.

Als Konsequenz für die Nachsorge kann hieraus gezogen werden, dass die Kosten-Nutzen-Effizienz durch Selektion der Patienten mit pathologisch höheren T- und N-Stadien für eine engmaschigere Nachsorge gegebenenfalls mit routinemäßiger Bildgebung mittels Computertomografie gesteigert werden kann. Jedoch erlauben die vorliegenden Daten nur Aussagen zu Tendenzen. Genauere Grenzen gilt es weiter zu untersuchen.

Die Operationstechnik zeigte sich nicht eindeutig als Prognosefaktor für ein Rezidivaufreten. Obwohl in unserer Studie bei der Resektion nach Merendino und der transmediastinalen Ösophagektomie deutlich seltener Rezidive auftraten als bei anderen Verfahren, ist dies am ehesten der unterschiedlichen Verteilung der Tumorstadien geschuldet. Hier lag bei Operationsverfahren mit seltenerem postoperativen Rezidivaufreten häufiger ein niedrigeres Tumorstadium vor zudem sind die absoluten Zahlen sehr niedrig.

Alle Operationsverfahren konnten gleiche Raten an Lokalrezidivfreiheit erlangen. Es kann davon ausgegangen werden, dass alle Techniken eine ausreichende lokale Tumorkontrolle

erreichen können und ausreichende Resektionsränder gewährleistet werden können. Bei allen Operationsarten konnten in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar Raten von über 90%-Lokalrezidivfreiheit erreicht werden. Dies ist eine teilweise entsprechende oder bessere Rate als an anderen Zentren mit hoher Fallzahl [126, 127]. Die Leitlinie empfiehlt die Durchführung der Therapie von Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs an Zentren mit hohen Fallzahlen. [8]

In unserer Studie zeigten deutlich mehr der Patienten, die im Vorfeld zur Operation eine neoadjuvante Therapie erhielten, im Verlauf ein Rezidiv (33,8%) als Patienten, die primär operiert wurden (14,8%). Die Lokalrezidivrate ist in unserer Studie gleich, ob mit oder ohne neoadjuvante Therapie. Oppedijk hingegen konnte in der prospektiven randomisierten Studie für Lokalrezidive und Peritonealkarzinosen eine deutliche Reduktion des Rezidivauftritts durch die neoadjuvante Therapie nachweisen. Auch bei hämatogener Metastasierung zeigte sich eine solche Tendenz, die jedoch nicht signifikant war. [116]

Diese Differenzen können durch folgende Limitationen unserer Studie bedingt sein: Langer Beobachtungszeitraum mit unterschiedlicher Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie, unterschiedliche Modalitäten der neoadjuvanten Therapie sowie prä- und postoperativ differente TNM-Stadien durch sehr differente Prädiagnostik im Rahmen des langen Beobachtungszeitraumes.

Um diese Fehler zu minimieren und eine Beurteilung der neoadjuvanten Therapie als prognostischen Faktor eines Rezidivauftritts möglich zu machen, erfolgte ein Vergleich des Rezidivauftritts mit und ohne neoadjuvante Therapie in Abhängigkeit der postoperativen TNM-Stadien. Bei Patienten mit einem kleinen Primärtumor, negativem Nodalstatus oder niedrigem Grading zum Zeitpunkt der Operation fanden sich nach präoperativer Therapie deutlich häufiger Rezidive als ohne neoadjuvante Therapie. Es zeigt sich also, dass eine neoadjuvante Therapie kein unabhängiger Prognosefaktor für das spätere Rezidivauftreten ist.

Der beschriebene Effekt, kann Hinweis darauf sein, dass durch das neoadjuvante Regime zwar ein pathologisches Downstaging erreicht werden kann, dies jedoch nicht prognostisch bedeutend für den späteren Krankheitsverlauf ist. Zudem wahrscheinlich scheint in Anbetracht der vorliegenden Datenlage anderer Studien, dass positive Effekte der neoadjuvanten Therapien erst bei höheren Tumorstadien Wirkung zeigen. Die sogenannte MAGIC-Studie von Cunningham, die unter anderem in Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie eingegangen ist, sowie auch die POET-Studie oder die französische FFCD-Studie zeigten eine deutlich bessere Gesamtüberlebensrate bei perioperativer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation in höheren Tumorstadien. [107, 128, 129] Ein Papier von Kim et al., welches Explizit nur Tumoren mit gleichem prätherapeutischen Staging

einschloss, belegte ebenfalls einen Vorteil der zusätzlichen Chemotherapie gegenüber der alleinigen Operation. Es zeigten sich hier Rezidivraten von 42,0 % gegenüber 51,2 %. [109]

6 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde das Rezidivmuster bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs untersucht. Hierbei sollte vor allem das örtliche und zeitliche Auftreten von Rezidiven nach R0-Resektion untersucht werden. Weiterer Augenmerk lag auf prognostischen Faktoren für das Rezidivaufreten. Die gewonnenen Daten wurden im Hinblick auf Nachsorge- und weitere Therapieregimes interpretiert.

Es wurden insgesamt 1020 Patienten, die zwischen Juni 1983 und Februar 2011 aufgrund eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden, beobachtet. Die Datengewinnung wurde durch systematische Recherche aus der klinikeigenen Dokumentation, Daten des Tumortherapiezentrum und telefonischen Interviews gewonnen. Lediglich bei 84 Patienten waren die Daten unvollständig. Bei 80% der 1020 Patienten war eine R0-Resektion möglich. Die Datenanalyse erfolgte bei 816 R0-resezierten Patienten.

Insgesamt lag das mediane Erkrankungsalter in unserer Studie bei 62 Jahren, das Geschlechterverhältnis bei 6:1 (m:w). Bei 46,5% lag ein AEG-I-Tumor vor, bei 32,5% ein AEG-II-Tumor und bei 17,3% ein AEG-III-Tumor. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag am häufigsten ein UICC-Stadium IA vor ($n = 307$). Die lokale Tumorausdehnung war am häufigsten ein T3-Stadium (42,6%), nodal war am häufigsten ein N0-Status zu verzeichnen (62,4%). Nur bei 4,8% waren primär Fernmetastasen auffällig. Für AEG-I-Tumoren wurde in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar zumeist eine transthorakale oder eine transmediastinale Ösophagektomie durchgeführt. Bei AEG-II-Tumoren und AEG-III-Tumoren nach Siewert wurde vermehrt eine transhiatal erweiterte totale oder subtotale Gastrektomie mit distaler Ösophagektomie mit D2-Lymphadenektomie angewandt. Nach dem Jahr 2000 wurde ein drastischer Anstieg der Häufigkeit einer neoadjuvanten Therapie in Form von Chemotherapie oder Radiochemotherapie verzeichnet.

