

Aus der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wolfram T. Knoefel

Evaluation der neoadjuvanten Chemotherapie bei Adenokarzinom des
ösophagogastralen Übergangs

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Liubou Fedarenka

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alexander Rehders

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Julian Kirchner

Meinen Eltern,

*welche immer an mich glauben
und mich in allem unterstützen.
Eltern sind das am wenigsten
geschätzte, aber das
wertvollste Gut im Leben.*

Zusammenfassung

Das Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) stellt aufgrund seiner anatomischen, epidemiologischen und therapeutischen Besonderheiten eine gesonderte Entität dar. Im Gegensatz zu Adenokarzinomen des Magens, nimmt die Inzidenz der Karzinome des Ösophago-Gastralen-Übergangs seit Jahrzehnten kontinuierlich zu. Die Ursache dafür ist weiterhin unklar. Jedoch wird eine Reihe von Ursachen diskutiert, wie das maligne Potenzial der Barrett-Mukosa und ätiologische Faktoren, wie Adipositas, Ernährungsfaktoren, Alkohol, Medikamente und Tabak.

Aufgrund der frühen lymphatischen Metastasierung ist die Prognose bei Adenokarzinomen des AEG insgesamt schlecht und abhängig von der lokalen Tumordinfiltrationstiefe (T-Kategorie) und dem Grad der lymphatischen Aussaat (N-Kategorie). In den aktuellen Leitlinien wird daher bei Verdacht auf Vorliegen einer N1-Situation im prätherapeutischen Staging oder bei Verdacht auf wandüberschreitendes Tumorwachstum die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie empfohlen. Wegweisend hierfür war insbesondere die multizentrische MAGIC Studie. Dennoch ist diese Vorgehensweise nicht unumstritten, da die Tumorregressionsrate trotz aggressiver Chemotherapie nach dem FLOT-Schema gering ist. Die Rate an Nebenwirkungen dagegen ist hoch. Im Vordergrund stehen hier Blutbildveränderungen wie Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Anorexie, Sarkopenie, Fatigue, Übelkeit und Emesis bis Dehydratation. Die direkte Umsetzung der Empfehlungen der S3-Leitlinie ist jedoch im klinischen Alltag nicht immer möglich, da bei einigen Patienten Kontraindikationen bestehen, insbesondere bei den Patienten, die über 70 Jahre alt sind. Eine britische Studie zeigte keine relevante Verbesserung der Gesamt- sowie Rezidiv-freien-Überlebenszeit bei Patienten über 65 Jahren, die neoadjuvant vorbehandelt wurden im Vergleich zu den Patienten, die primär operiert wurden. Hinzu kommt auch, dass das prätherapeutische Staging häufig ungenau ist und ein signifikanter Anteil der Patienten möglicherweise overstaged ist, so dass die Indikation zur neoadjuvanten Therapie in manchen Fällen etwas zu großzügig gestellt wird.

Die Datenlage hinsichtlich des Stellenwertes der neoadjuvanten Therapie bei AEG-Karzinomen ist noch immer unzureichend. Insbesondere bleibt unklar welche Patienten wirklich von der Therapie profitieren, ob das Nebenwirkungsprofil der Therapie in einem sinnvollen Verhältnis zum Nutzen steht, wie hoch die Tumorregressionsraten unter der neoadjuvanten Therapie sind und ob es bestimmte Subgruppen von Patienten gibt, die mehr als andere von der Therapie profitieren. Viele der publizierten Daten beruhen auf multizentrischen Studien, bei denen das chirurgische Therapiekonzept, insbesondere das Ausmaß der lokalen Radikalität (Lymphadenektomie) kaum miteinander verglichen werden kann.

In dieser Arbeit wurden retrospektiv an einer universitären Institution klinisch pathologische Parameter zu Patienten mit AEG-Karzinomen in der Ära der neoadjuvanten Therapie evaluiert. Zielparameter sind hierbei die Tumorregressionsrate, das Langzeitüberleben sowie perioperative Parameter wie die behandlungsspezifische Morbidität und Mortalität. Der klinische Datensatz umfasst demographische Daten wie Alter und Geschlecht. Die krankheitsbezogenen Angaben schließen die folgenden Parameter ein: Präoperatives Staging sowie der postoperative histologische Befund, pTNM, G, R, ypT, ypN, den histologischen Typ, und den Grad der Tumorregression nach der Becker-Klassifikation. Desweiteren wurden Parameter wie perineurale Invasion, Lymphknotenratio, Anzahl der entfernten Lymphknoten, Lokalisation des Tumors, OP-Dauer, Art der Gastrektomie oder Ösophagektomie, Lokalisation der Anastomose (intraabdominell oder intrathorakal), Durchführung einer multiviszeralen Resektion ja/nein, Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Komplettierung oder Abbruch der Therapie, Rezidivrate, allgemeines und tumor-spezifisches Überleben erfasst.

Durch Subgruppenanalysen wurde der Versuch vorgenommen, die Patienten zu identifizieren, die besonders von neoadjuvanten Behandlungskonzepten profitieren. Analog wurden Rückschlüsse darüber gezogen, bei welchen Patienten die neoadjuvante Therapie eine vermeidbare Belastung darstellt, so dass hier einer primären Tumorresektion der Vorzug gegeben werden sollte. Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen die Daten zur Verfügung, auf

deren Grundlage neue Studien zu alternativen Therapiemodalitäten und individualisierten Behandlungskonzepten etabliert werden könnten.

Es wurden alle Patienten zwischen 2010 und 2022, die an der Universitätsklinik Düsseldorf mit diesem Krankheitsbild behandelt wurden, analysiert. Im Zentrum wurden 74 Patienten mit Karzinomen im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs kurativ behandelt. Das mittlere Alter bei Diagnostizierung des AEG-Karzinoms der gesamten Kohorte lag bei 65,68 Jahren (43-84 Jahre) und 84,8% der untersuchten Patienten waren männlich. Die maximale Beobachtungszeit in dieser Arbeit betrug 144 Monate (12 Jahre). Das Follow-up der Patienten lag im Median bei 73,95 Monaten. Die Patientengruppe mit einer neoadjuvanten Therapie zeigte ein medianes Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 70 Monaten (95%-KI:27-125), die Patientengruppe mit Operation allein zeigte ein medianes OS von 67 Monaten (95%-KI:38-106). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (Long Rank $p=0,655$). Es konnte auch gezeigt werden, dass das 5-Jahres Gesamt- sowie das rezidivfreie Überleben in beiden Behandlungsgruppen (Operation allein und Neoadjuvanz-Gruppe) vergleichbar war. Des Weiteren wurde die Analyse der Überlebensparameter in Abhängigkeit von der pathologischen Remission durchgeführt. Die Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, aber keinen Respons gezeigt hatten, zeigten ein 5-Jahres Gesamt- sowie rezidivfreies Überleben von 32% sowie 27%. Wiederum zeigte die „Operation-allein-Gruppe“ ein 5-Jahres Gesamt- sowie rezidivfreies Überleben von 51% und 46%. Eine exzellente 5-jahres Gesamt- sowie rezidivfreie Überlebensrate mit 82% und 76% konnte bei Vorliegen eines sichtbaren Responses (Becker 1a, 1b sowie Becker 2) festgestellt werden.

Zusammenfassend konnte eine deutliche und signifikante Verbesserung der Gesamt- sowie rezidivfreien Überlebenszeit bei Respons nach neoadjuvanter Therapie beobachtet werden. Es bleibt aber weiterhin unklar, welche Patienten von der neoadjuvanten Therapie profitieren. Diesbezüglich sollen weitere Studie durchgeführt werden, da die toxische Wirkung der Neoadjuvanz bei den nicht respondierenden Patienten durch Selektion verhindert werden kann.

Abstract

Adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction is a distinct entity due to its anatomical, epidemiological and therapeutic characteristics. In contrast to gastric adenocarcinoma, the incidence of oesophageal junction carcinoma has been increasing steadily for decades. The cause is still unclear. However, several causes have been discussed, including the malignant potential of Barrett's mucosa and aetiological factors such as obesity, diet, alcohol, medication and tobacco.

Due to early lymphatic metastasis, the overall prognosis for AEG adenocarcinoma is poor and depends on the depth of local tumour infiltration (T category) and the degree of lymphatic seeding (N category). Current guidelines therefore recommend neoadjuvant therapy (recommendation grade A) for suspected N1 situations in pre-therapeutic staging or suspected tumour growth beyond the wall. The multicentre MAGIC trial was particularly groundbreaking in this regard. However, this approach is not uncontroversial, as the tumour regression rate is low despite aggressive chemotherapy according to the FLOT regimen. On the other hand, the rate of side effects is high. These include changes in blood counts such as neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, anorexia, sarcopenia, fatigue, nausea, vomiting and dehydration. A 1:1 implementation of the S3 and tumour board recommendations is not always possible in daily clinical practice because of contraindications in some patients, especially those over 70 years of age. A British study showed no relevant improvement in overall survival and recurrence-free survival in patients over 65 years of age who received neoadjuvant pretreatment compared with patients who underwent primary surgery. In addition, pre-treatment staging is often inaccurate, and a significant proportion of patients may be overstaged, so the indication for neoadjuvant therapy may be too generous.

The data situation regarding the value of neoadjuvant therapy for AEG carcinomas is still inadequate. It remains unclear which patients really benefit from the therapy, whether the side effect profile of the therapy is in a meaningful relationship to the benefit, how high the tumour regression rates are under neoadjuvant therapy and whether there are certain subgroups of patients who benefit more from the therapy than others. Many of the published data are based on multi-centre studies in which the surgical therapy concept, in particular the extent of local radicality (lymphadenectomy), can hardly be compared with each other.

In this study, clinical pathological parameters for patients with AEG carcinomas in the era of neoadjuvant therapy were evaluated retrospectively at a university institution. The target parameters are the tumour progression rate, long-term survival, and perioperative parameters such as treatment-specific morbidity and mortality. The clinical data set includes demographic data such as age and gender. The disease-related data includes the following parameters: preoperative staging as well as postoperative histological findings, pTNM, G, R, ypT, ypN, histological type, degree and grade of tumour regression according to Becker's classification, perineural invasion, lymph node ratio, number of lymph nodes removed, location of tumour, duration of surgery, type of gastrectomy or oesophagectomy, Localisation of the anastomosis (intra-abdominal or intrathoracic), multivisceral resection yes/no, length of stay in the intensive care unit, length of hospital stay, completion or discontinuation of treatment, recurrence rate, general and tumour-specific survival.

Subgroup analyses were carried out to identify patients who particularly benefit from neoadjuvant treatment concepts. Similarly, conclusions were drawn about the patients for whom neoadjuvant therapy represents an avoidable burden, so that preference should be given to primary tumour resection. The results of this work provide the data based on which new studies could be initiated that could release new therapy methods and individualised treatment concepts could be developed for patients with AEG.

Therefore, all patients treated at the University Hospital Düsseldorf with this clinical picture between 2010 and 2022 were analysed. In the centre, 74 patients with carcinomas in the oesophago-gastric junction were treated curatively. The mean age at diagnosis of AEG carcinoma in the entire cohort was 65.68 years (43-84 years) and 84.8% of the patients analysed were male. The total observation time in this study was 144 months (12 years). The median follow-up of the patients in this study was 73,95 months. The patient group with neoadjuvant therapy showed a median overall survival (OS) of 70 months (95% CI: 27-125), the patient group with surgery alone showed a median OS of 67 months (95% CI: 38-106). The difference between the treatment groups was not significant (long rank $p=0.655$). It was also shown that 5-year overall and recurrence-free survival in both treatment groups (surgery alone and neoadjuvant group) were comparable in both groups. Furthermore, the survival

parameters were analysed in relation to the pathological remission. Patients who received neoadjuvant therapy but showed no response (in 56.6% of cases, or 30 patients) showed a 5-year overall and recurrence-free survival of 32% and 27% respectively. Again, the surgery-alone group showed 5-year overall and recurrence-free survival at 51% and 46%, respectively. An excellent 5-year overall and recurrence-free survival rate was observed in the response (Becker 1a, 1b and Becker 2) (82% and 76%). The difference between the response groups was significant with an advantage for the patients with response (long rank $p=0.003$).

In summary, the improvement in overall and recurrence-free survival after neoadjuvant therapy can be shown in the response. However, it remains unclear which patients benefit from neoadjuvant therapy. Further studies should be conducted in this regard, as the toxic effect of neoadjuvant therapy on non-responders can be prevented by patient selection.

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
5-FU	5-Flourouracil
Abd	Abdomen
Adeno-Ca	Adenokarzinom
AEG	Ösophago-gastraler Übergang
AIDS	Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CA 72-4	Cancer-Antigen 72-4
ca.	circa
CCI	Charlson-Co-Morbiditätsindex
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIN	chromosomal instabil
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
d.h.	das heist
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ESD	endoskopische Submukosadisektion
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GIST	GastroIntestinale StromaTumoren
GS	genomisch stabil
H.pylori	Helicobacter pylori
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HLS	Healthy Lifestyle Score
JSED	Japanese Society for Esophageal Diseases
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten

LNR	Lymphknoten-Ratio
LOS	lower oesophageal sphincter
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliten-instabilität
MW	Mittelwert
OS	overall survival
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
PET-CT	Positronen-Emissions- Computertomografie
RFS	Recurrence-Free Survival
SD	Standardabweichung
Sigelring-Ca	Sigelringkarzinom
Tab.	Tabelle
TCGA	the Cancer Genome Atlas
Thx	Thorax
TIA	transitorischen ischämischen Attacke
TNM	Tumor (T), Nodes (N) und Metastasen (M)
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States Amerika
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1.1 Anatomie des AEG	1
1.2 Epidemiologie des AEG.....	7
1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	8
2 Klassifikation der Karzinome des AEG.....	13
3 Symptome.....	16
4 Diagnostik der AEG-Karzinome.....	18
5 Allgemeine Therapieprinzipien.....	24
5.1 Endoskopische Therapie	24
5.2 Perioperative Chemo- und/oder Chemoradiotherapie	26
5.3 Operative Therapie.....	28
5.3.1 Perioperative Komplikation	32
5.4 Palliative Therapie	32
6 Ziele der Arbeit	34
7 Material und Methoden.....	35
7.1 Material	35
7.1.1 Ethikvotum.....	35
7.1.2 Datenerhebung	35

7.1.3	Einschlusskriterien	36
7.1.4	Ausschlusskriterien	36
7.1.5	Patientenkollektiv	36
7.2	Methoden.....	39
7.2.1	Statistik.....	39
7.2.2	Operation und perioperative Strategien	40
7.2.3	Operation allein	40
7.2.4	Neoadjuvante Therapie mit Operation.....	41
7.2.5	Becker- Regressionsgrad.....	41
7.2.6	Charlson-Co-Morbiditätsindex (CCI) (Charlson M.E., 1987)	
	42	
7.2.7	Clavien-Dindo-Klassifikation der postoperativen	
	Komplikationen.....	44
7.2.8	Follow-up-Analyse.....	45
8	Ergebnisse	46
8.1	Patientencharakterisierung	46
8.2	Tumorbezogene Parameter	50
8.2.1	Tumorlokalisierung (AEG I-III).....	50
8.2.2	Histologischer Typ	50
8.2.3	TNM- und UICC-Klassifikation präoperativ.....	50
8.2.4	Lymphatische Aussaat	53

8.2.5 TNM- und UICC-Klassifikation sowie R-Status	
postoperativ	55
8.2.6 Neoadjuvant-induzierte Tumorregression	66
8.3 Therapiebezogene Daten.....	69
8.3.1 Art der neoadjuvanten Therapie.....	69
8.3.2 Operative Therapie.....	72
8.3.3 Postoperativer Verlauf	73
Rezidivfreies- und Gesamtüberleben	77
8.3.4 Histopathologische Tumorregression und Prognose (OS, RFS) 80	
8.3.5 Adjuvante Therapie und Prognose.....	85
Diskussion	91
Zusammenfassung	101
Literatur	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Endoskopisch Normalbefund der Z-Linie, bzw. im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs (Universitätsklinikum Düsseldorf)	2
Abbildung 2. Endoskopisch pathologischer Befund des ösophago-gastralen Übergangs mit Verschiebung der Z-Linie nach proximal bei Barrett-Ösophagus (Universitätsklinikum Düsseldorf)	2
Abbildung 3. Ösophagogastraler Übergang oben – Normalbefund und unten – bei Pathologie (Refluxkrankheit). Eigene Ausarbeitung basierend auf der o.g. Literatur (Csendes A, 1993) (C. Lemke, 2014). Dieses Bild wurde mit Biorender.com erstellt	3
Abbildung 4. Die Hauptrisikofaktoren, die zur Entstehung von AEG-Karzinomen beitragen, sowie protektive Faktoren. Eigene Ausarbeitung basierend auf der o.g. Literatur. Dieses Bild wurde mit Biorender.com erstellt	12
Abbildung 5. Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs. Siewert-Klassifikation. Eigene Ausarbeitung basierend auf der o.g. Literatur. (Niclauss, et al., 2017) (Mönig, et al., 2019). Dieses Bild wurde mit Biorender.com erstellt	13
Abbildung 6. Endoskopischer Befund des Patienten mit einer Adenokarzinom des AEG's Typ II	19
Abbildung 7. Endosonographischer Befund des Patienten mit einer Adenokarzinom des AEG's Typ II mit Lymphknotenmetastasen	19
Abbildung 8. CT Thx/Abd des Patienten mit Adenokarzinom des AEG's Typ I	20
Abbildung 9. Resektionsausmaß beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Eigene Ausarbeitung basierend auf Literatur (Breitner, 1989). Dieses Bild wurde mit Biorender.com erstellt	31
Abbildung 10. Mittleres Alter und Therapieregime	49
Abbildung 11. Morbidität und Therapieregime	49
Abbildung 12. Raincloud Plot: LNR-Ration in beiden Patientengruppen	54
Abbildung 13. Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation in beiden Gruppen in Vergleich	59
Abbildung 14. Lymphatische Metastasierung des Tumors in beiden Gruppen	60

Abbildung 15. Anteil der Patienten mit positiver und negativer Lymphgefäßinvasion in beiden Gruppen.....	61
Abbildung 16. Anteil der Patienten mit positiver und negativer Veneninvasion in beiden Gruppen.....	61
Abbildung 17. Anteil der Patienten nach UICC-Stadium postoperativ in beiden Gruppen (in %)	63
Abbildung 18. Evaluation des präoperativen Stagings	65
Abbildung 19. Regressionsgrad nach Durchführung der neoadjuvanten Therapie	67
Abbildung 20. Spektrum der neoadjuvanten Therapie	70
Abbildung 21. %Anteil der Verträglichkeit der neoadjuvanten Therapie	71
Abbildung 22. Anteil der Patienten nach Schweregrad der Komplikationen (in %)	75
Abbildung 23. Gesamtüberleben (OS) in beiden Patientengruppen (Neoadjuvanz-Gruppe und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve	79
Abbildung 24. Rezidivfreies Überleben (RFS) in beiden Gruppen (Neoadjuvanz-Gruppe und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve	79
Abbildung 25. Rezidivfreies Überleben (RFS) nach Response, Kaplan-Meier-Kurve	82
Abbildung 26. Gesamtüberleben (OS) nach Response, Kaplan-Meier-Kurve	82
Abbildung 27. Gesamtüberleben (OS) in beiden Gruppen (Non-Response und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve.....	84
Abbildung 28. Rezidivfreies Überleben (RFS) in beiden Gruppen (Non-Response und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve	84
Abbildung 29. Gesamtüberleben (OS) in der Operation-allein-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve	87
Abbildung 30. Rezidivfreies Überleben (RFS) in der Operation-allein-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve	87
Abbildung 31. Gesamtüberleben (OS) in der Neoadjuvanz-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve	90
Abbildung 32. Rezidivfreies Überleben (RFS) in der Neoadjuvanz-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Lymphknoten(LK)-Stationen entsprechend der Definition der Japanese Gastric Cancer Association (2011) Eigene Ausarbeitung basierend auf dritte englische Ausgabe der japanischen Klassifikation des Magenkarzinoms (Japanese Gastric Cancer Association, 2011)	5
Tabelle 2. TNM-Klassifikation: Einteilung maligner Tumoren. Eigene Ausarbeitung basierend auf 8. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind, 2017. 8. Auflage.).....	22
Tabelle 3. Klassifikation nach UICC-Stadium. Eigene Ausarbeitung basierend auf 8. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind, 2017. 8. Auflage.)	23
Tabelle 4. Erhobene und statistisch analysierte Parameter	37
Tabelle 5. Tumorregressionseinstufung nach Becker (Becker, 2003)	41
Tabelle 6. Krankheiten mit entsprechender Gewichtung bei Berechnung des Komorbiditätsindex (Chandrasoma P, 2011).....	42
Tabelle 7. 1-Jahres-Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom Komorbiditätsindex.....	43
Tabelle 8. Klassifikation der Komplikationen nach Clavien-Dindo, eigene Ausarbeitung (Dindo D, 2004)	44
Tabelle 9. Patientenbezogene Parameter.....	47
Tabelle 10. Lokalisation des Tumors in den Gruppen mit und ohne Neoadjuvanz.....	52
Tabelle 11. Patientenverteilung nach UICC-Stadium in Gruppen mit und ohne Neoadjuvanz	53
Tabelle 12. Nodaler Status in der gesamten Patientenkohorte.....	54
Tabelle 13. Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation postoperativ	57
Tabelle 14. Verteilung der Patienten nach UICC-Stadium gemäß histopathologischem Befund	62
Tabelle 15. Evaluation der Qualität des präoperativen Stagings	64
Tabelle 16. Analyse der UICC-Stadiums prä- und postoperativ.....	65
Tabelle 17. Histopathologische Klassifikation der Tumorregression nach Becker	66
Tabelle 18. Korreliert das Therapieansprechen mit klinischen Parametern?.....	68
Tabelle 19. Post-neoadjuvantes Staging	69

Tabelle 20. Schnitt-Naht-Zeit in beiden Patientengruppen.....	72
Tabelle 21. Komplikationsspektrum in beiden Gruppen	74
Tabelle 22. Deskriptive Statistik bezüglich des Aufenthalts der Patienten	76
Tabelle 23. Rezidivfreies- sowie Gesamtüberlebens (OS) in beiden Gruppen.....	78
Tabelle 24. Gesamtüberleben (OS) nach Response	81
Tabelle 25. Anteil der Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten	85
Tabelle 26. Gesamtüberlebens (OS) in der Operation-allein-Gruppe nach Durchführung der adjuvanten Therapie	86
Tabelle 27. Gesamtüberlebens (OS) in der Neoadjuvanz-Gruppe nach Durchführung der adjuvanten Therapie	89

Einleitung

1.1 Anatomie des AEG

Dieser stellt eine Übergangszone zwischen der Speiseröhre und dem Magen dar und umfasst dabei den unteren Ösophagussphinkter, den angrenzenden distalen Ösophagus sowie den proximalen Magenteil. In den vergangenen Jahren hat das Interesse von Chirurgen und Gastroenterologen an der Tumorentität des gastroösophagealen Übergangs stark zugenommen. Dies ist vor allem auf die steigende Inzidenz von Adenokarzinomen in diesem Bereich zurückzuführen. Makroskopisch wird der Bereich des unteren Ösophagussphinkters, auch lower oesophageal sphincter (LOS) genannt, als gastroösophagealer Übergang bezeichnet. Dieser bildet den unteren Verschlussmechanismus des Ösophagus durch horizontale Muskelfasern der Tunica muscularis und der Lamina muscularis der Tunica mucosa, welche durch Verdickung eine ringförmige Formation bilden. In diesem Bereich besteht eine Hochdruckzone, welcher über dem basalen Druck des Magens liegt (Chandrasoma, et. al., 2011). Eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Hochdrucks in diesem Bereich spielen die folgenden Strukturen:

- 1) die Fibrae obliquae des Magens (Helvetiusschlingenfasern), die durch ihren Verlauf den His-Winkel bilden;
- 2) die muskulären „Umklammerungen“ des LOS, die an der kleinen Krümmung liegen und zur großen Krümmung offen sind;
- 3) die hiatale Zwerchfellzwinde.

Endoskopisch Bereich des ösophagogastralen Übergangs eine sichtbare Linie zwischen den blassrosa oder perlweißen Anteilen der plattenepithelialen Ösophagusschleimhaut zur rötlichen zylindrisch-epithelialen Magenschleimhaut erkennbar. Normalerweise befindet sich die Übergangslinie (Z-Linie) ungefähr bei 40 cm aboral der Schneidezähne (siehe Abbildung 1). Die Z-Linie (Zickzack-Linie, squamocolumnar junction, Ora serrata) ist ein wichtiger Orientierungspunkt, der verwendet wird, um die Lage und Klassifizierung der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs zu beschreiben.

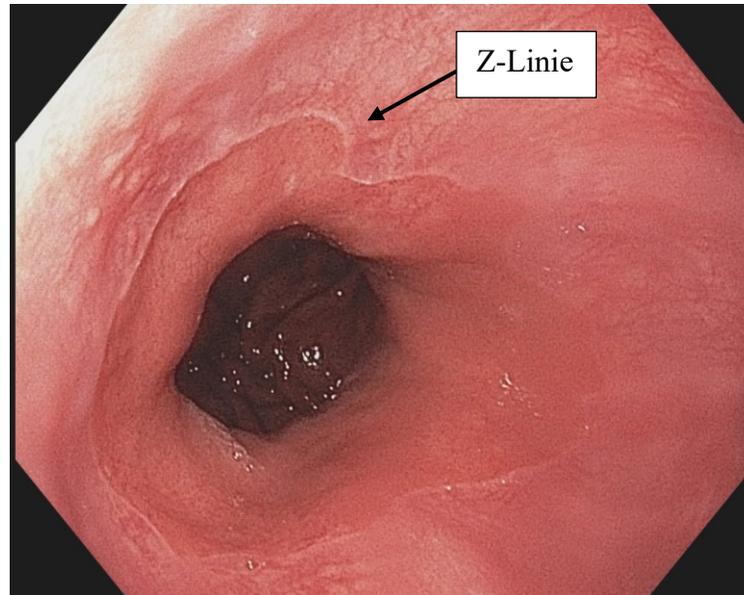


Abbildung 1. Endoskopisch Normalbefund der Z-Linie, bzw. im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs (Universitätsklinikum Düsseldorf)

Die Z-Linie wird heutzutage nur noch eingeschränkt als eine endoskopische Markierung des anatomischen AEG's verwendet, da pathologische Veränderungen (GERD, Barrett-Ösophagus) in diesem Bereich dazu führen können, dass die Z-Linie nach proximal verschoben wird. (Csendes, et al., 1993) (Lemke & Theis, 2014) (siehe Abbildung 1 sowie 2).

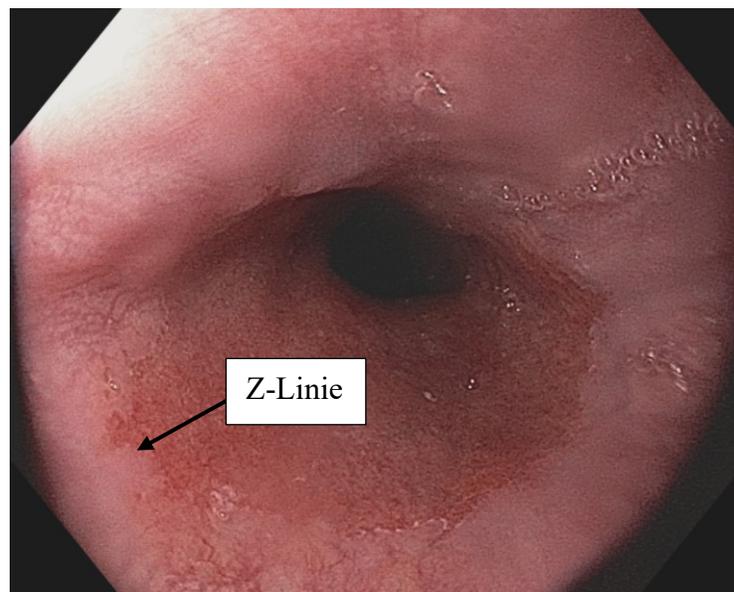


Abbildung 2. Endoskopisch pathologischer Befund des ösophago-gastralen Übergangs mit Verschiebung der Z-Linie nach proximal bei Barrett-Ösophagus (Universitätsklinikum Düsseldorf)

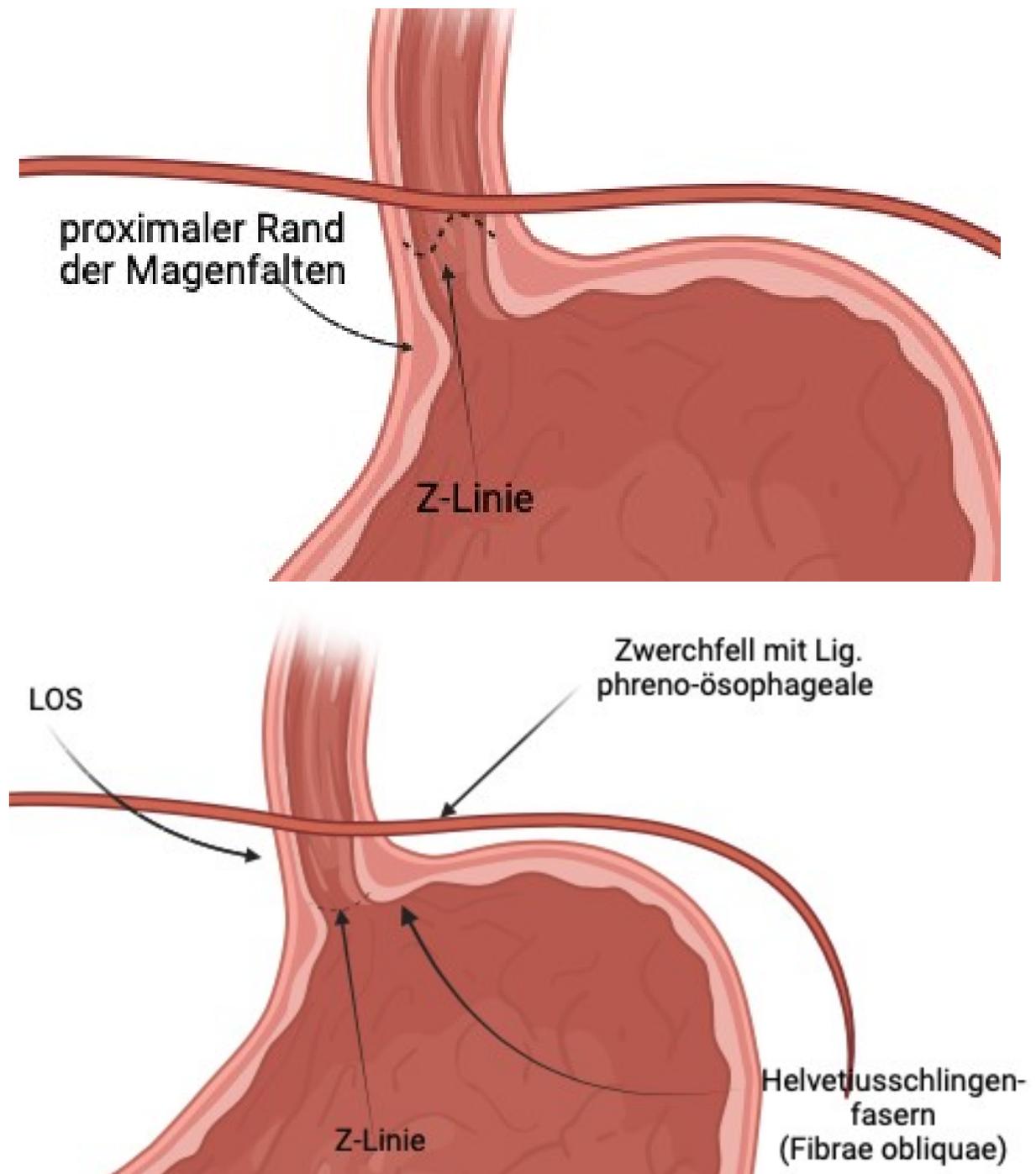


Abbildung 3. Ösophagogastraler Übergang oben – Normalbefund und unten – bei Pathologie (Refluxkrankheit). Eigene Ausarbeitung basierend auf der o.g. Literatur (Csendes, et al., 1993) (Lemke & Theis, 2014). Dieses Bild wurde mit Biorender.com erstellt.

