

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. hc. Jakob R. Izbicki

**Lymphogene Metastasierung und Prognosefaktoren des
Ösophaguskarzinoms.
Ein Beitrag zu einer Neudefinition des TNM-Staging-Systems
anhand eines Kollektivs von 368 Patienten.**

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Florian Onken
aus Oldenburg

2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in:

(wird vom Fachbereich ausgefüllt)

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	7
2	EINFÜHRUNG	8
2.1	Einführung in die Thematik	8
2.2	Epidemiologie und Ätiopathogenese des Ösophaguskarzinoms	9
2.3	Prognose	12
2.4	Histologie	12
2.5	Lokalisation	13
2.6	Lokale Invasion und Auftreten lymphogener Metastasierung	14
2.7	Lymphogene Metastasierung	14
2.7.1	Anatomische Voraussetzungen	14
2.7.2	Skip-Metastasierung	15
2.7.3	Sentinel-Lymphknoten-Prinzip	16
2.7.4	Behandlungsstrategien im Lichte der lymphogenen Metastasierung	17
2.8	Das TNM-System - in Bezug auf den N-Status unzureichend?	18
3	PATIENTEN UND METHODEN	21
3.1	Patientengut und Einschlusskriterien	21
3.2	Datenerhebung	21
3.3	Follow-Up	22
3.4	Datenbankdesign	22
3.5	Histopathologische Daten zur Lymphknotenmetastasierung	25
3.6	Lymphknotenmapping-Schema	25
3.7	Topographische Prävalenz von Lymphknotenmetastasen	27
3.8	Chirurgische Lymphknotendissektionsraten	27
3.9	Lymphogener Metastastierungsmodus	27
3.10	Methoden der Auswertung	28
4	ERGEBNISSE	29
4.1	Patientengut	29
4.2	Follow-Up	29
4.3	Übersicht über histopathologisches Grading und Staging	29
4.4	Lymphknoten- und Fernmetastasen-Status	30

4.5	Barrett-Metaplasie	31
4.6	Overall Survival	31
4.7	Resektions-Status	31
4.7.1	Häufigkeitsverteilung	31
4.7.2	Resektions-Status in Abhängigkeit vom Stadium	32
4.7.3	Resektions-Status in Abhängigkeit von Tumorlokalisation und Tumorzelltyp	32
4.7.4	Einfluss des Resektions-Status auf das Survival	32
4.8	Analyse der Unterschiede zwischen den Tumorzelltypen	34
4.8.1	Patientenkollektiv	34
4.8.2	Invasionstiefe	34
4.8.3	Lymphknotenmetastasen	34
4.8.4	Fernmetastasen und Grading	35
4.8.5	Survival nach Tumorzelltyp	35
4.9	Analyse der Unterschiede zwischen den Tumorlokalisationen	37
4.9.1	Tumorlokalisation und Tumorzelltyp	37
4.9.2	Invasionstiefe und Lymphknotenstatus	38
4.9.3	Fernmetastasen und Grading	38
4.9.4	Survival nach Tumorlokalisation	38
4.10	Quantitative Lymphknotenanalyse	40
4.10.1	Anzahl entnommener Lymphknoten: „Lymph node yield“	40
4.10.1.1	Einfluss der Anzahl entnommener Lymphknoten auf das Survival	40
4.10.2	Anzahl befallener Lymphknoten	42
4.10.2.1	Einfluss der Anzahl befallener Lymphknoten auf das Survival	43
4.10.3	Lymphknoten-Ratio	46
4.10.3.1	Einfluss der Lymphknoten-Ratio auf das Survival	47
4.10.4	Lymphknoten-Anzahl und -Ratio in Abhängigkeit vom pT-Stadium	49
4.10.5	Korrelation von Lymphknoten-Anzahl und Lymphknoten-Ratio	50
4.10.6	Stage migration bei Lymphknoten-Anzahl und -Ratio-basiertem Staging	51
4.11.1	Topographische Prävalenz von Lymphknotenmetastasen	52
4.11.2	Chirurgische Lymphknotendissektionsraten	55
4.11.3	Lokalisation der initialen Lymphknotenmetastase	57
4.11.4	Zervikale Lymphknotenmetastasierung und -entnahmeraten	57
4.11.4.1	Sind zervikale Metastasen frühe Ereignisse?	58
4.11.4.2	Einfluss zervikaler Metastasen auf das Survival	59
4.11.5	Perigastrische Lymphknotenmetastasierung und -entnahmeraten	59
4.11.5.1	Sind perigastrische Metastasen frühe Ereignisse?	60
4.11.5.2	Einfluss perigastrischer Metastasen auf das Survival	61
4.11.6	Periportale und zöliakale Lymphknotenmetastasen und -entnahmeraten	61
4.11.6.1	Sind zöliakale und periportale Metastasen frühe Ereignisse?	61
4.11.6.2	Einfluss zöliakaler und periportal Metastasen auf das Survival	62
4.12	Unterschiede zwischen den Tumorzelltypen im distalen Ösophagusdrittel	63
4.12.1	Unterschiede in der Invasionstiefe	63
4.12.2	Unterschiede in N- und M-Status sowie Grading	64
4.12.3	Unterschiede in den lymphogenen Metastasierungswegen	64
4.12.4	Unterschiede im Überleben	64
4.13.1	Metastasierungsmodus und Tumorzelltyp	66
4.13.2	Metastasierungsmodus und Tumorlokalisation	66
4.13.3	Metastasierungsmodus und lokale Invasionstiefe	67
4.13.4	Metastasierungsmodus und Anzahl positiver Lymphknoten	68
4.13.5	Metastasierungsmodus und histologisches Grading	69
4.13.6	Einfluss des Metastasierungsmodus auf das Survival	69
4.13.7	Einfluss des Metastasierungsmodus auf das Survival getrennt nach Zelltyp	71
4.14	Multivariate Überlebensanalyse	72

5	DISKUSSION	75
5.1	Vergleich des vorliegenden Patientenkollektivs mit Literaturdaten	75
5.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	75
5.1.2	Survival	75
5.1.3	Resektionsausmaß	76
5.2	Prognosefaktor Tumorzelltyp	76
5.3	Prognosefaktor Tumorlokalisation: Stage migration und Drei-Feld-Lymphadenektomie	79
5.4	Prognosefaktor Streuungsmodus und Skip-Metastasierung	82
5.5	Prognosefaktor Topografie der lymphogenen Metastasierung	85
5.5.1	Lokalisation der initialen Lymphknotenmetastase	86
5.5.2	Unterschiedliche Metastasierungswege in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	87
5.5.3	Unterschiede der lymphogenen Metastasierungswege in Abhängigkeit vom Tumorzelltyp	88
5.5.4	Zervikale Lymphknotenmetastasen	88
5.5.5	Abdominelle Lymphknotenmetastasen: Ist die M1a-Subklassifikation von distanten Lymphknotenmetastasen adäquat?	90
5.6	Prognosefaktor Ausmaß der Lymphadenektomie	92
5.7	Prognosefaktor quantitative lymphogene Metastasierung	93
5.7.1	Analyse zur Neudefinition des TNM-Systems veröffentlichter Daten	94
5.7.2	Größe der Kollektive	96
5.7.3	Heterogene und homogene Elemente in den veröffentlichten Daten	96
5.7.4	Trennung des Staging nach Tumorzelltyp?	98
5.7.5	Lymphknoten-Anzahl oder Lymphknoten-Ratio?	99
5.7.5.1	Praktikabilität	99
5.7.5.2	Erfahrungen beim Magenkarzinom	100
5.7.5.3	Lymphknoten-Anzahl und -Ratio beim Ösophaguskarzinom	101
5.7.5.4	Wahl der Cut-offs und Einteilung der N-Stadien	102
5.7.5.4.1	Cut-off-Punkt für das Frühstadium lymphogener Metastasierung	103
5.7.5.4.2	Cut-off-Punkt für das Spätstadium lymphogener Metastasierung	103
5.7.5.4.3	Intermediärstadium der lymphogenen Metastasierung	104
5.8	Quantitative, anatomische oder kombinierte Definition des N-Status- Wie sollte ein neues N-Staging aussehen?	105
6	ZUSAMMENFASSUNG	109
8	DANKSAGUNG	128
9	CURRICULUM VITAE	129

1 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das Ösophaguskarzinom gehört zu den am wenigsten erforschten Tumoren des Menschen [46]. Es weist eine Vielzahl von Einflussfaktoren auf, deren Zusammenspiel und Bedeutung noch unbekannt sind oder kontrovers diskutiert werden [46,129,146].