Die Mortalität bei den Patienten in dieser Studie betrug über einen Beobachtungszeitraum von 40 Monaten im Median 13,2%. Die Überlebenszeit bei verstorbenen Patienten betrug median 23 Monate, bei nachweislich noch lebenden Patienten bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups 47 Monate. In unserer Studie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate

82,0%. Ein Patient verstarb innerhalb eines Monats postoperativ. Bei Auftreten eines Rezidivs war das Überleben signifikant verringert.

Zum Vergleich lagen nur wenige Studien vor und die Vergleichbarkeit war durch verschiedene Faktoren wie epidemiologische Gegebenheiten, unterschiedliche Vorgehensweisen bei Therapie und Nachsorge, unterschiedliche Klassifikation der Rezidive, Lücken in der Dokumentation und niedrige Fallzahlen aufgrund der Tumorentität eingeschränkt.

Die Rezidivrate lag mit 24,5% (n=199) im Vergleich zu anderen Daten relativ niedrig. Ein Lokalrezidiv erlitten insgesamt 6,6% unserer Patienten der Studienpopulation, eine Lymphknotenmetastasierung 9,25%. Bei 12,9% wird eine Fernmetastasierung nachgewiesen. Die am häufigsten befallenen Lymphknotenstationen lagen abdominal, meist retroperitoneal und paraaortal. Bei Fernmetastasen ließen sich am häufigsten Leber-, Lungen, Peritoneal- und Knochenfiliae nachweisen. Bei AEG-III-Tumoren nach Siewert wurde häufiger eine Fernmetastasierung beobachtet als bei AEG-I-Tumoren und AEG-II-Tumoren. Am häufigsten kam es hierbei zu einer Peritonealkarzinose. Bei AEG-I-Tumoren waren Knochen- und Hirnfiliae häufiger.

Nach 5 Jahren lag die „Overall Recurrence Rate“ bei 23,4% bei einer Rezidivhäufigkeit von gesamthaft 24,5%. Dreiviertel aller Rezidive wurden bereits in den ersten 2 Jahren nach Operation beobachtet. Rezidive in Hirn und Peritoneum traten alle innerhalb der ersten beiden Jahren postoperativ auf, Lebermetastasen zu 89,0%. Für solitäre Leber- und Hirnmetastasen gibt es in Studien teils Hinweise auf effiziente Therapien. Bei neoadjuvanter Therapie im Vorfeld traten die Rezidive früher im zeitlichen Verlauf auf.

T- und N-Stadium stellten sich in unserer sowie weiteren Studien als unabhängige Prognosefaktoren für ein späteres Rezidiv heraus. [125, 13, 15, 118]

Die Daten zur Effektivität verschiedener Nachsorgestrategien sind sich uneinig. Das Gesamtüberleben durch programmierte Nachsorgeuntersuchung scheint nicht verbessert zu werden. [87, 88, 89] Jedoch ergeben sich immer mehr Hinweise, dass eine frühe Detektion und insbesondere eine weitere Therapie von Rezidiven zu einer besseren Prognose führen. Demgegenüber stehen die oftmals limitierten Therapieoptionen bei disseminierter Rezidivierung. [123, 124, 121, 92, 90, 14]

In Zusammenschau der erhobenen Daten empfehlen wir für die ersten 2 Jahre postoperativ eine engmaschige programmierte Nachsorge mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und gezielter Suche nach Lebermetastasen mittels Bildgebung. Bei Patienten mit höheren T- und N-Stadien kann eine routinemäßige Computertomografie des Thorax und Abdomens erwogen werden; bei Patienten mit AEG-I-Tumoren zusätzlich eine routine-

mäßige zerebrale Bildgebung. Stets sollte eine symptomorientierte weitere Diagnostik bei Verdacht auf Rezidierung erfolgen. Routinemäßige endoskopische Kontrollen erachten wir nicht für sinnvoll. Das Follow-up sollte mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Zur Bestätigung dieser Empfehlungen sowie zu Aussagen über das zeitliche Intervall und die Art der Untersuchungen bedarf es weiterer, bevorzugt prospektiver, randomisierter Studien.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Klassifikation nach Siewert	6
4.1	Verteilung der Typen nach Siewert-Klassifikation	17
4.2	Verteilung der T-Stadien	18
4.3	Verteilung der N-Stadien	18
4.4	Verteilung der UICC-Stadien in Abhängigkeit der Siewert-Klassifikation	19
4.5	Resektionsstatus	19
4.6	Verteilung der operativen Vorgehensweisen bei der Studienpopulation	20
4.7	Verteilung der Anzahl der entfernten Lymphknoten in der Studienpopulation	21
4.8	10-Jahres-Überlebenskurve für Patienten mit und ohne Rezidiv der Studienpopulation	22
4.9	Rezidivhäufigkeit	23
4.10	Häufigkeit der verschiedenen Rezidivlokalisationen	23
4.11	Häufigkeit der verschiedenen Fernmetastasen	24
4.12	Häufigkeitsverteilung der Lymphknotenmetastasierung	25
4.13	Rezidivstatus in Abhängigkeit der Klassifikation nach Siewert	26
4.14	Vorkommen unterschiedlicher Fernmetastasenlokalisationen bei den verschiedenen AEG-Typen nach Siewert	27
4.15	Rezidivrate in Abhängigkeit vom postoperativen Zeitintervall	28
4.16	Zeitliches Auftreten des ersten Rezidivs bei neoadjuvanter Therapie (hellgrau) und bei primärer Operation (dunkelgrau)	29
4.17	Zeitliches Auftreten einzelner Fernmetastasenarten	30
4.18	Rezidivstatus in Abhängigkeit des Tumorstadiums	33
4.19	Verteilung der einzelnen Tumorstadien in Abhängigkeit von Rezidivvorkommen und einzelner Rezidivlokalisationen	34
4.20	Fernmetastasierung in Abhängigkeit der einzelnen Tumorstadien	35
4.21	Rezidivaufreten in Abhängigkeit des Nodalstatus	35
4.22	Rezidivmuster in Abhängigkeit der einzelnen N-Stadien	37
4.23	Verteilung der Lymph Node Ratio in der Studienpopulation	38
4.24	Verteilung der Lymph Node Ratio bei verschiedenen Rezidivgruppen	38
4.25	Rezidivmuster in Abhängigkeit des Gradings	40
4.26	Rezidivaufreten abhängig von Operationsart	40