Sowohl die Speiseröhre als auch der ösophago-gastrale Übergang verfügen über ein weitverzweigtes Netz von Lymphknoten. Das Lymphsystem wird durch ein Netzwerk von Kapillaren und Gefäßen dargestellt, die sich in allen Schichten der Speiseröhrenwand sowie im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs befinden: Schleimhaut, Submukosaschicht, Muskelfibrille und auch in der Adventitia. Ein Merkmal des Lymphsystems der Speiseröhre und des proximalen Magens sowie des ösophago-gastralen Übergangs sind die großen longitudinalen Lymphkollektoren, die sich in der submukösen Schicht der Wand entlang der gesamten Länge der Speiseröhre befinden und die Lymphbahnnetze aller Schichten verbinden. Das ausgeprägte Lymphnetz ist auch verantwortlich für die komplexen lymphatischen Metastasierungswege der AEG-Karzinome. Metastasen breiten sich auf benachbarte Lymphgefäße und dann auf entfernte Lymphknoten aus.

Die dritte englische Ausgabe der japanischen Gesellschaft für die Erforschung von Ösophagus-Erkrankungen (JSED, 1978-2004) kategorisierte in der Tabelle 1 folgende Lymphknotengruppen: abdominale Lymphknoten, oberflächliche zervikale Lymphknoten, tiefe zervikale Lymphknoten, thorakale und mediastinale Lymphknoten (Japanese Gastric Cancer Association, 2011).

Tabelle 1. Lymphknoten(LK)-Stationen entsprechend der Definition der Japanese Gastric Cancer Association (2011) Eigene Ausarbeitung basierend auf dritte englische Ausgabe der japanischen Klassifikation des Magenkarzinoms (Japanese Gastric Cancer Association, 2011)

Nr.	Lymphknotengruppe
1	Rechte parakardiale Lymphknoten inkl. LK am ersten Ast des aufsteigenden Schenkels der A. gastrica sinistra
2	Linke parakardiale LK, inkl. LK am ösophagokardialen Ast der A. phrenica inferior sinistra
3a	Kleinkurvaturseitige LK an den Ästen der A. gastrica sinistra
3b	Kleinkurvaturseitige LK am 2. Ast und den distalen Anteilen der A. gastrica dextra
4sa	Links-großkurvaturseitige LK an den Aa. gastricae breves (perigastrisch)
4sb	Links-großkurvaturseitige LK an der A. gastroepiploica sinistra (perigastrisch)
4d	Rechts-großkurvaturseitige LK am 2. Ast und der distalen Anteile der A. gastroepiploica dextra
5	Suprapylorische LK am ersten Ast und proximalen Anteil der A. gastrica dextra
6	Infrapylorische LK am 1. Ast und proximalen Anteil der A. gastroepiploica dextra bis zum Konfluens von rechter V. gastroepiploica und V. pancreaticoduodenalis anterior superior
7	LK am Stamm der A. gastrica sinistra zwischen Ursprung und Abgang des aufsteigenden Astes
8a	Anterosuperiore LK an der A. hepatica communis
8p	Posteriore LK an der A. hepatica communis
9	LK am Truncus coeliacus
10	LK am Milzhilus inkl. A. lienalis distal des Pankreasschwanzes, am Abgang der Aa. gastricae breves und an der A. gastroepiploica sinistra proximal des 1. Magenastes
11p	LK der proximalen A. lienalis bis zur Hälfte zwischen Abgang und Ende des Pankreasschwanzes
11d	LK der distalen A. lienalis von der Hälfte zwischen Abgang und Ende des Pankreasschwanzes bis zum Ende des Pankreasschwanzes

12a	LK am Lig. hepatoduodenale an der A. hepatica propria und der kaudalen Hälfte zwischen der Hepatikusgabel und dem Pankreasoberrand
12b	LK am Lig. hepatoduodenale am Gallengang, in der kaudalen Hälfte zwischen der Hepatikusgabel und dem Pankreasoberrand
12p	LK am Lig. hepatoduodenale an der Pfortader, in der kaudalen Hälfte zwischen der Hepatikusgabel und dem Pankreasoberrand
13	LK an der Hinterfläche des Pankreaskopfes kranial der Papilla Vateri
14v	LK an der V. mesenterica superior
15	LK an A. und V. colica media
16a1	Paraaortale LK am Zwerchfellhiatus
16a2	Paraaortale LK zwischen dem Oberrand des Ursprungs des Truncus coeliacus und dem Unterrand der linken V. renalis
16b1	Paraaortale LK zwischen dem Unterrand der linken V. renalis und dem Oberrand des Abgangs der A. mesenterica inferior
16b2	Paraaortale LK zwischen dem Oberrand des Abgangs der A. mesenterica inferior und der Aortenbifurkation
17	LK an der Vorderfläche des Pankreaskopfes unter der Pankreaskapsel
18	LK am Unterrand des Pankreaskorpus
19	Infradiaphragmatische LK entlang der A. subphrenica
20	Paraösophageale LK im Hiatus diaphragmaticus
110	Paraösophageale LK im unteren Mediastinum
111	Supradiaphragmatische LK
112	Dorsale mediastinale LK

1.2 Epidemiologie des AEG

In den letzten 50 Jahren sind die Inzidenz und Mortalität von Magenkrebs weltweit, insbesondere in den industrialisierten Ländern zurückgegangen. Allerdings beobachten wir entgegen dieses Trends einen Anstieg von Kardial- oder proximalem Magenkarzinomen sowie Adenokarzinomen der Speiseröhre und des ösophago-gastralen Übergangs. Der Anstieg der Inzidenz in den letzten zwei Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts übersteigt den Anstieg der Inzidenz anderer Krebsarten um mehr als 350 % (Bollschweiler, et al., 2001)(Vizcaino, et al., 2002) (Souza, et al., 2005). In den USA sowie Europa nimmt die Häufigkeit des Adenokarzinoms des proximalen Magens und des ösophago-gastralen-Übergangs so stark zu wie bei keiner anderen Tumorentität. Im Jahr 1960 machten Patienten mit proximalem Magenkrebs nur 16 % der Fälle aus, aber in den 1980er Jahren waren es bereits 44 % und Ende der 1990er Jahre mehr als 60 % aller Patienten mit Magenkrebs. Gemäß prognostisch-epidemiologischer Studien können wir in 10 Jahren Folgendes erwarten: Jeder 100. Mann in Europa wird im Laufe seines Lebens an Adenokarzinomen des proximalen Magens, des ösophagego-gastralen Übergangs oder der Speiseröhre erkranken (Derouet, et al., 2020) (Liu, et al., 2023) (Bollschweiler, et al., 2001) (Vizcaino, et al., 2002).

Die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs sind durch eine ausgeprägte geografische Variabilität der Inzidenz gekennzeichnet. Die höchste Inzidenz wurde in Malawi und Mongolien und anderen Ländern des Kaukasusgebiets festgestellt, nämlich: in einigen Gebieten Turkmenistans, Kasachstans, sowie in der Zentralregionen und im Norden Chinas. Darüber hinaus wird eine hohe Inzidenz in einigen Regionen Afrikas verzeichnet (Liu, et al., 2023) (Li, et al., 2021). Männer erkranken weltweit sowie in Deutschland dreimal häufiger als Frauen. Das Erkrankungsalter beträgt im Durchschnitt 68 Jahre. Bei Frauen wird die Erkrankung im Schnitt drei Jahre später diagnostiziert.

Die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs sind hinsichtlich des Verlaufs und der Prognose einer der aggressivsten bösartigen epithelialen Tumoren des Menschen. Ein indirekter Indikator für die Aggressivität bösartiger Tumore ist das Verhältnis der Gesamtzahl der Todesfälle, dividiert durch die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr. Dieses Verhältnis wird als Aggressivitätsindex bezeichnet. Für Adenokarzinome der Speiseröhre und des

ösophago-gastralen Übergangs im Jahr 2022 betrug der Index 0,79. Der Wert beträgt bei Pankreaskarzinomen 0,80, während er bei anderen Entitäten wie Brust-, Prostata- und Rektumkrebs bei 0,12 bis 0,18 liegt (Siegel, et al., 2022).

Die Epidemiologie des Magenkarzinoms in Deutschland zeigt keine wesentlichen Unterschiede zur internationalen Verbreitung auf. Jährlich wird ein bösartiger Tumor des Magens etwa bei ca. 5000 Frauen und 9000 Männer diagnostiziert. Das mittlere Alter bei Diagnostizierung der Krankheit liegt bei Männern bei 70- und bei Frauen bei 76 Jahren. Die 1-jährige Überlebensrate nach Diagnosestellung beträgt nur 50-60% (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Inzidenz der Adenokarzinome des AEG hängt vom Lebensstil und der Ernährung der Bevölkerung ab. Prädisponierende und protektive Faktoren können dementsprechend identifiziert werden.

Die Risikofaktoren für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs sind:

- Rauchen und Alkoholkonsum
- Übergewicht
- gastroösophagealer Reflux (steigt das Risiko um das 7,7-fache)
- Vorhandensein Hiatushernie und ösophageale Achalasie
- häufige Anwendung von Antazida und Histaminblockern
- Medikamente, die den ösophagogastrischen Schließmuskel entspannen und Refluxsymptome verstärken (Anticholinergika, Aminophyllin, Betablocker)
- regelmäßiger Konsum von heißen Getränken
- Mangel an Vitaminen (β -Carotine, Retinol, Vitamin C u. E) durch geringen oder fehlenden Verzehr von Gemüse und Früchten

Eine protektive Wirkung mit Schutz vor Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs haben:

- Besiedlung mit *Helicobacter pylori* (im Gegensatz zum distalen Magenkarzinom). Da die Inzidenz von *H. pylori*-Infektionen in den USA und Europa zurückgeht, nimmt die Inzidenz von gastroösophagealem Reflux und Barrett-Ösophagus zu (Eröss, et al., 2018)
- Der Verzehr von Obst und Gemüse
- Der Verzehr von Zitrusfrüchten (Vitamin C)
- Körperliche Aktivität

Die Rolle eines gesunden Lebensstils (niedriger Body-Mass-Index, Nikotinkarenz und Alkoholkarenz sowie körperliche Aktivität und vitaminreiche sowie Balasstoff-reiche Ernährung) in der Ätiologie und Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, des Adenokarzinoms des Ösophagus und AEG-Karzinoms wurde in einer niederländischen Kohortenstudie untersucht. Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren. In diese Studie wurden Patienten beider Geschlechter im Alter zwischen 55 und 69 Jahren eingeschlossen. Es wurde ein Healthy Lifestyle Score (HLS) berechnet. Patienten, die nicht rauchen, einen normalen BMI und regelmäßig körperlich aktiv sind, weisen ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für Speiseröhren- und Magenkrebs auf. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit Tabak- und Alkoholkonsum ein deutlich höheres Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und des ösophagoastralen Übergangs und für Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs beobachtet (van den Brandt, 2022).

In mehreren Studien sowie Meta-Analysen wurde gezeigt, dass das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs signifikant höher ist bei Patienten mit Refluxkrankheit und/oder Adipositas. Die Kombination beider genannter Faktoren hat einen noch stärkeren Einfluss auf die Entstehung dieser Erkrankung (Rutegård, et al., 2011) (Lagergren, 2005) (Lepage, et al., 2013).

Der chronische gastro-ösophageale Reflux kann in 5–8 % der Fälle zur Ausbildung eines Barrett-Ösophagus führen. Der Barrett-Ösophagus stellt sich als eine metaplastische Veränderung der Schleimhaut und als Präkanzerose dar. In einigen Fällen (ca. 10% der Patienten mit Barrett-Ösophagus) kann die Präkanzerose in ein Adenokarzinom übergehen (Shaheen, et al., 2009) (de Jonge PJ, et al., 2014).

Die langfristige Einnahme von Medikamenten (wie z.B. Aminophylline, Anticholinergika und β -Blockern) zur Reduktion des Tonus des unteren Ösophagussphinkters kann Reflux verursachen und zur Entwicklung von Adenokarzinomen des AEGs beitragen (Corley, et al., 2006) (Lagergren, et al., 2000).

Hervorzuheben ist auch die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen durch anhaltende Reizung der Schleimhaut (Tabakrauch, Alkohol, heiße Getränke und heißes Essen $>65\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Die Forschungsgruppe unter der Leitung von Frau Dr. Susan T. Mayne aus den USA untersuchte die Zusammenhänge zwischen der Nährstoffaufnahme und dem Krebsrisiko für Adenokarzinome sowie Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, Adenokarzinome des AEGs und nichtkardiale Adenokarzinome des Magens. Ein hoher Anteil von Ballaststoffen, β -Carotin und Folsäure sowie die Vitamine C und B6 in der Ernährung verringert das Tumorrisiko signifikant. Im Gegensatz dazu wurden Cholesterin, tierisches Eiweiß und Vitamin B12 als Risikofaktoren für die Bildung von Karzinomen identifiziert. Der Anteil an tierischem Fett in der Ernährung war ebenfalls signifikant mit der Entwicklung von Adenokarzinomen der Speiseröhre assoziiert. Eine Ernährung mit viel Nitrat wiederum ist zwar nicht mit AEG-Karzinomen, dafür aber mit nicht kardialen Magenkrebs assoziiert. Die Einnahme von Vitamin-C-Ergänzungsmitteln hingegen senkt das Risiko für nicht-kardialen Magenkrebs. Der erhöhte Konsum von pflanzlichen Lebensmitteln mit einem hohen Anteil an Fasern und Ballaststoffen ist mit einem verringerten Risiko für Adenokarzinome der Speiseröhre und des AEG's verbunden (Mayne, et al., 2001).

Die Rolle von *Helicobacter pylori*, insbesondere CagA+-Stämmen, bei der Entstehung von Adenokarzinomen des Ösophagus (AEG) und Speiseröhrenkarzinomen wurde in mehreren Studien untersucht. Eine Studie, die im Jahr 1998 in dem Fachjournal „Cancer Research“

veröffentlicht wurde, zeigte eine signifikante protektive Wirkung von *H. pylori* bei AEG- und Ösophagus-Karzinomen (Chow, et al., 1998). Die Ergebnisse dieser Studie wurden in mehreren anderen multizentrischen Analysen und Studien bestätigt (Wu, et al., 2003).

Die schützende Wirkung von *H. pylori* gegen Barrett-Dysplasie und Adenokarzinome des AEG's wurde in einer prospektiven Studie in den USA unter der Leitung von A.P. Weston bestätigt. Insgesamt wurden 506 Patienten untersucht. Es konnte ein signifikanter Unterschied aufgrund der Besiedlung mit *H. pylori* bezüglich der Rate von Barrett-Dysplasien und AEG-Karzinomen zwischen den Gruppen mit und ohne diese nachgewiesen werden. (Weston, et al., 2000).

Eine Reihe von den genetischen Störungen wurde mit AEG-Karzinomen, Speiseröhren- und Magenkrebs in Verbindung gebracht, unter anderem mit Veränderungen der Chromosomen 3p, 5q, 9, 13p, 17q, 18q, 25, p53, Germline E-cadherin/CDH1 (Petrovchich, 2016) (Isomoto, et al., 2017).

AEG-Karzinome

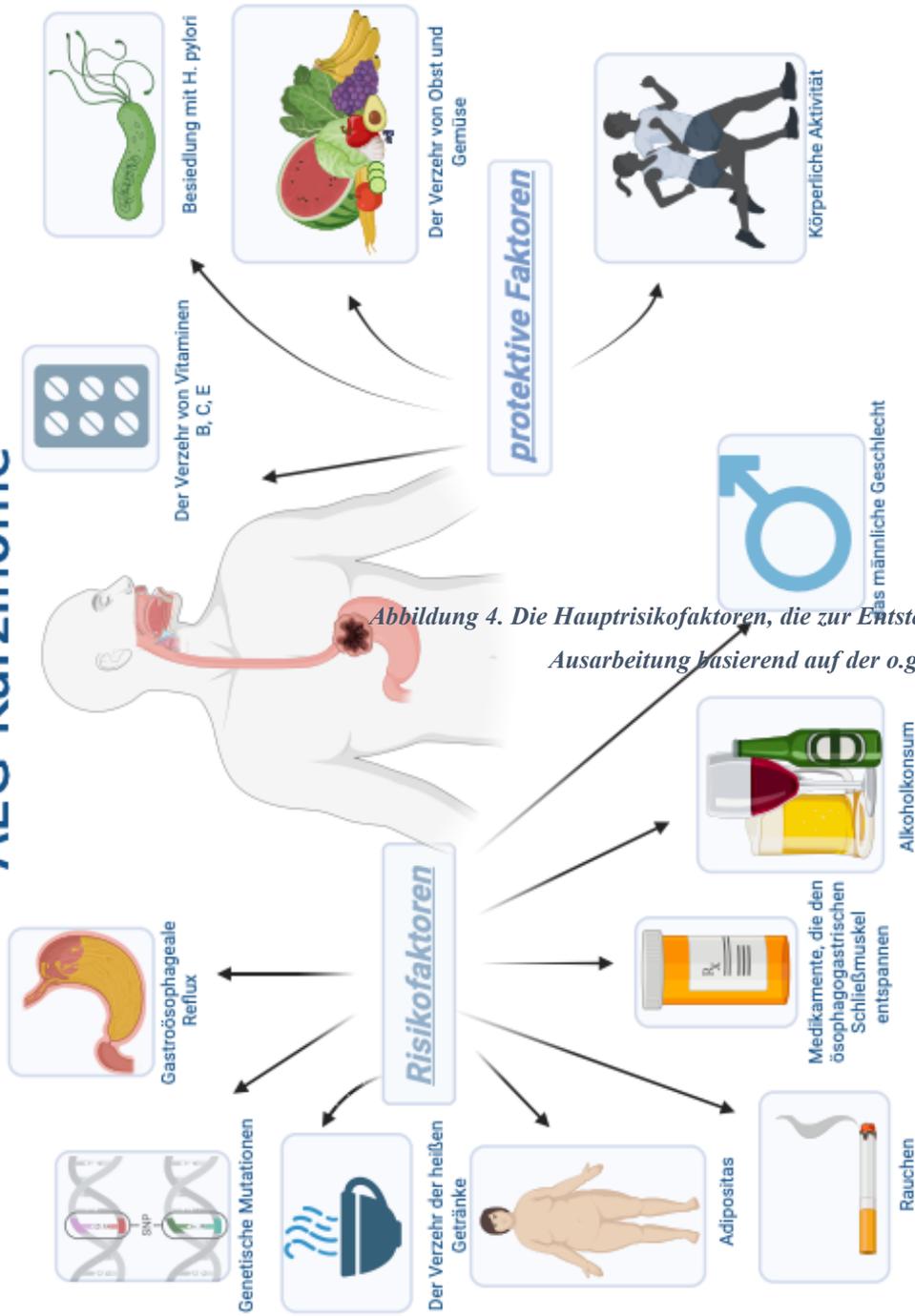


Abbildung 4. Die Hauptrisikofaktoren, die zur Entstehung von AEG-Karzinomen beitragen. Die Darstellung basiert auf der o.g. Literatur. Dieses Bild wurde mit

2 Klassifikation der Karzinome des AEG

Die Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs stellen aufgrund ihrer anatomischen, epidemiologischen und therapeutischen Besonderheiten eine gesonderte Entität dar. Im Jahr 1987 wurde eine universelle Klassifikation der Karzinome des AEG von Siewert, Hölcher u. Mitarbeiter veröffentlicht und hat sich international als Standard etabliert (Siewert, et al., 1987). Alle Tumorlokalisationen des ösophago-gastralen Übergangs wurden in Abhängigkeit von ihrer anatomischen Lagebeziehung zur Z-Linie eingeteilt:

- Die AEG-Tumoren Typ I entsprechen Adenokarzinomen des distalen Ösophagus (oft mit Barrett-Ösophagus assoziiert). Das Zentrum des Tumors lokalisiert sich innerhalb von 1–5 cm über der Z-Linie.
- Bei AEG-Tumoren Typ II handelt es sich um Karzinome, deren Haupttumormasse in der Kardia liegt (innerhalb von 1 cm über und 2 cm unter der Z-Linie).
- Die AEG-Tumoren Typ III entsprechen dem subkardialen Magenkarzinom mit Lokalisation der Haupttumormasse innerhalb von 2-5 cm unterhalb der Z-Linie.

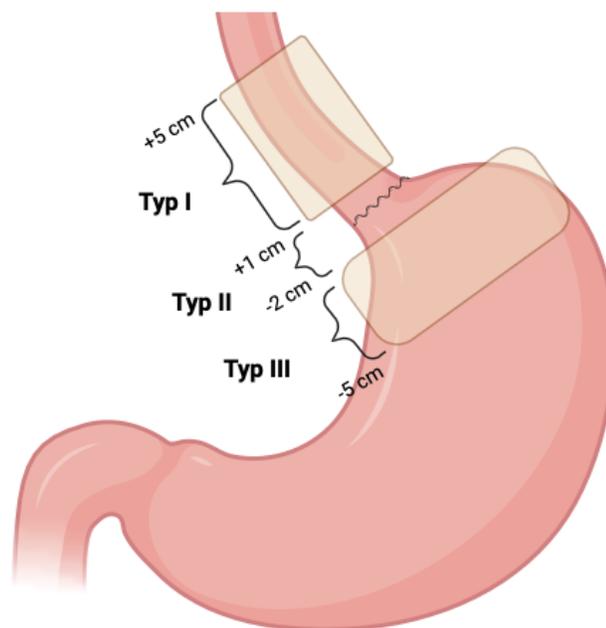


Abbildung 5. Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs. Siewert-Klassifikation. Eigene Ausarbeitung basierend auf der o.g. Literatur. (Niclauss, et al., 2017) (Mönig, et al., 2019). Dieses Bild wurde mit Biorender.com erstellt.

Die Lokalisation des anatomischen Zentrums des Tumors im Verhältnis zur Z-Linie stellt einen wichtigen Faktor für den chirurgischen Behandlungsalgorithmus dar (Siewert, et al., 1987). Abhängig davon, wo genau sich das Tumorzentrum in Relation zur Z-Linie befindet, unterscheidet sich die Lymphdrainage signifikant. Bei AEG Typ I fließt die Lymphe sowohl in oraler Richtung (in mediastinalen Lymphkollektoren) als auch in kaudaler Richtung (in abdominellen und retroperitonealen Lymphkollektoren) ab. Im Gegensatz zum vorherigen Typ wird der Hauptvektor des lymphatischen Abflusses bei AEG-Typ II und III auf den retroperitonealen Raum und die obere paraaortale Region gerichtet.

Die Wahrscheinlichkeit der peritonealen Metastasierung beim AEG-Karzinom Typ I ist gering, aufgrund dieser Tendenz wird in der aktuellen Leitlinie die routinemäßige Durchführung der diagnostischen Laparoskopie nicht empfohlen.

Bei AEG-Karzinom Typ II hingegen verlaufen die Lymphabflusswege vornehmlich nach intraabdominell, entsprechend erfolgt die operative Therapie überwiegend transabdominell im Sinne einer erweiterten Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie. Die Ausräumung der Lymphknotenstationen des unteren Mediastinums kann transhiatal erfolgen.

Die AEG-Karzinome Typ III werden aus denselben Gründen transabdominell im Sinne einer erweiterten Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie therapiert. Die Ausräumung des unteren Mediastinums ist hier nur von untergeordneter Bedeutung (Korst, et al., 1998).

Das Ausmaß der Tiefeninfiltration der AEG-Karzinome geht laut Literatur mit einer Zunahme der Metastasen in den regionalen Lymphknoten einher (Schmidt, et al., 2009) (Kurokawa, et al., 2021) (Hölscher, et al., 2009).

Eine wichtige Rolle für die Prognose und Operationsplanung spielt auch der histologische Tumortyp nach Lauren (Lauren, 1965) (Pyo, et al., 2016):

1. Intestinaler Typ (ca. 50%)

Die Struktur des Tumors ist charakterisiert durch vorwiegend drüsige Formationen mit vorwiegend polypösem Wachstum. Meistens sind diese Tumoren lokal begrenzt und mit einer besseren Prognose assoziiert.

2. Diffuser Typ (ca. 40%)

Der Tumor ist durch eher schlecht differenzierte, diffuses infiltrativ wachsende Gruppen oder einzelne Zellen mit einem hohen Gehalt an Mucin (Cricoidzellen) gekennzeichnet. Vom histologischen Aspekt sind die charakteristischen Siegelringzellen ein typischer Befund. Der diffuse Typ ist prognostisch deutlich ungünstiger als der intestinale Typ und charakterisiert sich durch diffuses infiltratives Wachstum mit frühzeitiger Beteiligung von Nachbarorganen sowie einer frühen lymphogenen Metastasierung.

3. Mischtypen (5-10%)

Der Tumor präsentiert sich sowohl vom intestinalen als auch vom diffusen Typ.

Eine zunehmende Rolle in der Auswahl der Behandlung hat The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Klassifikation. Die AEG-Karzinome wurden in vier Subtypen unterteilt (The Cancer Genome Atlas Research, 2014):

- chromosomal instabil – CIN (TP53-Mutation, RTK-RAS-Aktivität)
- Epstein-Barr-Virus-assoziiert – EBV (PIK3CA-Mutation, PD-L1/2-Überexpression, EBV-CIMP)
- genomisch stabil – GS (CDH1, RHOA-Mutation, CLDN18–ARHGAP Fusion, Cell Adhäsion)
- Mikrosatelliten-instabil – MSI (Hypermutation, Gastric-CIMP, MLH1 silencing)

3 Symptome

Die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs bleiben lange asymptomatisch. Die erste klinische Manifestation hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Die wichtigsten hierbei sind: Die Lokalisation des Tumors, die Art des Wachstums, die morphologische Struktur und die Beteiligung benachbarter Organe. Die ersten Symptome treten auf, wenn der Tumor beginnt, die Funktionen des Magens und/oder der Speiseröhre zu beeinträchtigen, was zu einer Einengung des Lumens führt (Obturationsphänomen). Weitere Symptome können auftreten, wenn es zu Blutungen aus den Gefäßen des Tumors kommt, was zu einer ständig zunehmenden hypochromen Anämie führen kann. Eine Intoxikation kann durch die Aufnahme von Tumorzerfallsprodukten und Toxinen im Tumorgewebe entstehen. Auch wenn der Tumor in benachbarte Organe einwächst, können weitere Symptome hervorgerufen werden.

In der Initialphase berichten die Patienten in der Regel von unspezifischen Beschwerden wie

- schleichend einsetzende epigastrische Schmerzen (Unwohlsein im Oberbauch kurz nach dem Essen, Völlegefühl sogar nach einer kleinen Nahrungsaufnahme);
- Retrosternale Schmerzen oder Schmerzen in der interskapulären Region, die Herz- oder Rückenschmerzen ähneln, sodass die Patienten oft mit Verdacht auf Angina pectoris vorstellig werden
- Appetitlosigkeit, eine leichte Übelkeit mit ggf. Emesis und eine Abneigung gegen Fleisch entwickeln sich durch chronische Intoxikation durch Aufnahme von Tumorzerfallsprodukten
- reduzierter Allgemeinzustand, Abgeschlagenheit, Müdigkeit;
- mentale Depression;
- B-Symptomatik (Fieber $> 38\text{ °C}$, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust).

Bei Fortschreitung der Erkrankung tritt eine Dysphagie beim Schlucken auf, die sich zunächst durch ein Kratzen, Brennen und Schmerzen hinter dem Brustbein äußert. Dysphagie manifestiert sich zunächst bei Aufnahme fester Nahrung. Mit weiterem Tumorwachstum nehmen die Symptome an Intensität weiter zu und es kann zu Regurgitation von

Nahrungsbestandteilen kommen. Die Obstruktion im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs führt des Weiteren zu einer charakteristischen prästenotischen Erweiterung der Speiseröhre. Im Falle einer Peritonealkarzinose kann es zum Auftreten von Aszites kommen. Ein weiteres Charakteristikum, was auf eine fortgeschrittene lymphogene Metastasierung hinweist, ist die sogenannte von Virchow'sche Drüse, die einem vergrößerten und indurierten Lymphknoten links supraclavikulär im Venenwinkel entspricht. Paraneoplastische Syndrome (mikroangiopathische hämolytische Anämie, Phlebitis migrans, Leser-Trélat-Zeichen, etc.) können ebenfalls vorkommen, sind jedoch seltener als bei anderen Entitäten.

Somit können wir bei den Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs 5 Hauptsyndrome festhalten:

- Schmerzen
- Intoxikation
- Dyspepsie
- Anämie
- Obstruktion

4 Diagnostik der AEG-Karzinome

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung von AEG-Karzinomen steht zuerst die primäre Diagnostik im Fokus. Hierbei werden durch bildgebende Verfahren wie der Schnittbilddiagnostik und durch endoskopische Untersuchungen die Lage und lokale Ausdehnung des Tumors dargestellt. Eine histologische Sicherung erfolgt typischerweise endoskopisch mittels Zangenbiopsie. Zur weiteren Abklärung der Ausbreitung des Tumors erfolgt im Rahmen der sogenannten Staging-Abklärung eine CT-Thorax und CT-Abdomen. In selten Fällen kann eine erweiterte Diagnostik durch PET-CT erforderlich werden. Der Endosonographie kommt eine besondere große Bedeutung sowohl für die Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe (T-Stadium), als auch im Hinblick auf den Nachweis lokoregionärer Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) zu (Catalano, et al., 1994).

Im Hinblick auf die Tumornachsorge ist die Bestimmung der Tumormarker (CEA, CA 19-9, CA 72-4) von Bedeutung, routinemäßig soll aber aufgrund der geringeren Sensitivität und Spezifität nicht als Screening Verfahren durchgeführt werden (Expertenkonsens S3-Leitlinie Magenkarzinom 2019) (Möhler, et al., August 2019) (Shibata, et al., 2022) (Slagter, et al., 2022).