In der vorliegenden Arbeit sollen die entscheidenden Prognosefaktoren dieser Neoplasie an einem großen Kollektiv von 368 Patienten herausgearbeitet werden, um Patienten anhand der bei ihnen vorliegenden Parameter entsprechend ihrer Prognose besser klassifizieren und therapieren zu können.

Mittels separaten Untersuchungen von Subkollektiven nach Tumorlokalisierung und histologischem Zelltyp soll die Frage beantwortet werden, welche Besonderheiten und therapeutische Implikationen diese Tumorvariablen mit sich bringen.

Der Schwerpunkt der Arbeit wird auf der Untersuchung der lymphogenen Metastasierung liegen:

Anhand der zu diesem Thema sehr detailliert erhobenen Daten sollen die Befallsraten der verschiedenen Lymphknotenstationen, die Lokalisation von im Krankheitsverlauf möglicherweise regelhaft früh bzw. spät involvierten Lymphknoten, der prognostische Einfluss verschiedener Lokalisationen von Lymphknotenmetastasen sowie das mögliche Auftreten eines Skip-Phänomens analysiert werden.

Die vorliegende Arbeit möchte einen Beitrag leisten zur Diskussion um das Ausmaß von Lymphknotenresektionen und die Durchführung von Drei-Feld-Lymphadenektomien.

Hauptziel dieser Studie ist die Analyse der Bedeutung des Prognosefaktors der lymphogenen Metastasierung auf dem Weg zu einer von zahlreichen Autoren geforderten Neudefinition des TNM-Systems [26,37,41,42,61,90,101,139,161].

Es soll die prognostische Bedeutung der Anzahl intraoperativ entnommener, der Anzahl befallener Lymphknoten sowie des Verhältnisses befallener zu entnommenen Lymphknoten herausgearbeitet werden. Die eigenen Daten sollen im Rahmen einer Literaturanalyse der bereits zu diesem Thema existierenden Publikationen diskutiert werden und hiervon ausgehend schließlich ein Vorschlag für ein verbessertes Klassifikationssystem des Lymphknoten-Status innerhalb des TNM-Staging-Systems unterbreitet werden.

2 Einführung

2.1 Einführung in die Thematik

Mit mehr als 300 000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr gehört das Ösophaguskarzinom weltweit zu den 10 häufigsten Neoplasien [131].

Da die Symptome dieses Tumors oft erst spät im Krankheitsverlauf auftreten und vage bleiben, wird die Diagnose bei den meisten Erkrankten leider erst gestellt, wenn der Tumor sich in einem lokal und regional fortgeschrittenen Stadium befindet [46,166].

Populationsbasierte Früherkennungs-Programme sind aufgrund der niedrigen Inzidenz, der seltenen Frühsymptome und des praktischen Fehlens erblicher Präkanzerosen nicht durchführbar [40,81,96,142].

Die einzige Hoffnung auf Heilung besteht nach wie vor in einer kompletten operativen Entfernung des Tumors (R0-Resektion), und obwohl die chirurgischen Techniken hierzu in den letzten Jahren substantiell verbessert wurden, bleibt die Prognose des Ösophaguskarzinoms außerordentlich schlecht [3,46,71,118,167]. So werden nach kurativ intendierten Operationen hohe Rezidivraten beobachtet, die letztlich die Lebenserwartung dieser Patienten begrenzen [4,26,36].

Einer der hierfür verantwortlichen Schlüsselfaktoren ist ohne Zweifel der Befall lokoregionaler Lymphknoten durch Tumorzellen (N-Status), von dem in der Regel bereits über zwei Drittel der Patienten zum Operationszeitpunkt betroffen sind [37,153].

Zahlreiche Studien konnten die Präsenz von Lymphknotenmetastasen als wichtigen, wenn nicht wichtigsten unabhängigen Prognosefaktor nachweisen [6,54,56,68,71,78,120,152,157]. Die häufigen Beobachtungen von lokoregionalen Rezidiven auch bei Patienten, bei denen eine vollständige Tumorsektion mit Lymphadenektomie durchgeführt wurde, lassen die Vermutung zu, dass es operativ noch nicht ausreichend gelingt, alle befallenen Lymphknoten zu identifizieren und zu entfernen [26,114,118].

Erschwert wird dieses Ziel neben dem frühen Zeitpunkt des Einsetzens der lymphogenen Metastasierung auch durch den erratischen und unvorhersagbaren Streuungsmodus, der schon früh sowohl das Mediastinum als auch die Bauchhöhle miteinbezieht [56,69,110].

Gegenwärtig werden Anstrengungen unternommen, die Sensitivität und Spezifität der histopathologischen Untersuchung zu erhöhen, um sogenannte nodale Mikrometastasen aufspüren und ihre Präsenz für das Staging klinisch interpretieren zu können [39,69,77,111,114,115,148].

Hierfür stellt eine möglichst genaue Kenntnis der lymphogenen Metastasierungswege eine Grundvoraussetzung dar, um abhängig von Tumorlokalisierung und -stadium eine sowohl topografisch als auch quantitativ optimale Lymphadenektomie durchzuführen [149].

Für das gesamte onkologische Management von der Therapieentscheidung bis zur Prognoseabschätzung spielt das TNM-Klassifikationssystem eine essentielle Rolle [53,145, 158]. Allerdings drücken viele mit der Behandlung von Ösophaguskarzinomen befasste Chirurgen seit Jahren ihre Unzufriedenheit über das derzeitige TNM-System aus, da es Patienten nicht entsprechend ihrer wahren Prognose stratifiziert [26,37,40,41,61,90,101]. Insbesondere das Element des Lymphknoten-Status (pN) wird hier als Hauptkritikpunkt hervorgehoben. Dieses ist beim Ösophaguskarzinom lediglich bivariat, das heißt es unterscheidet zwischen Patienten ohne und mit nodalen Metastasen (N0 bzw. N1) [53,158]. Eine weitere Unterteilung von N1-Patienten nach z.B. der Anzahl befallener Lymphknoten oder ihrer Lokalisation ist im Gegensatz zu vielen Neoplasien anderer Organe (z.B. Magen, Kolon, Lunge) nicht vorgesehen.

Zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema konnten jedoch deutliche Unterschiede im Überleben zwischen entsprechend subklassifizierten Patientengruppen demonstrieren [3,26,42,43,54,56,68,90,109,120,129,139,143,153,176].

Die mit der Adaptation des TNM-Systems betraute AJCC Task Force erwog zwar die geäußerten Änderungsvorschläge, verzichtete aber schließlich mit dem Hinweis auf die noch unzureichende Datenlage auf entsprechende Änderungen [53,145,158]. Mit zunehmender Menge und Qualität der zu dieser Frage verfügbaren Daten wird der Ruf nach einer Neudefinition des TNM-Staging-Systems lauter werden.

2.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese des Ösophaguskarzinoms

Die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms variiert international außerordentlich stark [28]. Während sie in Deutschland ungefähr 5 pro 100 000 Einwohner pro Jahr beträgt, finden wir die weltweit höchsten Inzidenzen in Japan und nördlichen China mit bis zu 100 pro 100 000 Einwohner pro Jahr [130]. In den Vereinigten Staaten wurden im Jahre 2003 schätzungsweise 13900 Neudiagnosen dieser Krankheit gestellt, und im gleichen Zeitraum waren ihr schätzungsweise 13000 Todesfälle zuzuschreiben [80].

Während die Inzidenz des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms in den letzten Jahrzehnten leicht sank, beobachten wir beim Adenokarzinom, welches praktisch ausschließlich im distalen Ösophagus und gastroösophagealen Übergangsbereich vorkommt, in der westlichen

Welt einen dramatischen Inzidenzanstieg, der höher ist als der jeder anderen Neoplasie [10,30,31,33].