4.27	Rezidivmuster abhängig vom Operationstyp	41
4.28	Verteilung der Stadien nach UICC-Klassifikation bei den einzelnen Operationsarten	42
4.29	Auftreten eines Rezidiv in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie . . .	43
4.30	Verteilung der UICC-Stadien bezüglich neoadjuvanter Therapie in der Gesamtpopulation	44
4.31	Rezidivauftreten T-Stadien bezüglich neoadjuvanter Therapie und T-Stadium	44
4.32	Rezidivarten bei neoadjuvanter Therapie und primärer Resektion	45
4.33	Lokalisation der Fernmetastasen in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie	46

Literaturverzeichnis

- [1] “International Agency for Research on Cancer, Factsheet Oesophagus, Source:Globocan 2020.” <https://gco.iarc.fr/>. Eingesehen am 16.09.2022.
- [2] C. Mariette, G. Piessen, N. Briez, C. Gronnier, and J. P. Triboulet, “Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach?,” *Lancet Oncol*, vol. 12, pp. 296–305, 2011.
- [3] S. S. Devesa, W. J. Blot, and J. F. J. Fraumeni, “Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States.,” *Cancer*, vol. 83, pp. 2049–2053, 1998.
- [4] J. Parfitt, Z. Miladinovic, and D. Driman, “Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in canada – an epidemiological study from 1964-2002.,” *Can J Gastroenterol*, vol. 20, pp. 271–276, 2006.
- [5] K. D. Crew and A. I. Neugut, “Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies.,” *Semin Oncol*, vol. 31, pp. 450–464, 2004.
- [6] S. Hasegawa and T. Yoshikawa, “Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies.,” *Gastric Cancer*, vol. 13, pp. 63–73, 2010.
- [7] A. Dubecz, N. Solymosi, R. J. Stadlhuber, M. Schweigert, H. Stein, and J. H. Peters, “Does the incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia continue to rise in the twenty-first century? - a SEER database analysis.,” *J Gastrointest Surg*, vol. 19, pp. 124–129, 2014.
- [8] “Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL.” <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. Eingesehen am 04.02.2022.
- [9] S. Schmidt, N. Schlechtweg, W. Veltzke-Schlieker, P. Thuss-Patience, J. Pratschke, P. Neuhaus, and G. Schumacher, “Clinical and pathological prognostic factors for cancers of the esophagogastric junction.,” *Zentralbl Chir*, vol. 134, pp. 455–461, 2009.

- [10] O. Jannasch, F. Meyer, L. Meyer, U. Schmidt, I. Gastinger, and H. Lippert, "Karzinom des gastroösophagealen Übergangs chirurgische Therapieergebnisse, perioperative Faktoren und Outcome in einer prospektiven multizentrischen Observationsstudie zur Qualitätskontrolle," 2008.
- [11] D. Vallböhmer, S. Blank, L. Sisic, N. Stoecklein, S. Kraus, A. Krieg, M. Büchler, W. Knoefel, and K. Ott, "Multimodale Therapiestrategien beim Kardiakarzinom: Eine Analyse zweier Zentren.," *Z Gastroenterol*, vol. 50, 2012.
- [12] Y. Hosokawa, T. Kinoshita, M. Konishi, S. Takahashi, N. Gotohda, Y. Kato, M. Honda, A. Kaito, H. Daiko, and T. Kinoshita, "Recurrence patterns of esophagogastric junction adenocarcinoma according to Siewert's classification after radical resection.," *Anticancer Res*, vol. 34, pp. 4391–4398, 2014.
- [13] G. De Manzoni, C. Pedrazzani, F. Pasini, E. Durante, M. Gabbani, A. Gradinetti, A. Guglielmi, C. Griso, and C. Cordiano, "Pattern of recurrence after surgery in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction.," *Eur J Surg Oncol*, vol. 29, pp. 506–510, 2003.
- [14] L. S. Alvarez, E. T. Santos, J. L. R. Miravalles, M. M. Gijon, S. A. Pais, S. S. Navarro, and A. R. Ramos, "Evidence in follow-up and prognosis of esophagogastric junction cancer.," *Cir Esp (Engl Ed)*, vol. 97, pp. 465–469, 2019.
- [15] H. Xu, L. Zhang, J. Miao, S. Liu, H. Liu, T. Jia, and Q. Zhang, "Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a retrospective study.," *World J Surg Oncol*, vol. 18, pp. 144–151, 2020.
- [16] A. J. Cameron, C. T. Lomboy, M. Pera, and H. A. Carpenter, "Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus," *Gastroenterology*, vol. 109, pp. 1541–1546, 1995.
- [17] G. Heidl, P. Langhans, W. Mellin, and E. Grundmann, "Adenocarcinomas of esophagus and cardia in comparison with gastric carcinoma.," *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 120, pp. 95–99, 1993.
- [18] H. J. Stein, M. Feith, and J. R. Siewert, "Cancer of the esophagogastric junction.," *Surg Oncol*, vol. 9, pp. 35–41, 2000.
- [19] B. P. L. Wijnhoven, P. D. Siersema, W. C. J. Hop, H. Van Dekken, and H. W. Tilanus, "Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity," *Br J Surg*, vol. 86, pp. 529–535, 1999.