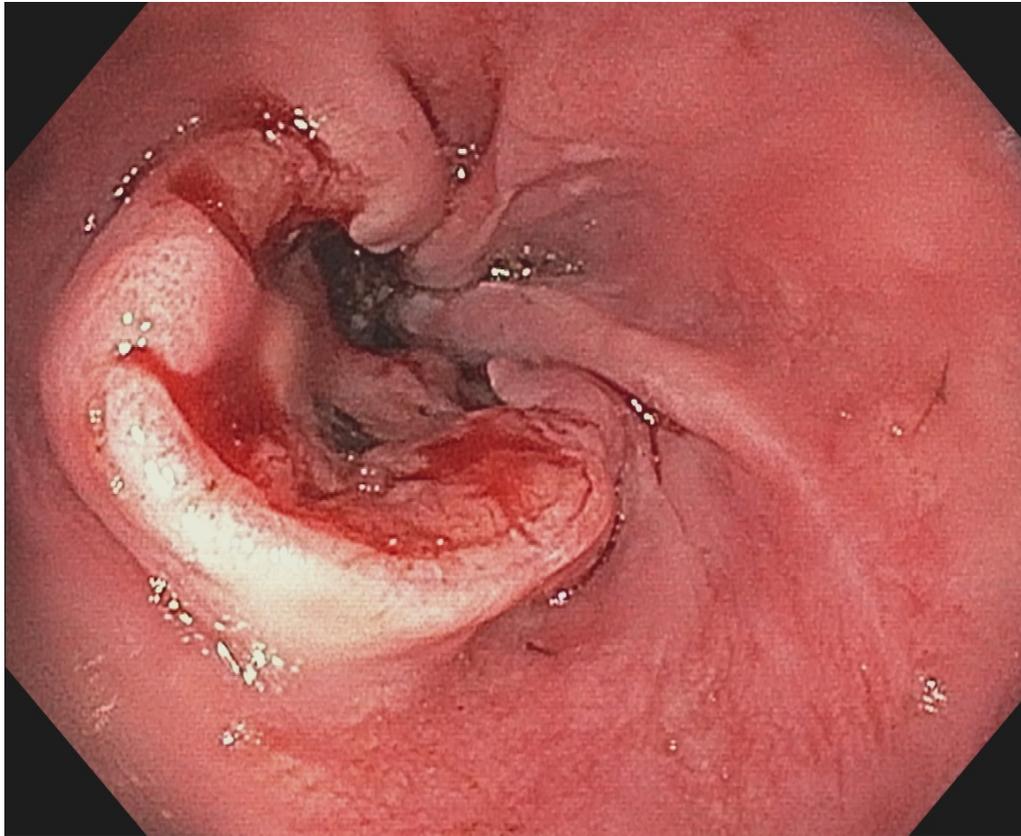


Abbildung 6. Endoskopischer Befund des Patienten mit einer Adenokarzinom des AEG's Typ II

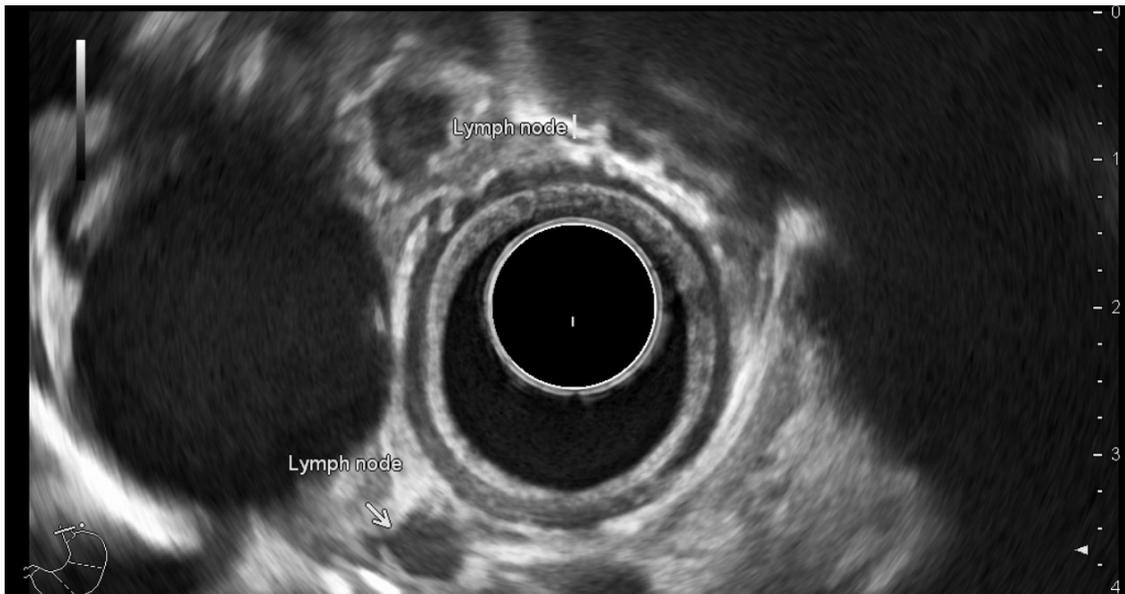


Abbildung 7. Endosonographischer Befund des Patienten mit einer Adenokarzinom des AEG's Typ II mit Lymphknotenmetastasen

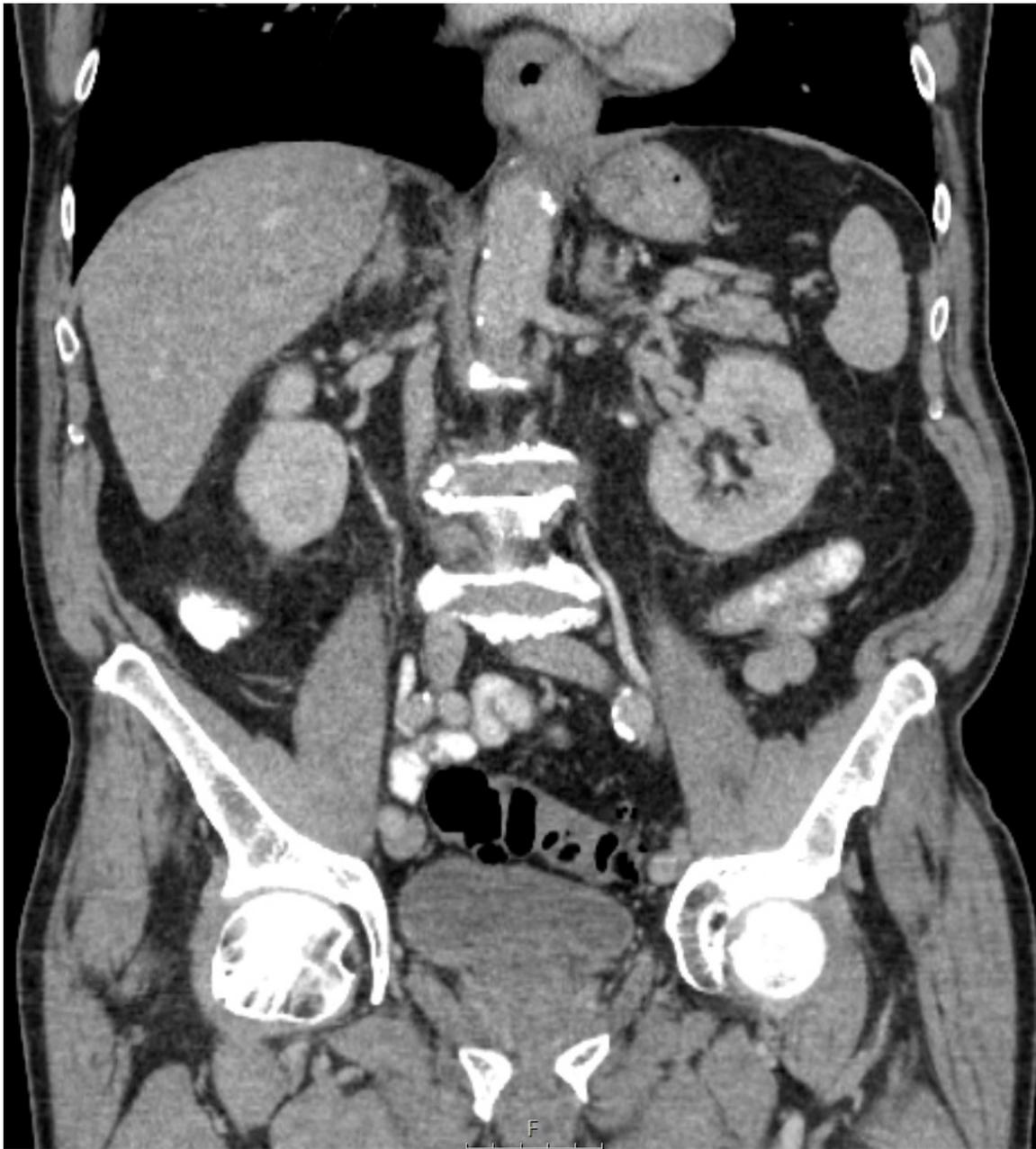


Abbildung 8. CT Thx/Abd des Patienten mit Adenokarzinom des AEG's Typ I

Bei fortgeschrittenen Karzinomen in AEG-III Lokalisation kann bei klinischem Verdacht eine diagnostische Laparoskopie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A – S3-Leitlinie Magenkarzinom 2019) (Möhler, et al., August 2019).

Insbesondere für die Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie ist die endosonographische Bestimmung der Infiltrationstiefe und bei fraglicher lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung von großer Bedeutung. Allerdings ist die diagnostische Genauigkeit des endosonographischen Stagings durch entzündliche Prozesse eingeschränkt (Yonemoto, et al., 2022) (Misra, et al., 2012). Im Staging wird die T- sowie N-Kategorie öfter überschätzt als unterschätzt (Mocellin, et al., 2015) (Chen, et. al., 2023). Anderes als beim Rektumkarzinom, wo die MRT-Diagnostik mittlerweile an Stelle der Endosonographie bevorzugt wird, ist die durch Untersucherabhängigkeit endoskopische Ultraschalluntersuchung weiterhin die Staging-Methode der Wahl. (Hwang, et al., 2014) (Giganti, et al., 2016).

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UCC/AJCC-TNM Kriterien (Wittekind, 2017. 8. Auflage.).

Tabelle 2. TNM-Klassifikation: Einteilung maligner Tumoren. Eigene Ausarbeitung basierend auf 8. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind, 2017. 8. Auflage.)

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submucosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltrierte benachbarte Strukturen
N	Regionale Lymphknoten
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7 – 15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie

Das Staging gibt Hinweise auf die Prognose der Erkrankung. Aus der Kombination der Angaben zu T, N und M ergibt sich ein UICC-Stadium von 0 bis IV, wobei UICC IV das am weitesten fortgeschrittenen Stadium bezeichnet.

Tabelle 3. Klassifikation nach UICC-Stadium. Eigene Ausarbeitung basierend auf 8. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind, 2017. 8. Auflage.)

UICC-Stadium	Primärtumor	Nodaler Status	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

5 Allgemeine Therapieprinzipien

Die Behandlung von AEG-Tumoren erfolgt Stadium abhängig und beinhaltet primär endoskopische, chirurgische, neoadjuvante, palliative Therapiestrategien.

5.1 Endoskopische Therapie

Bei frühzeitiger Diagnose im Stadium T1a kann eine endoskopische Resektion vorgenommen werden, da bei diesem Stadium die Wahrscheinlichkeit der lymphatischen Dissemination gering ist (Gotoda, et al., 2000).

In der japanischen Leitlinie aus dem Jahr 2021 werden folgende Faktoren bei der Entscheidung für endoskopische Resektion berücksichtigt:

1. die Vollständigkeit der Primärtumorentfernung
2. Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasierung

Japanische Klassifikation der Tumorresektabilität:

Endoskopische Heilbarkeit A (eCuraA) – in diese Gruppe werden die endoskopisch therapierbaren Tumoren pT1a eingeschlossen, die den folgenden Kriterien entsprechen:

- 1) kein ulzerierendes Tumorwachstum (UL0), wobei ein ulzerierendes Wachstum bei Tumoren mit einem Durchmesser von bis zu 3 cm akzeptabel ist;
- 2) En-bloc-Resektion möglich
- 3) histologisch differenzierter Typ (G1-2), bei histologisch schlecht differenziertem Typ soll die Tumorgroße ≤ 2 cm im Durchmesser sein
- 4) negativer horizontaler Rand (HM0),
- 5) negativer vertikaler Rand (VM0)
- 6) keine lymphovaskuläre Infiltration (Ly0, V0)

Endoskopische Heilbarkeit B (eCuraB) – endoskopisch therapiebare Tumore T1b, die die folgenden Bedingungen erfüllen:

- 1) En-bloc-Resektion möglich
- 2) histologisch differenzierter Typ (G1-2)
- 3) SM1 (< 500 µm von der muscularis Mucosae)
- 4) HM0
- 5) VM0
- 6) Ly0, V0
- 7) Tumorgroße ≤ 3 cm im Durchmesser

Endoskopische Heilbarkeit C (eCuraC) – bezieht sich auf endoskopisch therapierbare Tumore, die jedoch nicht die Kriterien für eine Einstufung als eCuraA oder eCuraB erfüllen. Hierbei handelt es sich beispielweise um schlecht differenzierte Karzinome mit einer Tumorausdehnung von pT1b, nicht en-bloc-resektabler Tumore oder Tumore, die einen positiven Horizontalschnitt aufweisen (Association Japanese Gastric Cancer, 2021). Wenn die Läsion von einem differenzierten Typ mit einer Größe von höchstens 3 cm und einer von UL1, pT1a (M) oder pT1b1 (SM1) vorliegt, sollte die verbleibende Schleimhautläsion mittels Endoskopie erneut beurteilt werden. Wenn die Läsion jedoch größer als 3 cm ist, sollte eine operative Therapie mit radikaler Lymphknotendissektion durchgeführt werden.

Heutzutage sind folgende Methoden der endoskopischen Resektion in Verwendung:

1. Endoskopische Schleimhautresektion (Endoscopic mucosal resection – EMR) – durch submuköse Injektion von Kochsalzlösung werden die Läsion mit der umgebenden Schleimhaut angehoben und mit einer Hochfrequenz-Stahlschlinge entfernt.
2. Endoskopische Submukosadissektion (ESD)- Mit einem Hochfrequenz-Elektromesser wird ein Einschnitt vorgenommen und die submuköse Schicht herauspräpariert.

Die neue multizentrische, prospektive Studie aus Japan zeigte mit einem gesamten 5-Jahres-Überleben von 89,0 % übereinstimmende Langzeitergebnisse bezüglich beider Techniken. Insgesamt wurde 9054 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie können in naher

Zukunft als Grundlage für die Therapieplanung angenommen werden (Suzuki H, 2023). Eine große Herausforderung bei den endoskopischen Verfahren besteht in der Indikationsstellung, welche eine hohe Staging-Genauigkeit voraussetzt. Zudem ist eine grundsätzlich hohe Anforderung an die Kompetenz des Endoskopikers erforderlich (Sacerdotianu, et al., 2022). Basierend auf der Studie von Sekiguchi und Suzuki (Sekiguchi, et al., 2013) werden die Tumoren T1a sowie T1b als endoskopisch respektabel betrachtet (Association Japanese Gastric Cancer, 2021). Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse ist diese Vorgehensweise nicht unumstritten und hat bislang keinen Eingang in die aktuelle deutsche S3-Leitlinie gefunden. Hier wird bei Submukosainfiltration (T1b) eine primäre chirurgische Behandlung mit Lymphadenektomie der Vorzug gegeben, da in diesem Tumorstadium bei bis zu 30% der Patienten Lymphknotenmetastasen detektiert wurden (Feng, et al., 2016) (Chen, et al. 2014). Die Operation bei invasiven, aber in einem frühen Stadium (bis T2N0) festgestellten, AEG-Karzinomen richtet sich nach der Lokalisation innerhalb des gastroösophagealen Übergangs (s. unten).

5.2 Perioperative Chemo- und/oder Chemoradiotherapie

Trotz der rasanten Fortschritte bei der Entwicklung neuer Substanzen für multimodale Therapieansätze (Aykut, et al., 2023), (Gugenheim, et al. 2022), (Padya, et al., 2021), (Deboever, et al., 2023) bleibt die chirurgische Therapie die einzige kurative Behandlungsoption (Kelsen, et al., 2007) (Markar, et al., 2016). Das Ziel der chirurgischen Therapie besteht in der vollständigen Resektion des Tumors (R0). Bei fortgeschrittenen Tumorstadien (T3-T4) oder dem Verdacht auf lymphogene Dissemination wird eine neoadjuvante Chemotherapie zur Tumorreduktion präoperativ empfohlen (Möhler, et al., August 2019). Wegweisend hierfür war die multizentrische prospektive MAGIC-Studie (Cunningham, et al., 2006), die eine deutlich höhere 5-Jahres-Gesamt- sowie rezidivfreie Überlebensrate bei den Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu Patienten, die allein einer Operation unterzogen wurden, zeigte (5-Jahres-Überlebensrate 36% vs. 23%; Hazard Ratio für Tod 0,75; 95%-KI 0,60-0,93; p-Wert = 0,009). Ein Nachteil der Studie besteht darin, dass die Patienten nach UICC-Stadium nicht klassifiziert wurden. Hinzu kommt der geringe Anteil der Patienten mit AEG-Karzinomen, welche nur etwa 11% von der gesamten Kohorte betrug.

Die französische Studie unter der Leitung von M. Ychou konnte ähnliche Ergebnisse wie die Magic-Studie zeigen. Insgesamt wurden 224 Patienten mit resektablem Adenokarzinom der distalen Speiseröhre, des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens in die Studie eingeschlossen. Das neoadjuvante Therapieregime umfasste zwei oder drei Zyklen (je nach Verträglichkeit und Therapieansprechen) von 5-FU und Cisplatin. Die Gruppe mit neoadjuvanter Therapie hatte im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Operation ein signifikant besseres OS (5-Jahres-Rate: 38 % vs. 24 %; Hazard Ratio: 0,69; 95 % CI: 0,50 bis 0,95; p-Wert = 0,02) und ein besseres krankheitsfreies Überleben (5-Jahres-Rate: 34 % vs. 19 %; HR: 0,65; 95 %-KI: 0,48 bis 0,89; p = 0,003) (Ychou, et al., 2011). In dieser Studie hatten zwar ca. 90% der Patienten ein AEG-Karzinom, jedoch erneut ohne Klassifizierung nach UICC-Stadium. Es blieb unklar, welche Patienten in welchem Tumorstadium tatsächlich von der neoadjuvanten Therapie profitierten und ob die beiden Studienarme wirklich vergleichbar waren.

Da die Mehrzahl der in beiden Studien eingeschlossenen Patienten ein Stadium von T3 und höher sowie Lymphknotenmetastasen aufwiesen, empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie eine neoadjuvante Therapie bei Patienten mit einem Stadium **größer** als T2N0 (Möhler, et al., August 2019).

Aufgrund der guten Resultate der Radiotherapie bei Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wurde dieser Ansatz auch auf die AEG-Adenokarzinome übertragen und in mehreren Studien sowie multizentrischen Analysen (Stewart, et al., 2019) (Liu, et al., 2019) (Wang, et al., 2021) (Bamias, et al., 1996) konnte ein signifikanter Überlebensvorteil nach Anwendung der neoadjuvanten Therapie gezeigt werden. Die neoadjuvante Radiochemotherapie wurde in diversen Therapieprotokollen eingesetzt, z.B. in der CROSS-Studie. In der CROSS-Studie wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie (Radiatio bis 41,4 Gy mit wöchentlicher Gabe von Carboplatin/Paclitaxel) durchgeführt (Shapiro J, 2015).

Bei Nachweis einer HER-2-neu-Überexpression wird Trastuzumab zusätzlich zu einem der oben genannten Schemata eingesetzt (Bang, et al., 2010). In Rahmen der „alten“ Magic-Studie wurde die Therapie nach dem ECX-Schema (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU + Folinsäure) in 3

Zyklen durchgeführt. Je nach Verträglichkeit und Begleiterkrankungen konnte das Therapieregime angepasst werden. Bei schlechter Verträglichkeit oder ausgeprägten Begleiterkrankungen stehen entweder das EOX-Schema (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) (Cunningham, et al., 2008) oder das FLO-Schema (Oxaliplatin, Taxanfreie, 5-FU + Folinsäure) (Al-Batran, Hartmann, Probst, & et., 2008) zu Verfügung.

Die Entwicklung der Pharmakologie sowie der Chemotherapie gab den Anstoß für die neuen Forschungsansätze bzw. Versuche, neuen Therapieprotokolle zur Anwendung zu bringen. Im Jahr 2019 wurde die sogenannte FLOT-Studie veröffentlicht. Zwischen den Jahren 2010 und 2015 wurden insgesamt 716 Patienten in deutschen Krankenhäusern oder bei niedergelassenen Onkologen randomisiert und entweder dem FLOT- (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) oder dem ECF/ECX- (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabine oder 5-Fluorouracil) Therapieregime zugeteilt. Das Gesamtüberleben war in der FLOT-Gruppe im Vergleich zur ECF/ECX-Gruppe besser; das mediane Gesamtüberleben lag bei 50 Monaten vs. 35 Monaten. Die Ergebnisse der genannten Studie dienten als Entscheidungsgrundlage für die Therapiewahl. Heutzutage hatte sich das FLOT-Regime als Standardtherapie etabliert (Al-Batran, et al., 2019).

5.3 Operative Therapie

Wie bereits erwähnt, bleibt die chirurgische Therapie trotz der rasanten Fortschritte bei der Entwicklung neuer Substanzen für multimodale Therapieansätze die einzige kurative Behandlungsoption.

Für die chirurgische Behandlung stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

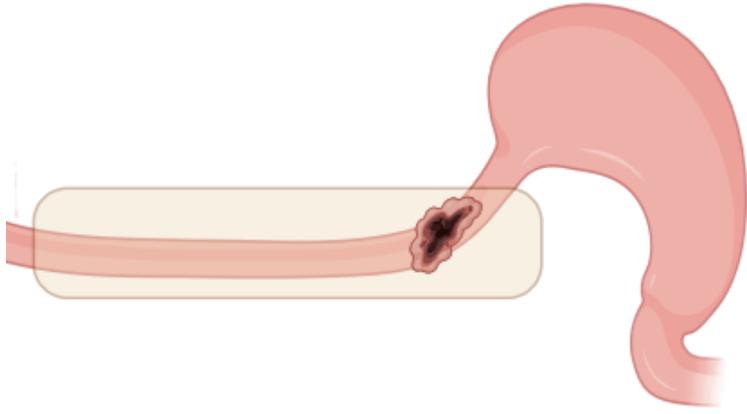
1. Die transmediastinale subtotale Ösophagusresektion, wobei eine proximale Gastrektomie und radikale Lymphadenektomie der intrathorakalen Lymphknotenstationen in der Regel durchgeführt wird. Diese Operationsmethode wird bei den Patienten mit den Adenokarzinomen *des ösophagoastralen Übergangs Typ I und Typ II* sowie bei den Karzinomen des mittleren Drittels des Ösophagus angewendet. Der Eingriff erfolgt entweder über den abdomino-thorakalen Zugang, der

konventionell oder minimalinvasiv (laparoskopisch oder robotik-assistiert) durchgeführt werden kann, oder über den abdomino-thorako-zervikalen oder abdomino-zervikalen Zugang. Zur Rekonstruktion der Ösophaguspassage wird ein großkurvaturseitiger Magenschlauch gebildet. In seltenen Fällen wird ein isoperistaltisches Colon-Interponat zu Passagerekonstruktion verwendet. Die erste erfolgreiche transthorakale Ösophagusresektion wurde von F. Torek 1913 in New York durchgeführt. Die Rekonstruktion der Speiseröhre wurde nicht durchgeführt, da der Patient den Eingriff ablehnte. Erste experimentelle und praktisch-klinische Versuche in der Rekonstruktion des Ösophagus wurde von W. Denk (1913) und später von G.G. Turner (1933) durchgeführt. A.W. Fischer (1937) standardisierte die geschlossene abdomino-zervikale Ösophagusresektion mit Rekonstruktion (Chernousov, Bogopolski, Gallinger, & Izbicki, 2003). Das heutige Standardverfahren wurde erstmals von Ivor Lewis durchgeführt. Im Jahr 1946 publizierte er seine Arbeit, wobei er eine rechtsseitige zweiphasige Ösophagusresektion beschrieb (Lewis, 1946). Genau 30 Jahre später führte McKeown einen Drei-Höhlen-Eingriff mit zervikaler Anastomose durch (McKeown, 1976). Jim Luketich aus Pittsburgh popularisierte die totale minimalinvasive Ösophagusresektion, die mittlerweile weltweit zur Anwendung kommt (Luketich, et al., 2003).

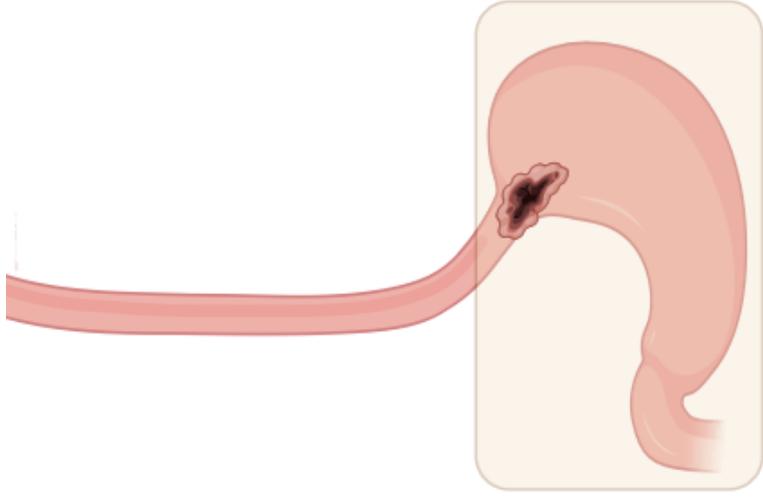
2. Die erweiterte totale Gastrektomie und Lymphadenektomie im unteren Mediastinum sowie im Bereich der D2-Stationen im Oberbauch wird bei den Patienten mit den Adenokarzinomen *des ösophagogastralen Übergangs Typ III sowie Typ II* durchgeführt. Die erste Gastrektomie wurde von Phineas S. Connor durchgeführt (Connor, 1884). Allerdings verstarb der Patient frühzeitig postoperativ. Carl B. Schlatter am 6. September 1897 in Zürich (Schlatter, 1897) und C. B. Brigham im Februar 1898 in San Francisco (Brigham, 1898) führten die ersten erfolgreichen Gastrektomien durch.

Die operative Therapie des Karzinoms des AEG's Typ II kann nach beiden o.g. Methoden durchgeführt werden. Mehrere Studien, darunter eine deutsche retrospektive Studie unter der Leitung von Roman Stürzl, Michael Gerken, Christiane Bruns etc. aus dem Jahr 2022 (Stürzl,

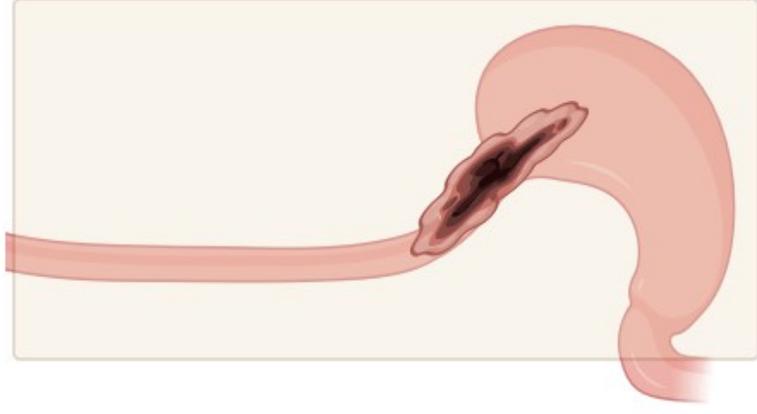
et al., 2022) konnten die Frage nicht beantworten, welche der o.g. Operationsmethoden hinsichtlich Operationskomplikationen, postoperativer Mortalität und Morbidität, Rezidivrate, Gesamtüberleben sowie dem rezidivfreiem Überleben überlegen ist. In seltenen Situationen bei lokal fortgeschrittenen AEG-Typ II-Tumoren besteht die operative Therapie in einer totalen Ösophagogastrektomie, wobei die Rekonstruktion der Passage durch ein isoperistaltisches Colon-Interponat erfolgt (siehe Abbildung 9).



Typ I/II



Typ II/III



Typ II

Abbildung 9. Resektionsausmaß beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Eigene Ausarbeitung basierend auf Literatur (Breitner, 1989). Dieses Bild wurde mit Biorender.com erstellt.

5.3.1 Perioperative Komplikation

Die chirurgische Behandlung des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs (AEG) ist mit einer vergleichsweise hohen Komplikationsrate verbunden. Eine sorgfältige Patientenselektion, verbesserte Operationstechniken und erfahrene Chirurgen können die Komplikationsrate reduzieren (Wright et al. 2009, Gaitonde et al. 2015).

Alle Komplikationen lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

- chirurgische Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Lymphleckage bis zum Chylothorax, Wundheilungsstörung, Platzbauch, Interponatnekrose, Affektionen des N. laryneus recurrens, Enterothorax, Fistelbildung, Blutung oder Nachblutung)
- nicht-chirurgische Komplikationen, wie pulmonale oder kardiovaskuläre Komplikationen bzw. Pneumonie, Thrombose, Embolie, Sepsis (Sendler, et al. 2008).

Um die postoperativen Komplikationen zu definieren und nach Schwergrad einzustufen, wird die Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo, et al., 2004) verwendet (s. unten).

5.4 Palliative Therapie

Die sogenannte „Palliative Care“ zielt darauf ab, die Lebensqualität von Patienten und ihren Familien zu verbessern, wenn die Krankheit nicht geheilt werden kann (WHO | WHO Definition of Palliative Care, 2023).

Die Supportivtherapie umfasst folgende Aspekte:

- medizinisch;
- psychologisch;
- spirituell.

Unter medizinischer Unterstützung sind diverse Methode zu verstehen, wie z.B.:

- medikamentöse Therapie, z.B. Chemotherapie. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass die systemische Chemotherapie zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Symptomenkontrolle sowie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit führt (Glimelius, et al., 1997) (Al-Batran , SE ; Ajani, JA, 2010).
- endoskopische Therapie, z.B. bei bedrohlichen Tumorblutungen. Bei symptomatischen Tumorstenosen kann ein selbstexpandierende Metallstent (SEMS) angelegt werden.
- chirurgische Therapie, z.B. PEG- oder PEJ-Katheter-Anlage zur Ernährung bei einem Obstruktionssyndrom durch einen Tumor. Das Tumordebulking wird aufgrund der hohen postoperativen Letalität nur bei strenger Indikationsstellung (z.B. bei schwerer, endoskopisch nicht stillbarer Blutung oder bei Perforation) und nach Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt.

6 Ziele der Arbeit

Der Stellenwert der neoadjuvanten Therapie wird weiterhin diskutiert. Bis heute wurden sowohl die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie in diversen Studien analysiert und beschrieben. In mehreren Ländern gilt die perioperative Chemotherapie als Standard. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht unumstritten, da die Tumorregressionsrate trotz aggressiver Chemotherapie nach dem FLOT-Schema gering ist.

Aus diesem Grund wurden im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie an einer universitären Institution klinisch-pathologische Parameter bei Patienten mit AEG-Karzinomen in der Ära der neoadjuvanten Therapie evaluiert.

Folgende Fragen sollen in dieser Studie beantwortet werden:

- Welchen Stellenwert hat die neoadjuvante Therapie beim AEG-Karzinom?
- Wie häufig kann nach neoadjuvanter Therapie eine Tumorregression erreicht werden?
- Wie häufig traten Nebenwirkungen bei der neoadjuvanten Therapie des AEG auf? Wie schwer waren die Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie?
- Wie sind die Langzeitergebnisse und -überlebensraten der jeweiligen Therapie?
- Gibt es eine Korrelation zwischen dem Therapieansprechen und klinischen Parametern?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der Prognose und der Response nach neoadjuvanter Therapie?

7 Material und Methoden

7.1 Material

7.1.1 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie erfolgte die Antragstellung bei der Ethikkommission (EK) der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität. Nach der Erfüllung der Auflagen der EK sowie Beantwortung aller Fragen wurden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der geplanten Studie festgestellt. Das Votum wurde daher positiv beschieden (Studennummer 2022-1992). Bei der Durchführung der Studie wurden zu jeder Zeit die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki berücksichtigt.

7.1.2 Datenerhebung

Im Rahmen der vorliegenden Studien wurden die Materialien aus den Patientenakten extrahiert, die unter dem Medico-Programm (Siemens Healthcare) auf dem Server des Universitätsklinikums Düsseldorf liegen. Die Daten der Patienten, die alle am UKD behandelt wurden, wurden den entsprechenden Arztbriefen, Operationsberichten, endoskopischen Befunden, Befunden der histopathologischen Untersuchungen, radiologischen CT- und MRT-Aufnahmen, Laborbefunden und Protokollen der jeweiligen interdisziplinären Tumorkonferenzen entnommen.

Für die Evaluation der langfristigen Überlebensdaten wurde eine Follow-up-Analyse durchgeführt. Da die Nachsorgeuntersuchungen zum überwiegend im Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt wurden, konnte auch für die Nachsorge Daten auf die im Medico-System gespeicherten Befunde zurückgegriffen. Bei den übrigen Patienten konnten wir nach Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht auf die Nachsorgeergebnisse der Hausärzte zurückgreifen. Zu diesem Zweck wurden die Patienten im Rahmen eines Anschreibens kontaktiert.

7.1.3 *Einschlusskriterien*

- Eingeschlossen wurden alle Patienten mit Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs, die entweder mit einer neoadjuvante Chemotherapie und anschließender Operation oder mit Operation allein behandelt wurden.
- Zweites Einschlusskriterium war die Tumorausdehnung bzw. das Ausmaß der lymphatischen Metastasierung. Patienten, die im präoperativen Staging (Endoskopie, Endosonographie, CT Thx/Abd) eine T2 bis T4 oder N+ Situation aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen.

7.1.4 *Ausschlusskriterien*

- Patienten mit einem palliativen Therapiekonzept
- Patienten mit anderen Tumorentitäten (GIST, Plattenepithelkarzinom) im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs
- Patienten mit multiplen simultanen Primärkarzinomen
- Patienten mit Peritonealkarzinose, die mittels HIPEC behandelt wurden
- sogenannte Frühkarzinome (pT1a-b)

7.1.5 *Patientenkollektiv*

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2022 insgesamt 106 Patienten mit Adenokarzinomen im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt.

Nach den oben genannten Ausschlusskriterien wurden insgesamt 32 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Es resultierte eine Kohorte von 74 Patienten, die im präoperativen Staging eine T2-T4 bzw. N+-Situation aufwiesen und im Untersuchungszeitraum eine kurative Therapie (neoadjuvante Therapie mit Operation oder Operation allein) erhielten.

Zur Analyse und Evaluierung des Stellenwertes der neoadjuvanten Therapie bei AEG-Karzinomen wurden retrospektiv patientenbezogene und tumorbezogene Kriterien erhoben. Folgende Parameter der patienten- und krankheitsbezogenen Daten von Patienten mit AEG-Karzinom wurden retrospektiv erhoben und statistisch ausgewertet: patienten-, tumor-, therapiebezogene Daten und postoperativer Verlauf (Tabelle 4).