Noch in den 70er Jahren stellte es lediglich einen Anteil von nur 0,8 bis 3,7 Prozent aller Ösophagustumoren, mittlerweile aber ist es durch Inzidenzanstiege von bis zu 17 Prozent jährlich in den Vereinigten Staaten und einigen Ländern Westeuropas zum häufigsten Ösophagustumor geworden [33,60,112,134,135], während das Plattenepithelkarzinom weltweit mit einem Anteil von über 90 Prozent immer noch eindeutig dominiert [8,30,54].

Der Anstieg des Adenokarzinoms des Ösophagus und der Kardia erscheint umso erstaunlicher vor dem Hintergrund des deutlichen Inzidenzrückganges des anatomisch benachbarten und oft histologisch ähnlichen Magenkarzinoms [8,112]. Schätzungen zufolge kamen 1940 noch 40 Magenkarzinome auf ein Ösophaguskarzinom, 1980 waren es nur noch 4 [104]. Diese epidemiologischen Veränderungen waren Mitauslöser einer immer noch anhaltenden Debatte um die Frage, ob das Kardiakarzinom zum Magenkarzinom oder eher zum Ösophaguskarzinom zu rechnen sei oder eine eigene Entität darstelle (siehe hierzu Kapitel 2.5) [28,35,38,155,172].

In der Geschlechterverteilung des Ösophaguskarzinoms besteht generell eine männliche Prädominanz. Das Verhältnis Mann/ Frau beträgt beim Plattenepithelkarzinom ungefähr 2-4:1 und liegt beim Adenokarzinom sogar noch höher [8,83].

Die Inzidenz steigt mit steigendem Alter an, mit einem Peak zwischen 55 und 65 Jahren [45,175].

In zahlreichen Studien wurde insbesondere in den USA die ungleiche Verteilung der beiden histologischen Tumorzelltypen unter verschiedenen Bevölkerungsgruppen untersucht. So ist die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms bei schwarzen Männern 5-mal höher als bei weißen, während das Adenokarzinom lediglich 8 Prozent der bei Schwarzen diagnostizierten Karzinome ausmacht, aber bei Weißen einen Anteil von 66 Prozent besitzt [9,14,24].

Zumindest ein Teil des Inzidenzanstiegs des Adenokarzinoms lässt sich erklären durch den in der westlichen Welt steigenden Lebensstandard mit den damit einhergehenden veränderten Ernährungsgewohnheiten sowie den Zivilisationskrankheiten Adipositas und gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD/ GÖRD) [25,93,94]. Übergewicht wurde als ein starker unabhängiger Risikofaktor für das ösophageale Adenokarzinom identifiziert, er-

hört seinerseits durch einen erhöhten intraabdominellen Druck aber auch die Inzidenz der Risikofaktoren Hiatushernie und gastroösophagealem Reflux [25,93,94].

Dieser ist in Industrienationen mit einer Prävalenz zwischen 20 und 30 Prozent eine außerordentlich häufige chronische Krankheit [93] und stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines ösophagealen Adenokarzinoms dar [93,174].

Des weiteren prädisponiert er zur Ausbildung einer Barrett-Metaplasie des Ösophagus, welche sogar ein 30- bis 125-mal höheres relatives Risiko für ein Adenokarzinom als die Normalbevölkerung bedingt und deshalb bereits als fakultative Präkanzerose aufzufassen ist. 5-8 Prozent der Personen mit gastroösophagealem Reflux entwickeln eine Barrett-Metaplasie, und in jedem Jahr entsteht bei 0,5 Prozent dieser Patienten hieraus ein Karzinom [32,62,144,151,159]. Die populationsspezifischen Risikofaktoren von Barrett-Metaplasie und Adenokarzinom sind dann auch erwartungsgemäß die gleichen, das heißt die Patienten sind hauptsächlich männlich, weiß, über 50 Jahre alt und berichten Reflux-Symptome seit mehr als 5 Jahren.

Auch für die gastroösophageale Refluxkrankheit werden fast vierfache Inzidenzanstiege über die letzten 10 Jahre berichtet. [21] Diese bewirken und erklären damit zumindest partiell die starke Zunahme des ösophagealen Adenokarzinoms. [21] Hinzu kommt die in den letzten Jahrzehnten stark zugenommene Verwendung von Medikamenten, die eine relaxierende Wirkung auf den unteren Ösophagussphinkter ausüben und dadurch zu gastroösophagealem Reflux prädisponieren, wie z.B. Anticholinergika, Aminophylline und Beta-Blocker [95,168].

Während beim Plattenepithelkarzinom Übergewicht und Reflux keine ursächliche Rolle spielen, sind hier Alkohol- und Nikotinabusus die wichtigsten Risikofaktoren, die sich zudem gegenseitig verstärken. Während bei gastroösophagealer Refluxkrankheit die chronische Schleimhautschädigung durch das saure Magensekret eine Metaplasie-Dyplasie-Adenokarzinom-Sequenz am unteren Ösophagus einleitet, ist die direkte toxische Wirkung von Alkohol bzw. Tabakrauchbestandteilen an der ösophagealen Mukosa verantwortlich für die Karzinogenese von Plattenepithelkarzinomen. Das relative Risiko steigt mit Expositionsdauer und -dosis an und beträgt für das Rauchen 10 bis 20 [45,95].

Auch für das Adenokarzinom wurde eine Assoziation zum Rauchen gezeigt, das relative Risiko ist hier allerdings ungleich niedriger (1,5-4-fach), während ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Adenokarzinoms und Alkoholkonsum in mehreren Studien nicht nachgewiesen werden konnte [23,50,95,175].

Weiterhin wurden für das Plattenepithelkarzinom im Gegensatz zum Adenokarzinom niedriger sozioökonomischer Status und Armut als Risikofaktoren beschrieben, was möglicherweise die Erklärung für die oben beschriebene höhere Inzidenz dieser Krankheit in der schwarzen nordamerikanischen Bevölkerung liefern könnte [15,46].

Weitere Pathologien, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms einhergehen, sind Achalasie, Plummer-Vinson-Syndrom sowie Strikturen und Verätzungen [46].

2.3 Prognose

Das Ösophaguskarzinom gehört zu den bösartigsten Neoplasien überhaupt und entsprechend schlecht ist seine Prognose [11,46,79].

Wie in dieser Arbeit noch näher erläutert wird, hängt sie aber entscheidend von zahlreichen Faktoren wie dem Krankheitsstadium, dem Ausmaß regionaler und distanter Metastasierung und auch der Therapie ab, wodurch es schwierig ist, Überlebensangaben für das Gesamtkollektiv der Patienten mit Ösophaguskarzinomen zu machen.

Eine Meta-Analyse von 171 Publikationen mit insgesamt 3700 Patienten aus westlichen Industrienationen errechnete eine 5-Jahres-Überlebensrate nach Ösophagektomie von 27 Prozent für Adeno- und 30 Prozent für Plattenepithelkarzinome. Das 5-Jahres-Überleben von über 7000 hauptsächlich an Plattenepithelkarzinomen erkrankten Patienten aus dem asiatischen Raum lag in dieser Studie mit 34 Prozent geringfügig höher [79].

Da es sich hier um eine Erhebung nach resezierenden Operationen handelt, aber bei wohl mehr als 50 Prozent der Patienten nur noch palliative Maßnahmen möglich sind, muss davon ausgegangen werden, dass ungefähr die Hälfte der Erkrankten innerhalb eines Jahres stirbt und so von der Gesamtheit der Patienten nur 8-20 Prozent noch nach 5 Jahren am Leben sind [11,46,103].

2.4 Histologie

Deutlich mehr als 90 Prozent aller malignen Ösophagustumoren sind entweder Plattenepithel- oder Adenokarzinome [31]. Diese beiden histologischen Formen treten mit topographisch ganz unterschiedlicher Häufigkeitsverteilung auf.