- [20] J. R. Siewert and H. J. Stein, "Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extend of resection," *Dis Esophagus*, vol. 9, pp. 173–182, 1996.
- [21] R. J. Siewert, A. H. Hölscher, K. Becker, and W. Gössner, "Kardiacarcinom: Der Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation.," *Chirurg*, vol. 58, pp. 25–32, 1987.
- [22] W. J. Blot, S. S. Devesa, R. W. kneller, and J. F. J. Fraumeni, "Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia.," *JAMA*, vol. 265, pp. 1287–1289, 1991.
- [23] M. E. Craanen, W. Dekker, P. Blok, J. Ferwerda, and T. G. N. J., "Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location.," *Am J Gastroenterol*, vol. 87, pp. 572–579, 1992.
- [24] M. Pera, A. J. Cameron, V. F. Trastek, H. A. Carpenter, and A. R. Zinsmeister, "Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus ans esophagogastric junction.," *Gastroenterology*, vol. 104, pp. 510–513, 1993.
- [25] J. Powell and C. C. McConkey, "The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia.," *Eur J Cancer Prev*, vol. 1, pp. 265–269, 1992.
- [26] E. I. Sihvo, J. T. Salminen, O. J. Ramo, and J. A. Salo, "The epidemiology of oesophageal adneocarcinoma: has the cancer of gastric cardia an influence on the rising incidence of oesophageal adenocarcinoma?," *Scand J Gastoenterol*, vol. 35, pp. 1082–1086, 2000.
- [27] R. Whittington, "Controversies in the management of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction.," *Semin Radiat Oncol*, vol. 4, pp. 170–178, 1994.
- [28] J. Kirsch, F. Schmitz, and E. Schulte in *Duale Reihe -Anatomie*, ch. I Verdauungssystem, 1 Rumpfdarm -Ösophagus und Gastrointestinaltrakt, pp. 660–724, Georg Thieme Verlag, 1 ed., 2007.
- [29] in *TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Siebente Auflage*, ch. Tumoren des Verdauungstraktes, pp. 61–73, Wiley-VCH, 7 ed., 2010.
- [30] C. Schuhmacher, A. Novotny, M. Feith, and H. Friess, "The new TNM classification of tumors of the esophagogastric junction. Surgical consequences.," *Chirurg*, vol. 83, no. 1, pp. 23–30, 2012.

- [31] J. Y. An, Y. H. Baik, M. G. Choi, J. H. Noh, T. S. Sohn, J. M. Bae, and S. Kim, "The prognosis of gastric cardia cancer after R0 resection.," *Am J Surg*, vol. 199, pp. 725–729, 2010.
- [32] B. Husemann, "Cardia carcinoma considered as a distinct clinical entity.," *Br J Surg*, vol. 76, pp. 136–139, 1989.
- [33] J. R. Siewert and H. J. Stein, "Classification of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction.," *Br J Surg*, vol. 85, pp. 1457–1459, 1998.
- [34] H. J. Stein, B. H. A. von Rahden, H. Höfler, and J. R. Siewert, "Karzinom des ösophagogastralen Übergangs und Barrett-Ösophagus: Ein nahezu klares onkologisches Model?," *Chirurg*, vol. 74, pp. 703–708, 2003.
- [35] M. Fein, K.-H. Fuchs, M. P. Ritter, S. M. Freys, J. Heimbucher, C. Staab, and A. Thiede, "Application of the new classification for cancer of the cardia.," *Surgery*, vol. 124, pp. 707–714, 1998.
- [36] L. M. Brown, C. A. Swanson, G. Gridley, G. Swanson, J. B. Schoenberg, R. S. Greenberg, D. T. Silverman, L. M. Pottern, R. B. Hyes, A. G. Schwartz, J. M. Liff, J. F. Fraumeni, and R. N. Hoover, "Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet.," *J Natl Cancer Inst*, vol. 87, pp. 104–109, 1995.
- [37] P. Terry, J. Lagergren, W. Ye, A. Wolk, and O. Nyren, "Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer.," *Gastroenterology*, vol. 120, pp. 387–391, 2001.
- [38] M. B. Cook, F. Kamangar, D. C. Whiteman, N. D. Freedman, M. D. Gammon, L. Bernstein, L. M. Brown, H. A. Risch, W. Ye, L. Sharp, N. Pandeya, P. M. Webb, A. H. Wu, M. H. Ward, C. Giffen, A. G. Casson, C. C. Abnet, L. J. Murray, D. A. Corley, O. Nyren, T. L. Vaughan, and W. H. Chow, "Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium.," *J Natl Cancer Inst*, vol. 102, pp. 1344–1353, 2010.
- [39] M. D. Gammon, J. B. Schoenberg, H. Ahsan, H. A. Risch, T. Vaughan, and W. C. Chow, "Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia.," *J Natl Cancer Inst*, vol. 89, pp. 1277–1284, 1997.
- [40] J. Lagergren, R. Bergström, A. Lindgren, and O. Nyrén, "Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.," *N Engl J Med*, vol. 340, pp. 825–831, 1999.