Tabelle 4. Erhobene und statistisch analysierte Parameter

<p>Patientenbezogene Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - Charlson-Co-Morbiditätsindex
<p>Tumorbezogene Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TNM- Klassifikation prä- und postoperativ - Lokalisation des Tumors (AEG Typ I, Typ II, Typ II) - UICC-Stadium prä- und postoperativ - Anzahl der entfernten Lymphknoten, positiv tumorbefallenen Lymphknoten sowie LNR - histologischer Typ (intestinale, diffuse oder Mischtyp nach Lauren) - Überexpression HER 2 - Grad der Tumorregression nach der Becker-Klassifikation
<p>Therapiebezogene Daten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Art der neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie, Radiochemotherapie und etc.) - Art der Gastrektomie und/oder Ösophagektomie (erweiterte Gastrektomie, totale Ösophagektomie mit Magenhochzug oder Kolon-Interponat, Ösophagogastrektomie mit Kolon-Interponat) - OP-Dauer - Multiviszerele Resektion - Lokalisation der Anastomose (zervikal oder intrathorakal) - Art der neoadjuvanten Therapie

Postoperativer Verlauf

- Postoperative Komplikationen
(Anastomoseninsuffizienz, Anastomosenstenose, Fistelbildung wie z.B. Pankreasfistel oder Chylusfistel, Blutung, Wundheilungsstörung, Sepsis, pulmonale und/oder kardiale Komplikationen, andere Komplikationen)
- Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
- allgemeines und tumor-spezifisches Überleben
- adjuvante Chemotherapie

7.2 Methoden

7.2.1 Statistik

Die Rohdaten wurden in einer Microsoft Excel-Datei gesammelt, anonymisiert und dokumentiert. Die Auswertung der Daten hinsichtlich der oben genannten Zielparameter erfolgte in anonymisierter Form mit Hilfe des SPSS-Programms (*Statistical Package for the Social Sciences*) Version 28 für Mac.

Die deskriptive Statistik wurde zur Beschreibung des untersuchten Phänomens (Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation usw.), in Form von Grafiken, Tabellen und Diagrammen durchgeführt. Darüber hinaus wurden für numerische Parameter der Mittelwert, Minimum und Maximum-Werte sowie der Median ermittelt.

Die Behandlungsgruppen wurden anhand diverser Kriterien (Patientencharakteristiken sowie Tumorparameter, Komplikationen, Verlauf, etc.) mit Hilfe von Hypothesenprüfungen (Chi-Quadrat-Test, t-Test, Mann-Whitney U-Test) miteinander verglichen. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Nullhypothese getestet. Die Nullhypothese war definiert als das Nichtvorhandensein von Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Die Überlebenszeitanalyse (Survival analysis) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet und als Log-Rank Test ausgegeben. Die Überlebensanalyse umfasste die Bestimmung der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate und der 5-Jahres-rezidivfreien Überlebensrate. Das Gesamtüberleben (OS; Gesamtüberleben) war ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache definiert. Das rezidivfreie Überleben (RFS) wurde ab dem Zeitpunkt des Beginns des tumorfreien Zustandes bis zum Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs oder eines metastasierten Rezidivs berechnet. Die Patientengruppen wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen.

Für alle statistischen Tests wird ein Signifikanzniveau von 5 % (oder $p \leq 0,05$, zweiseitig) zugrunde gelegt.

7.2.2 Operation und perioperative Strategien

Vor Einleitung therapeutischer Maßnahmen wurde eine umfangreiche Stagingdiagnostik mit CT Thx/Abd, Endoskopie und Endosonographie durchgeführt. Bei Verdacht auf Peritonealkarzinose erfolgte eine diagnostische Laparoskopie zum Ausschluss bzw. Nachweis durchgeführt.

Im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards wurde in Abhängigkeit vom Tumorstadium bzw. vom Allgemeinzustand der Patienten (Alter, Komorbidität) ein individuelles therapeutisches Vorgehen festgelegt. Im Vordergrund stand dabei die Entscheidung für ein primär operatives Vorgehen oder eine neoadjuvante Therapie mit anschließender Operation im Vordergrund.

7.2.3 Operation allein

Diese Gruppe umfasste Patienten, die entweder eine neoadjuvante Therapie abgelehnt hatten oder bei denen Kontraindikationen gegen eine neoadjuvante Therapie vorlagen.

In Abhängigkeit von der Lagebeziehung der Tumormasse zur Z-Linie erfolgte bei AEG I Karzinomen eine thorakoabdominelle Ösophagektomie mit radikaler intrathorakaler Lymphadenektomie und zusätzlicher Ausräumung der relevanten Lymphknotenstationen im Oberbauch, so dass mindestens eine D2-Dissektion resultierte. Zur Rekonstruktion der Ösophaguspassage wurde ein großkurvaturseitiger Magenschlauch gebildet, der zervikal anastomosiert wurde. Bei AEG-II-Karzinomen wurde eine erweiterte Gastrektomie mit Dissektion des unteren Mediastinums sowie D2-Lymphknotenstation durchgeführt. Die Passagerekonstruktion erfolgte als intrathorakale End-zu-Seit-Ösophago-Jejunostomie. In seltenen Fällen wurde eine Ösophagogastrektomie durchgeführt, wobei ein isoperestaltisches Koloninterponat zur Passagerekonstruktion verwendet wurde. Bei AEG-III-Karzinomen wurde eine totale Gastrektomie unter Mitnahme der Pars abdominalis des Ösophagus durchgeführt und die Rekonstruktion als Ösophago-Jejunostomie auf Zwerchfellniveau angelegt. Die Lymphadenektomie erfolgte als D2- bis D4-Dissektion.

7.2.4 Neoadjuvante Therapie mit Operation

In diesem Konzept wurde eine neoadjuvante Therapie nach einem entsprechenden Therapieprotokoll durchgeführt. Da die Beobachtungszeit in dieser Studie mehr als 10 Jahre beträgt, wurden verschiedene Therapieprotokolle zeitversetzt eingesetzt. Die Therapieprotokolle, die in dieser Studie zur Anwendung kamen, waren folgende:

1. FOLFOX-Schema (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin – OX) – 3 Zyklen
2. FLOT-Schema (5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel) – 4 Zyklen
3. PLF-Protokoll (Cisplatin in Kombination mit 5-FU) – 3 Zyklen
4. SAKK-Protokoll (Cisplatin und Docetaxelin Kombination mit Bestrahlung mit 45 Gy) – 3 Zyklen
5. EOX-Protokoll (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) – 3 Zyklen
6. Cisplatin in Kombination mit 5-FU+ Trastuzumab – 3 Zyklen
7. Capecitabine+Cisplatin+Trastuzumab – 3 Zyklen

Anschließend erfolgte die chirurgische Versorgung gemäß 1.8.8.

7.2.5 Becker- Regressionsgrad

Zur Beurteilung des Erfolgs einer neoadjuvanten Chemo- und/oder Radiochemotherapie, wurde das Ausmaß der regressiven Veränderungen (Resttumor, Inflammation, resorptive Veränderungen, Fremdkörperreaktionen und narbige Fibrose) in den Resektionspräparaten im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung analysiert und der Tumorregressionsgrad nach Becker bestimmt (Becker, 2003).

Tabelle 5. Tumorregressionseinstufung nach Becker (Becker, 2003)

Regressionsgrad	Befundung (deskriptive Regression)
Becker 1a	Kein Residualtumor (komplette Regression)
Becker 1b	<10% Residualtumor (subtotale Regression)
Becker 2	10-50% Residualtumor (partielle Regression)
Becker 3	>50% Residualtumor (keine Regression)

7.2.6 Charlson-Co-Morbiditätsindex (CCI) (Charlson M.E., 1987)

Als Erhebungsinstrument für den Allgemeinzustand und die Komorbidität der Patienten wurde der *Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)* gewählt (Charlson M.E., 1987). Dabei handelt es sich um ein Scoring-System. Dieses System zur Klassifikation der Komorbidität ist eine einfache und leicht anwendbare Methode zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos aufgrund komorbider Erkrankungen mit unterschiedlicher Gewichtung je nach Schweregrad (Tabelle 6).

Tabelle 6. Krankheiten mit entsprechender Gewichtung bei Berechnung des Komorbiditätsindex (Chandrasoma , Wijetunge, Ma, & Demeester, 2011)

Erkrankung	Punkte
Herzinfarkt systolische Herzinsuffizienz periphere arterielle Verschlusskrankheit zerebrovaskuläre Erkrankung (z.B. TIA, Apoplex ohne Residuen) Demenz chronische Lungenerkrankung (Asthma, COPD) Kollagenose (Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, etc.) Gastroduodenale Ulkuskrankheit Leichte Lebererkrankung (Leberzirrhose ohne portale Hypertension) Diabetes mellitus ohne Endorganschaden Alter des Patienten zwischen 50-59 Jahre	1
Hemiplegie Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung (Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl, Z.n. Nierentransplantation) Diabetes mellitus mit Endorganschäden Tumorerkrankung ohne Metastasierung Leukämie Lymphom Alter des Patienten zwischen 60-69 Jahre	2

Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung (portaler Hypertonie, Z.n. Varizenblutung)	3
Alter des Patienten zwischen 70-79 Jahre	
Alter des Patienten zwischen 80-89 Jahre	4
Alter des Patienten zwischen 90-99 Jahre	5
Tumorerkrankung mit Metastasierung AIDS	6

Beurteilung

In Abhängigkeit von der Punktzahl ergibt sich nach Charlson (Charlson M.E., 1987) eine 1-Jahres-Mortalitätsrate, wie sie in Tabelle 7 dargestellt ist.

Tabelle 7. 1-Jahres-Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom Komorbiditätsindex

1-Jahres-Mortalitätsrate	Summe der Punkte
12% (niedriges Risiko)	0
26% (mittleres Risiko)	1-2
52% (hohes Risiko)	3-4
85% (extrem hohes Risiko)	>5

In der hier vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten nach dem Charlson-Co-Morbidity-Index in zwei Gruppen eingeteilt:

- Relativ gesunde Patienten mit einem Co-Morbidity-Index von ≤ 3 Punkten und besserer Überlebenswahrscheinlichkeit.
- Vorerkrankte Patienten mit einem Co-Morbidity-Index von > 3 und schlechterer Überlebenswahrscheinlichkeit.

7.2.7 Clavien-Dindo-Klassifikation der postoperativen Komplikationen

Zur Erfassung und Einordnung der postoperativen Komplikationen wurde die Klassifikation nach Clavien-Dindo (Dindo, Demartines, & Clavien, 2004) angewendet. Die Klassifikation stützt sich auf der Therapieform, die zur Behandlung der Komplikation eingesetzt wurde.

Tabelle 8. Klassifikation der Komplikationen nach Clavien-Dindo, eigene Ausarbeitung (Dindo D, 2004)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inkl. parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
IIIa	Ohne Vollnarkose
IIIb	Mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IVa	Dysfunktion eines Organs (inkl. Dialyse)
IVb	Dysfunktion multipler Organe
V	Tod des Patienten

7.2.8 *Follow-up-Analyse*

Das Follow-up (die Nachsorge) wird gemäß der S3-Leitlinie für die Tumornachsorge (CT Thx/Abd, Endoskopie) durchgeführt. Das letzte Follow-up im Rahmen dieser Studie fand am 31.12.2022 statt.

Im Rahmen dieser Studie wurden das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben und das 5-Jahres-Gesamtüberleben zum Vergleich zweier Therapieregime herangezogen.

- a. Gesamtüberleben (overall survival, OS) – der Zeitraum von der Entdeckung der Krankheit oder dem Beginn einer Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache, auch nicht krebsbedingt.
- b. rezidivfreies Überleben (recurrence-free survival, RFS) – der Zeitraum von der Entdeckung einer Krankheit oder dem Beginn einer Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs und/oder von Metastasen.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Überlebensdaten zu analysieren. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden die beiden Patientengruppen (mit Neoadjuvanz bzw. Operation allein) verglichen.

8 Ergebnisse

8.1 Patientencharakterisierung

Das Patientenkollektiv, das Gegenstand der vorliegenden Studie war, bestand aus n=74 Patienten mit Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs (AEG I-III), die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2022 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden.

Innerhalb des Patientenkollektivs waren 62 Patienten männlich (83,78%) und 12 Patientinnen weiblich (16,22%). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung des AEG-Karzinoms lag bei 65,4 Jahren (SD 10,37; Min 43 Jahre; Max 84 Jahre).

Nach interdisziplinärer Besprechung im Tumorboard erhielten 53 Patienten (71,62%) eine neoadjuvante Therapie, wohin gegen die verbliebenen 21 Patienten (28,38%) primär operiert wurden.

In Bezug auf die Gruppierung nach dem Alter konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Patienten in der Gruppe mit Operation allein waren mit einem mittleren Alter von 70,86 Jahren signifikant älter (ca. 7 Jahre älter) als die Patienten in der Gruppe mit Neoadjuvanz + Operation, die ein mittleres Alter von 63,8 Jahren aufwiesen. 61,9% der Patienten in der Operation-allein-Gruppe waren älter als 70 Jahre. Im Gegensatz dazu waren lediglich 26,42% der Patienten aus der Neoadjuvanz+Operation-Gruppe älter als 70 Jahre. Die Charakterisierung des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie ist in Tabelle 9 zusammengefasst.

Hinsichtlich der Vorerkrankungen wurde der Charlson-Co-Morbiditätsindex zur Charakterisierung verwendet. Bei 5 (6,76%) Patienten unseres Kollektivs war der Charlson-Co-Morbiditätsindex 0, bei 26% der Patienten lag eine leichte Komorbidität (1-2 Punkte), bei 52% eine mittelschwere-(3-4 Punkte) und bei 85% der Patienten eine schwere Komorbidität (mehr als 5 Punkte) vor. In Bezug auf die Morbidität wurden die Patienten nach Charlson-Co-

Morbiditätsindex in zwei Gruppen eingeteilt: Die Patienten, die ≤ 3 Punkte (leichtgradige Komorbidität) oder >3 Punkte (mittel- und schwergradige Komorbidität) hatten.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Vorliegen von Komorbiditäten. Patienten, die älter als 70 Jahre waren, hatten in 66,67% der Fälle einen Komorbiditätsindex >3 , während Patienten, die jünger als 70 Jahre waren, nur in 21,28% der Fälle eine Komorbiditätsindex >3 aufwiesen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.001$).

Tabelle 9. Patientenbezogene Parameter

	Neoadjuvanz + Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p-Wert
Alter (y) – MW \pm SD	63,3 \pm 9,55	70,86 \pm 10,58	65,45 \pm 10,37	n.s.
Alter				
- ≤ 70 Jahre	39 (73,58%)	8 (38,1%)	47 (63,51%)	0,007
- > 70 Jahre	14 (26,42%)	13 (61,9%)	27 (36,49%)	
Geschlecht				
- männlich	43 (81,13%)	19 (90,48%)	62 (83,78)	n.s.
- weiblich	10 (18,87%)	2 (9,52%)	12 (16,22%)	
Charlson-Co- Morbiditätsindex				
- ≤ 3 Punkte	37 (69,81%)	9 (42,86%)	46 (62,16%)	0,031
- >3 Punkte	16 (30,19%)	12 (57,14%)	28 (37,84%)	

	Neoadjuvanz + Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p-Wert
Charlson-Co-Morbiditätsindex				
- 0 Punkte	3 (5,66%)	2 (9,52%)	5(6,76%)	n.s.
- 1 Punkt	8 (15,09%)	2 (9,52%)	10(13,51%)	
- 2 Punkte	15 (28,3%)	2 (9,52%)	17 (22,97%)	
Charlson-Co-Morbiditätsindex				
- 3 Punkte	11 (20,75%)	3 (14,29%)	14 (18,92%)	
- 4 Punkte	8 (15,09%)	4 (28,57%)	14 (18,92%)	n.s.
- >5 Punkte	8 (15,09%)	6 (28,57%)	14 (18,92%)	

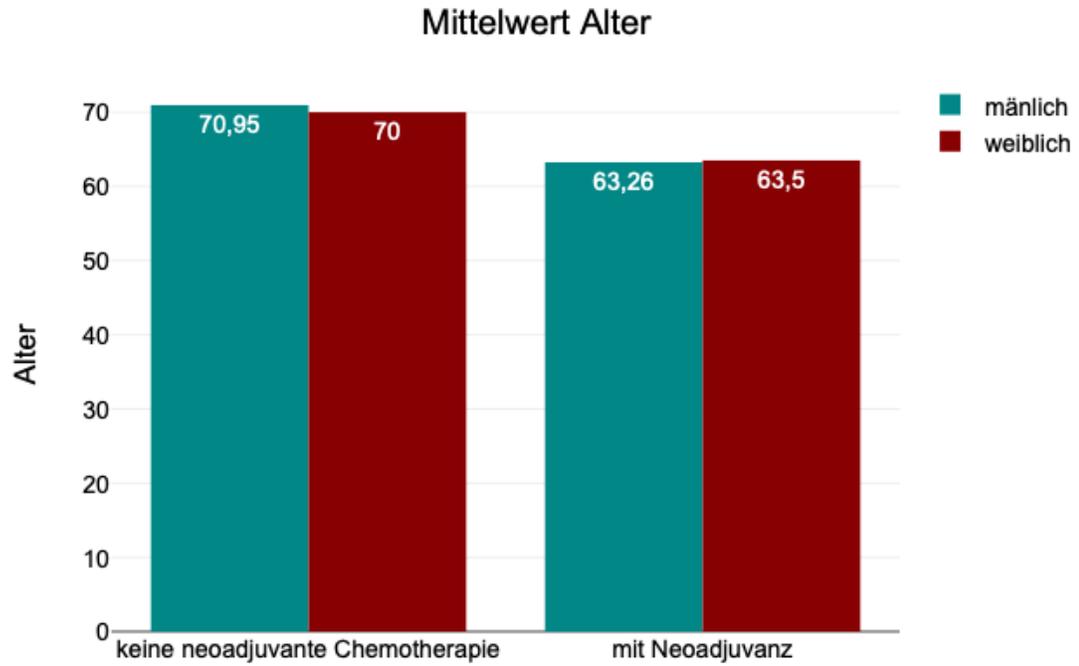


Abbildung 10. Mittleres Alter und Therapieregime

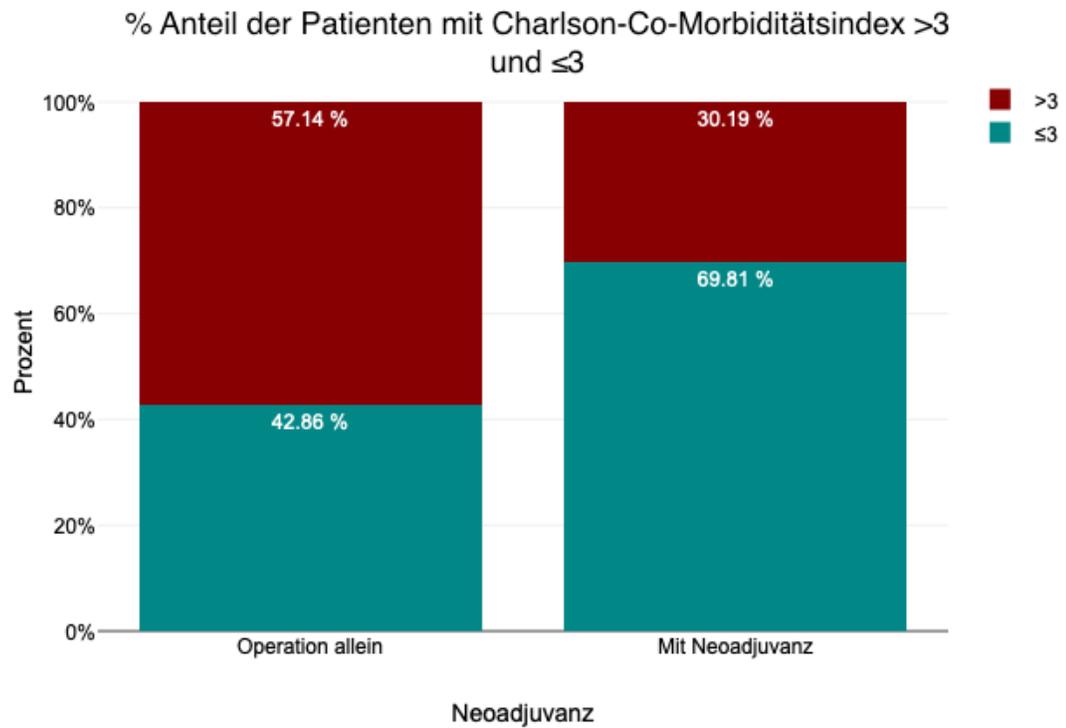


Abbildung 11. Morbidität und Therapieregime

8.2 Tumorbezogene Parameter

8.2.1 Tumorlokalisation (AEG I-III)

In 43% (32 Patienten) der untersuchten Fälle handelte es sich um ein AEG-Typ II-Karzinom, bei 19% (14 Patienten) um ein AEG-Typ I-Karzinom und bei 38% (28 Patienten) um ein AEG-Typ III-Karzinom. Im Hinblick auf die anatomische Lokalisation konnte kein relevanter Zusammenhang mit der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie festgestellt werden.

8.2.2 Histologischer Typ

In der histopathologischen Aufarbeitung nach der Laurén-Klassifikation wurde überwiegend der intestinale Typ diagnostiziert, was bei 36 Patienten (48,65%) der Fall war. Nur 20 Patienten (27,03%) wiesen in der histopathologischen Aufarbeitung einen diffusen Typ auf. Die verbliebenden 18 Patienten (24,32%) hatten einen gemischten Typ. Im Hinblick auf die anatomische Lokalisation konnte kein relevanter Zusammenhang mit der neoadjuvanten Therapie festgestellt werden.

8.2.3 TNM- und UICC-Klassifikation präoperativ

Die präoperative Stagingdiagnostik basierte auf dem endoskopischen Befund mit Endosonographie sowie der computertomographischen Schnittbilddiagnostik. Die Einteilung erfolgte nach dem TNM-Staging-System der UICC.

Demnach wurde bei 7 Patienten (9,46%) ein uT2-Stadium, bei 62 Patienten (83,78%) ein uT3-Stadium und bei 5 Patienten (6,76%) ein uT4-Stadium diagnostiziert. 12 Patienten (16,22%) waren nodal-negativ (uN0) und die verbliebenen 62 Patienten (83,78%) waren nodal-positiv (uN+). Bei drei Patienten (4,05%) wurden hämatogene Fernmetastasen festgestellt.

Nach Komplettierung des Stagings wurden alle Patienten im interdisziplinären Tumorboard besprochen. Entsprechend der Empfehlung des Tumorboards und der ausführlichen Aufklärung der Patienten wurde schlussendlich bei 53 Patienten (71,62%) eine neoadjuvante

Therapie durchgeführt. Die verbliebenen 21 Patienten (28,38%) erhielten eine primäre onkologische Tumorresektion. Die Korrelation des therapeutischen Vorgehens mit klinischen Parametern wie AEG-Typ, histologischem Typ und TNM-Klassifikation ist in Tabelle 10 zusammenfassend dargestellt.

Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bzw. einer primären onkologischen Resektion korrelierte nicht mit den angegebenen Parametern.

Tabelle 10. Lokalisation des Tumors in den Gruppen mit und ohne Neoadjuvanz

	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p- Wert
Lokalisation				
- AEG-Typ-I	12 (16,2%)	2 (2,7%)	14 (19%)	n.s.
- AEG-Typ-II	22 (29,7%)	10 (13,5%)	32 (43,2%)	
- AEG-Typ-III	19 (25,7%)	9 (12,2%)	28 (37,8%)	
Histologische Klassifikation nach Laurén				
- intestinaler Typ	25 (33,78%)	11 (14,86%)	36 (48,65%)	n.s.
- diffuser Typ	15 (20,27%)	5 (6,76%)	20 (27,03%)	
- gemischter Typ	13 (17,57%)	5(6,76%)	18 (24,32%)	
TNM- Klassifikation				
- uT2	2 (3,77%)	5 (23,81%)	7 (9,46%)	n.s.
- uT3	47 (88,68%)	15 (71,43%)	62 (83,78%)	
- uT4	4 (7,55%)	1 (4,76%)	5 (6,76%)	
- uN0	8 (15,09%)	4 (19,05%)	12 (16,22%)	n.s.
- uN+	45 (84,91%)	17 (80,95%)	62 (83,78%)	
- cM0	51 (96,23%)	20 (27,03%)	71 (95,95%)	n.s.
- cM1	2 (3,77%)	1 (1,35%)	3 (4,05%)	

Die UICC-Klassifikation setzt sich bekanntlich aus den Parametern T, N und M zusammen. Auch hier ergab die statistische Untersuchung keine signifikante Korrelation mit dem therapeutischen Vorgehen (neoadjuvante Therapie vs. primär onkologische Resektion). Dies ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11. Patientenverteilung nach UICC-Stadium in Gruppen mit und ohne Neoadjuvanz

	Neoadjuvanz+Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)
IIB	9 (16,98%)	9 (42,86%)	18 (24,32%)
IIIA	31 (58,49%)	7 (33,33%)	38 (51,35%)
IIIB	7 (13,21%)	4 (19,05%)	11 (14,86%)
IIIC	3 (5,66%)	0 (0%)	3 (4,05%)
IV	3 (5,66%)	1 (4,76%)	4 (5,41%)

8.2.4 *Lymphatische Aussaat*

Die Anzahl der befallenen Lymphknoten ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Insgesamt wurden bei der Operation durchschnittlich $32,58 \pm 14,85$ Lymphknoten entfernt (SD 14,85 Min 12; Max 81). Diese Zahl war in der Gruppe mit neoadjuvanter Therapie etwas höher (34,42; SD 16,36 Min 13; Max 81) als bei den primär operierten Patienten (27,95; SD 8,85 Min 12; Max 43). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Insgesamt wurden durchschnittlich 5,74 (17,62%) metastasierte Lymphknoten gefunden. Die beiden Patientengruppen (neoadjuvante Therapie vs. primäre Operation) unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Die Lymphknoten-Ratio (LNR) – der Anteil der positiven an den untersuchten Lymphknoten betrug im Durchschnitt über alle Patientengruppen $0,15 \pm 0,21$. Auch bezüglich der Lymphknotenratio zeigten sich

keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12. Nodaler Status in der gesamten Patientenkohorte

	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p-Wert
Anzahl von den tumorbefallenen Lymphknoten – MW ± SD	5,43 ± 9,5 (Min. 0; Max. 35)	6,52±8,66 (Min. 0; Max. 31)	5,74±9,22 (Min. 0; Max. 35)	n.s.
Anzahl von entfernten Lymphknoten	34,42 ± 16,36 (Min. 13; Max. 81)	27,95±8,85 (Min. 12; Max. 43)	32,58±14,85 (Min. 12; Max. 81)	n.s.
LNR	0,12±0,19 (Min. 0; Max. 0,81)	0,22±0,26 (Min. 0; Max. 0,78)	0,15±0,21 (Min. 0; Max. 0,81)	n.s.

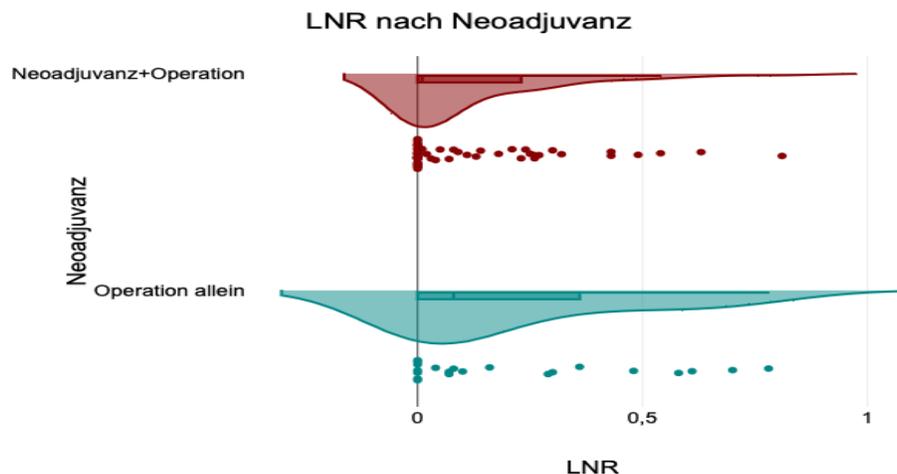


Abbildung 12. Raincloud Plot: LNR-Ration in beiden Patientengruppen

8.2.5 TNM- und UICC-Klassifikation sowie R-Status postoperativ

Das bei den chirurgischen Eingriffen gewonnene Material wurde zur histologischen Untersuchung eingesandt. Das Resektat diente zur Bestimmung des Tumorstadiums und weiterer Parameter. Parameter wie TNM-Klassifikation, UICC-Stadien, venöse, lymphatische und perineurale Invasion und R-Situation spielen eine wichtige Rolle für den weiteren prognostischen Verlauf.

Die gesamte Patientenkohorte wurde nach den oben genannten Parametern analysiert. Interessanterweise zeigte sich postoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen.

Demnach lag bei 5 Patienten (6,76%) ein ypT0/pT0-Stadium vor, bei 10 Patienten (13,51%) ein ypT1/pT1-Stadium. Bei 16 Patienten (21,62%) wurde ein ypT2/pT2 Stadium im Resektat nachgewiesen. Bei der Hälfte der gesamten Kohorte (38 Patienten, 51,35%) wurde ein ypT3/pT3-Stadium beschrieben. 5 Patienten (6,76% Patienten der gesamten Kohorte) wiesen ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ypT4/pT4 auf. Die einzelnen Häufigkeiten für die Tumorstadien ypT0, ypT1/pT1, ypT2/pT2, ypT3/pT3 und ypT4/pT4 sind in Tabelle 13 aufgelistet sowie auf den Abbildungen 13.

42 Patienten (56,71%) waren nodal-positiv (pN/ypN+). Davon hatten 14 Patienten (18,92%) Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten (N1), 6 Patienten (8,11%) Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten und nur 22 Patienten (29,73%) Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten (N3). 32 Patienten (43,24%) waren nodal negativ (uN0). Die einzelnen Häufigkeiten für die Lymphknotenaussaat sind in Tabelle 13 aufgelistet bzw. aus dem Diagramm 14 zu entnehmen.

43 Patienten (58,11%) wiesen eine positive Lymphgefäßinvasion auf. Die Rate der positiven Lymphgefäßinvasion war in der Neoadjuvanz-Gruppe (35,85%) etwas niedriger als in der Operation-allein-Gruppe (57,14%). Es wurde ein Chi²-Test zwischen Lymphgefäßinvasion und Neoadjuvanz durchgeführt. Die beiden Patientenkollektive (neoadjuvante Therapie vs. primäre Operation) unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf die

Lymphgefäßinvasion ($p=0.094$). Eine detaillierte Analyse findet sich in Tabelle 13 und in Diagramm 15.

Dasselbe gilt für die venöse Invasion. Bei 61 Patienten (82,43%) wurde keine venöse Invasion festgestellt. Die beiden Patientenkollektive (neoadjuvante Therapie vs. primär Operation) unterschieden sich hinsichtlich der venösen Invasion nicht signifikant ($p=0.677$). Für eine detaillierte Analyse siehe Tabelle 13 und Diagramm 16.