Das Plattenepithelkarzinom wird nach lichtmikroskopischen Kriterien definiert als ein „maligner epithelialer Tumor mit plattenepithelialer Differenzierung, mikroskopisch charakterisiert durch keratozytenartige Zellen mit Interzellularbrücken und/ oder Keratinisierung“. Adenokarzinome sind „maligne epitheliale Tumoren mit drüsiger Differenzierung“

[59]. Sie werden histologisch anhand der Kriterien für Magenkarzinome klassifiziert, da kein eigenes histologisches Klassifikationsschema für diese Tumorentität am Ösophagus vorliegt [59,98] und außerdem gezeigt wurde, dass alle im Magen vorkommenden histologischen Subtypen ebenso in Ösophagus und Kardia auftreten können [83,171].

2.5 Lokalisation

Ösophagustumoren lassen sich nach ihrem Sitz unter chirurgischen Gesichtspunkten in Tumoren des proximalen, mittleren und distalen Ösophagus sowie Tumoren des gastroösophagealen Überganges einteilen. Das proximale Ösophagusdrittel reicht vom oberen Ösophagusphinkter bis zur Trachealbifurkation, das mittlere Drittel von der Trachealbifurkation bis auf Höhe des siebten Brustwirbelkörpers und das distale Drittel vom siebten Brustwirbelkörper bis zur Kardia [150].

Praktisch alle Adenokarzinome treten im distalen Ösophagus und der Kardia auf, während Plattenepithelkarzinome prinzipiell am ganzen Ösophagus zu finden sind, am häufigsten jedoch im mittleren und unteren Drittel [31].

Entsprechend eines Vorschlages von Siewert und Stein werden Tumoren des gastroösophagealen Überganges als solche definiert, wenn sie ihren Primärsitz innerhalb von 5 cm oral oder aboral der anatomischen Kardia haben [156]. Diese werden anhand der Lage ihres Epizentrums zur Z-Linie weiter unterteilt in 3 Subgruppen: Siewert I-Tumoren liegen proximal der Z-Linie, Siewert II-Tumoren haben ihr Epizentrum auf der Z-Linie, und Typ Siewert III-Tumoren sind mit ihrem Zentrum distal der Z-Linie lokalisiert.

Diese Unterteilung von Tumoren des gastroösophagealen Überganges scheint nach den Ergebnissen mehrerer Arbeiten die tatsächlichen Unterschiede in Ätiologie, biologischem Verhalten, lymphogener Metastasierung sowie Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den Subklassen widerzuspiegeln [38,41,89,155].

Demnach können Siewert I- Tumoren als distale Ösophaguskarzinome betrachtet und behandelt werden, während Siewert III-Tumoren eine Unterform des Magenkarzinoms darstellen. Aus diesem Grunde wurden die histologisch Siewert III-klassifizierten Karzinome in dieser Studie nicht miteingeschlossen.

Die Stellung des Siewert II Tumors, welcher als „wahres“ Kardiakarzinom angesehen wird, bleibt hingegen kontrovers. Die Ergebnisse einiger Studien sprechen für molekulare, ätiologische, klinische und epidemiologische Unterschiede zwischen Kardia-, Magen- und Ösophaguskarzinomen, die die Betrachtung des Kardiakarzinoms als eigene Tumorentität

rechtfertigen könnte [37,44,125,156,175]. Andererseits haben zahlreiche Studien in den gleichen Bereichen vor allem Ähnlichkeiten zum ösophagealen Adenokarzinom nachweisen können und sehen diesen Tumortyp infolgedessen als eine Unterkategorie dieser Neoplasie an [35,90,63,116,161,].

Einigkeit herrscht bei der großen Mehrheit der Autoren in Bezug auf die Abgrenzung des Kardiakarzinoms vom Typ Siewert I und II zum Magenkarzinom, weshalb diese Tumoren auch in dieser Studie Einschluss gefunden haben.

2.6 Lokale Invasion und Auftreten lymphogener Metastasierung

Unabhängig vom histologischen Zelltyp wachsen Ösophaguskarzinome invasiv durch die ösophagealen Wandschichten, um schließlich benachbarte Gewebe und Organe wie Trachea, Aorta, Mediastinum, Lunge, Zwerchfell und Herz zu infiltrieren.

Das Risiko des Auftretens von Lymphknotenmetastasen steigt in Abhängigkeit von der Invasionstiefe des Primärtumors [3,74,75]. Ist der Tumor auf die Mukosa begrenzt (pT1a), beträgt es bis zu 5 Prozent, ist die Submukosa mitbetroffen (pT1b), steigt es bereits auf über 30 Prozent, und bei Infiltration von benachbarten Organen oder Geweben (pT4) weisen über 80 Prozent der Patienten Lymphknotenmetastasen auf [3,74].

Die Ergebnisse mehrerer Arbeiten deuten zudem darauf hin, dass das Risiko von Lymphknotenmetastasen bei einem tatsächlich auf die Mukosa begrenztem Tumor (Stadium pT1a) praktisch null ist, da erst in der Submukosa Lymphbahnen verlaufen und daher erst bei Invasion dieser mit einer lymphogenen Disseminierung von Tumorzellen zu rechnen ist [4,37,55,68,74,128,160].

2.7 Lymphogene Metastasierung

2.7.1 Anatomische Voraussetzungen

Im Gegensatz zu anderen Neoplasien, bei denen die lymphogene Metastasierung aufgrund der anatomischen Verhältnisse mehr oder weniger regelhaft zuerst über bestimmte Lymphknoten-Erststationen verläuft (z.B. Hiluslymphknoten beim Bronchialkarzinom, axilläre Lymphknoten beim Mammakarzinom, Leistenlymphknoten beim malignen Melanom der unteren Extremität), sind die Metastasierungswege beim Ösophaguskarzinom außerordentlich komplex und erratisch [56,69,110,136].

Der Grund hierfür liegt darin, dass in den ösophagealen Wandschichten ein gutausgebildetes Netzwerk longitudinal verlaufender Lymphbahnen verläuft, welches seine

Hauptabflußgebiete am Truncus coeliacus sowie in der Halsregion besitzt [55,69,75,121,128].

Auf diese Weise kann der Tumor auch in Frühstadien anatomisch entfernte Lymphknoten entlang dieser Bahnen sowohl in kranialer als auch in kaudaler Richtung befallen, was die Erklärung sein könnte für die in der Literatur berichteten teilweise hohen Prävalenzraten befallener Lymphknoten an vom Primärtumorsitz entfernten Lokalisationen [110,141]:

Eine Studie, die nur Patienten mit einem einzigen positiven Lymphknoten untersuchte, zeigte, dass 82 Prozent dieser solitären Lymphknotenmetastasen sich bereits in der perigastrischen oder der thorakozervikalen Übergangsregion befanden [110].

Des Weiteren wiesen selbst Patienten mit unterem Ösophaguskarzinom zwischen 10 und 43 Prozent zervikale Metastasen auf [3,4,75,101,149,169]. Eine weitere Studie zeigte für das Kardiakarzinom das simultane Vorliegen von abdominellen und mediastinalen Metastasen bei 77 Prozent der N1-Patienten [37], und für Plattenepithelkarzinome des oberen bzw. mittleren Ösophagus wird von befallenen abdominellen Lymphknoten bei 12 bis 40 Prozent der Patienten berichtet [3].

Eine weitere wichtige Lymphknoten-Manifestation ist der Befall von Lymphknoten in unmittelbarer Nähe zum Tumor [37,97]. Von diesen periösophagealen bzw. perikardialen Lymphknoten kann sich die lymphogene Metastasierung dann weiter ausbreiten und entferntere Lymphknoten erfassen, wie z.B. tracheobronchiale oder paraaortale Lymphknoten [149]. Dies geschieht über ein Bahnsystem außerhalb der ösophagealen Wandschichten, welches intrathorakale Lymphknoten verbindet und Einmündungen in den Ductus thoracicus aufweist [75,110].

Hieraus wird ersichtlich, dass die lymphogene Streuung eines Ösophaguskarzinoms nicht nur einer einzelnen Bahn folgt, sondern prinzipiell sowohl in lateraler Richtung (die Ösophaguswandschichten „durchbrechend“) als auch in longitudinaler Richtung entlang der intramuralen Lymphbahnen erfolgen kann [75,110].