- [41] A. J. Cameron, "Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma.," *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 26, pp. 487–494, 1997.
- [42] C. J. Winters, T. J. Spurling, S. J. Chobanian, D. J. Curtis, R. L. Esposito, J. F. Hacker 3rd, D. A. Johnson, D. F. Cruess, J. D. Cotelingam, M. S. Gurney, and E. L. Cattau Jr., "Barrett's esophagus: a prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease," *Gastroenterology*, vol. 92, pp. 118–124, 1987.
- [43] M. Lanuti, G. Liu, J. M. Goodwin, R. Zhai, B. C. Fuchs, K. Asomaning, L. Su, N. S. Nishioka, K. K. Tanabe, and D. C. Christiani, "A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels, and esophageal adenocarcinoma risk and outcome.," *Clin Cancer Res*, vol. 14, pp. 3216–3222, 2008.
- [44] P. Correa, "A human model of carcinogenesis.," *Cancer Res*, vol. 48, pp. 3554–3560, 1988.
- [45] N. Chalasani, J. M. Wo, J. G. Hunter, and J. P. Waring, "Significance of intestinale metaplasia in different areas of esophagus including esophagogastric junction.," *Dig Dis Sci*, vol. 42, pp. 603–607, 1997.
- [46] W. H. Chow, M. J. Blaser, W. J. Blot, M. D. Gammon, T. L. Vaughan, H. A. Risch, G. I. Perez-Perez, J. B. Schoenberg, J. L. Stanford, H. Rotterdam, A. B. West, and J. F. Fraumeni Jr, "An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma.," *Cancer Res*, vol. 58, pp. 588–590, 1998.
- [47] J. R. Goldblum, J. J. Vicari, G. W. Falk, T. W. Rice, R. M. Peek, K. Easley, and J. E. Richter, "Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: the role of gastroesophageal reflux and H. pylori infection.," *Gastroenterology*, vol. 114, pp. 633–639, 1998.
- [48] G. N. Tytgat, "Barrett's esophagus: is it all that bad?," *Can J Gastroenterol*, vol. 13, pp. 385–388, 1999.
- [49] A. P. Ireland, D. K. Shibata, P. Chandrasoma, R. V. Lord, J. H. Peters, and T. R. DeMeester, "Clinical significance of p53 mutations in adenocarcinoma of the esophagus and cardia.," *Ann Surg*, vol. 231, pp. 179–187, 2000.
- [50] P. Würl, M. Löhnert, H. Schaube, and H. Gebhardt in *Duale Reihe -Chirurgie*, ch. B Spezielle Chirurgie, 1.4 Viszeralchirurgie -Magen und Duodenum, pp. 304–344, Georg Thieme Verlag, 3 ed., 2008.
- [51] R. Gertler, H. J. Stein, R. Langer, M. Nettelmann, T. Schuster, H. Hoefler, J.-R. Siewert, and M. Feith, "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*, vol. 253, pp. 689–698, 2011.
- [52] P. Hermanek, "Prognostic factors in stomach cancer surgery.," *Eur J Surg Oncol*, vol. 12, pp. 241–246, 1985.
- [53] Y. Hosokawa, T. Kinoshita, M. Konishi, S. Takahashi, N. Gotohda, Y. Kato, H. Daido, M. Nishimura, K. Katsumata, Y. Sugiyama, and T. Kinoshita, "Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan.," *Ann Surg Oncol*, vol. 19, pp. 677–83, 2012.
- [54] C. P. Hsu, C. C. Wu, C. Y. Chen, N. Y. Hsu, Jiun-Yi-Hsia, and P. Y. Wang, "Clinical experience in radical lymphadenectomy for adenocarcinoma of the gastric cardia.," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 114, pp. 544–551, 1997.
- [55] H. Ito, T. E. Clancy, R. T. Osteen, R. S. Swanson, R. Bueno, D. J. Sugarbaker, S. W. Ashley, M. J. Zinner, and E. E. Whang, "Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach?," *J Am Coll Surg*, vol. 199, pp. 880–886, 2004.
- [56] R. J. Jakl, J. Miholic, R. Koller, E. Markis, and E. Wolner, "Prognostic factors in adenocarcinoma of the cardia.," *Am J Surg*, vol. 169, pp. 316–319, 1995.
- [57] Y. Kodera, Y. Yoshitaka, S. Yasuhiro, T. Akihito, H. Takashi, Y. Kenzo, M. Takeshi, and K. Tomozuki, "Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction in Japan: Relevance of Siewert's classification applied to 177 cases resected at a single institution.," *J Am Coll Surg*, vol. 189, pp. 594–601, 1999.
- [58] T. W. Rice, E. H. Blackstone, D. J. Adelstein, G. Zuccaro, J. J. Vargo, J. R. Goldblum, S. C. Murthy, M. M. De Camp, and L. A. Rybicki, "Role of clinically determined depth of tumor invasion in the treatment of esophageal carcinoma.," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 125, pp. 1091–1102, 2003.
- [59] R. Ishihara, T. Oyama, S. Abe, H. Takahasi, H. Ono, J. Fujisaki, M. Kaise, K. Goda, K. Kawada, T. Koike, M. Takeuchi, R. Matsuda, D. Hirasawa, M. Yamada, J. Kodaira, M. Tanoaka, M. Omae, A. Matsui, T. Kanesaka, A. Takahashi, S. Hirooka, M. Saito, Y. Tsuji, Y. Maeda, H. Yamahita, I. Oda, Y. Tomita, T. Matsunaga, S. Terai, S. Ozawa, T. Kawano, and Y. Seto, "Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a japanese population.," *J Gastroenterol*, vol. 52, pp. 800–808, 2017.

- [60] S. Mattioli, M. Di Simone, L. Ferruzzi, F. D'Ovidio, V. Pilotti, A. D'Errico, and W. F. Grigioni, "Surgical therapy for adenocarcinoma of the cardia: modalities of recurrence and extension of resection.," *Dis Esophagus*, vol. 14, pp. 104–109, 2001.
- [61] Y. Tachimori, H. Kato, H. Watanabe, M. Sasako, T. Kinoshita, and K. Maruyama, "Difference between carcinoma of the lower esophagus and the cardia.," *World J Surg*, vol. 20, pp. 507–511, 1996.
- [62] J. B. F. Hulscher, J. W. van Sandick, A. G. E. M. de Boer, B. P. L. Wijnhoven, J. G. P. Tijssen, P. Fockens, P. F. M. Stalmeier, F. J. W. ten Kate, H. van Dekken, H. Obertop, H. W. Tilanus, and J. J. B. van Lanschot, "Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.," *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1662–1669, 2002.
- [63] Z. B. Gerzic, "Modification of the Merendino procedure.," *Dis Esophagus*, vol. 10, pp. 270–275, 1997.
- [64] K. A. Mansour, F. C. Bryan, and G. W. Carlson, "Bowel interposition for esophageal replacement: twenty-five-year experience.," *Ann Thorac Surg*, vol. 64, pp. 752–756, 1997.
- [65] J. J. Nigro, J. A. Hagen, T. R. De Meester, J. Theisen, J. H. Peters, and M. Kiyabu, "Occult esophageal adenocarcinoma: extend of disease and implications for effective therapy.," *Ann Surg*, vol. 230, pp. 433–438, 1999.
- [66] M. Picchio, A. Lombardi, A. Zolovski, U. Della Casa, A. Paolini, G. Fegiz, and M. Mihelson, "Jejunal interposition for peptic stenosis of the esophagus following esophagomyotomy for achalasia.," *Int Surg*, vol. 82, pp. 198–200, 1997.
- [67] H. J. Stein, M. Feith, J. Mueller, M. Werner, and J. R. Siewert, "Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus.," *Ann Surg*, vol. 232, pp. 733–742, 2000.
- [68] M. S. Krpoh, L. Leon, D. Klimstra, and M. F. Brennan, "Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients.," *Ann Surg*, vol. 232, pp. 362–371, 2000.
- [69] K. H. Fuchs, A. thiede, R. Engemann, E. Deltz, O. Stremme, and H. Hamelmann, "Rekonstruction of the food passage after total gastrektomy: a randomized trial.," *World J Surg*, vol. 19, pp. 698–705, 1995.
- [70] F. Ho, R. J. Torphy, C. Friedman, S. Leong, S. Kim, S. Wani, T. Schefter, C. D. Scott, J. D. Mitchell, M. J. Weyant, R. A. Meguid, A. L. Gleisner, K. A. Goodman, and M. D. McCarter, "Induction chemotherapy plus neoadjuvant chemoradiation

for esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma.,” *Ann Surg Oncol*, vol. 28, pp. 7208–7218, 2021.