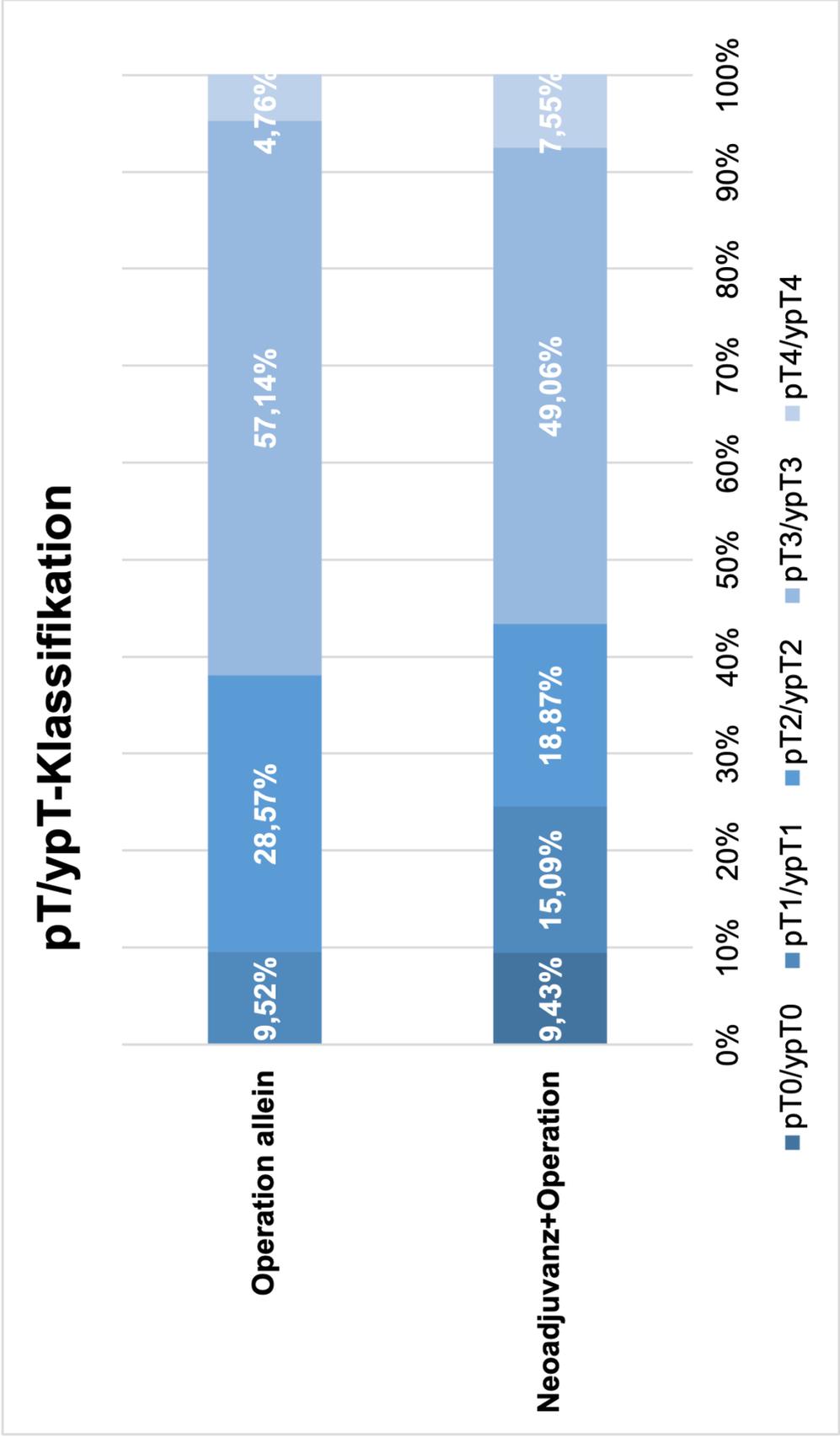
Insgesamt hatten 17 Patienten (22,97%) eine positive perineurale Invasion. Die Rate an nachgewiesener perineuraler Invasion war in der Neoadjuvanz-Gruppe (18,857%) etwas niedriger als in der Operation-allein-Gruppe (33,33%). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven (neoadjuvante Therapie vs. primäre Operation) in Bezug auf R-Situation ($p=0.677$).

4 Patienten (5,41%) hatten im histopathologischen Befund lokale mikroskopische nachweisbare Tumorresiduen (R1-Situation). Die beiden Patientenkollektive (neoadjuvante Therapie vs. primäre Operation) unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf R-Situation ($p=0.677$).

Tabelle 13. Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation postoperativ

	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p-Wert
yp/pTNM-Klassifikation				
- yp/pT0	5 (9,43%)	0 (0%)	5 (6,76%)	
- yp/pT1	8 (15,09%)	2 (9,52%)	10 (13,51%)	
- yp/pT2	10 (18,87%)	6 (28,57%)	16 (21,62%)	n.s.
- yp/pT3	26 (49,06%)	12 (57,14%)	38 (51,35%)	
- yp/pT4	4 (7,55%)	1 (4,76%)	5 (6,76%)	
- yp/pN0	25 (47,17%)	7 (33,33%)	32 (43,24%)	
- yp/pN1	9 (16,98)	5 (23,81%)	14 (18,92%)	n.s.
- yp/pN2	5 (9,43%)	1 (4,76%)	6 (8,11%)	
- yp/pN3	14 (26,42%)	8 (38,1%)	22 (29,73%)	
L-status				
- negativ	34 (64,15%)	9 (42,86%)	43 (58,11%)	n.s.
- positiv	19 (35,85%)	12 (57,14%)	31 (41,89%)	
V-Status				
- negativ	45 (84,91%)	17 (80,95%)	61 (82,43%)	n.s.
- positiv	8 (15,09%)	4 (19,05%)	13 (17,57%)	

	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p-Wert
Perineurale				
Invasion				
(Pn-Status)				
- negativ	43 (81,12%)	14 (66,67%)	57 (77,03%)	n.s.
- positiv	10 (18,87%)	7 (33,33%)	17 (22,97%)	
R-Situation				
- R0	51 (96,23%)	19 (90,48%)	70 (94,59%)	n.s.
- R1	2 (3,77%)	2 (9,52%)	4 (5,41%)	



p-Wert
n.s.

Abbildung 13. Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation in beiden Gruppen in Vergleich

pN/ypN-Klassifikation

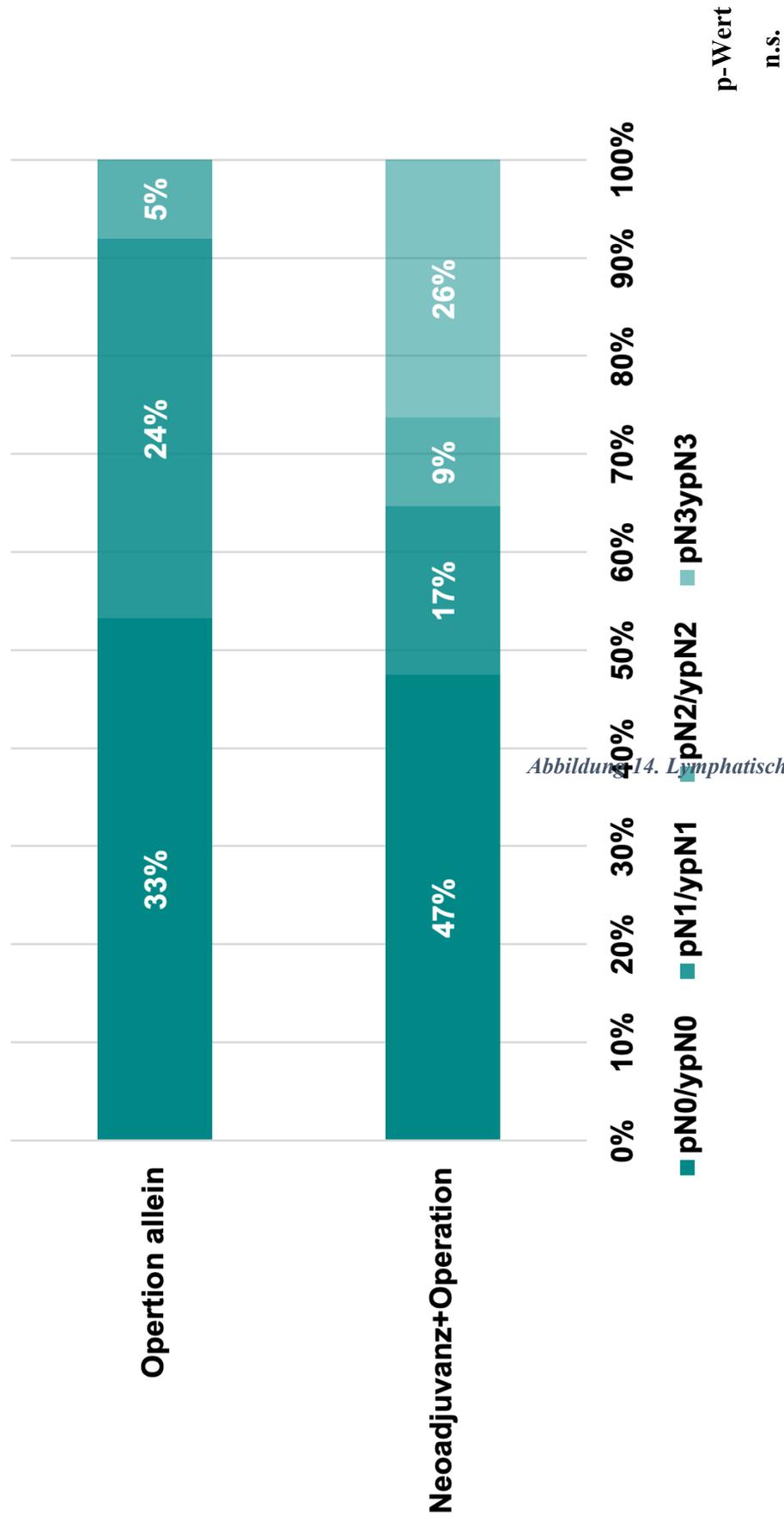


Abbildung 14. Lymphatische Metastasierung des Tumors in
Gruppen

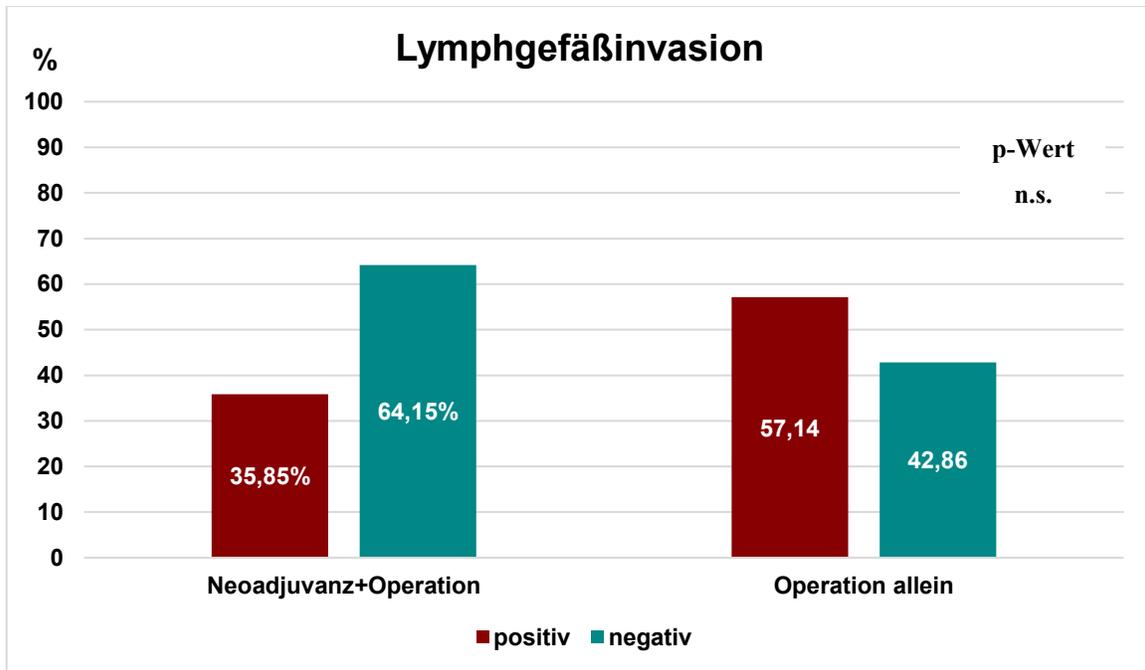


Abbildung 15. Anteil der Patienten mit positiver und negativer Lymphgefäßinvasion in beiden Gruppen

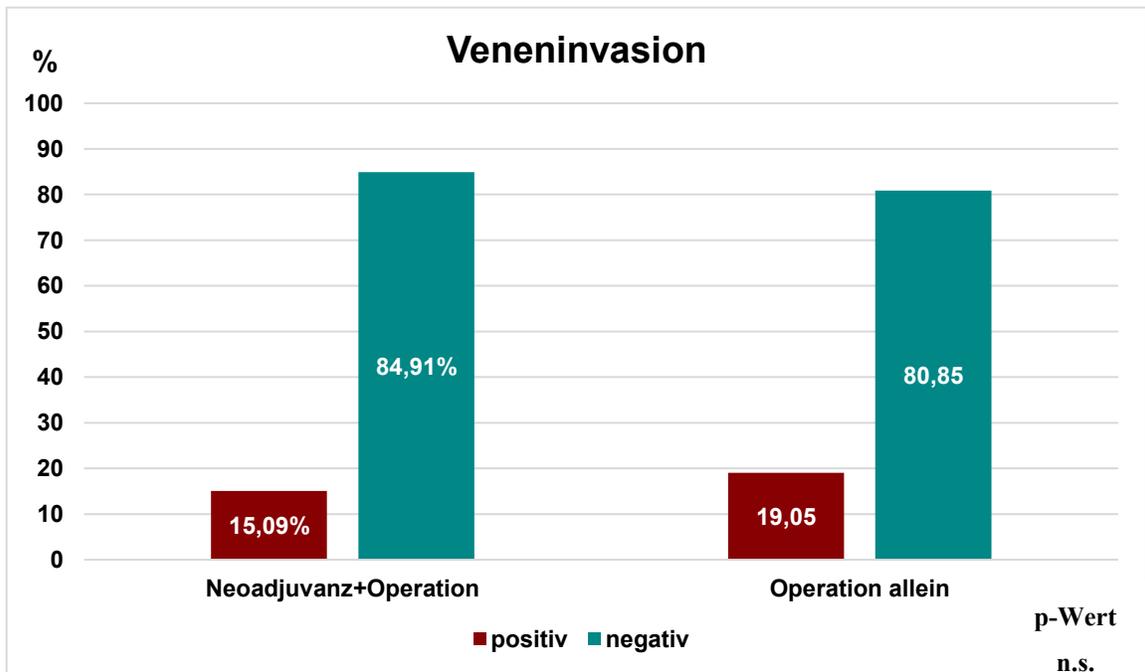


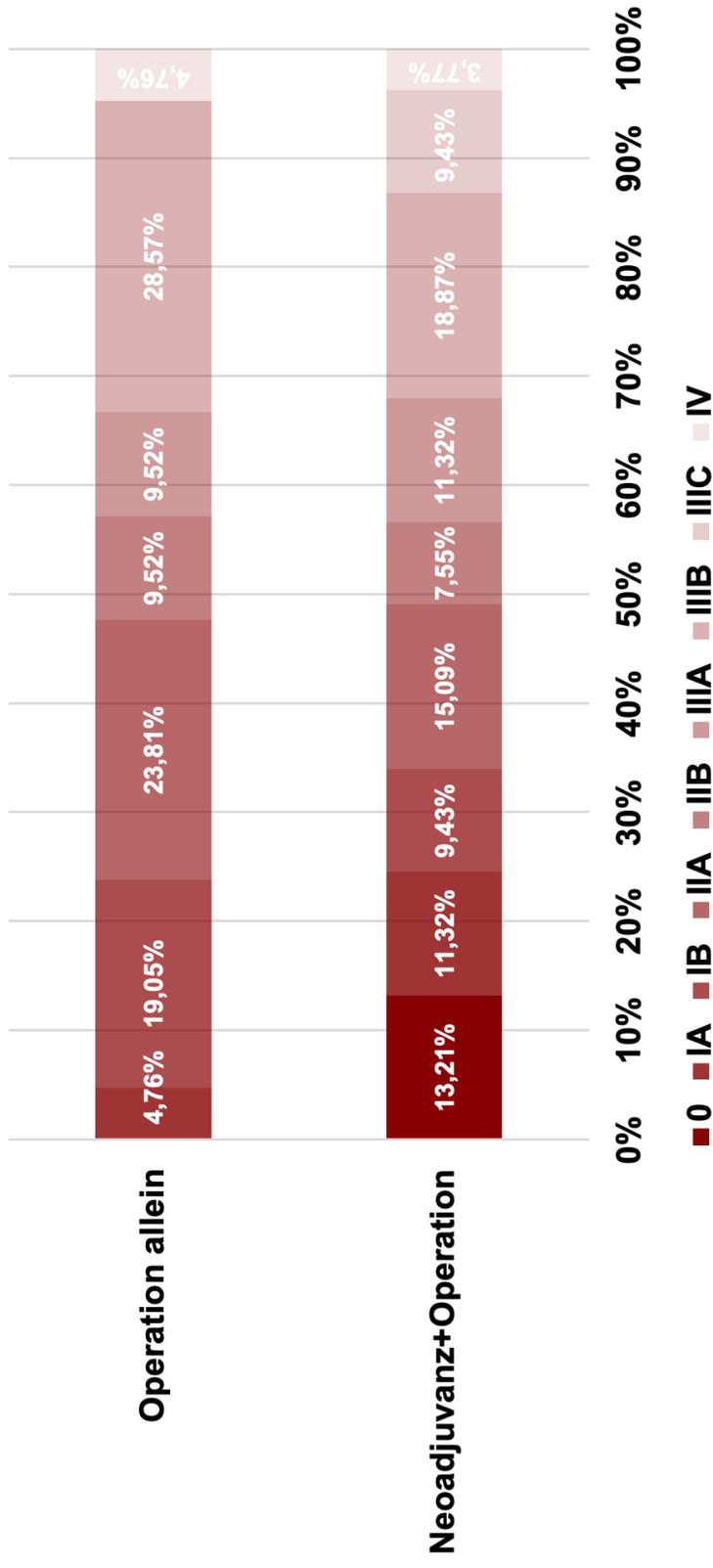
Abbildung 16. Anteil der Patienten mit positiver und negativer Veneninvasion in beiden Gruppen

Sowohl präoperativ als auch postoperativ wurde eine Analyse der Verteilung der Fälle nach UICC-Stadium durchgeführt. Der Chi²-Test zeigte, dass der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen in Bezug auf die Variable „UICC-Stadium“ postoperativ statistisch nicht signifikant war, p=0.467. Eine detaillierte Analyse findet sich in Tabelle 14 und Diagramm 17.

Tabelle 14. Verteilung der Patienten nach UICC-Stadium gemäß histopathologischem Befund

	Neoadjuvanz+Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)
0	7 (13,21%)	0 (0%)	7 (9,46%)
IA	6 (11,32%)	1 (4,76%)	7 (9,46%)
IB	5 (9,43%)	4 (19,05%)	9 (12,16%)
IIA	8 (15,09%)	5 (23,81%)	13 (17,57%)
IIB	4 (7,55%)	2 (9,52%)	6 (8,11%)
IIIA	6 (11,32%)	2 (9,52%)	8 (10,81%)
IIIB	10 (18,87%)	6 (28,57%)	16 (21,62%)
IIIC	5 (9,43%)	0 (0%)	5 (6,76%)
IV	2 (3,77%)	1 (4,76%)	3 (4,05%)

UICC-Stadium nach histopathologischer Befundung



p-Wert

n.s.

Abbildung 17. Anteil der Patienten nach UICC-Stadium postoperativ in beiden Gruppen (in %)

Zur Evaluation der Qualität des präoperativen Stagings wurden die im Rahmen des präoperativen Stagings ermittelten Tumorstadien mit den histopathologisch verifizierten postoperativen Tumorstadien verglichen. Um den Einfluss der neoadjuvanten Therapiemaßnahmen auf die lokale Tumorausdehnung auszuschließen, erfolgte dieser Vergleich nur auf Basis der primär operativ behandelten Patienten, n= 21 (Tabelle 15). Bei 33,33% fand sich postoperativ ein niedrigeres Tumorstadium als im präoperativen Staging beschrieben, so dass hier ein sogenanntes Over-Staging festzustellen ist. Bei 38,1% wurde das Tumorstadium präoperativ niedriger eingestuft als postoperativ vom Pathlogen befundet wurde. Bei 28,57% gab es prä- und postoperativ keine Unterschiede, so dass das präoperative Staging als korrekt bewertet werden kann. Zusammenfassend sind diese Ergebnisse in Tabelle 15 und in Abbildung 18 dargestellt.

Tabelle 15. Evaluation der Qualität des präoperativen Stagings

Vergleich des präoperativen Stagings und der postoperativen histopathologischen Ergebnisse bei der Operation-allein-Gruppe (n=21)	
niedrigeres UICC-Stadium präoperativ	8 (38,1%)
höheres UICC-Stadium präoperativ	7 (33,33%)
vergleichbares prä- und postoperatives UICC-Stadium	6 (28,57%)

Bei den Patienten, die neoadjuvant therapiert wurden (N=53), wurde das prätherapeutische Tumorstadium mit dem posttherapeutischen histopathologisch verifizierten Tumorstadium verglichen. Auf diese Weise sollte die Ansprechrate der neoadjuvanten Therapiemaßnahmen untersucht werden. Bei 13,21% (7 Patienten) zeigte sich kein Unterschied bezüglich des UICC-Stadiums, wohingegen bei 52,83% der Patienten (n=28) der Tumor posttherapeutisch kleiner und bei 33,96% der Patienten (n=18) größer war (Tabelle 16, Abbildung 18).

Tabelle 16. Analyse der UICC-Stadiums prä- und postoperativ

Vergleich des prä-OP Stagings und der post-OP histopathologischen Ergebnisse	Neoadjuvanz		Gesamt n=74 (100%)
	+ Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	
niedrigeres UICC-Stadium präoperativ	18 (33,96%)	8 (38,1%)	26 (35,14%)
höheres UICC-Stadium präoperativ	28 (52,83%)	7 (33,33%)	35 (47,3%)
vergleichbares prä- und postoperatives UICC-Stadium	7 (13,21%)	6 (28,57%)	13 (17,57%)

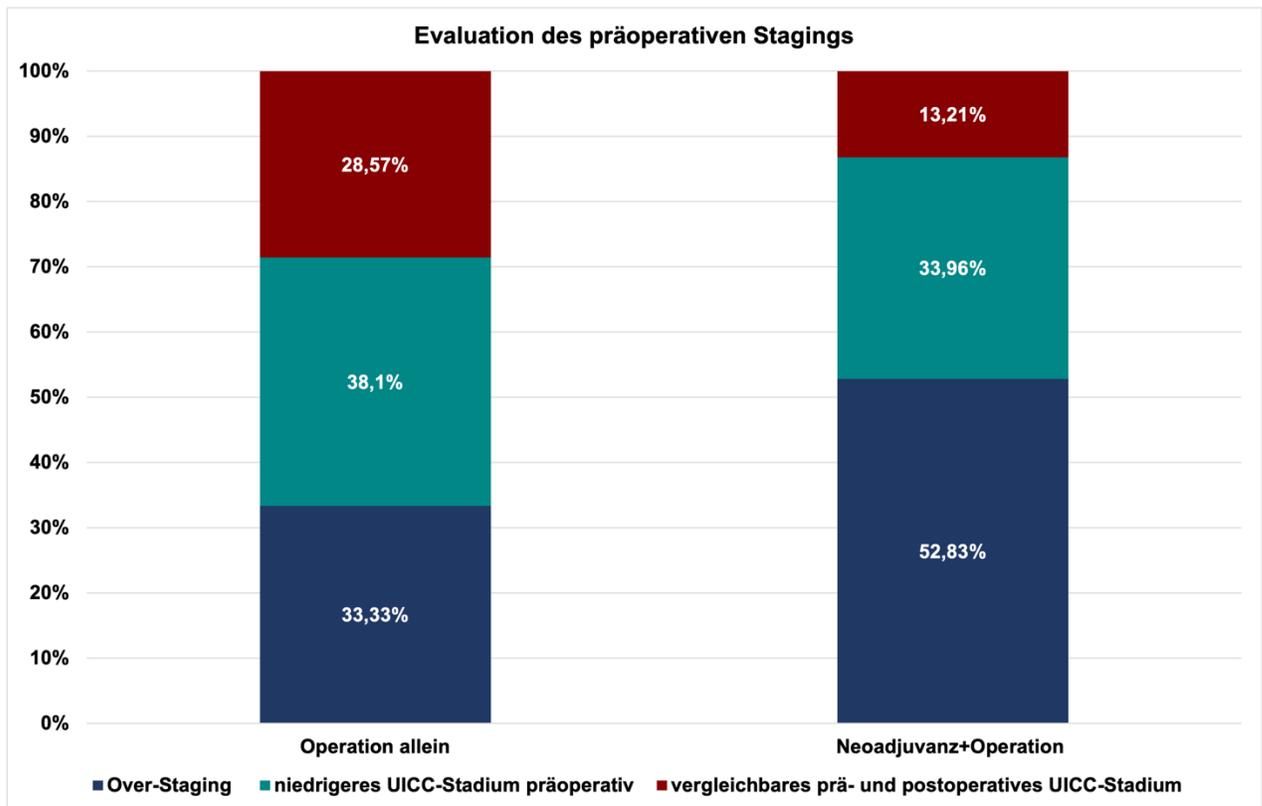


Abbildung 18. Evaluation des präoperativen Stagings

8.2.6 Neoadjuvant-induzierte Tumorregression

Die Bewertung der Tumorregression nach neoadjuvanten Maßnahmen in der Klassifikation nach Becker (Becker, 2003) hat sich seit Jahren bewährt, so dass dieser Parameter für die vorliegende Studie verwendet wurde.

In 9,43% der Fälle (5 Patienten) wurde ein Becker-Regressionsgrad 1a (vollständige Regression des Tumors) nach Applikation der neoadjuvanten Therapie beschrieben. Bei 10 Patienten (18,9%) wurde ein Becker-Regressionsgrad 1b (<10% Residualtumor) erfasst. Und nur bei 8 Fällen (15,1%) konnte ein Becker-Regressionsgrad 2 (10-50% Residualtumor) festgestellt werden. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (56,6% der Fälle, bzw. 30 Patienten) konnte histopathologisch keine Regression des Tumors festgestellt werden (>50% Residualtumor). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Abbildung 19 zusammengefasst.

Tabelle 17. Histopathologische Klassifikation der Tumorregression nach Becker

Histopathologische Responderaten	
(Becker) n=53	
Becker-Regressionsgrad 1a	5
(vollständige Regression)	
Becker-Regressionsgrad 1b	10
(10% Residualtumor)	
Becker-Regressionsgrad 2	8
(10-50% Residualtumor)	
Becker-Regressionsgrad 3	30
(keine Regression)	

Regressionsgrad nach Becker

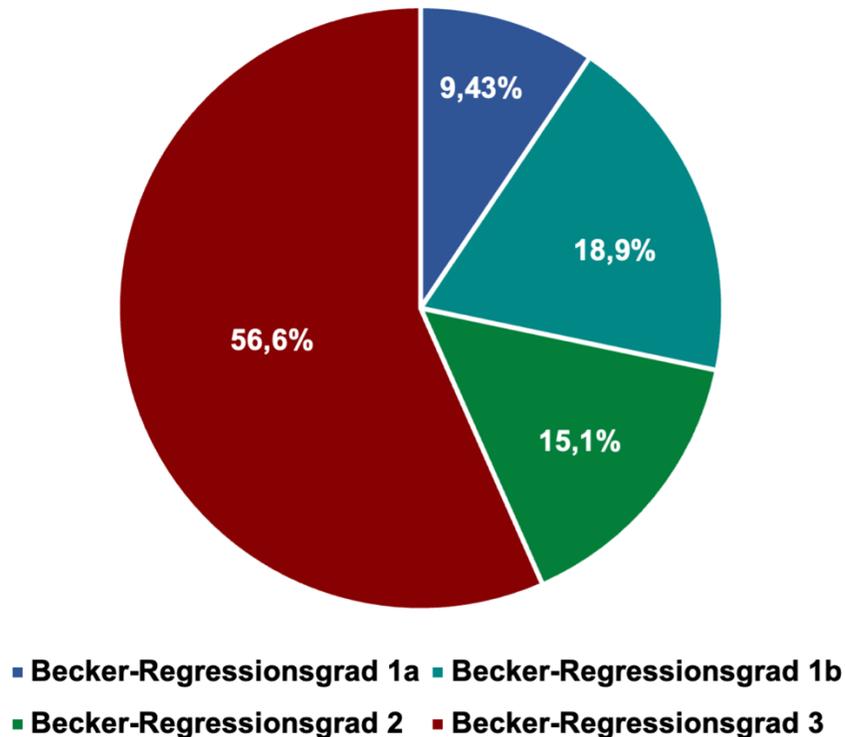


Abbildung 19. Regressionsgrad nach Durchführung der neoadjuvanten Therapie

Um zu evaluieren, ob klinisch-pathologische Parameter einen Einfluss auf den Tumorregressionsgrad nach Becker nach neoadjuvanter Therapie haben, wurde der Regressionsgrad nach Becker in Abhängigkeit von klinisch-pathologischen Parametern untersucht. Hier zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 18. Korreliert das Therapieansprechen mit klinischen Parametern?

	Response	Ø Response	p-Wert (Chi²-Test)
Alter			
≤ 70	18	21	n.s.
>70	5	9	
Zelltyp			
Siegelring-Ca	2	4	n.s.
Adeno-Ca	21	26	
Lokalisation			
AEG-1	8	4	n.s.
AEG-2	10	12	
AEG-3	5	14	
Neoadj. Tx Prot.			
FLOT	14	17	n.s.
andere	9	13	

Bei einer Subgruppe der Patienten (n=26 Patienten) wurde nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie ein computertomographisches Re-Staging durchgeführt. Hierbei wurde bei 8 Patienten (30,77%) eine ct-morphologische Regression (Veränderung der Tumorgöße und/oder Lymphknotenmetastasen) festgestellt. Bei 10 Patienten (38,46%) zeigte sich ein unverändertes ct-morphologisches Bild. Ein Drittel der Patienten (8 Patienten, 30,77%) profitierte nicht von der neoadjuvanten Therapie, sondern zeigte eine Progression im Re-staging, d.h. es wurde festgestellt, dass der Tumor fortgeschritten war.

Tabelle 19. Post-neoadjuvantes Staging

Post-neoadjuvantes Staging (CT) n=26	
Regression	30,77% (8)
Unverändert	38,46% (10)
Progression	30,77% (8)

8.3 Therapiebezogene Daten

8.3.1 *Art der neoadjuvanten Therapie*

Über einen Zeitraum von 12 Jahren wurden verschiedene neoadjuvante Therapieprotokolle eingesetzt. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten (n = 31; 58,49%) wurde nach dem FLOT-Schema behandelt. 11 Patienten (20,76%) erhielten das ECX-Schema nach dem MAGIC-Protokoll. Zwei Patienten (3,77%) mit ausgeprägter Herzinsuffizienz wurden mit einer niedrig-toxischen neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin kombiniert mit 5-FU (PLF-Protokoll) therapiert. Bei zwei Patienten (3,77%) konnte vor Therapiebeginn ein positiver Her2-Status festgestellt werden. Daraufhin erhielt eine Patientin zusätzlich zum PLF-Protokoll Trastuzumab. Eine weitere 54-jährige Patientin erhielt Capecitabin-Cisplatin-Trastuzumab. 6 Patienten (11,32%) wurden in die sogenannte SAKK-Studie eingeschlossen und erhielten sowohl eine neoadjuvante Chemotherapie (Cisplatin und Docetaxel) als auch eine Bestrahlung mit 45 Gy. Ein Patient (1,89%) wurde aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes mit einer Kombination aus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX-Protokoll) behandelt. Die prozentuale Verteilung der neoadjuvanten Therapieprotokolle ist in Abbildung 20 dargestellt.