Zur Folge hat dies eine ausgesprochene Vielfalt möglicher Lymphknotenstationen in Mediastinum und oberem Abdomen, die potentiell Tumorzellen schon in frühen Stadien enthalten können [3,69,110].

2.7.2 Skip-Metastasierung

Neben den beschriebenen anatomischen Voraussetzungen könnte auch die sogenannte Skip-Metastasierung zu der Unvorhersagbarkeit der lymphogenen Metastasierung beim

Ösophaguskarzinom beitragen: Hierbei handelt es sich um ein z.B. vom Bronchialkarzinom bekanntes Phänomen, welches den Befall der mediastinalen N2-Lymphknoten bei gleichzeitiger Tumorfreiheit der im Lymphsystem „flußaufwärts“ liegenden N1-Hiluslymphknoten beschreibt [136]. Die gestreuten Tumorzellen haben damit praktisch eine anatomisch vorgeschaltete Station „übersprungen“.

Ein Skip-Phänomen wurde auch für das Ösophaguskarzinom beschrieben, auch wenn dieses hier aufgrund der erörterten anatomischen Vielfältigkeit des lymphatischen Abflusses weniger eindeutig zu definieren ist [5,69,75,101,121,149,169]. Grundsätzlich handelt es sich auch in diesem Zusammenhang um eine diskontinuierliche Metastasierung, in der tumorferne Lymphknoten befallen sind, während tumornähere Lymphknoten der gleichen Abflussbahn tumorfrei sind. In einigen Veröffentlichungen wird die Häufigkeit von Skip-Metastasen bei N1-Patienten mit ungefähr 8 Prozent angegeben [101,121,149,169].

Unklarheit herrscht in Bezug auf die prognostischen Implikationen des Skip-Phänomens: Während beim Bronchialkarzinom eine diskontinuierliche Metastasierung mit einer besseren Prognose als bei kontinuierlicher Metastasierung verbunden wurde [49,92,137,178], liegen hierzu für das Ösophaguskarzinom praktisch keine Daten vor.

2.7.3 Sentinel-Lymphknoten-Prinzip

Das Wissen über die eventuelle Existenz und Lokalisation von bestimmten Lymphnotenstationen, welche zu Beginn der lymphogenen Metastasierung regelhaft als erste befallen werden, könnte diagnostisch-therapeutisch im Sinne des Sentinel-Lymphknoten-Konzeptes genutzt werden [69,97,110,149]. Dieses wurde für andere Malignome wie dem malignen Melanom oder Mammakarzinom bereits etabliert [27,29,52,113,165,173]. Hier werden die lymphogenen Erststationen auf Tumorzellen untersucht und in Abhängigkeit des Ergebnisses das Staging und weitere therapeutische Prozedere festgelegt. Dies geschieht unter der Annahme, dass eine Tumorfreiheit der untersuchten Sentinel-Lymphknoten einem N0-Status gleichkommt, da jegliche stattgefundenene lymphogene Metastasierung zuerst über die Sentinel-Lymphknoten laufen müsse und dort diagnostizierbar wäre.

Auch wenn das Sentinel-Konzept wohl aufgrund der komplexen Lymphwege für das Ösophaguskarzinom lange Zeit nicht angedacht oder abgelehnt wurde, wurde seit kurzem von einzelnen Autoren im Falle der Durchführbarkeit des Sentinel-Konzeptes die Hoffnung geäußert, hierdurch das Ausmaß der Lymphknotendissektion dem einzelnen Fall an-

passen zu können und so bei geeigneten Patienten durch weniger radikale Operationen die perioperative Mortalität und Morbidität zu reduzieren [56,69,97,110,149].

Möglicherweise hohe Auftretensraten von Skip-Metastasen würden allerdings für diesen Ansatz ein großes Hindernis darstellen, da eine Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung durch das Risiko der stattgefundenen diskontinuierlichen Metastasierung diagnostisch wertlos wäre.

Ein weiteres Problem stellen die in Kapitel 2.7.1 beschriebenen komplexen Metastasierungswege des Ösophaguskarzinoms dar, die die für eine Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung notwendige zuverlässige Identifizierung weniger präziser Lymphknotenstationen grundsätzlich schwierig erscheinen lassen [56,149].

2.7.4 Behandlungsstrategien im Lichte der lymphogenen Metastasierung

Unbestritten ist, dass allein die komplette chirurgische Tumoresektion inklusive aller befälliger Lymphknoten die Chance auf Heilung bedeutet [3,71,105,106,118,143,167].

Auch die Kombination von Strahlenchemotherapien mit anschließender Operation (neoadjuvante Behandlung) konnte in mehreren randomisierten Studien keinen Beweis ihrer Überlegenheit im Vergleich zu einer rein chirurgischen Therapie erbringen [12,51,86,100,123,167].

Was aber das genaue chirurgische Vorgehen betrifft, wird kaum eine onkochirurgische Therapie seit Jahren so kontrovers diskutiert wie die des Ösophaguskarzinoms [11].

Besonders japanische Arbeitsgruppen haben die lymphogene Metastasierung für das bei ihnen endemische Plattenepithelkarzinom ausgiebig erforscht und schon früh radikale Drei-Feld-Lymphadenektomien aufgrund eines besseren Survivals befürwortet [3,75,109,148,149]. Auch Autoren westlicher Länder, in denen traditionell eher Zwei-Feld-Lymphadenektomien durchgeführt werden, konnten kürzlich einige sehr positive Resultate nach Drei-Feld-Lymphadenektomien vermelden [4,101]. Der Nutzen dieser Operation, die zusätzlich zu einer abdominalen und thorakalen auch eine zervikale Lymphknotendissektion einschließt, bleibt aber umstritten, hauptsächlich weil Uneinigkeit herrscht über die Prävalenz und Rezidivrate von zervikalen Lymphknotenmetastasen sowie die erhöhte operative Komplikationsrate [26,37,48,71,126].

Aus diesem Grunde wird nach wie vor in den meisten Zentren Europas und Amerikas die Ösophagektomie mit Zwei-Feld-Lymphadenektomie durchgeführt.

Auch über den Zugangsweg herrscht Uneinigkeit: Während Befürworter der thorakoabdominellen en-bloc-Ösophagektomie versuchen, das Rezidivrisiko mittels radikaler Lymph-

knoten-Ausräumung zu minimieren [3,6,41,58,70], sehen andere die Präsenz von Lymphknotenmetastasen als systemisches Krankheitsstadium an, in dem maximalaggressive Lymphadenektomien nicht mit höheren Heilungschancen verbunden sind und favorisieren die transhiatale Ösophagektomie, die zwar mit eingeschränkterer mediastinaler Lymphadenektomie, aber auch mit weniger perioperativen Komplikationen einhergeht [127,128,167].

Auch wenn eine große randomisierte Studie keine eindeutig signifikanten Ergebnisse für oder gegen eine Methode liefern konnte, so zeigte sich bei der transthorakalen en-bloc-Ösophagektomie doch ein Trend in Richtung eines verbesserten Langzeitüberlebens, der allerdings durch eine deutlich höhere perioperative Morbidität und eine leicht höhere (nicht-signifikante) Mortalität erkauft werden musste [71].

2.8 Das TNM-System - in Bezug auf den N-Status unzureichend?

Anhand dieser hier kurz angerissenen Diskussion zeigt sich, wie essentiell die Therapieentscheidung auf dem Faktor der lymphogenen Metastasierung basiert. Während lokale Tumorkontrolle durch en-bloc-Ösophagektomien mit großzügigem Sicherheitsabstand heutzutage außer bei bereits organinvasiven Tumoren fast immer erreicht werden kann [56], nehmen regionäre und selbst distante Rezidive häufig ihren Ursprung von Lymphknoten [26,114,118]. So verwundert es nicht, dass der N-Status von der überwältigenden Mehrzahl der Publikationen als wichtiger oder sogar wichtigster das Survival determinierender Faktor genannt wird und einen großen Einfluss auf die Therapieprinzipien ausübt [6,54,56,68,71,78,120,152,157,164].