- [71] G. Grizzi, F. Petrelli, M. DiBartolomeo, M. Viti, M. T. Moraes, A. Luciani, R. Passalacqua, M. Ghidini, G. Tomaselli, G. L. Baiocchi, and A. Celotti, “Preferred neoadjuvant therapy for gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis.,” *Gastric Cancer*, vol. 25, pp. 982–987, 2022.
- [72] E. Bollschweiler, A. Hölscher, M. Schmidt, and U. Warnecke-Eberz, “Neoadjuvant treatment for advanced esophageal cancer: response assessment before surgery and how to predict response to chemoradiation before starting treatment.,” *Chin J Cancer Res*, vol. 27, pp. 221–230, 2015.
- [73] Y.-K. Kang, J. H. Yook, Y.-K. Park, J. S. Lee, Y.-W. Kim, J. Y. Kim, M.-H. Ryu, S. Y. Rha, I. J. Chung, I.-H. Kim, S. C. Oh, Y. S. Park, T. Son, M. R. Jung, M. H. Heo, H. K. Kim, C. H. Park, C. H. Yoo, J.-H. Choi, D. Y. Zang, Y. J. Jang, J. Y. Sul, J. G. Kim, B. S. Kim, S.-H. Beom, S. H. Cho, S. W. Ryu, M.-C. Kook, B.-Y. Ryoo, H. K. Kim, M.-W. Yoo, N. S. Lee, S. H. Lee, G. Kim, Y. Lee, J. H. Lee, and S. H. Noh, “PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancers.,” *J Clin Oncol*, vol. 25, pp. 2903–2913, 2022.
- [74] S. E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk, T. Goetze, J. Meiler, S. Kasper, H. G. Kopp, F. Mayer, G. M. Haag, K. Luley, U. Lindig, W. Schmiegel, M. Pohl, J. Stoeckl, G. Folprecht, S. Probst, N. Prasninkar, W. Fischbach, R. Mahlberg, J. Trojan, M. Koenigsmann, U. M. Martens, P. Thuss-Patience, M. Egger, A. Block, V. Heinemann, G. Illerhaus, M. Moehler, M. Schenk, F. Kullmann, D. M. Behringer, M. Heike, D. Pink, C. Teschendorf, C. Löhr, H. Bernhard, G. Schuch, V. Rethwisch, L. F. Von Weikersthal, J. T. Hartmann, M. Kneba, S. Daum, K. Schulmann, J. Weniger, S. Belle, T. Gaiser, F. S. Oduncu, M. Güntner, W. Hozaeel, A. Reichart, E. Jäger, T. Kraus, S. Mönig, W. O. Bechstein, M. Schuler, H. Schmalenberg, and R. D. Hofheinz, “Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial.,” *Lancet*, vol. 393, pp. 1984–1997, 2019.
- [75] S. E. Al-Batran, R. D. Hofheinz, C. Pauligk, H. G. Kopp, G. M. Haag, K. B. Luley, J. Meiler, N. Homann, S. Lorenzen, H. Schmalenberg, S. Probst, M. Koenigsmann, M. Egger, N. Prasninkar, K. Caca, J. Trojan, U. M. Martens, A. Block, W. Fischbach, R. Mahlberg, M. Clemens, G. Illerhaus, K. Zirlik, D. M. Behringer, W. Schmiegel,

- M. Pohl, M. Heike, U. Ronellenfitsch, M. Schuler, W. Bechstein, A. Königsrainer, T. Gaiser, P. Schirmacher, W. Hozaeel, A. Reichart, T. O. Goetze, M. Sievert, E. Jäger, S. Mönig, and A. Tannapfel, “Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial.,” *Lancet Oncol*, vol. 17, pp. 1697–1708, 2016.
- [76] M. Slavik, P. Burkon, I. Selingerova, P. Kurupa, T. Kazda, J. Stankova, T. Nikl, R. Hejnovara, Z. Rehak, P. Osmera, T. Prochazka, E. Dvorakova, P. Pospisil, P. Grell, P. Slampa, and R. Obermannova, “Preoperative chemoradiotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma modified by PET/CT: results of virtual planning study.,” *Medicina (Kaunas)*, vol. 57, p. 1334, 2021.
- [77] S. H. Park, T. S. Sohn, J. Lee, D. Lim, H. M. E, K. M. Kim, I. Sohn, S. H. Jung, M. G. Choi, J. H. Lee, J. M. Bae, S. Kim, S. T. Kim, J. O. Park, Y. S. Park, H. Y. Lim, and W. K. Kang, “Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses.,” *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 3130–3136, 2015.
- [78] S. H. Park, D. H. Lim, T. S. Sohn, J. Lee, D. Y. Zang, S. T. Kim, J. H. Kang, S. Y. Oh, I. G. Hwang, J. H. Ji, D. B. Shin, J. I. Yu, K. M. Kim, J. Y. An, M. G. Choi, J. H. Lee, S. Kim, J. Y. Hong, J. O. Park, Y. S. Park, H. Y. Lim, J. M. Bae, and W. K. Kang, “A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial.,” *Ann Oncol*, vol. 32, pp. 368–374, 2021.
- [79] J. Hoepfner, F. Lordick, T. Brunner, T. Glatz, P. Bronsert, N. Röthling, C. Schmoor, D. Leorenz, C. Ell, U. Hopt, and J. R. Siewert, “ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286),” *BMC Cancer*, vol. 16, p. 503, 2016.
- [80] F. Cao, C. Hu, Z.-Y. Xu, Y.-Q. Zhang, L. Huang, J.-H. Chen, J.-J. Qin, and X.-D. Cheng, “Current treatments and outlook in adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a narrative review.,” *Ann Transl Med*, vol. 10, p. 377, 2022.
- [81] M. Stahl, C. Mariette, K. Haustermans, A. Cervantes, D. Arnold, and ESMO Gui-