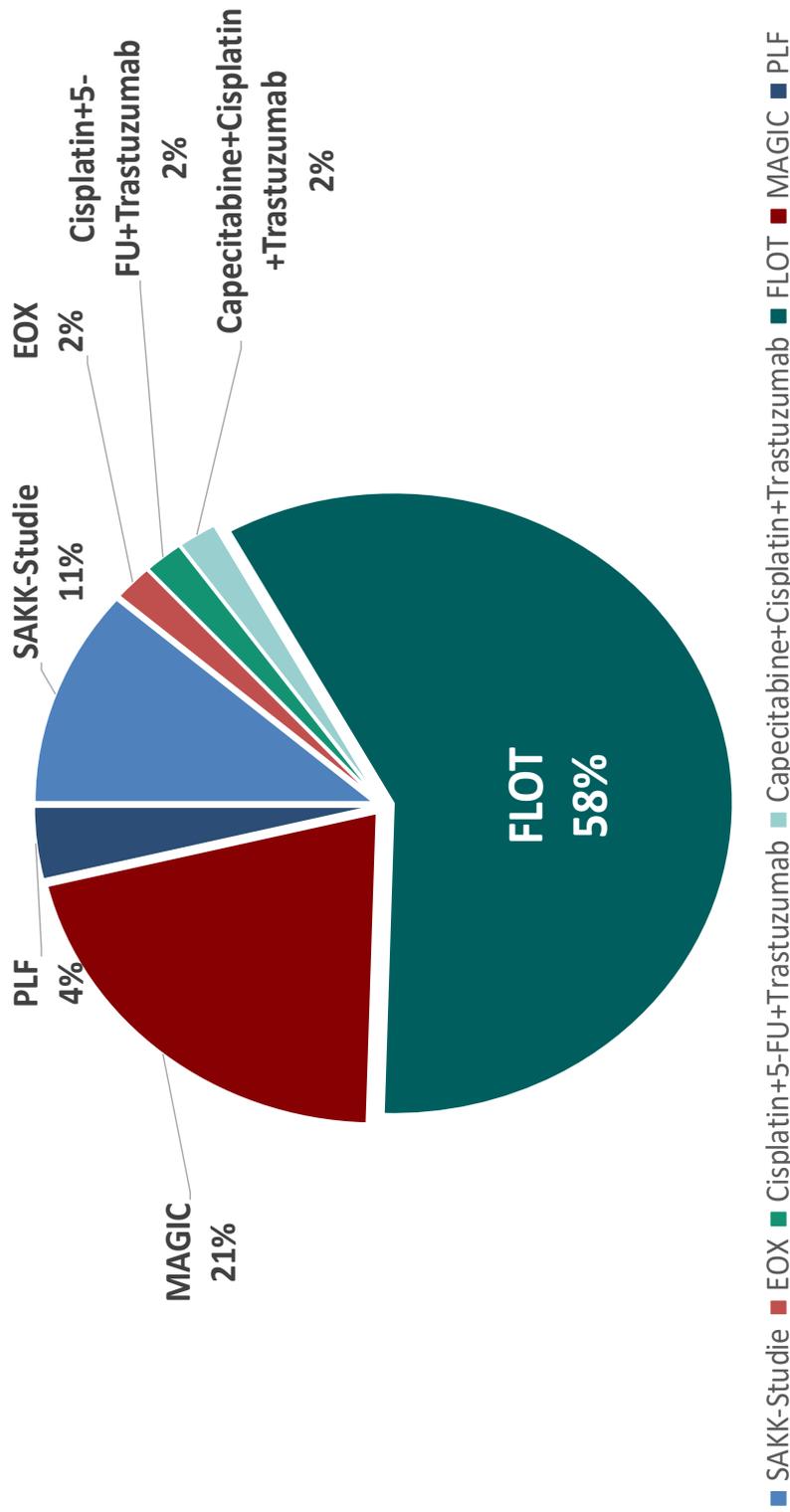


Abbildung 20. Spektrum der neoadjuvanten Therapie

Fast die Hälfte der Patienten, die die neoadjuvante Therapie erhielten (23 Patienten; 43,39%), berichteten über ausgeprägte Nebenwirkungen mit deutlicher Reduktion des Allgemeinzustandes, so dass bei drei 3 Patienten die Therapie reduziert werden musste. Bei einem Patienten musste die neoadjuvante Therapie trotz Therapieumstellung (FLOT auf FLO) und Dosisreduktion wegen Toxizität abgebrochen werden. Bei 18 Patienten (33,96%) wurden keine relevanten Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie registriert. Bei den übrigen 12 Patienten (22,64%) konnte die Therapie trotz Nebenwirkungen komplettiert werden.

Verträglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie

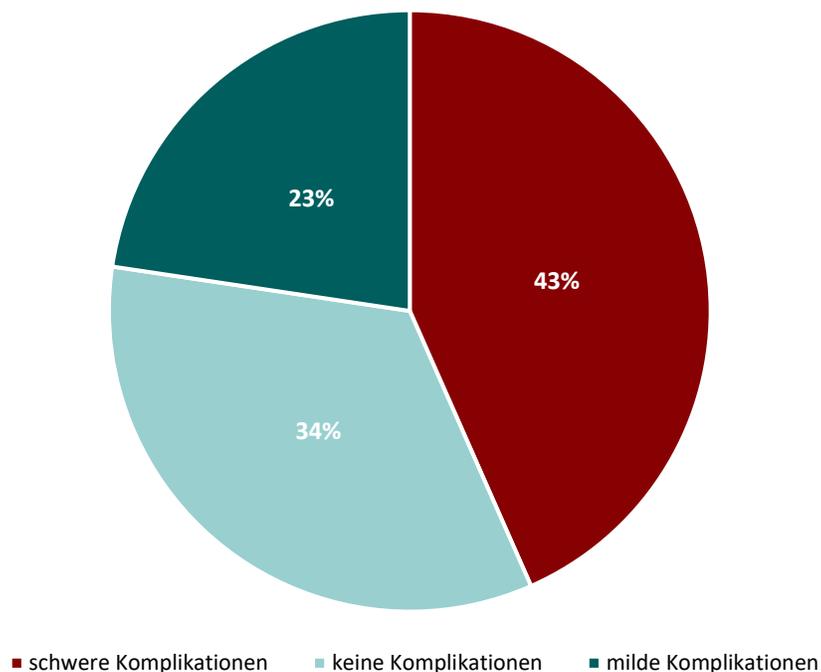


Abbildung 21. %Anteil der Verträglichkeit der neoadjuvanten Therapie

8.3.2 Operative Therapie

Die mittlere Operationsdauer betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 428,85 Minuten. In der Operation-allein-Gruppe betrug die mittlere Dauer des Eingriffes im Durchschnitt 416,76 Minuten und bei den Patienten aus Neoadjuvanz-Gruppe dauerten die chirurgischen Maßnahmen mit 433 Minuten etwas länger. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (siehe in Tabelle 20).

Tabelle 20. Schnitt-Naht-Zeit in beiden Patientengruppen

	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p-Wert
Schnitt-Naht- Zeit MW ± SD, Min. und Max.	433,64 ± 138,47, Min. 233; Max. 892	416,76±186,72 Min. 250; Max. 960	428,85±152,54 Min. 233; Max. 960	n.s.

Im hier untersuchten Kollektiv mit AEG-Karzinomen wurde bei n=47 Patienten (63,51%) am häufigsten eine erweiterte totale Gastrektomie mit Resektion des distalen Ösophagus durchgeführt. Bei 5 Patienten aus dieser Gruppe wurde eine multiviszzerale Resektion durchgeführt, wobei drei Patienten (4,05%) eine distale Pankreatosplenektomie und zwei (2,7%) eine Splenektomie erhielten.

Bei 21 Patienten (28,38%) wurde eine transthorakale Ösophagektomie mit Rekonstruktion durch Magenhochzug durchgeführt. Bei 6 Patienten (8,11%) wurde eine Ösophago-gastrektomie durchgeführt. Die Rekonstruktion erfolgte mit einem isoperistaltischen Koloninterponat. Bei Nachweis von Oligometastasen, z.B. bei Lebermetastasen wurde bei 2 (2,7%) Patienten zusätzlich eine atypische Lebersegmentresektion durchgeführt. Ein Patient mit Nebennierenmetastasen erhielt eine Adrenalektomie rechts.

8.3.3 Postoperativer Verlauf

Bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes sowie des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der postoperativen Gesamtkomplikationsrate konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die postoperative Gesamtkomplikationsrate war in beiden Patientengruppen mit 52,83% (28 Patienten) vergleichbar.

Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten aus der Gruppe mit Operation allein konnte ein regelrechter Verlauf ohne Komplikationen jeglicher Art festgestellt werden. Bei den Patienten, die eine primäre neoadjuvante Therapie erhalten hatten, lag die Rate der unkomplizierten Verläufe mit 43,4% etwas niedriger. Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem gewählten Therapieregime und dem Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo (Dindo, et al., 2004) (siehe Tabelle 21).

Folgende Komplikationen wurden im Kollektiv beobachtet: Anastomoseninsuffizienz mit konsekutiver Anastomosenstenose, Fistelbildung wie z.B. Pankreas- oder Chylusfistel, Blutung, Wundheilungsstörung, Mediastenitis, pulmonale und/oder kardiale Komplikationen, Thrombose, Pneumonie, Platzbauch, Dumping-Syndrom, Pleuraempyem, Pneumothorax, Pleuraerguss, Blutung, Nachblutung und akutes Nierenversagen.

Um zu evaluieren, ob die jeweilige Operationsmethode einen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienz bzw. auf andere postoperative Komplikationen hatte, wurde ein Hypothesentest (Chi²-Test) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsmethode und der Anastomoseninsuffizienz. Eine Anastomoseninsuffizienz trat am häufigsten bei Patienten mit totaler Ösophagusgastektomie und zervikaler Anastomose auf. Es gab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Operationsmethode und anderen postoperativen Komplikationen.

Am häufigsten traten in beiden Gruppen Anastomoseninsuffizienzen (in der Neoadjuvanz-Gruppe 10 Patienten (18,86%) bzw. in der Operation-allein-Gruppe 5 Patienten (23,81%))

sowie Wundheilungsstörungen (in der Neoadjuvanz-Gruppe 5 Patienten (9,43%) bzw. in der Operation-allein-Gruppe 4 Patienten (19,05%) auf.

Tabelle 21. Komplikationsspektrum in beiden Gruppen

Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo	Operation allein n=21 (28,38%)	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Total
0	11 (52,38%)	22 (41,51%)	33 (44,59%)
1	1 (4,76%)	4 (7,55%)	5 (6,76%)
2	2 (9,52%)	3 (5,66%)	5 (6,76%)
3a	2 (9,52%)	9 (16,98%)	11 (14,86%)
3b	3 (14,29%)	5 (9,43%)	8 (10,81%)
4a	0 (0%)	2 (3,77%)	2 (2,7%)
4b	2 (9,52%)	8 (15,09%)	10 (13,51%)

Komplikationsgrad nach Clavien-Dingo nach Therapieregime

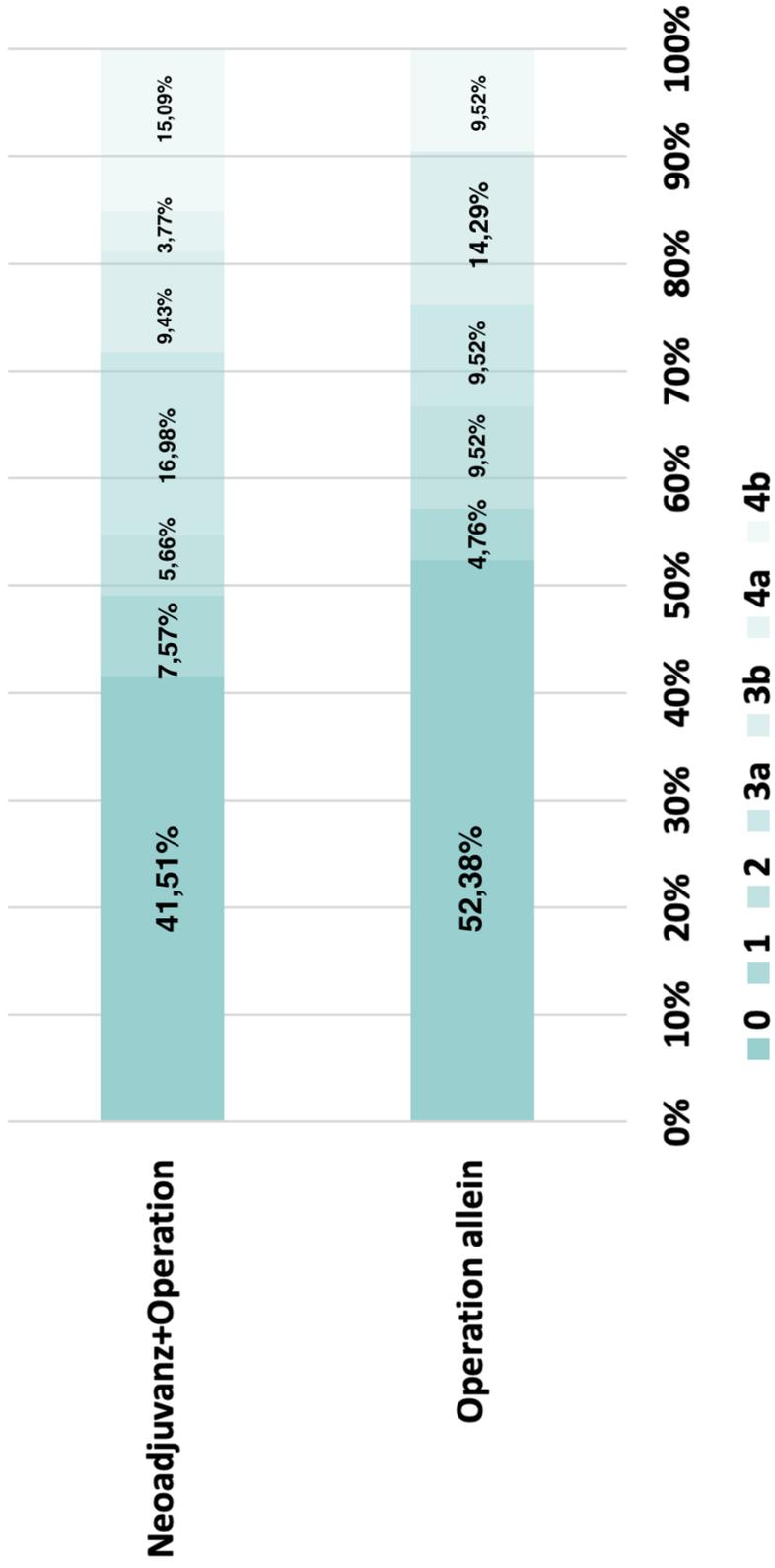


Abbildung 22. Anteil der Patienten nach Schweregrad der Komplikationen (in %)

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts betrug 34,65 Tage. Hier fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen der Neoadjuvanz-Gruppe (35,09 Tage) und der Operation-allein-Gruppe (33,52 Tage). Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 10,04 Tage. In der Neoadjuvanz-Gruppe war diese Zahl vergleichbar mit der Gesamtkohorte (10,96 Tage). Die Patienten der Operation-allein-Gruppe verbrachten im Vergleich zu Gesamtkohorte und Neoadjuvanz-Gruppe weniger Zeit auf der Intensivstation (7,71 Tage). Die Hypothesenanalyse ergab jedoch keine Korrelation zwischen den beiden Patientengruppen und der Dauer des stationären Aufenthaltes ($p=0.876$) und des Aufenthaltes auf der Intensivstation ($p=0.862$).

Tabelle 22. Deskriptive Statistik bezüglich des Aufenthalts der Patienten

	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Operation allein n=21 (28,38%)	Gesamt n=74 (100%)	p-Wert
Verweildauer auf Intensivstation MW ± SD, Min. und Max.	13,85 ± 37,37, Min. 0; Max. 163	7,71±17,44 Min. 0; Max. 79	12,11±32,95 Min. 0; Max. 163	n.s.
Dauer des stationären Aufenthaltes MW ± SD, Min. und Max.	35,09 ± 33,81, Min. 4; Max. 163	33,52 ± 27,87, Min. 10; Max. 110	34,65±32,06 Min. 4; Max. 163	n.s.

Rezidivfreies- und Gesamtüberleben

In dieser Studie wurde das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Rahmen einer Nachbeobachtung untersucht und in Abhängigkeit vom gewählten Therapieverfahren analysiert.

Die Gesamtbeobachtungszeit in dem hier untersuchten Kollektiv betrug 144 Monate (> 12 Jahre).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die primär onkologisch reseziert wurden und denen, die zusätzlich eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten (Tabelle 23, Abbildung 23).

Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben (Recurrence-Free Survival, RFS) zwischen beiden Patientengruppen (Long Rank $p=0.418$) (Tabelle 23, Abbildung 24).

Tabelle 23. Rezidivfreies- sowie Gesamtüberlebens (OS) in beiden Gruppen

	Mittelwert Schätzer	Median Schätzer	Median unters 95% KI	Median oberes 95% KI	p-Wert
OS in der Neoadjuvanz + Operation- Gruppe	72,06	70	27	125	n.s.
OS in der Operation allein- Gruppe	65,13	67	38	106	
RFS in der Neoadjuvanz + Operation- Gruppe	45,75	52	23	73	n.s.
RFS in der Operation allein- Gruppe	46,54	48	13	84	

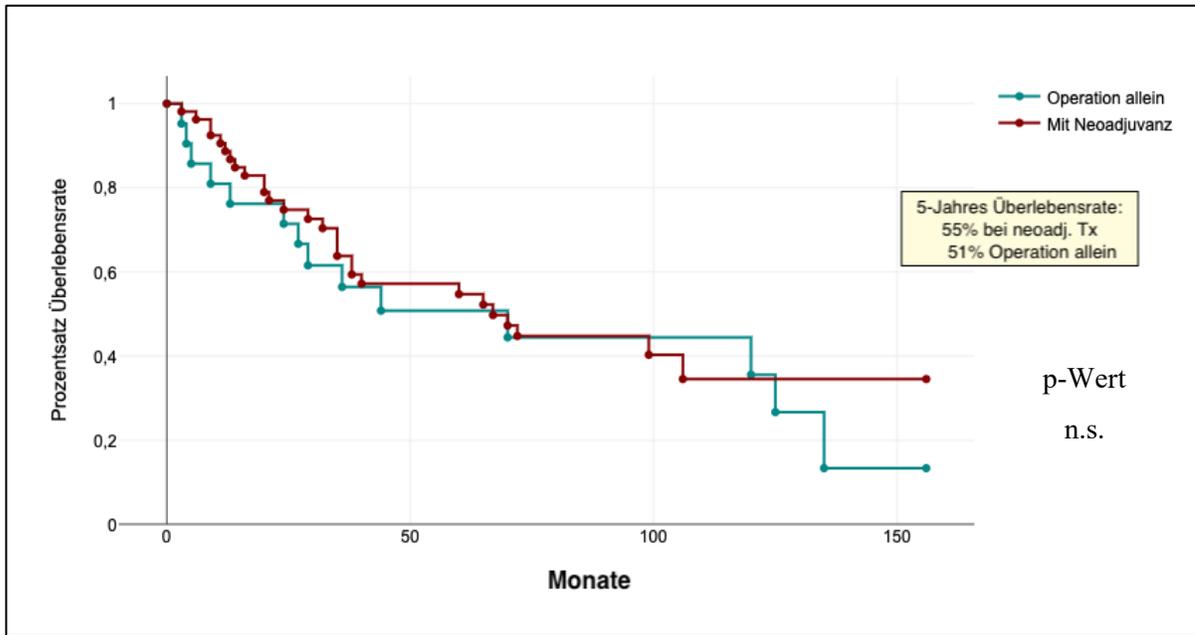


Abbildung 23. Gesamtüberleben (OS) in beiden Patientengruppen (Neoadjuvanz-Gruppe und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve

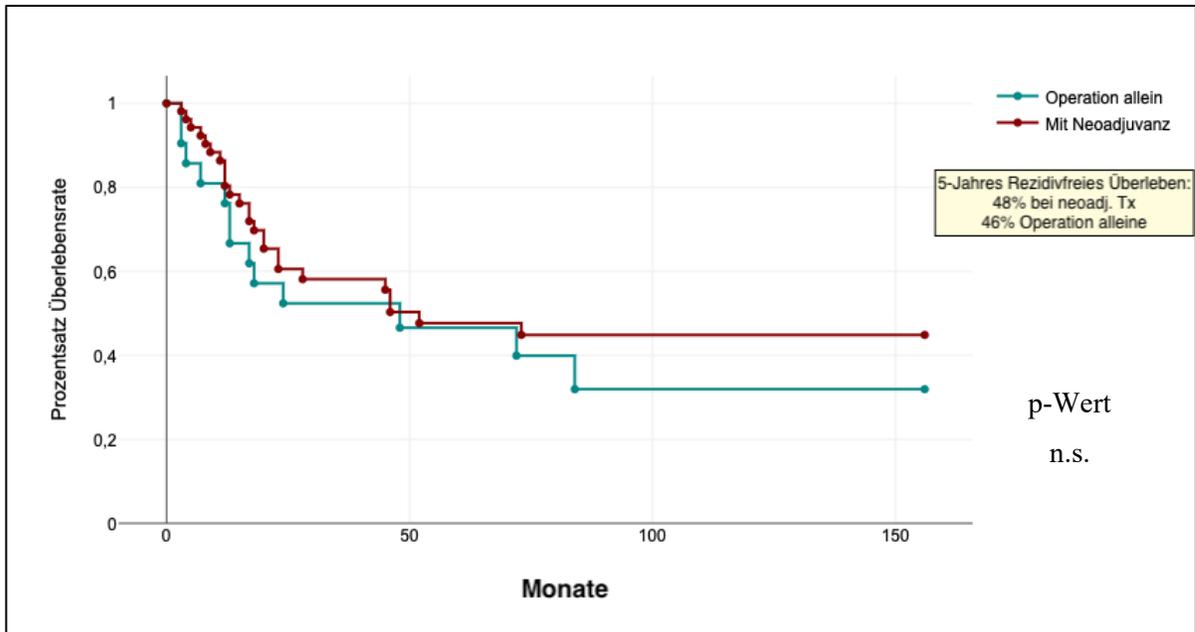


Abbildung 24. Rezidivfreies Überleben (RFS) in beiden Gruppen (Neoadjuvanz-Gruppe und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve

8.3.4 Histopathologische Tumorregression und Prognose (OS, RFS)

Die Korrelation zwischen Prognose und Ansprechen nach neoadjuvanter Therapie ist ein weiterer wichtiger Punkt dieser Arbeit. Im Hinblick auf die Tumorregression nach Becker wurden die Patienten des Kollektivs in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Becker 1a, 1b und Becker 2 wurden als Response bezeichnet (n=23 Patienten)
2. Becker 3 wurde als Non-Response bezeichnet (n=30 Patienten)

Die Patienten ohne Response hatten ein medianes Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 35 Monaten (95%-KI:24-60). Im Gegensatz dazu hatten die Patienten mit Response ein deutlich längeres Gesamtüberleben. Es konnte nicht exakt bestimmt werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50% lag. Bis zur maximalen Beobachtungszeit trat bei weniger als der Hälfte der Patienten ein Ereignis ein. Dieser prognostische Vorteil für die Patienten mit Response war statistisch signifikant ($p=0.003$).

Die zwei genannten Gruppen wurden auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (RFS) verglichen. Die Operation-allein-Gruppe zeigte ein medianes RFS von 48 Monaten (95%-KI: 13-84). Dieser Wert unterschied sich signifikant vom Median der Non-Response-Neoadjuvanz-Gruppe, bei der die mediane RFS nur bei 20 Monaten (95%-KI: 12-46) lag. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p=0.001$) und entspricht einer Halbierung der rezidivfreien Überlebenszeit.

Die Patienten, die auf die neoadjuvante Therapie angesprochen haben, wiesen nach der onkologischen Resektion eine beeindruckende 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 82% und ein rezidivfreies 5-Jahres-Überlebensrate von 76% auf. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p=0.001$). Da jedoch nur 43,4% der Patienten auf die neoadjuvante Therapie angesprochen haben, stützen sich diese Ergebnisse lediglich auf ein kleines Patientenkollektiv von 23 Patienten. Bedauerlicherweise zeigte die Mehrheit der Patienten (56,6%) keine histopathologische Response.

Tabelle 24. Gesamtüberleben (OS) nach Response

	Mittelwert Schätzer	Median Schätzer	Median unters 95% KI	Median oberes 95% KI	p-Wert
OS in der Operation allein- Gruppe	72,06	70	27	125	
OS in der Non-Response- Gruppe	49,19	35	24	60	0,003
OS in der Response-Gruppe	60,38	n.a.	70	70	
RFS in der Operation allein- Gruppe	46,54	48	13	84	
RFS in der Non-Response- Gruppe	33,15	20	12	46	0,001
RFS in der Response-Gruppe	42,32	n.a.	n.a.	n.a.	

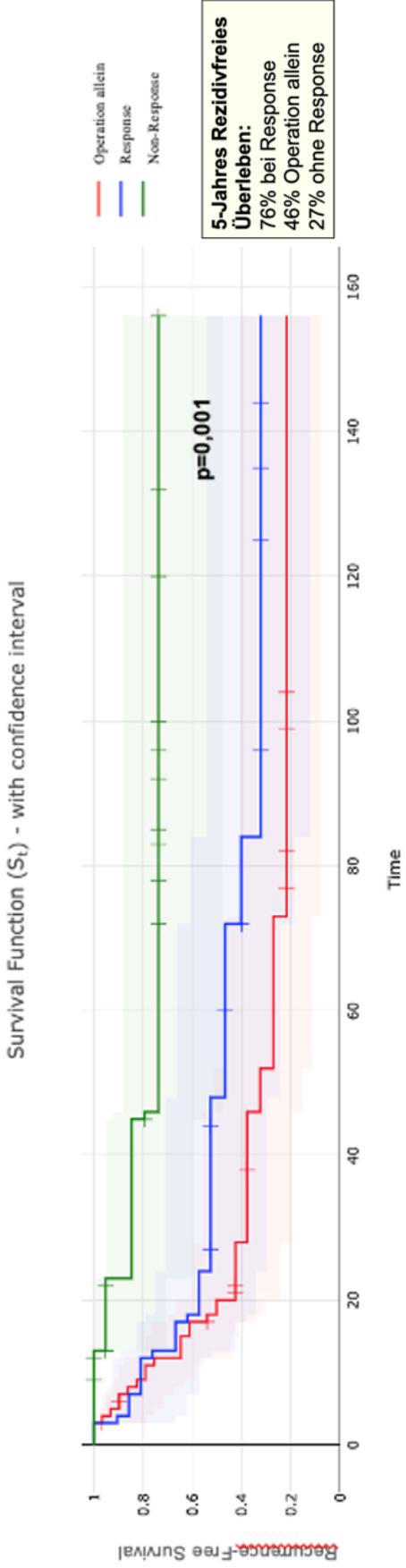


Abbildung 26. Gesamtüberleben (OS) nach Respons, Kaplan-Meier-Kurve

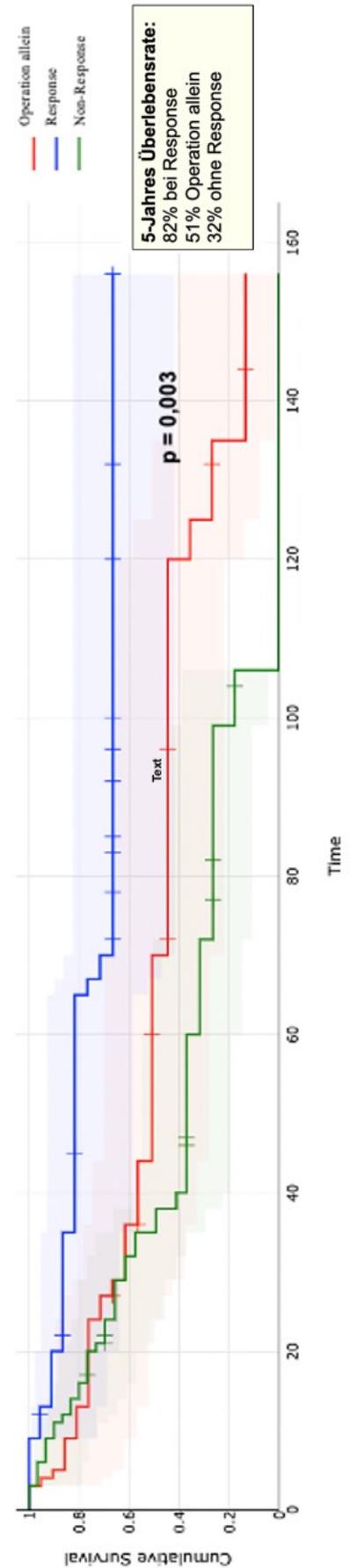


Abbildung 25. Rezidivfreies Überleben (RFS) nach Response, Kaplan-Meier-Kurve

Allerdings war der Unterschied im Hinblick auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen der Non-Response-Gruppe (32%) und der Operation-allein-Gruppe (51%) statistisch nicht signifikant (Long-Rank-Test $p=0.157$). Die Patientengruppe, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatte und keinen Response zeigte, hatte ein medianes Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 35 Monaten (95%-KI: 24-60). Die Patientengruppe, die nur operiert wurde, hatte ein medianes OS von 67 Monaten (95%-KI: 38-106). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Long Rank $p=0.655$) (siehe Abbildung 26).

In Bezug auf das rezidivfreie Überleben (Recurrence-Free Survival, RFS) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (27% vs. 48%) (Long Rank $p=0.347$) (siehe Abbildung 27). Das mediane RFS der Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten und nicht darauf angesprochen hatte, betrug 20 Monate (95%-KI: 12-46) und war vergleichbar mit dem medianen RFS der Patienten, die primär operiert wurden. Hier betrug das mediane RFS 48 Monate (95%-KI: 13-84).

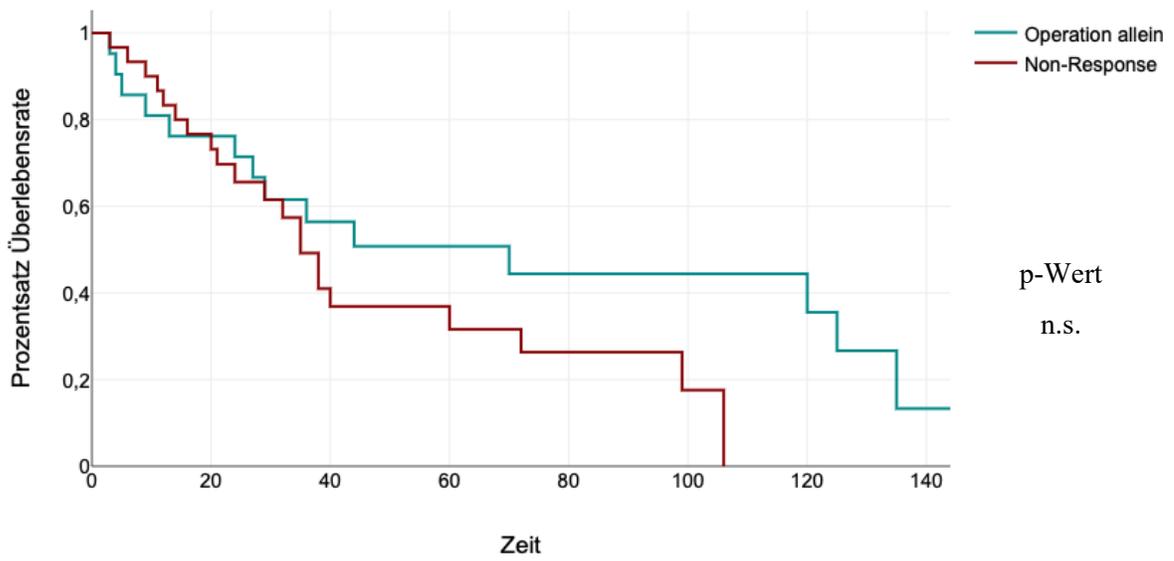


Abbildung 27. Gesamtüberleben (OS) in beiden Gruppen (Non-Response und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve

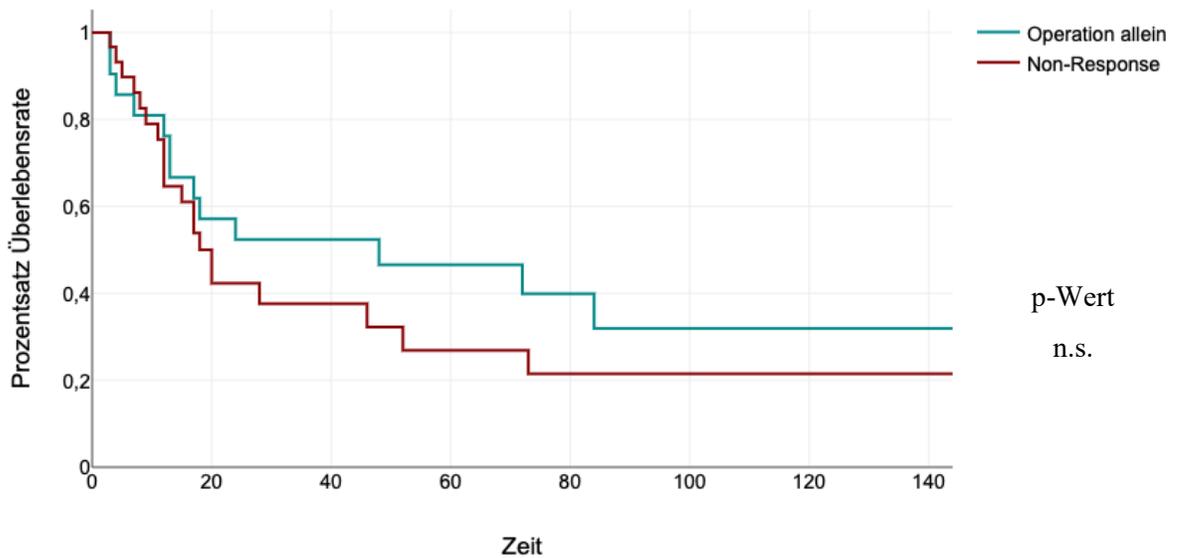


Abbildung 28. Rezidivfreies Überleben (RFS) in beiden Gruppen (Non-Response und Operation-allein-Gruppe), Kaplan-Meier-Kurve

8.3.5 Adjuvante Therapie und Prognose

Etwa die Hälfte des gesamten Patientenkollektivs wurde adjuvant behandelt. Knapp 30% der Patienten aus der Operation-allein-Gruppe erhielten auf Empfehlung des Tumorboards eine adjuvante Therapie. In der Neoadjuvanz-Gruppe betrug dieser Anteil 58,49%.