Wie bereits dargelegt, bietet das derzeitige TNM-System zur Beschreibung des lymphogenen Metastasierungsstatus nur die Optionen der Abwesenheit oder Präsenz von Lymphknotenmetastasen [53,158]. Als einzige Spezifizierung wird darüber hinaus bei befallenen Lymphknoten, die nicht mehr als „regionär“ eingestuft werden (meist zöliakale und zervikale Lymphknoten), die Krankheit als ein M1-Stadium gestagt.

Allerdings variieren die Ansichten darüber, welche Lymphknoten als tumornah bzw. tumorfern gelten sollten [3,70,75,110] und ihre Einteilung entbehrt schon aus methodischen Gründen nicht einer gewissen „Willkür“ [70,145]. Vor allem aber wird die korrekte Prognoseabschätzung dieser Staging-Methode bezweifelt:

In mehreren Studien war der Befall des häufig zum M1-Staging führenden zöliakalen Lymphknotens kein negativer Prognosefaktor im Vergleich zum Befall nur regionärer

Lymphknoten [26,56,70,120]. Auch wurde ein signifikant besseres Überleben derjenigen Patienten gezeigt, die aufgrund tumorferner Lymphknotenmetastasen M1-gestagt wurden, als solcher Patienten, die dieses Tumorstadium wegen viszeraler Fernmetastasen aufwiesen [90]. Unglücklich erscheint zudem die durch die Einteilung in ein M1-Stadium implizierte Inkurabilität, die aber sowohl für zervikale als auch für zöliakale Lymphknotenmetastasen mit berichteten 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 17 und 30 Prozent widerlegt wird [3,4,56,70,85,90,101,121].

Hier zeigt sich ein Grund für die Uneinigkeit über die richtige Behandlungsstrategien des Ösophaguskarzinoms in der zu undifferenzierten Stratifizierung von Patienten mit Lymphknotenmetastasen.

Der Grundgedanke hinter diesem oft angeführten Kritikpunkt ist, dass es sich bei dem Gesamtkollektiv der N1-Patienten um eine in Wirklichkeit sehr heterogene Gruppe mit ganz unterschiedlichen Prognosen handelt, für die sowohl das quantitative Ausmaß der lymphogenen Metastasierung, also die Anzahl befallener Lymphknoten, als auch deren Lokalisation eine Rolle spielen könnte [26,35,37,41,42,61,90,101].

Eine genauere Identifizierung von Risikofaktoren und zutreffendere Prognoseabschätzung könnte zudem dazu beitragen, diejenigen Patienten zu selektieren, die zusätzlich zur chirurgischen Therapie auch von einer neoadjuvanten Behandlung am meisten profitieren würden [56,57,153].

Dem Prinzip der Subklassifizierung von Patienten mit Lymphknotenmetastasen wird bei vielen anderen Malignomen im TNM-Staging Rechnung getragen:

Beim Magenkarzinom wird nach der Anzahl befallener perigastrischer Lymphknoten in drei Untergruppen eingeteilt, beim Kolonkarzinom ebenso nach der Anzahl in zwei Gruppen plus einer höhergradigen Gruppe bei Lymphknotenbefall entlang eines abführenden Gefäßstranges. Beim Bronchialkarzinom ist die Lokalisation der Lymphknoten maßgeblich: hier stehen je nach ipsilateralem hilärem, mediastinalen oder kontralateralem Befall drei N-Kategorien zur Auswahl [53,158].

Auch für das Ösophaguskarzinom existieren zu dieser Frage zahlreiche Arbeiten, von denen die meisten die Anzahl befallener Lymphknoten als Prognosefaktor untersuchten [42,54,90,109,119,139,176]. Andere berechneten zusätzlich das Verhältnis positiver zu entnommenen Lymphknoten (Lymphknoten-Ratio) [43,56,68,120,143], und auch der Ein-

fluss der Lokalisation von Lymphknotenmetastasen wurde in einigen Arbeiten analysiert [26,90,120,161]

Praktisch alle Arbeiten konnten signifikante Überlebensunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlich vielen befallenen Lymphknoten nachweisen, eine prognostische Bedeutung des quantitativen Ausmaßes der lymphogenen Metastasierung erscheint damit wahrscheinlich.

Basierend auf einigen dieser Ergebnisse wurde eine Redefinition des Lymphknoten-Staging innerhalb des TNM-Systems vom AJCC auch bei der Edition des neuesten Staging Manuals erwogen, aber schließlich aufgrund noch unzureichender Datenlage nicht durchgeführt [145].

Die vorliegende Arbeit möchte eigene Ergebnisse zu dieser Thematik beitragen, einen Überblick geben über die bisher zu diesem Thema erschienenen Arbeiten und diese im Gesamtzusammenhang im Hinblick auf eine Neudefinition des TNM-Systems diskutieren.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientengut und Einschlusskriterien

Das Patientenkollektiv dieser Studie wird gebildet von 368 Patienten, die vom Mai des Jahres 1992 bis zum September des Jahres 2004 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf an einem histopathologisch gesicherten Karzinom des Ösophagus oder der Kardia operiert wurden.

Von den an einem Kardiakarzinom operierten Patienten fanden nur jene Eingang in die Studie, bei denen in der postoperativen histopathologischen Untersuchung ein Kardiakarzinom der Klassifikation Siewert I oder II festgestellt wurde. Patienten mit Siewert III klassifizierten Karzinomen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da es sich bei diesen definitionsgemäß um Magenkarzinome handelt [156].

21 Patienten konnten aufgrund nicht verfügbarer Krankendokumentation nicht eingeschlossen werden, wodurch sich die Studiengröße von ursprünglich 389 auf 368 Patienten reduzierte.

3.2 Datenerhebung

Für die Erhebung der Patientendaten wurde auf die Patientenakten aus dem Zentralarchiv des UKE's und auf die abteilungseigenen Dokumentationen der Klinik für Allgemeinchirurgie und der Pathologie zurückgegriffen. Für Hospitalisationen jüngerer Datums konnten Informationen auch aus dem krankenhausinternen elektronischen Dokumentationssystem gewonnen werden.

Für die vollständige Erhebung der Daten eines Patienten und damit die Aufnahme in die Studie waren folgende Unterlagen mindestens erforderlich: der Entlassungsarztbrief des stationären Aufenthaltes, während dem die Operation am Ösophagus- /Kardiakarzinom stattfand, der Operationsbericht sowie der Pathologiebericht über die histologische Aufarbeitung des Operations-Präparates.

Meist waren weitere Unterlagen vorhanden, anhand derer auf die gesamte Krankengeschichte des Patienten und seinen langfristigen postoperativen Verlauf geschlossen werden konnte.

3.3 Follow-Up

Das Follow-Up der onkologischen Patienten wurde am UKE fortlaufend seit mehreren Jahren durchgeführt.

Zur Aktualisierung des Follow-Ups wurden alle noch lebenden Patienten telefonisch kontaktiert. In Fällen, in denen die Telefonnummer nicht bekannt war oder sich geändert hatte, konnte sie über Hausarzt, Auskunftsdienste oder Einwohnermeldeämter in Erfahrung gebracht werden. Letztere konnten auch Angaben zum eventuellen Todeszeitpunkt der entsprechenden Person machen. Hausärzte gaben detaillierte Informationen zum Gesundheitszustand bzw. zu Todeszeitpunkt und -ursache der Patienten. Des Weiteren lagen bei einigen Patienten Arztbriefe nachfolgender Hospitalisationen oder Hausarztkorrespondenzen vor, deren Informationen ebenfalls für das Follow-Up verwertet wurden.

Im persönlichen telefonischen Gespräch mit den Patienten oder deren unmittelbaren Angehörigen wurden diese über den Zweck und wissenschaftlichen Nutzen der Nachfrage aufgeklärt. Sie wurden über die Dokumentation ihrer Daten und deren vertrauliche Behandlung informiert.

Erfragt wurden Angaben über das gesundheitliche Befinden, den postoperativen Krankheitsverlauf, Zeitpunkt und Lokalisation eines eventuellen Rezidivs, Ergebnisse der letzten Krebsvorsorgeuntersuchung und Vorliegen einer eventuell neu aufgetretenen B-Symptomatik.

War der Patient verstorben, klärten die nächsten Angehörigen oder der Hausarzt über Todeszeitpunkt und -ursache auf.