- delines Working Group, “Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann Oncol*, vol. 24, pp. 51–56, 2013.
- [82] A. Okines, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes, and ESMO Guidelines Working Group, “Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann Oncol*, vol. 21, pp. 50–54, 2010.
- [83] “American Society of Clinical Oncology: Guidelines.” <https://www.asco.org/>. Eingesehen am 25.09.2022.
- [84] “NCCN practice guidelines in oncology - oesophageal cancer.” <https://www.nccn.org>. Eingesehen am 23.09.2022.
- [85] W. H. Allum, S. M. Griffin, S. Watson, and D. Colin-Jones, “Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer.,” *Gut*, vol. 50, pp. 1–23, 2002.
- [86] “Saskatchewan Cancer Agency, follow-up guidelines gastro-esophageal junction cancer.” www.saskcancer.ca. Eingesehen am 11.09.2015.
- [87] H. Böhner, T. Zimmer, W. Hopfenmuller, G. Berger, and H. Buhr, “Detection and prognosis of recurrent gastric cancer is routine follow-up after gastrectomy worthwhile?,” *Hepatogastroenterology*, vol. 47, pp. 1489–1494, 2000.
- [88] H. Hur, K. Song, C. Park, and H. Jeon, “Follow-up strategy after curative resection of gastric cancer: a nationwide survey in Korea.,” *Ann Surg Oncol*, vol. 17, pp. 54–57, 2010.
- [89] I. Tan and B. So, “Value of intensive follow-up of patients after curative surgery for gastric carcinoma.,” *J Surg Oncol*, vol. 96, pp. 503–506, 2007.
- [90] L. Sisic, M. L. Strowitzki, S. Blank, H. Nienhueser, S. Dorr, G. M. Haag, D. Jäger, K. Ott, M. W. Büchler, A. Ulrich, and T. Schmidt, “Postoperative follow-up programs improve survival in curatively resected gastric and junctional cancer patients: a propensity score matched analysis,” *Gastric Cancer*, vol. 21, pp. 552–568, 2018.
- [91] D. M. Jiang, C. Suzuki, O. Espin-Garcia, C. H. Lim, L. X. Ma, P. Sun, H.-W. Sim, A. Natori, B. A. Chan, S. Moingnard, E. X. Chen, G. Liu, C. J. Swallow, G. E. Darling, R. W. Jang, and E. Wlimova, “Surveillance and outcomes after curative resection for gastroesophageal adenocarcinoma.,” *Cancer Med*, vol. 9, pp. 3023–3032, 2020.
- [92] E. Abate, S. R. DeMeester, J. Zehetner, A. Oezcelik, S. Ayazi, J. Costales, F. Banki, J. C. Lipham, J. A. Hagen, and T. R. DeMeester, “Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing.,” *J Am Coll Surg*, vol. 210, pp. 428–435, 2010.

- [93] S. R. DeMeester and T. R. DeMeester, "Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy.", *Ann Surg*, vol. 231, pp. 303–321, 2000.
- [94] H. Zhang, W. Wang, Y. Cheng, Y. Song, K. Zhu, and C. Dang, "Adenocarcinomas of the esophagogastric junction: experiences at a single institution in China.", *World J Surg Oncol*, vol. 11, 2013.
- [95] J. Siewert, M. Feith, and H. Stein, "Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification.", *J Surg Oncol*, vol. 90, pp. 139–146, 2005.
- [96] J. Bai, Y. Lv, and C. Dang, "Adenocarcinoma of the esophagogastric junction in China according to Siewert's classification.", *Jpn J Clin Oncol*, vol. 36, pp. 364–367, 2006.
- [97] H. Saito, Y. Fukumoto, T. Osaki, K. Fukuda, S. Tatebe, S. Tsujitani, and M. Ikeguchi, "Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach.", *World J Surg*, vol. 30, pp. 364–367, 2006.
- [98] P. J. Veugelers, G. A. Porter, D. L. Guernsey, and A. G. Casson, "Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma.", *Dis Esophagus*, vol. 19, pp. 321–328, 2006.
- [99] K. J. Smith, S. M. O'Brien, B. M. Smithers, D. C. Gotley, P. M. Webb, A. C. Green, and D. C. Whiteman, "Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus.", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 14, pp. 2481–2486, 2005.
- [100] S. Hasegawa, T. Yoshikawa, H. Cho, A. Tsuburaya, and O. Kobayashi, "Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center.", *World J Surg*, vol. 33, pp. 95–103, 2009.
- [101] "Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institut: Speiseröhrenkrebs." <https://www.krebsdaten.de/>. Eingesehen am 23.09.2022.
- [102] "Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institut: Magenkrebs." <https://www.krebsdaten.de/>. Eingesehen am 23.09.2022.
- [103] P. Edwards, G. Blackshaw, W. Lewis, J. Barry, M. Allison, and D. Jones, "Prospective comparison of D1 vs. modified D2 gastrectomy for carcinoma.", *Br J Cancer*, vol. 90, pp. 1888–1892, 2004.

- [104] K. Maruyama, "Surgical treatment and results of gastric cancer.," *National Cancer Press*, 1985.
- [105] M. Degiuli, M. Sasako, A. Ponti, and F. Calvo, "Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer.," *Br J Cancer*, vol. 90, pp. 1727–1732, 2004.
- [106] SIGN, "Management of oesophageal and gastric cancer.," *NHS*, 2006.
- [107] D. Cunningham, W. Allum, S. Stenning, J. Thomson, C. Van De Velde, M. Nicolson, J. Scarffe, F. Lofts, S. Falk, T. Iveson, D. Smith, R. Langley, M. Verma, S. Weeden, and Y. Chua, "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.," *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 11–30, 2006.
- [108] V. Boige, J. Pignon, J. Siant-Aubert, T. Conroy, O. Bouche, G. Lebreton, M. Ducourtieux, L. Bedenne, J. Fabre, J. Geneve, P. Lasser, and P. Rougier, "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.," *J Clin Oncol*, vol. 29, pp. 1715–1721, 2011.
- [109] D. W. Kim, G. Lee, T. S. Hong, G. Li, N. K. Horick, E. Roeland, F. K. Keane, C. Eyler, L. C. Drapek, D. P. Ryan, J. N. Allen, D. Berger, A. R. Parikh, J. T. Mullen, S. J. Klempner, J. W. Clark, and J. Y. Wo, "Neoadjuvant versus postoperative chemoradiotherapy is associated with improved survival for patients with resectable gastric and gastroesophageal cancer.," *Ann Surg Oncol*, vol. 29, pp. 242–252, 2022.
- [110] P. Van Hagen, M. C. Hulshof, J. J. Van Lanschot, E. W. Steyerberg, M. I. Van Berge Henegouwen, B. P. Wijnhoven, D. J. Richel, G. A. Nieuwenhuijzen, G. A. Hospers, J. J. Bonenkamp, M. A. Cuesta, R. J. Blaisse, O. R. Busch, F. J. Ten Kate, G. J. Creemers, C. J. Punt, J. T. Plukker, H. M. Verheul, E. J. Spillenaar Bilgen, H. Van Dekken, M. J. Van Der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J. C. Beukema, A. H. Piet, C. M. Van Rij, J. G. Reinders, H. W. Tilanus, A. Van Der Gaast, and CROSS-Group., "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.," *N Engl J*, vol. 366, pp. 2074–2084, 2012.
- [111] V. Terciotti-Junior, L. R. Lopes, J. D. S. Coelho-Neto, J. B. C. Carneiro, and N. A. Andreollo, "Esophagogastric junction adenocarcinoma: Multivariate analyses of surgical morbi-mortality and adjuvant therapy.," *Arq Bras Cir Dig*, vol. 25, pp. 229–234, 2012.
- [112] C. Mariette, J. Balon, G. Peissen, S. Fabre, I. Van Seuning, and J. Triboulet, "Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease.," *Cancer*, vol. 97, pp. 1616–1623, 2003.