Tabelle 25. Anteil der Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten

	Operation allein n=21 (28,38%)	Neoadjuvanz+ Operation n=53 (71,62%)	Gesamt n=74 (100%)
adjuvante Therapie	6 (28,57%)	32 (58,49%)	37 (50%)
keine adjuvante Therapie	15 (71,43%)	22 (41,51%)	37 (50%)

Bezüglich der Applikation einer adjuvanten Therapie postoperativ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens (Tabelle 26).

Tabelle 26. Gesamtüberlebens (OS) in der Operation-allein-Gruppe nach Durchführung der adjuvanten Therapie

	Mittelwert Schätzer	Median Schätzer	Median unters 95% KI	Median oberes 95% KI	p-Wert
OS in der Operation- allein-Gruppe mit adjuvanter Therapie	16,5	24	9	24	
OS in der Operation- allein-Gruppe ohne adjuvante Therapie	78,95	70	29	120	n.s.
RFS in der Operation- allein-Gruppe mit adjuvanter Therapie	10,33	13	7	13	
RFS in der Operation- allein-Gruppe ohne adjuvante Therapie	51,28	72	18	84	n.s.

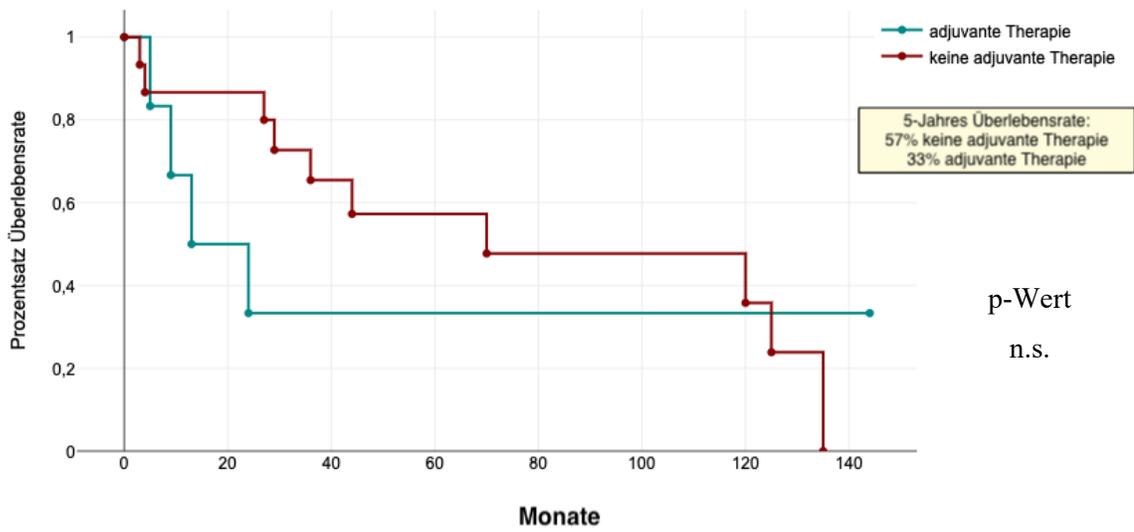


Abbildung 29. Gesamtüberlebens (OS) in der Operation-allein-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve

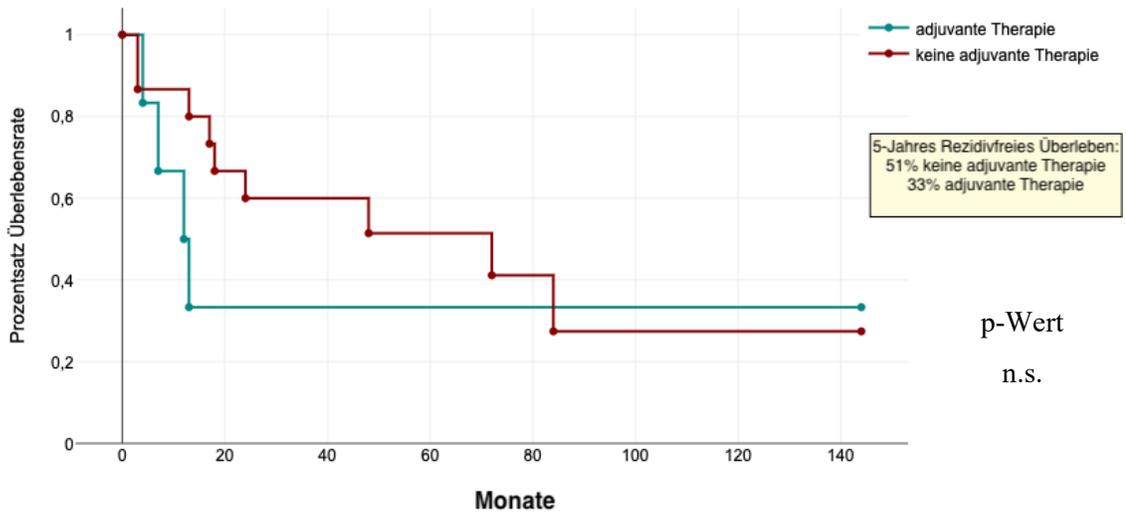


Abbildung 30. Rezidivfreies Überleben (RFS) in der Operation-allein-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve

Zur Evaluation eines potentiell prognostisch relevanten Effekts der adjuvanten Therapie nach neoadjuvanter Vorbehandlung, haben wir das neoadjuvante vorbehandelte Kollektiv in zwei Untergruppen je nach Applikation der Adjuvanz oder fehlender adjuvanter Nachbehandlung unterteilt. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) sind in Tabelle 27 dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des OS ($p=0.223$) und des RFS ($p=0.309$).

Tabelle 27. Gesamtüberlebens (OS) in der Neoadjuvanz-Gruppe nach Durchführung der adjuvanten Therapie

	Mittelwert Schätzer	Median Schätzer	Median unters 95% KI	Median oberes 95% KI	p-Wert
OS in der Neoadjuvanz+ Operation- Gruppe ohne adjuvante Therapie	74,93	wurde nicht erreicht	32	106	n.s.
OS in der Neoadjuvanz+ Operation- Gruppe mit adjuvanter Therapie	58,71	60	35	72	
RFS in der Neoadjuvanz+ Operation- Gruppe ohne adjuvante Therapie	52,82	wurde nicht erreicht	46	73	n.s.
RFS in der Neoadjuvanz+ Operation- Gruppe mit adjuvanter Therapie	34,18	45	20	52	

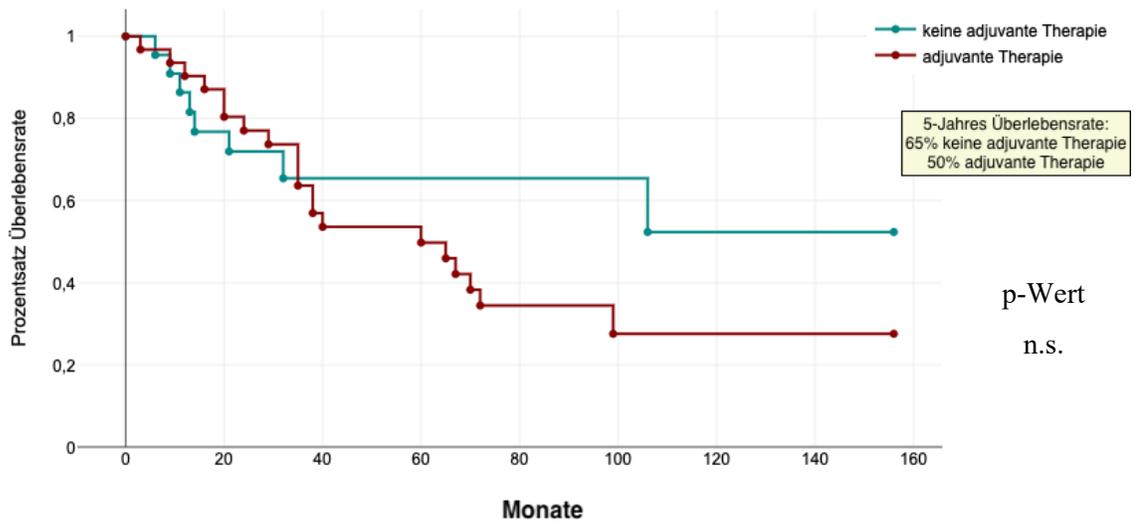


Abbildung 31. Gesamtüberlebens (OS) in der Neoadjuvanz-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve

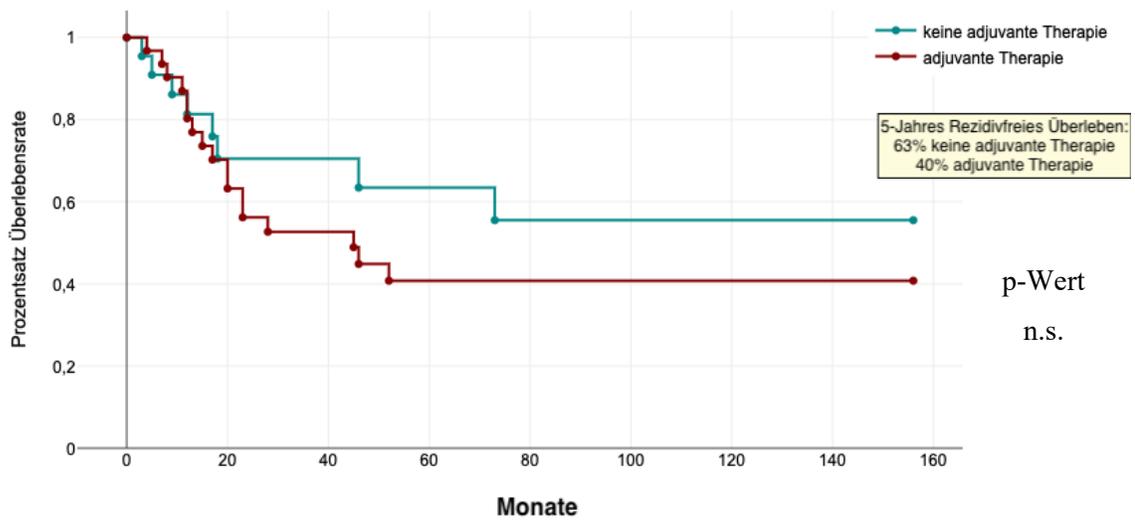


Abbildung 32. Rezidivfreies Überleben (RFS) in der Neoadjuvanz-Gruppe je nach Durchführung der adjuvanten Therapie, Kaplan-Meier-Kurve

Diskussion

Wie in der Einleitung dieser Arbeit dargelegt, wird der Stellenwert der neoadjuvanten Therapie beim AEG-Karzinom seit mehr als 20 Jahren kontrovers diskutiert. Die Datenlage auf der diese Diskussion stattfindet ist jedoch vergleichsweise dünn und wichtige Parameter, wie beispielsweise die Ansprechrate auf die neoadjuvante Therapie, sind bislang noch nicht systematisch untersucht worden. Um in dieser Situation weiter zu kommen haben wir am Universitätsklinikum Düsseldorf eine unizentrische retrospektive Studie an einem Kollektiv von 74 Patienten mit AEG-Karzinom im Stadium uT2 - uT4 bzw. uN+ Situation durchgeführt.

Tatsächlich hat sich die neoadjuvante Therapie bei vielen Tumorentitäten als Standardtherapie etabliert (Bahadoer, et al., 2021) (Aguado, et al., 2022) (NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, 2014). Auch bei den Patienten mit AEG-Karzinom und uN+-Situation bzw. wandübergreifendem Tumorwachstum (uT3) wird eine neoadjuvante Therapie mit einem Evidenzgrad A in der S3-Leitlinie empfohlen (Möhler, et al., August 2019). Wegweisend hierfür waren große multizentrische Studien wie u.a. die MAGIC (Cunningham, et al., 2006), die CROSS (van Hagen P, 2012) und weitere Studien (Al-Batran, et al., 2008) (Al-Batran, et al., 2010) (Al-Batran, et al., 2019) (Bornschein, et al., 2010).

Die MAGIC-Studie (Cunningham, et al., 2006) war die erste Untersuchung, die zeigte, dass Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation sowohl eine Verbesserung der Gesamt- als auch der rezidivfreien Überlebenszeit sowie eine signifikant höhere R0-Rate bei Resektion aufweisen. Insgesamt wurden 503 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 250 eine perioperative Therapie, die aus drei Zyklen prä- und postoperativer Gabe einer Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-FU + Folinsäure bestand. Die Patienten wurden in dieser Studie nach Tumorgröße in cm klassifiziert und innerhalb der jeweiligen Gruppe randomisiert. Aspekte wie Nodalstatus und Infiltrationstiefe wurden jedoch bei der Randomisierung nicht berücksichtigt, was aktuell nicht mehr zeitgemäß ist.

Ein weiteres konzeptionelles Problem der Studie besteht darin, dass der Anteil der Patienten mit AEG-Karzinomen in der MAGIC-Studie nur 11% betrug. Der überwiegende Anteil der

Patienten hatte nämlich ein Karzinom welches ausschließlich auf den Magen beschränkt war (74%) und die verbliebenen Patienten hatten ein Karzinom welches ausschließlich im thorakalen/zervikalen Ösophagus lokalisiert war (15%). Auch die operative Vorgehensweise entsprach nicht dem heutigen Standard. Lediglich 43% der Eingriffe beinhalteten eine D2-Lymphadenektomie. Bei den übrigen Patienten erfolgte lediglich eine Dissektion der perigastralen Lymphknoten (D1). Das Ausmaß der Lymphadenektomie bei ösophagektomierten Patienten wurde in der Publikation gar nicht angegeben.

Ein weiterer kritischer Aspekt im neoadjuvanten Therapiekonzept besteht darin, dass bei einem signifikanten Anteil der Patienten teils schwerwiegende Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie auftreten (National Cancer Institute (NCI), 1998) (Dudeck, et al., 1997). In der MAGIC-Studie entwickelten fast 90% der Patienten hämatogene Komplikationen wie Granulozytopenie, Lymphozytopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und Hemoglobinopathie sowie nicht-hämatogene Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen, neurologische Veränderungen, Hautveränderungen, Stomatitis und Durchfall. 4 Patienten starben innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Chemotherapie (2 aufgrund ihrer Krebserkrankung und 2 aufgrund von Herzinsuffizienz).

Aufgrund der suboptimalen Studienlage (Reddavid, et al., 2018) sowie in Anbetracht der signifikanten Toxizität der neoadjuvanten Verfahren, haben wir dieses Therapiekonzept bei Patienten mit AEG-Karzinomen Typ 1-3 im Rahmen der vorliegenden Arbeit re-evaluiert.

In einem retrospektiven Setting wurden 74 Patienten mit AEG Typ I-III-Karzinomen in einem Zeitraum von 12 Jahren analysiert. Von diesen erhielten 53 Patienten eine neoadjuvante Therapie und wurden anschließend einer onkologischen Tumorresektion unterzogen. Die verbliebenden 21 Patienten, lehnten entweder die Neoadjuvanz ab oder es wurde aufgrund von Komorbiditäten im interdisziplinären Konsens von einer neoadjuvanten Therapie abgeraten. Bei diesen Patienten wurde daher eine primäre Operation im onkologischen Sinne durchgeführt.

Die Analyse der erhobenen Daten ergab, dass sich die beiden Studienarme hinsichtlich der Tumorlokalisation, des Resektionsverfahrens, des präoperativen Stagings und des postoperativen histopathologischen Tumorstadiums nicht wesentlich unterschieden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich allerdings bezüglich des Patientenalters und der Komorbidität. Die Patienten, die keine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, waren im Durchschnitt älter (71 vs. 63, p-Wert=0.007) und wiesen eine signifikant höhere Komorbidität auf (Charlson-Co-Morbiditäts-Index>3 bei 57% vs. 30%, p-Wert=0.031).

Innerhalb der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten hatten wir das prätherapeutische Tumorstadium mit den postoperativen histopathologischen Befunden verglichen, um auf diese Weise die Ansprechrates des Tumors zu analysieren. Des Weiteren wurde der Tumorregressionsgrad nach Becker bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten erhoben. Hierbei zeigte sich, dass es bei 57% der Patienten trotz der neoadjuvanten Therapie zu keiner histopathologisch erkennbaren Tumorregression gekommen ist. Bei 57% der Patienten zeigte sich kein Unterschied oder sogar ein Fortschreiten des Tumors bei Vergleich des prätherapeutischen Stagings mit dem postoperativen histopathologischen Befund.

Überraschenderweise gibt es in der vorliegenden Literatur nur wenige Angaben zur Tumorregressionsrate oder zum Fortschreiten der Erkrankung unter neoadjuvanter Therapie. Stattdessen beziehen sich die publizierten Studienergebnisse vornehmlich auf einen scheinbar prognostischen Vorteil der neoadjuvant behandelten Patienten. Hier wurde bei einem ausgesprochen heterogenem Patientenkollektiv ein statistisch signifikanter Vorteil der neoadjuvant behandelten Patienten bezüglich des rezidivfreien- sowie Gesamtüberlebens beschrieben (Cunningham, et al., 2006) (Al-Batran, et al., 2019) (Ychou, et al., 2011).

Im Gegensatz dazu hatte die prognostische Analyse des hier beschriebenen Kollektivs, welches ein homogenes Kollektiv mit ausschließlich Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs beschreibt, keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben gezeigt. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben der neoadjuvant vorbehandelten Patienten betrug 48%, vs. 46% bei den primär operierten Patienten. Auch das

5-Jahres-Gesamtüberleben unterschied sich nur geringfügig um 4%. Im Gesamtkollektiv waren die Behandlungsergebnisse unseres Kollektivs mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 53% sehr erfreulich und erwiesen sich gegenüber denen in der MAGIC-Studie publizierten Ergebnissen als deutlich überlegen. Hier wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 36% bei neoadjuvanter Vorbehandlung und von 23% für die primär operierten Patienten publiziert. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte darin zu suchen sein, dass alle Patienten der hier vorliegenden Arbeit mit einer primär kurativen Intention behandelt wurde, wohingegen bereits 23% der Patienten aus der MAGIC-Studie schon primär als palliativ eingestuft worden waren (Cunningham, et al., 2006). Eine weitere multizentrische Studie aus Frankreich, die im Jahr 2011 publiziert wurde, beschrieb eine 5-Jahres Überlebensrate der multimodal behandelten Patienten von 38% im Gegensatz zu 24% bei den primär operierten Patienten. Auch hier sind die Überlebensraten insgesamt niedriger als in unserem Kollektiv, was möglicherweise auf die erzielte Rate an R0-Resektion zurückzuführen ist. Die pathologisch verifizierte R0-Resektionsrate in unserem düsseldorfer Kollektiv betrug 94,6%, während das französische Kollektiv eine R0-Resektionsrate von lediglich 81% aufwies (Ychou, et al., 2011). Ähnlich wie die MAGIC-Studie, hat auch die französische Studie (FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 Studie) bezüglich der Stratifizierung in den multimodalen Therapiearm bzw. den primär operativ behandelten Therapiearm keine Angaben zur präoperativen Tumorausdehnung gemacht. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die prognostischen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht allein auf die multimodale Therapie zurückzuführen sind, sondern möglicherweise Unterschiede im vorliegenden Tumorstadium zwischen den beiden Gruppen hierfür ursächlich sind. Da jedoch keinerlei Angabe zum Tumorstadium gemacht worden ist, bleibt diese Interpretation naturgemäß rein hypothetisch.

In der FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 Studie wurden 224 Patienten mit einem größeren Anteil an Patienten mit AEG-Karzinome – nun 64% – analysiert. Bedauerlicherweise wurde auch hier keine Stratifizierung der beiden Studienarme nach dem präoperativen UICC-Stadium durchgeführt. Die Patienten erhielten kumulativ 6 Zyklen (3 prä- und postoperativ) CDDP + 5-FU. Nur 38% der Patienten erhielten die perioperative Therapie vollständig. Die 5-Jahres Gesamtüberlebenszeit (38% vs. 24%, Hazard Ratio: 0,69, p=0,021) sowie das

rezidivfreie Überleben (34% vs. 21%, Hazard Ratio: 0,68, $p=0,0033$) zeigten ähnlich wie die MAGIC-Studie, prognostische Vorteile zugunsten der perioperativen Chemotherapie.

Im Gegensatz hierzu und übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, publizierte eine deutsche Arbeitsgruppe aus München keinen signifikanten Unterschied zwischen der neoadjuvant behandelten und primär operierten Patienten. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren wurde kein Überlebensvorteil bei der Patientengruppe mit Neoadjuvanz versus die Operation allein nachgewiesen (Hazard Ratio 0,84; 95 %-KI 0,52 bis 1,35; $P \leq 0,466$) (Schuhmacher, et al., 2010). Allerdings zeigten sich Unterschiede in dieser Studie bezüglich der R0-Resektionsrate. Bei 81,9 % der Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie konnte eine R0 Resektion erzielt werden, wohingegen dies nur bei 66,7 % der primär operativ behandelten Patienten der Fall war ($P \leq 0,036$). Des Weiteren hatte die Operation-allein-Gruppe mehr Lymphknotenmetastasen als die neoadjuvante Gruppe (76,5 % vs. 61,4 %; $P \leq 0,018$). Andererseits traten postoperative Komplikationen im neoadjuvanten Arm häufiger auf (27,1 % vs. 16,2 %; $P \leq 0,09$). Darüber hinaus musste die Studie frühzeitig wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen werden.

Im Rahmen der CROSS-Studie von P. van Hagen et al. Wurde die Rolle der Radiochemotherapie im neoadjuvanten Konzept analysiert. 366 Patienten mit sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinomen des Ösophagus wurden in die Analyse einbezogen. Die Patienten wurden in einen Arm mit neoadjuvanten Radiochemotherapie und einen Arm mit nur neoadjuvanter Chemotherapie randomisiert. Hier zeigte sich, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie im Hinblick auf die R0-Resektionsrate vorteilhaft war. Eine vollständige makro- sowie mikroskopische Tumorresektion (R0) wurde bei 92 % der Patienten in der Radiochemotherapie-Operations-Gruppe gegenüber 69 % in der Operationsgruppe erreicht ($P < 0,001$). Die Rate an postoperativen Komplikationen war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 49,4 Monate in der Radiochemotherapie-Operationsgruppe gegenüber 24,0 Monaten in der Operationsgruppe. Das Gesamtüberleben war in der Radiochemotherapie-Chirurgie-Gruppe deutlich besser (Hazard Ratio 0,657; 95 %-Konfidenzintervall 0,495 bis 0,871; $P = 0,003$) (van Hagen P, 2012). Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studie schwer auf Patienten mit AEG-Karzinomen übertragbar, da in dieser

Studie der Anteil der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom 23% betrug. Tatsächlich sprechen Plattenepithelkarzinome bekanntlich deutlich besser auf Strahlentherapie an als Adenokarzinome und der Anteil der Plattenepithelkarzinome bei AEG-Karzinom ist verschwindend gering. Daher sind die Ergebnisse der CROSS-Studie für die Behandlungsstrategie bei AEG-Karzinomen nur sehr bedingt zu verwenden.

Ein besonders interessantes Ergebnis der hier beschriebenen Studie besteht darin, dass die Patienten, die ein histopathologisch verifiziertes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie hatten (Tumorregressionsgrad nach Becker 1a-2) eine signifikant bessere Prognose als das Gesamtkollektiv aufwiesen. Die Patienten, die auf die Neoadjuvanz angesprochen haben, hatten nach onkologischer Resektion eine beeindruckende 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von 82% und eine rezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate von 76%. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p=0.001$). Aufgrund der niedrigen Ansprechrate auf die neoadjuvante Therapie von nur 43,4% stützen sich diese Ergebnisse allerdings nur auf ein kleines Patientenkollektiv von 23 Patienten. Die Mehrheit der Patienten (56,6%) zeigte bedauerlicherweise keine histopathologischen Response und 30,77% hatte in der Verlaufsbildgebung sogar einen Tumorprogress zu verzeichnen.

Übereinstimmend hiermit zeigte auch die deutsche FLOT-4 Studie (Al-Batran, et al., 2019) aus dem Jahr 2019 eine ähnlich niedrige histopathologische Ansprechrate wie in dem hier beschriebenen Kollektiv. In dieser Studie wurden 716 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien ($>cT2$ und/oder $cN+$) eines Magenkarzinoms (46%) oder Adenokarzinoms des AEG (54%) beschrieben. Es wurden zwei perioperative Therapiearme, die entweder mit 3+3 Zyklen ECF (oder alternativ ECX) oder 4+4 Zyklen FLOT behandelt wurden, miteinander verglichen. Bei den Patienten, die nach dem FLOT-Regime behandelt wurden, zeigte sich eine vollständige histopathologische Ansprechrate von 12,8% sowie eine subtotale histopathologische Ansprechrate von 16,7%. Leider wurden hier die prognostischen Ergebnisse nicht nach dem Ansprechen auf die Neoadjuvanz stratifiziert. Die 3-Jahres Überlebensrate lag im Gesamtkollektiv bei 57%.

Auch in der MAGIC-Studie und in einer weiteren Studie von Schmidt et al. (Schmidt, et al., 2014) zeigten sich niedrige Ansprechraten von maximal 20%. In der Studie von Schmidt et al. wurde bei den Patienten mit Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie analog zu den hier untersuchten Patienten eine signifikant bessere Prognose festgestellt. Die mittlere Überlebenszeit betrug hier 92,2 Monate (CI: median survival not reached, p-Wert < 0.001) (Schmidt, et al., 2014).

Im Gegensatz dazu betrug die vollständige histopathologische Ansprechrate in der Patientengruppe mit dem ECF/ECX-Schema aus der MAGIC-Studie nur 5,1% und die subtotale histopathologische Ansprechrate 15,2%. Trotz der niedrigen Ansprechrate auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde erstaunlicherweise eine signifikant bessere Gesamt- sowie rezidivfreie Überlebenszeit beschrieben.

Die FLOT-Studie zeigte eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 50 Monaten vs. 35 Monaten bei der ECF-Gruppe (p=0,012). Das FLOT-Schema verbesserte zudem signifikant die progressionsfreie Überlebenszeit von 30 Monaten vs. 18 Monaten beim ECF-Schema (p=0,004). Basierend auf o.g. Studie wurde das FLOT-Schema als neuer Standard in der perioperativen Therapie in der aktuellen S3-Leitlinie festgelegt (Al-Batran, et al., 2019) (Pauligk, et al., 2015).

Da sich die histopathologische Ansprechrate in diversen Studien (Al-Batran, et al., 2019) (Pauligk, et al., 2015) (Schmidt, et al., 2014) als relativ gering erwiesen hat, wird ein Restaging nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie in der S3-Leitlinie empfohlen (Empfehlungsgrad A).

Die deutsche Forschungsgruppe aus Heidelberg analysierte 850 Patienten nach dem histopathologischen Response. Es zeigte sich, dass nur bei 5,6% des gesamten Kollektivs eine Tumorregression mit einem histopathologischen Becker 1a-Stadium erreicht wurde. Darüber hinaus zeigte sich, dass bei 50,2% der Patienten keine histopathologische Tumorregression (Becker 3) erzielt werden konnte. Diese Ergebnisse sind nahezu identisch mit den Beobachtungen in unserem Kollektiv (Becker 3 – bei 57% des Patientenkollektivs nach der

neoadjuvanten Behandlung). Darüber hinaus zeigte sich, ähnlich wie in dem hier untersuchten Kollektiv, dass der Grad der histopathologischen Regression ein prognostisch wichtiger Faktor für das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben ist (Schmidt, et al., 2014).

Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie beobachtet werden konnte, hatten, wie auch in dem hier beschriebenen Kollektiv, ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben. Zusammenfassend wurde übereinstimmend in allen Studien zur Neoadjuvanz bei Adenokarzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes bzw. den AEG-Karzinomen eine geringere Ansprechrate beobachtet (Al-Batran, et al., 2019) (Schmidt, et al., 2014) (Lorenzen, et al., 2012). Dies bestätigte sich auch bei den hier untersuchten Patienten.

Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass in unserem Kollektiv mehr als die Hälfte der Patienten (66,03%) toxische Nebenwirkungen aufwiesen, was auch in anderen Studien bestätigt wurde. Bei 3 Patienten musste die Therapiedosis reduziert werden. Bei einem Patienten musste die neoadjuvante Therapie trotz Therapieumstellung (FLOT auf FLO) und Dosisreduktion wegen Toxizität abgebrochen werden.

Die Risikostratifizierung hinsichtlich der Toxizität zeigt, dass insbesondere ältere Patienten (>70 Jahre) signifikant häufiger z.T. schwere Nebenwirkungen aufwiesen. Auch andere Studien (Slagter, et al., 2020) (Hurria, et al., 2011) zeigen ähnliche Ergebnisse, so dass die Indikation zur neoadjuvanten Therapie bei älteren Patienten zurückhaltend gestellt werden sollte. Der toxische Effekt der neoadjuvanten Therapie ist beim AEG-Karzinom und beim Ösophaguskarzinom mit einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert (Hurria, et al., 2011).

Hieraus ist zu schlussfolgern, dass ein Untersuchungsverfahren benötigt wird, welches frühzeitig Aufschlüsse darüber erteilt, ob die neoadjuvante Therapie anspricht und somit dazu beiträgt, die Prognose des Patienten zu verbessern oder ob diese Therapie nicht anspricht und lediglich eine zeitverzögernde Belastung der Patienten darstellt.

Eine Möglichkeit, das Ansprechen frühzeitig zu evaluieren, könnte die sogenannte „Liquid Biopsy“ sein. Bereits bei verschiedenen Tumorentitäten wie z.B. dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom, konnte mit Hilfe der Liquid Biopsy bereits ein weiterer Progress, bzw. ein Therapieansprechen frühzeitig detektiert werden. Ziel ist der Nachweis von zirkulierenden Karzinomzellen bzw. frei zirkulierender Tumor-DNA im peripheren Blut. Vielversprechende Ergebnisse liegen hierzu bereits bei den Mammakarzinomen, kolorektalen Karzinom und Lungenkarzinom vor (Tay, et al., 2021) (Alimirzaie, 2019) (Freitas, et al., 2022) (Nikanjam, et al., 2022).

Eine weitere Möglichkeit, die Prognose von Patienten mit AEG-Karzinomen zu verbessern, könnte auch in der Einbeziehung moderner molekularer Wirkstoffe in die neoadjuvante Therapie liegen. Bei anderen Entitäten, wie z.B. dem Rektumkarzinom oder dem Lungenkarzinom, konnten durch die Kombination einer zytotoxischen Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich bessere Prognosen und Ansprechraten erzielt werden (Quezada-Diaz, et al., 2022) (Li, et al., 2016). Vielversprechende Ergebnisse zu dieser sogenannten multimodalen Therapie konnten auch bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gezeigt werden. Erst durch die Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigte sich eine verbesserte Ansprechrate sowie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (Provencio, et al. 2022) (Kang, et al., 2021) (Saw, et al., 2021).