Alle kontaktierten Patienten bzw. Angehörige waren bereit, Angaben zu machen.

Die Informationen wurden elektronisch dokumentiert (siehe Kapitel 3.5).

Alle patientenspezifischen Daten unterliegen der Schweigepflicht und wurden jederzeit vertraulich behandelt.

Zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Erhebung lebten noch 90 Patienten. Von einem Patienten konnte kein Follow-Up erhoben werden, da sein Aufenthaltsort und weiterer Werdegang nicht ausfindig gemacht werden konnte.

3.4 Datenbankdesign

Die Dokumentation der patientenspezifischen Daten erfolgte in einer für diesen Zweck entworfenen Microsoft Excel®-Tabelle. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden die patientenspezifischen Angaben, die im Unterschied zu z. B. Datumsangaben, TNM-Staging usw. kein Zahlenformat aufwiesen, in einen ordinalen Zahlencode ver-

schlüsselt und als solcher in die Datenbank eingetragen. Im Folgenden werden die eingearbeiteten Daten aufgezählt und ggf. die verwendeten Schlüssel, anhand derer die Textinformationen in Zahlen konvertiert wurden, dargestellt:

Patientenstammdaten:

- Name
- Alter
- Geschlecht:
1= männlich; 2= weiblich
- Adresse und Telefonnummer

Daten über den Krankenhausaufenthalt, an dem die onkologische Operation stattfand:

- Aufnahme- und Entlassungsdatum
- Operationsdatum
- Krankengeschichtenummer
- Hospitalisationsdauer in Tagen

Anästhesistische Daten:

- Liegedauer auf der Intensivstation in Tagen
- Dauer der postoperativen Beatmungszeit in Tagen
- postoperative Reintubation:
0= nicht stattgefunden; 1= stattgefunden

Klinische und Chirurgische Daten:

- präoperatives endosonografisches TNM-Staging
- Operationsintention:
0= palliativ; 1= kurativ
- operativer Zugangsweg:
1= thorakoabdominell; 2= transhiatal; 3= zervikothorakal
- Art und Umfang der Operation:
0= explorativ ohne Organexstirpation; 1=Ösophagektomie mit Magenhochzug; 2= distale Ösophagogastrrektomie mit Colon-/Jejunuminterponat; 3= „Merendino-Operation“; 4= subtotale Ösophagogastrrektomie mit Colon-/Jejunuminterponat; 5=Gastrektomie; 6=Ösophagektomie mit Coloninterponat; 7= distale Ösophagusresektion mit Ösophagogastrrektomie; 8= proximale Ösophagektomie, ggf. Dünndarminterponat
- neoadjuvante Therapie:
0= nicht stattgefunden; 1= stattgefunden

Histopathologische Daten:

- postoperatives pathologisches TNM-Staging

-UICC-Stadium:

Stadien fortlaufend nummeriert

-Grading des Tumors

-eventuell vorhandener Resttumor nach Resektion (R)

-Lokalisation des Primärtumors:

1= oberer Ösophagus (15-24 cm aboral); 2= mittlerer Ösophagus (25-34 cm aboral);

3= unterer Ösophagus (35-46 cm aboral); 4= Kardia

-Klassifikation nach Siewert bei Kardiakarzinomen:

1= Kardiakarzinom Siewert I; 2= Kardiakarzinom Siewert II

(Kardiakarzinom Siewert III: Ausschlusskriterium, s.o.)

-histologischer Tumorzelltyp:

1= Plattenepithelkarzinom; 2= Adenokarzinom

-Barrett-Metaplasie:

0= nicht vorhanden; 1= vorhanden

Histopathologische Daten zur Lymphknotenmetastasierung (siehe 2.5):

-Anzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten (=Anzahl exzidiertes Lk)

-Anzahl der positiv befundenen Lymphknoten (Tumorzellen nachweisbar)

-Ratio in % (Quotient aus Anzahl positiver Lk/ Anzahl entnommener Lk)

-anatomische Lokalisationen der exzidierten Lk wie im histopathologischen Bericht angegeben

-für jede anatomische Lokalisation: Anzahl der dort positiv befundenen Lk

-Gruppeneinteilung der anatomischen Lokalisationen in 8 Lymphknotenregionen

Regionen fortlaufend nummeriert von 1-8

-für jede der 8 Lymphknotenregionen: Anzahl der dort positiv befundenen Lk

-Art der Lymphknotenmetastasierung (basierend auf obigen Daten, siehe 2.7):

0= N0-Patient; 1= nur tumornah; 2= Skip; 3= kontinuierliche Metastasierung

Daten zum Follow-Up:

-Hausarzt

-Status des Patienten

0= lebt; 1= verstorben

-Todesursache

0= Tod an Tumor; Tod an anderer Ursache

-Perioperativer Tod

0= Patient lebt 90 Tage nach Operation; 1= Patient innerhalb von 90 Tagen nach Operation verstorben

-Zensurdatum (Datum der letzten Kontaktaufnahme mit dem Patienten wenn Patient noch lebt, Todeszeitpunkt wenn Patient verstorben)

-Überlebenszeit seit Operation in Tagen

Besondere Anmerkungen:

-z.B. Besonderheiten während der Operation, postoperative Komplikationen usw.

3.5 Histopathologische Daten zur Lymphknotenmetastasierung

Das pathologische Lymphknotenstaging basiert auf der während der onkologischen Operation exzidierten Lymphknotenpräparate. Die verschiedenen bei einer Operation entnommenen Präparate wurden vom Operateur entsprechend ihrer Entnahmelokalisation mit einem anatomischen Terminus gekennzeichnet und anschließend histopathologisch untersucht.

In der Befundung des untersuchenden Pathologen war die Anzahl und Lokalisation der in jedem Präparat positiver, d.h. Tumorzellen enthaltener Lymphknoten, sowie die Gesamtsumme aller untersuchter Lymphknoten eines Patienten aufgeführt.

Die Termini der Entnahmelokalisationen variierten von Operateur zu Operateur, so dass letztlich bei den 368 Patienten eine Vielzahl verschiedener Lokalisationsbezeichnungen erfasst wurde, die im nachfolgenden Mapping-Schema zusammengefasst wurden.

3.6 Lymphknotenmapping-Schema

Diese Lymphknotenlokalisierungen wurden anhand eines lymph node mapping scheme in eine von acht Lymphknotenregionen eingeteilt. Dieses nach Casson et al. modifizierte mapping scheme wurde in zwei der ursprünglich 6 definierten Gruppen präzisiert [22]: Erstens wurde die Gruppe der perigastrischen Lymphknoten in an der Kardia lokalisierte Lymphknoten und perigastrische Lymphknoten aufgeteilt. Zweitens wurde die zöliakale Gruppe, die als solche bisher praktisch alle nicht-perigastrischen Lymphknoten des Bauchraumes enthielt, entsprechend der Gefäßstraßen in eine zöliakale/mesenteriale und eine periportale/hepatische Gruppe unterteilt.

In Gruppe 1 fanden die Lymphknoten Eingang, die sich in unmittelbarer Nähe (<3 cm) des Primärtumors befanden und meist mit diesem im gleichen Präparat (Hauptpräparat) entnommen worden waren. Die Lage der Lymphknoten entlang des Ösophagus war in dieser Gruppe damit in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors definiert, während die anderen Gruppen spezifische anatomische Regionen darstellten. In der folgenden Tabelle werden die Einteilungen der anatomischen Termini in die entsprechenden Gruppen dargestellt.