- [113] G. N. J. Tytgat, H. Bartelink, R. Bernards, G. Giaccone, J. J. B. Lanschot, and G. J. A. Offerhaus, "Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances.," *Dis Esophagus*, vol. 17, pp. 10–26, 2004.
- [114] F. R. Takeda, M. F. Kodama Pertille Ramos, M. A. Pereira, R. R. Muniz, F. Tustumi, T. Biachi de Castria, R. A. Aissar Sallum, B. Zilberstein, J. U. R., and I. Cecconello, "Predictive factors of recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction in the multimodal era.," *Am J Surg*, vol. 221, pp. 631–636, 2021.
- [115] Y. S. Suh, K. G. Lee, S. Y. Oh, S. H. Kong, H. J. Lee, W. H. Kim, and H. K. Yang, "Recurrence pattern and lymph node metastasis of adenocarcinoma at the esophagogastric junction.," *Ann Surg Oncol*, vol. 24, pp. 3631–3639, 2017.
- [116] V. Oppedijk, A. Van Der Gaast, J. J. B. Van Lanschot, P. Van Hagen, R. Van Os, C. M. Van Rij, M. J. Van Der Sangen, J. C. Beukema, H. Rütten, P. H. Spruit, J. G. Reinders, D. J. Richel, M. I. Van Berge Henegouwen, and M. C. C. M. Hulshof, "Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the cross trials.," *J Clin Oncol*, vol. 32, pp. 385–391, 2014.
- [117] R. D. Peixoto, H. J. Lim, H. Kim, A. Abdullah, and W. Y. Cheung, "Patterns of surveillance following curative intent therapy for gastroesophageal cancer.," *WJ Gastrointest Cancer*, vol. 45, pp. 325–333, 2014.
- [118] J. Wayman, M. K. Bennett, S. A. Raimes, and S. M. Griffin, "The pattern of recurrence of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction.," *Br J Cancer*, vol. 86, pp. 1223–1229, 2002.
- [119] O. S. Bjerring, S. Hess, H. Petersen, C. W. Frstrup, L. Lundell, and M. B. Mortensen, "Value of regular endosonography and [18F]fluorodeoxyglucose PET-CT after surgery for gastroesophageal junction, stomach or pancreatic cancer," *BJS Open*, vol. 5, 2021.
- [120] F. Carboni, P. Lepiane, R. SDantoro, R. Lorusso, P. Mancini, M. Carlini, and E. Santoro, "Treatment for isolated loco-regional recurrence of gastric adenocarcinoma: does surgery play a role?," *World J Gastroenterol*, vol. 11, pp. 7014–7017, 2005.
- [121] L. Depyere, T. Lerut, J. Moons, W. Coosemans, G. Decker, H. Van Veer, P. De Leyn, and P. Nafteux, "Isolated local recurrence or solitary solid organmetastasis after esophagectomy for cancer is not the end of the road," *Dis Esophagus*, vol. 30, pp. 1–8, 2017.
- [122] T. Tada, T. Kikuchi, J. Watanabe, N. Sato, H. Hanayama, H. Endo, T. Anazawa, Z. Saze, T. Kimura, F. Osuka, A. Kenjo, S. Kawana, K. Tasaki, Y. Hashimoto, and

- M. Gotoh, "Surgical resection for a metachronous livermetastasis of an esophago-gastric junctionadenocarcinoma.," *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 42, pp. 1617–1619, 2015.
- [123] K. Harada, H. Hwang, X. Wang, A. Abdelhakeem, M. Iwatsuki, M. Murphy, D. Maru, B. Weston, J. H. Lee, Rogers, J. E, A. Trail, N. Shanbhag, M. Zhao, M. S. Bhutani, Q. N. Nguyen, S. G. Swisher, N. Ikoma, P. Das, W. L. Hofstetter, B. D. Badgwell, and J. A. Ajani, "Brain metastases in patients with upper gastrointestinal cancer is associated with proximally located adenocarcinoma and lymph node metastases.," *Gastric Cancer*, vol. 23, pp. 904–912, 2020.
- [124] G. Welch, H. J. Ross, N. P. Patel, D. E. Jaroszewski, D. E. Fleische, W. G. Rule, H. R. Paripati, F. C. Ramirez, and J. B. Ashman, "Incidence of brain metastasis from esophagealcancer," *Dis Esophagus*, vol. 30, pp. 1–6, 2017.
- [125] G. Wang, A. Wu, X. Cheng, and J. Ji, "Risk factors associated with early recurrence of adenocarcinoma of gastroesophageal junction after curative resection.," *Chin J Cancer Res*, vol. 25, pp. 334–338, 2013.
- [126] "Karzinom des gastroösophagealen Übergangs chirurgische Therapieergebnisse, perioperative Faktoren und Outcome in einer prospektiven multizentrischen Observationsstudie zur Qualitätskontrolle." <https://www.med.uni-magdeburg.de/unimagdeburg.../Jannasch+et+al.ppt>. Eingesehen am 02.02.2016.
- [127] D. Tougeron, M. Scotte, H. Hamidou, F. Di Fiore, B. Paillot, F. Michot, and P. Michel, "Definitive chemoradiotherapy in patients with esophageal adenocarcinoma: An alternative to surgery?," *J Clin Oncol*, vol. 105, pp. 761–766, 2012.
- [128] V. Boige, J. Pignon, B. Saint-Aubert, P. Lasser, T. Conroy, O. Bouche, P. Segol, L. Bedenne, P. Rougier, and M. Ychou, "Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial.," *J Clin Oncol*, vol. 25, p. 4510, 2007.
- [129] M. Stahl, M. K. Walz, M. Stuschke, N. Lehmann, M. H. Seegenschmiedt, J. Riera Knorrenschild, P. Langer, M. Bieker, A. Königsrainer, W. Budach, and H. Wilke, "POET-Studie. Verbessertes histopathologisches Ansprechen und höheres Gesamtüberleben durch eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie vs. alleinige Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs.," *J Clin Oncol*, vol. 25, p. 4511, 2007.