Möglicherweise könnte auch beim AEG-Karzinomen die Kombination mit weiteren multimodalen Agenzien zu einer Verbesserung der Ansprechrate und der Prognose beitragen. In diesem Sinne wurden neue Studien mit multimodalen Agenzien initiiert (Al-Batran, et al., 2023). Dank neuer immunologischer Forschungsergebnisse (z.B. PD-L1, Scores TPS, CPS, ICS, MSI, etc.) bzw. als Folge neuer tumorbiologischer Erkenntnisse konnten neue Substanzen auf den Markt gebracht werden. Die Einführung der Immun-Onkologie könnte einen Meilenstein in der Behandlung der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs darstellen. Die Dante-Studie, in der 295 Patienten mit AEG- und Magenkarzinomen in einem Therapiearm neoadjuvant zusätzlich zur FLOT-Therapie mit dem PD-L1-Inhibitor (Atezolizumab) oder allein mit FLOT behandelt wurden, zeigte, dass die Patienten aus dem

FLOT+Atezolizumab-Arm im Vergleich zum FLOT-Arm allein eine signifikant höhere Tumorregressionsrate aufwies und bei einem signifikanten Anteil der Patienten sogar komplette Remissionen beobachtet wurden. Dies hing jedoch von der molekulargenetischen Charakterisierung des Tumors ab. Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 10 , die ein FLOT+Atezolizumab-Regime erhielten, hatten eine histopathologische Tumorregressionsrate (Becker 1a) von insgesamt 33%. Die übrigen Patienten, die FLOT allein als neoadjuvantes Regime erhielten, zeigten eine Ansprechrate von nur 12% (Al-Batran, et al., 2023). Da die Rekrutierung der Studie noch nicht abgeschlossen ist, liegen derzeit noch keine Daten zum Langzeitüberleben vor.

Zusammenfassend, ist der Stellenwert der herkömmlichen neoadjuvanten Therapie bei Patienten mit AEG-Karzinom aufgrund der geringen Ansprechrate und hohen Toxizität kritisch zu hinterfragen. Weitere Untersuchungen im Hinblick auf Möglichkeiten der Response Evaluation und Effektivitätssteigerung sollten im Rahmen von zukünftigen Studien abgeklärt werden.

Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Untersuchung an 74 Patienten mit Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs wurde der Stellenwert der neoadjuvanten Therapie re-evaluiert. Es zeigte sich, dass nur ein geringer Anteil von 43,4% der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie hatte. Darüber hinaus waren die neoadjuvanten Therapieregime mit einer signifikanten Toxizität assoziiert. Bei Patienten, die einen histopathologische Response aufwiesen, wurde jedoch ein signifikant deutlich längeres Gesamt- und rezidivfreies Überleben beobachtet.

Dementsprechend erscheint es sinnvoll, Parameter zu identifizieren, die einen Response der Neoadjuvanz frühzeitig erkennen lassen. Klinisch-pathologische Parameter scheinen in dem hier untersuchten Kollektiv hierfür nicht geeignet zu sein. Daher sind neue Untersuchungsmethoden erforderlich, um Patienten zu identifizieren, die auf die Therapie ansprechen. Gleichzeitig sollten Patienten, die kein Ansprechen zeigen, frühzeitig einer Operation zugeführt werden. Analog zum kolorektalen Karzinom oder zum Mammakarzinom etc. kann in weiteren Studien die Liquid Biopsy als eine der möglichen Monitoring-Methoden im Response bzw. - Non-Response nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Therapie eingesetzt werden. Die sogenannte Liquid Biopsy stellt eine Revolution im Hinblick auf die Erstdiagnose des Tumors als auch bei der response Evaluation bei neoadjuvanter Therapie und der Nachsorge dar. Neben der Erforschung und Entwicklung neuer multimodaler Therapieansätze, sollten zukünftige Studien die Evaluation der Liquid Biopsy bei AEG-Karzinomen zum Gegenstand haben.

Literatur

- Aguado, C., Chara, L., Antoñanzas, M., Gonzalez, J. M., Jiménez, U., et al. (2022). Neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer: New perspectives with the incorporation of immunotherapy. *World J Clin Oncol.*, 314-322.
- Al-Batran, S.-E.; Ajani, J.A. (2010). Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer*, 2511-2518.
- Al-Batran, S.-E., Hartmann, J. T., Probst, S., et al. (2008). Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.*, 1435-1442.
- Al-Batran, S.-E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., et al. (2019, 05 11). FLOT4-AIO Investigators. 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 ade. *Lancet.*, 1948-1957.
- Al-Batran, S.-E., Lorenzen, S., Thuss-Patience, P.C., Homann, N., Schenk, M., Lindig, U., Heuer, V., Kretschmar, A., Goekkurt, E., Haag, G.M., Knorrenschild, J.R., Bolling, C., Hofheinz, R.-D., Angermeier, S., Ettrich, T.J., Siebenhuener, A., Kopp, C., Pauligk, C., Goetze, T.O., Gaiser, T., Hofheinz, R.-D. (2023). A randomized, open-label, phase II/III efficacy and safety study of atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophagogastric junction and high immune responsiveness. *Journal of Clinical Oncology*, 41.
- Alimirzaie, S., Bagherzadeh, M., Akbari, M.R. (2019). Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet.*, 643-660.
- Association Japanese Gastric Cancer. (2017). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer J*, 1-19.
- Association Japanese Gastric Cancer. (2021). Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines. 1-25.
- Aykut, B., Lidsky, M. (2023). Colorectal Cancer Liver Metastases: Multimodal Therapy. *Surg Oncol Clin N Am.*, 119-141.

- Bahadoer, R.R., Dijkstra, E.A., van Etten B., Marijnen, C.A.M., et. al. (2021). Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 29-42.
- Bamias, A., Hill, M.E., Cunningham, D., Norman, A.R., Ahmed, F.Y., Webb, A., Watson, M., Hill, A.S., Nicolson, M.C., O'Brien, M.E., Evans, T.C., Nicolson, V. (1996) Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer*, 1978-1985.
- Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., Kang, Y.K.; ToGA Trial Investigators. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.*, 687-697.
- Becker, M. (2003). Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 1521-1530.
- Bollschweiler, E., Wolfgarten, E., Gutschow, C., Hölscher, A.H. (2001). Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer*, 92(3):549-55.
- van den Brandt, P.A. (2022). The impact of a healthy lifestyle on the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Eur J Epidemiol.*, 931-945.
- Breitner, B. (1989). *Chirurgische Operationslehre, Chirurgie des Abdomens*. München: Elsevier.
- Brigham, C. B. (1898). Case of removal of the entire stomach for carcinoma: Successful esophago-duodenostomy: Recovery. *Boston med. surg. J.*, 415-419.
- C. Lemke, B. T. (2014). Anatomie des ösophagogastrischen Übergangs. *Zentralbl Chir*, pp. 50-57.
- Catalano, M.F., Sivak, M.V. Jr, Rice, T., Gragg, L.A., Van Dam, J. (1994). Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc*, 40:442-446.

- Chandrasoma, P., Wijetunge, S., Ma, Y., Demeester, S., Hagen, J., Demeester, T. (2011). The dilated distal esophagus: A new entity that is the pathologic basis of early gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol*, 1873–1881.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 373-383.
- Chen, C., Song, Y.L., Wu, Z.Y., Chen, J., Zhang, Y., Chen, L. (2023). Diagnostic value of conventional endoscopic ultrasound for lymph node metastasis in upper gastrointestinal neoplasia: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* , 4685-4700.
- Chen, R., He, Q., Cui, J., Bian, S., Chen, L. (2014). Lymph node metastasis in early gastric cancer. *Chin Med J*, 560-567.
- Chernousov, A. B. (2003). *Chirurgie des Ösophagus*. Berlin Heideberg: Springer.
- Chow, W.H., Blaser, M.J., Blot, W.J., Gammon, M.D., Vaughan, T.L., Risch, H.A., Perez-Perez, G.I., Schoenberg, J.B., Stanford, J.L., Rotterdam, H., West, A.B., Fraumeni, J.F. Jr. (1998). An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.*, 588-590.
- Connor, P. S. (1884). Report of a case of complete resection of the stomach. *Med. News (N. Y.)*, 578.
- Corley, D.A., Levin, T.R., Habel, L.A., Buffler, P.A. (2006). Barrett's esophagus and medications that relax the lower esophageal sphincter. *J Gastroenterol.*, 937-944.
- Csendes, A., Maluenda, F., Braghetto, I., Csendes, P., Henriquez, A., Quesada, M.S. (1993). Location of the lower esophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy controls and 778 patients with different degrees of endoscopic esophagitis. *Gut*, pp. 21–27.
- Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., Middleton, G., Daniel, F., Oates, J., Norman, A.R.; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. (2008). Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.*, 36-46.
- Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J., Nicolson, M., Scarffe, J.H., Lofts, F.J., Falk, S.J., Iveson, T.J., Smith, D.B., Langley, R.E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y.J., MAGIC Trial Participants. (2006). Perioperative

- chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England Journal of Medicine (355) USA: Massachusetts Medical Society*, 11-20.
- de Jonge, P.J., an Blankenstein, M., Grady, W.M., Kuipers, E.J. (2014). Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut*, 191-202.
- Deboever, N., Eisenberg, M., Chidi, A., Sepesi, B. (2023). The role of immunotherapy and targeted therapy in the multimodal therapy for resectable lung cancer. *J Surg Oncol.* , 275-281.
- Derouet, M.F., Allen, J., Wilson, G.W., Ng, C., Radulovich, N., Kalimuthu, S., Tsao, M.S., Darling, G.E., Yeung, J.C. (2020). Towards personalized induction therapy for esophageal adenocarcinoma. Organoids derived from endoscopic biopsy recapitulate the pre-treatment tumor. *Sci Rep.*, 10(1):14514.
- Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.A. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.*, 205-213.
- Dudeck, J., Wagner, G., Grundmann, E., Hermanek, P. (1997). Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. . *Springer*.
- Eröss, B., Farkas, N., Vincze, Á., Tinusz, B., Szapáry, L., Garami, A., Balaskó, M., Sarlós, P., Czopf, L., Alizadeh, H., Rakonczay, Z. Jr, Habon, T., Hegyi, P. (2018). Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter*, 23.
- Feng, H., Wang, Y., Cao, L., Zhang, C., Sun, B., Zhao, Y., Xu, J. (2016). Lymph node metastasis in differentiated-type early gastric cancer: a single-center retrospective analysis of surgically resected cases. *Scand J Gastroenterol.* , 48-54.
- Freitas, A.J.A., Causin, R.L., Varuzza, M.B., Calfa, S., Hidalgo Filho, C.M.T., Komoto, T.T., Souza C.P., Marques M.M.C. (2022). Liquid Biopsy as a Tool for the Diagnosis, Treatment, and Monitoring of Breast Cancer. *Int J Mol Sci.*, 9952.
- Giganti, F., Ambrosi, A., Petrone, M.C., Canevari, C., Chiari, D., Salerno, A., Arcidiacono, P.G., Nicoletti, R., Albarello, L., Mazza, E., Gallivanone, F., Gianolli, L., Orsenigo, E., Esposito, A., Staudacher, C., Del Maschio, A., De Cobelli, F. (2016). Prospective comparison of MR with diffusion-weighted imaging, endoscopic ultrasound, MDCT

- and positron emission tomography-CT in the pre-operative staging of oesophageal cancer: results from a pilot study. *Br J Radiol*.
- Glimelius, B., Ekström, K., Hoffman, K., Graf, W., Sjöden, P.O., Haglund, U., Svensson, C., Enander, L.K., Linné, T., Sellström, H., Heuman, R. (1997). Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 163-168.
- Gotoda, T., Yanagisawa, A., Sasako, M., Ono, H., Nakanishi, Y., Shimoda, T., Kato, Y. (2000). Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* , 219-225.
- Gugenheim, J., Crovetto, A., Petrucciani, N. (2022). Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Updates Surg.*, 35-42.
- van Hagen, P., Hulshof, M.C., van Lanschot, J.J., Steyerberg, E.W., van Berge Henegouwen, M.I., Wijnhoven, B.P., Richel, D.J., Nieuwenhuijzen, G.A., Hospers, G.A., Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J., Busch, O.R., ten Kate, F.J., Creemers, G.J., Punt, C.J., Plukker, J.T., Verheul, H.M., Spillenaar Bilgen, E.J., van Dekken, H., van der Slangen, M.J., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J.C., Piet, A.H., van Rij, C.M., Reinders, J.G., Tilanus, H.W., van der Gaast, A.; CROSS Group. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2074-2084.
- Hölscher, A.H., Drebber, U., Mönig, S.P., Schulte, C., Vallböhmer, D., Bollschweiler, E. (2009). Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg*, 791-797.
- Hurria, A., Togawa, K., Mohile, S.G., Owusu, C., Klepin, H.D., Gross, C.P., Lichtman, S.M., Gajra, A., Bhatia, S., Katheria, V., Klapper, S., Hansen, K., Ramani, R., Lachs, M., Wong, F.L., Tew, W.P. (2011). Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.*, 3457-3465.
- Hwang, S.W., Lee D.H. (2014). Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? *World J Gastroenterol.*, 13775-82.
- Isomoto, S. Y., Yashima, K., Kawata, S., Hosoda, K., Tamoto, A., Ikebuchi, Y., Matsumoto, K., Kawaguchi, K., Harada, K., Murawaki, Y., Isomoto, H. (2017). Frequent aberrant

- p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and esophageal cancer. *Oncology Letters*, 587-592.
- Bornschein, J., Schuette, K., Kuester, D., Wieners, G., Schubert, D., Malfertheiner (2010). Docetaxel-basierte Chemotherapie-Regime sind effektiv in der neoadjuvanten Therapie von Magenkarzinomen. *Z Gastroenterol*, 48 - P128.
- Japanese Gastric Cancer Association. (2011). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*, 101-112.
- Kang, J., Zhang, C., Zhong, W.Z. (2021). Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond)*, 287-302.
- Kelsen, D.W., Winter, K.A., Gunderson, L.L., Mortimer, J., Estes, N.C., Haller, D.G., Ajani, J.A., Kocha, W., Minsky, B.D., Roth, J.A., Willett, C.G.; Radiation Therapy Oncology Group (2007). Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology (24) USA: American Society of Clinical Oncology Verlag*, 2327-2333.
- Korst, R.J., Rusch V.W., Venkatraman E., Bains M.S., Burt M.E., Downey R.J., Ginsberg R.J. (1998). Proposed revision of the staging classification for esophageal and gastric cancer. *J Thoracic Cardiovascular Surg* , 660–669.
- Kurokawa, Y., Takeuchi, H., Doki, Y., Mine, S., Terashima, M., Yasuda, T., Yoshida, K., Daiko, H., Sakuramoto, S., Yoshikawa, T., Kunisaki, C., Seto, Y., Tamura, S., Shimokawa, T., Sano T., Kitagawa Y. (2021). Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. *Ann Surg*, 120-127.
- Lagergren, J. (2005). Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut*, 1-5.
- Lagergren, J., Bergström, R., Adami, H.O., Nyrén, O. (2000). Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med*, 165-175.
- Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 31-49.

- Lepage, C., Drouillard, A., Jouve, J.L., Faivre, J. (2013). Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis.*, 625-629.
- Lewis, I. (1946). The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg*, 18-31.
- Li, S., Chen, H., Man, J., Zhang, T., Yin, X., He, Q., Yang, X., Lu, M. (2021). Changing trends in the disease burden of esophageal cancer in China from 1990 to 2017 and its predicted level in 25 years. *Cancer Med.*, 1889-1899.
- Li, Y., Wang, J., Ma, X., Tan, L., Yan, Y., Xue, C., Hui, B., Liu, R., Ma, H., Ren, J. (2016). A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci.*, 1022-1031.
- Liu, C.Q., Ma, Y.L., Qin, Q., Wang, P.H., Luo, Y., Xu, P.F., Cui, Y. (2023). Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*, 3-11.
- Liu, X, Jin, J., Cai, H., Huang, H., Zhao, G., Zhou, Y., Wu, J., Du, C., Long, Z., Fang, Y., Ma, M., Li, G., Zhou, M., Yin, J., Zhu, X., Zhu, J., Sheng, W., Huang, D., Zhu, H., Zhang, Z., Lu, Q., Xie, L., Zhang, Z., Wang, Y. (2019). Study protocol of a randomized phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma: PREACT. *Cancer*.
- Lorenzen, S., Blank, S., Lordick, F., Siewert, J.R., Ott, K. (2012). Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.*, 2119-2127.
- Luketich, J.D., Alvelo-Rivera, M., Buenaventura, P.O., Christie, N.A., McCaughan, J.S., Litle, V.R., Schauer, P.R., Close, J.M., Fernando, H.C. (2003). Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg*, 486-494.
- Möhler, M., Al-Batran, S.-E., Arends, J., Arnold, D., Aust, D., Baier, P., Baretton, G., Bernhardt, J., Boeing, H., Böhle, E., Bokemeyer, C., Bornschein, J., Budach, W., Burmester, E., Caca, K., Diemer, W.A., Dietrich, C. F., Ebert, M., Eickhoff, A., Ell C., Fahlke, J., Feußner, H., Fietkau, R., Fischbach, W., Fleig, W., Flentje, M., Gabbert, H. E., Galle, P. R., Geissler, M., Gockel, I., Graeven, U., Grenacher, L., Groß, S., Hartmann, J. T., Heike, M., Heinemann, V., Herbst, B., Herrmann, T., Höcht, S., Hofheinz, R. D., Höfler, H., Höhler, T., Hölscher, A. H., Horneber, M., Hübner, J.,

- Izbicki, J. R., Jakobs, R., Jenssen, C., Kanzler, S., Keller, M., Kiesslich, R., Klautke, G., Körber, J., Krause, B. J., Kuhn, C., Kullmann, F., Lang, H., Link, H., Lordick, F., Ludwig, K., Lutz, M., Mahlberg, R., Malfertheiner, P., Merkel, S., Messmann, H., Meyer, H.-J., Mönig, S., Piso, P., Pistorius, S., Porschen, R., Rabenstein, T., Reichardt, P., Ridwelski, K., Röcken, C., Roetzer, I., Rohr, P., Schepp, W., Schlag, P. M., Schmid, R. M., Schmidberger, H., Schmiegel, W.-H., Schmoll, H.-J., Schuch, G., Schuhmacher, C., Schütte, K., Schwenk, W., Selgrad, M., Sendlner, A., Seraphin, J., Seufferlein, T., Stahl, M., Stein, H., Stoll, C., Stuschke, M., Tannapfel, A., Tholen, R., Thuss-Patience, P., Treml, K., Vanhoefer, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H., Wittekind, C. und die Mitglieder der Autorengruppe S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ (August 2019). *S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs Langversion 2.0*. Mainz: AWMF-Registernummer: 032/009OL.
- Mönig, S.P, Schneider, P.M. (2019). Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs: primäres Staging. *Onkologe*, 1065-1072.
- Markar, S.R., Gronnier, C., Pasquer, A., Duhamel, A., Beal, H., Théreaux, J., Gagnière, J., Lebreton, G., Brigand, C., Meunier, B., Collet, D., Mariette, C.; FREGAT working group – FRENCH – AFC. (2016). Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *European Journal of Cancer (56) Villejuif: Elsevier Verlag*, 59-68.
- Mayne, S. T., Risch, H.A., Dubrow, R., Chow, W.H., Gammon, M.D., Vaughan, T.L., Farrow, D.C., Schoenberg, J.B., Stanford, J.L., Ahsan, H., West, A.B., Rotterdam, H., Blot, W.J., Fraumeni, J.F. Jr. (2001). Nutrient Intake and Risk of Subtypes of Esophageal and Gastric Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarks Prev*, 1055-1062.
- McKeown, K.C. (1976). Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg*, 259-262.
- Misra, S., Choi, M., Livingstone, A.S., Franceschi, D. (2012). The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg Endosc.*, 518-22.

- Mocellin, S., Pasquali, S. (2015). Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
- National Cancer Institute (NCI). (1998). Common toxicity criteria. Division of Cancer Treatment. *National Cancer Institute, Bethesda, Maryland (USA)*.
- Niclauss, N., König, A.M., Jacob, I.; Mönig, S.P. (2017). Ösophaguskarzinom Update. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 461/476.
- Nikanjam, M., Kato, S., Kurzrock, R. (2022). Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J Hematol Oncol.*, 131.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. (2014). Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 1561–1571.
- Padya, B.S., Pandey, A., Pisay, M., Koteswara, K.B., Chandrashekhara Hariharapura R., Bhat K.U., Biswas S., Mutalik S. (2021). Stimuli-responsive and cellular targeted nanoplatfoms for multimodal therapy of skin cancer. *EUr J Pharmacol*.
- Pauligk, C., Tannapfel, A., Meiler, J., Luley, K.M., Kopp, H.-G., Homann, N., Hofheinz, R.D., Schmalenberg, H., Probst, S., Haag, G.M., Egger, M., Behringer, D.M., Stoehlmacher, J., Prasnikar, N., Block, A., Trojan, J., Koenigsmann, M., Schmiegel, W., Jäger, E., Al-Batran, S.-E. (2015). Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/esophagogastric junction (EGJ) cancer: Data from the phase II part of the FLOT4. *Journal of Clinical Oncology*, p. 4016
- Petrovchich, I., Ford J.M. (2016). Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol.*, 554-559.
- Provencio, M., Serna-Blasco, R., Nadal, E., Insa, A., García-Campelo, M.R., Casal Rubio, J., Dómine, M., Majem, M., Rodríguez-Abreu, D., Martínez-Martí, A., De Castro Carpeño, J., Cobo, M., López Vivanco, G., Del Barco, E., Bernabé Caro, R., Viñolas, N., Barneto Aranda, I., Viteri, S., Pereira, E., Royuela, A., Calvo, V., Martín-López, J., García-García, F., Casarrubios, M., Franco, F., Sánchez-Herrero, E., Massuti, B., Cruz-Bermúdez, A., Romero, A. (2022). Overall Survival and Biomarker Analysis of

- Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol.*, 2924-2933.
- Pyo, J.H., Ahn, S., Lee, H., Min, B.H., Lee, J.H., Shim, S.G., Choi, M.G., Lee, J.H., Sohn, T.S., Bae, J.M., Kim, K.M., Yeon, S., Jung, S.H., Kim, J.J., Kim, S. (2016). Clinicopathological Features and Prognosis of Mixed-Type T1a Gastric Cancer Based on Lauren's Classification. *Ann Surg Oncol*, 784-791.
- Quezada-Diaz, F.F., Smith, J.J. (2022). Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* , 279-291.
- Reddavid, V.S., Reddavid, R., Sofia, S., Chiaro, P., Colli, F., Trapani, R., Esposito, L., Solej, M., Degiuli, M. (2018). Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? *World Journal of Gastroenterology (24(2)) USA: Baishideng Publishing Group*, 274-289.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021). *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten.* Berlin: 13. Ausgabe.
- Rutegård, M., Lagergren, P., Nordenstedt, H., Lagergren, J. (2011). Oesophageal adenocarcinoma: the new epidemic in men? *Maturitas*, 244-248.
- Sacerdotianu, V.M., , Ungureanu, B.S., Iordache, S., Filip, M.M., Pirici, D., Liliac, I.M., Saftoiu, A. (2022). Accuracy of Endoscopic Ultrasonography for Gastric Cancer Staging. *Curr Health Sci J.*, 88-94.
- Saw, S.P.L., Ong, B.H., Chua, K.L.M., Takano, A., Tan, D.S.W. (2021). Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.*, 501-516.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 1-93.
- Sendler, A., Bergmann, U., Henning, B., Jonas, S. (2008). Management postoperativer Komplikationen nach Magenresektionen. *Chir Gastroenterol* 24:92–98.
- Schlatter, C. (1897). Über Ernährung und Verdauung nach vollständiger Entfernung des Magens – Oesophagoenterostomie – beim Menschen. *Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie.* , 757-776.

- Schmidt, S.C., Schlechtweg, N., Veltzke-Schlieker, W., Thuss-Patience, P., Pratschke, J., Neuhaus P., Schumacher G. (2009). Clinical and pathological prognostic factors for cancers of the esophagogastric junction. *Zentralbl Chir*, 455-461.
- Schmidt, T., Sicic, L., Blank, S., Becker, K., Weichert, W., Bruckner, T., Parakonthon, T., Langer, R., Büchler, M.W., Siewert, J.R., Lordick, F., Ott, K. (2014). Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*, 1712-20.
- Schuhmacher, C., Gretschel, S., Lordick, F., Reichardt, P., Hohenberger, W., Eisenberger, C.F., Haag, C., Mauer, M.E., Hasan, B., Welch, J., Ott, K., Hoelscher, A., Schneider, P.M., Bechstein, W., Wilke, H., Lutz, M.P., Nordlinger, B., Van Cutsem, E., Siewert, J.R., Schlag, P.M. (2010). Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*, 5210-5218.
- Sekiguchi, M., Suzuki, H., Oda, I., Abe, S., Nonaka, S., Yoshinaga, S., Taniguchi, H., Sekine, S., Kushima, R., Saito, Y. (2013). Favorable long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for locally recurrent early gastric cancer after endoscopic resection. *Endoscopy*, 708-713.
- Shaheen, N.J., Richter, J.E. (2009). Barrett's oesophagus. *Lancet*, 850-861.
- Shapiro, J., an Lanschot, J.J.B., Hulshof, M.C.C.M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M.I., Wijnhoven, B.P.L., van Laarhoven, H.W.M., Nieuwenhuijzen, G.A.P., Hospers, G.A.P., Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J.B., Busch, O.R.C., Ten Kate, F.J.W., Creemers, G.M., Punt, C.J.A., Plukker, J.T.M., Verheul, H.M.W., Bilgen, E.J.S., van Dekken, H., van der Slangen, M.J.C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J.C., Piet, A.H.M., van Rij, C.M., Reinders, J.G., Tilanus, H.W., Steyerberg, E.W., van der Gaast, A.; CROSS study group. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 1090-1098.
- Shibata, C., Nakano, T., Yasumoto, A., Mitamura, A., Sawada, K., Ogawa, H., Miura, T., Ise, I., Takami, K., Yamamoto, K., Katayose, Y. (2022). Comparison of CEA and CA19-9 as a predictive factor for recurrence after curative gastrectomy in gastric cancer. *BMC Surg*, 213.

- Siewert, J.R., Hölscher, A.H., Becker, K., Gössner, W. (1987). Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg*, 25-32.
- Slagter, A.E., Tudela, B., van Amelsfoort, R.M., Sikorska, K., van Sandick, J.W., van de Velde, C.J.H., van Grieken, N.C.T., Lind, P., Nordmark, M., Putter, H., Hulshof, M.C.C.M., van Laarhoven, H.W.M., Grootsholten, C., Braak, J.P.B.M., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Jansen, E.P.M., Cats, A., Verheij, M. (2020). Older versus younger adults with gastric cancer receiving perioperative treatment: Results from the CRITICS trial. *Eur J Cancer.*, 146-154.
- Slagter, A.E., Vollebergh, M.A., Caspers, I.A., van Sandick, J.W., Sikorska, K., Lind, P., Nordmark, M., Putter, H., Braak, J.P.B.M., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., van de Velde, C.J.H., Jansen, E.P.M., Cats, A., van Laarhoven, H.W.M., van Grieken, N.C.T., Verheij, M. (2022). Prognostic value of tumor markers and ctDNA in patients with resectable gastric cancer receiving perioperative treatment: results from the CRITICS trial. *Gastric Cancer*, 401-410.
- Souza, Rh.F., Spechler, S.J. (2005). Concepts in the prevention of Adenocarcinoma of the distal Esophagus and Proximal Stomach. *CA Cancer J Clin*, 334-351.
- Stürzl, R., Gerken, M., Bruns, C., Klinkhammer-Schalke, M., Pauer, A., Piso, P. (2022). Chirurgische Therapie des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs Typ II: Vergleich zwischen transhiatal erweiterter Gastrektomie und thorakoabdomineller Ösophagektomie. *Chirurgie*, 1072-1081.
- Stewart, C., Chao, J., Chen, Y.J., Lin, J., Sullivan, M.J., Melstrom, L., Hyung, W.J., Fong, Y., Paz, I.B., Woo, Y. (2019). Multimodality management of locally advanced gastric cancer-the timing and extent of surgery. *Transl Gastroenterol Hepatol*.
- Suzuki, H., Ono, H., Hirasawa, T., Takeuchi, Y., Ishido, K., Hoteya, S., Yano, T., Tanaka, S., Toya, Y., Nakagawa, M., Toyonaga, T., Takemura, K., Hirasawa, K., Matsuda, M., Yamamoto, H., Tsuji, Y., Hashimoto, S., Yuki, M., Oyama, T., Takenaka, R., Yamamoto, Y., Naito, Y., Yamamoto, K., Kobayashi, N., Kawahara, Y., Hirano, M., Koizumi, S., Hori, S., Tajika, M., Hikichi, T., Yao, K., Yokoi, C., Ohnita, K., Hisanaga, Y., Sumiyoshi, T., Kitamura, S., Tanaka, H., Shimoda, R., Shimazu, T., Takizawa, K., Tanabe, S., Kondo, H., Iishi, H., Ninomiya, M., Oda, I.; J-WEB/EGC group. (2023).

- Long-term Survival After Endoscopic Resection For Gastric Cancer: Real-world Evidence From a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 307-318.
- Tay, T.K.Y., Tan, P.H. (2021). Liquid Biopsy in Breast Cancer: A Focused Review. *Arch Pathol Lab Med.*, 678-686.
- The Cancer Genome Atlas Research. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 202-209.
- Vizcaino, A.P., Moreno, V., Lambert, R., Parkin, D.M. (2002). Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1975–1995. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 99*, 860–868.
- Wang, X., Li, S., Sun, Y., Li, K., Shen, X., Xue, Y., Liang, P., Li, G., Chen, L., Zhao, Q., Li, G., Fu, W., Liang, H., Xin, H., Suo, J., Fang, X., Zheng, Z., Xu, Z., Chen, H., Zhou, Y., He, Y., Huang, H., Zhu, L., Yang, K., Ji, J., Ye, Y., Zhang, Z., Li, F., Wang, X., Tian, Y., Park, S., Chen, L. (2021). The protocol of a prospective, multicenter, randomized, controlled phase III study evaluating different cycles of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) as neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: RESONANCE-II trial. *BMC Cancer*.
- Weston, A.P., Badr, A.S., Topalovski, M., Cherian, R., Dixon, A., Hassanein, R.S. (2000). Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.*, 387-394.
- WHO | WHO Definition of Palliative Care. (2023). Retrieved from <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
- Wittekind, C. (2017. 8. Auflage). *TNM Klassifikation maligner Tumore*. Deutschland: Wiley-VCH.
- Wu, A.H., Crabtree, J.E., Bernstein, L., Hawtin, P., Cockburn, M., Tseng, C.C., Forman, D. (2003). Role of *Helicobacter pylori* CagA+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *Int J Cancer.*, 815-821.
- Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., Rougier, P. (2011). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable

gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.*, 1715-1721.

Yonemoto, S., Uesato, M., Nakano, A., Murakami, K., Toyozumi, T., Maruyama, T., Suito, H., Tamachi, T., Kato, M., Kainuma, S., Matsusaka, K., Matsubara, H. (2022). Why is endosonography insufficient for residual diagnosis after neoadjuvant therapy for esophageal cancer? Solutions using muscle layer evaluation. *World J Gastrointest Endosc.*, 320-334.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt an meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Rehders, für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit, der immer verständnisvoll war und mit Rat und Tat bei mir zur Seite stand. Darüber hinaus bedanke ich mich für viele anregende Diskussionen. Besonders bedanken will ich mich auch für die Freiheit bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Chef und Lehrer, Herrn Univ.- Prof. Dr. med. W.T. Knoefel, sowie meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. med. H.B. Reith, für die Möglichkeit den Menschen mittels meiner Tätigkeit zu helfen und in der Chirurgie tätig zu sein. Herr Prof. Dr. med. H.B. Reith vermittelte mir die Grundkenntnisse der Chirurgie. Die unter der Leitung von Herrn Univ.- Prof. Dr. med. W.T. Knoefel weiterentwickelt und verbessert wurden.

Meinem Partner, Marius Knödler, danke ich für seine Geduld und unglaublich hilfreiche große Unterstützung und Ermutigung während der Arbeit an dieser Dissertation. Der mich auf meinem Weg mit Rat und Anregungen sowie lieben Worten begleitet hat.

Mein besonderer großer Dank voller Liebe gilt meine Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten, die an mich immer so glauben und mich in allem unterstützen, die immer geduldig und verständnisvoll waren, welche mir immer ein Vorbild sind. In den Lebensmomenten, wo ich nicht mehr selbst an mich geglaubt hatte, waren ihre Worte der Ermutigung wie ein Leuchtturm für mich, die mir den Weg gezeigt hatten. Diese Arbeit widme ich meine Eltern.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Verwandten, Freunden und Kollegen, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder getröstet haben. Außerdem mochte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Julian Kirchner bedanken, der mein Zweitbetreuer war und auf meinem Weg mit Rat und produktiven Gesprächen begleitet hat.