Tabelle 3.1: Lymphknotenmapping-Schema

<u>Lymphknotenregion</u>	<u>zugeordnete anatomische Bezeichnungen</u>
GRUPPE 1 – tumornah	Hauptpräparat tumornah periösophageal
GRUPPE 2 – zervikal (oberhalb der Thoraxapertur)	Supraklavicular Arteria carotis, Vena jugularis obere Thoraxapertur cervical
GRUPPE 3 – supracarinal (Mediastinum oberhalb der Trachealbifurkation)	paraaortal Vena cava superior, paracaval intercavotracheal paratracheal Ductus thoracicus, Vena azygos Arteria subclavia vorderes/ oberes Mediastinum N.recurrens aortenpulmonales Fenster
GRUPPE 4 – infracarinal (Mediastinum unterhalb der Trachealbifurkation)	Carina Mediastinum mittel/ hinten/ unten tracheobronchial, peribronchial Arteria pulmonalis, Vena pulmonalis Lig. Pulmonale, Hauptbronchus Lungenhili Untere Lungenvene
GRUPPE 5 – Kardia (infradiaphragmatisch am gastroösophagealen Übergang)	infradiaphragmatisch Kardia ösophagogastraler Übergang
GRUPPE 6 – perigastrisch	perigastrisch Arteria gastrica sinistra & epiploica kleine & große Kurvatur
GRUPPE 7 – zöliakal/ mesenterial	Truncus coeliacus Art. mesenterica sup./ inf. Arteria renalis, Arteria lienalis Pancreas Colon, Omentum majus Zwerchfellschenkel
GRUPPE 8 – periportal/ hepatisch	Arteria gastroduodenalis Vena porta, interaortocaval Vena cava inferior Lig. hepatoduodenale, Art. hepaticae Gallenblase und -gänge

Anhand der aus dem Pathologiebericht übernommenen Angaben wurde nun für jeden Patient errechnet und dokumentiert, ob Lymphknoten aus den einzelnen Region entnommen wurden, ob in den einzelnen Regionen Lymphknotenmetastasen bestanden und wenn ja wie viele positive Lymphknoten pro Region festgestellt wurden.

3.7 Topographische Prävalenz von Lymphknotenmetastasen

Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen war die prozentuale Häufigkeit, mit der in einer bestimmten Lymphknotenregion bei der histopathologischen Untersuchung Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden. Sie wurde definiert durch den prozentualen Anteil der Patienten, die in der entsprechenden Region mindestens einen befallenen Lymphknoten aufwiesen, an allen Patienten mit in dieser Region untersuchten Lymphknoten.

3.8 Chirurgische Lymphknotendissektionsraten

Für jede Lymphknotenregion wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die in dieser Region Lymphknotenentnahmen unterzogen wurden. Die Dissektionsrate wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit Lymphknotenentnahmen in der entsprechenden Region an der Gesamtzahl der Patienten.

3.9 Lymphogener Metastasierungsmodus

Zur Analyse des Metastasierungsmusters wurde das Subkollektiv der 236 N1-Patienten herangezogen.

An ihnen wurde untersucht, welcher von drei möglichen lymphogenen Metastasierungsmodi jeweils auf die Patienten zutraf: tumornahe Metastasierung, Skip-Metastasierung oder kontinuierliche Metastasierung.

Hierzu wurden die Lymphknotengruppen bezüglich ihrer Distanz zum Primärtumor definiert: Tumornahe Lymphknoten waren solche mit weniger als 3 cm Abstand zum Primärtumor, die sich in aller Regel im selben Exzisionspräparat wie der Primärtumor befanden. Diese Lymphknoten waren in Gruppe 1 des Mapping-Schemas zusammengefasst. Die Lymphknoten aller anderen Regionen (Gruppen 2-8) waren definitionsgemäß tumorfern.

Nur beim Kardiakarzinom galt die Lymphknotengruppe 5 (Kardia) ebenfalls als tumornahe Lymphknotengruppe, da diese Bezeichnung hier in 6 Fällen aufgrund der anatomischen Nähe in diesem Sinne verwendet wurde.

Bei tumornahem Metastasierungsmodus waren also ausschließlich tumornaher Lymphknoten befallen, während die tumorfernen Gruppen keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Skip-Metastasierung bestand, wenn die tumornahen Lymphknoten gewissermaßen „übersprungen“ wurden, also bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen in mindestens einer der tumorfernen Regionen ohne Metastasen in tumornahen Lymphknoten. Kontinuierliche Metastasierung wurde definiert als Befall von sowohl mindestens eines tumornahen als auch eines tumorfernen Lymphknotens.

3.10 Methoden der Auswertung

Die Datenbank wurde mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel® erstellt. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten dann für die statistische Auswertung aus Excel® in das Programm SPSS® Version 11.5 übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte für ordinale Parameter mittels Chi-Square-Test und für stetige Parameter mittels T-Test. Desweiteren wurden Häufigkeiten in Kreuztabellen dargestellt. Überlebenszeitanalyse und Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, statistische Signifikanzen wurden mit dem Log-rank-Test errechnet. Es wurde ausschließlich das Overall-Survival berechnet. Die multivariate Überlebensanalyse erfolgte mit dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 Prozent festgelegt, das Konfidenzintervall auf 95 Prozent.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

Von den 368 Patienten der Studie waren 290 männlich (79 %) und 78 weiblich (21 %). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 60,9 Jahre (Minimum 34, Maximum 92 Jahre), der Altersmedian 61 Jahre.

Das Durchschnittsalter von weiblichen und männlichen Personen wies keinen signifikanten Unterschied auf.

19 der 368 Patienten (5 %) wurden vor der Operation zusätzlich einer neoadjuvanten Therapie zugeführt.

4.2 Follow-Up

Nach der letzten Follow-Up-Erhebung lebten noch 90 Patienten (24,5 %). Von den 278 verstorbenen Patienten waren 210 (75,5 %) am Tumor und 68 (25,5 %) an einer anderen nicht direkt tumorassoziierten Ursache verstorben. Hier gehörten kardiopulmonale Dekompensation, postoperative Schockzustände, Sepsitiden sowie Leber- und Niereninsuffizienz zu den häufigsten Ursachen.

4.3 Übersicht über histopathologisches Grading und Staging

Die histopathologische Aufarbeitung der Präparate ergab bei 198 Patienten (54 %) ein Plattenepithelkarzinom und bei 170 Patienten (46 %) ein Adenokarzinom.

Die Ergebnisse des histopathologischen pTNM-Stagings und Gradings sowie die UICC-Stadieneinteilung sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4.1: Häufigkeitsverteilung von histopathologischem Grading und Staging

Eigenschaft	alle Patienten	Plattenepithelkarzinom (n=198)(*)	Adenokarzinom (n=170)(*)
T-Status			
T1	63 (17%)	29 (15%)	34 (20%)
T1a	18 (5%)	7 (4%)	11 (7%)
T1b	44 (12%)	22 (11%)	22 (13%)
T2	106 (29%)	41 (21%)	65 (38%)
T3	165 (46%)	102 (53%)	63 (37%)
T4	28 (8%)	20 (10%)	8 (5%)
N-Status			
N0	130 (36%)	82 (42%)	48 (28%)
N1	236 (65%)	114 (58%)	122 (72%)
M-Status			
M0	287 (78%)	164 (83%)	123 (72%)
M1	81 (22%)	34 (17%)	47 (28%)
M1a	41 (11%)	16 (8%)	25 (15%)
M1b	40 (11%)	18 (9%)	22 (13%)
UICC-Stadium			
I	52 (14%)	25 (13%)	27 (16%)
IIA	73 (20%)	53 (27%)	20 (12%)
IIB	72 (20%)	23 (12%)	49 (29%)
III	97 (26%)	63 (32%)	34 (20%)
IVA	33 (9%)	15 (8%)	18 (11%)
IVB	40 (11%)	18 (9%)	22 (13%)
Grading			
G1	8 (2%)	6 (3%)	2 (1%)
G2	207 (57%)	135 (69%)	72 (42%)
G3	151 (41%)	155 (28%)	96 (57%)
Resektions-Status			
R0	294(80%)	157 (79%)	137 (81%)
R1	42 (11%)	20 (10%)	22 (13%)
R2	32 (9%)	21 (11%)	11 (7%)

* in % vom Tumorzelltyp

4.4 Lymphknoten- und Fernmetastasen-Status

Bei den 368 Patienten wurden insgesamt 7731 Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht, was einem Mittelwert von 21,0 Lymphknoten pro Patient entspricht. Die höchste Anzahl bei einem Patienten entnommener Lymphknoten betrug 100, die niedrigste null.

Bei 236 Patienten (64 %) bestanden Lymphknotenmetastasen (pN1-Patienten).

Insgesamt wurden in 1498 Lymphknoten histologisch Tumorzellen nachgewiesen („positive Lymphknoten“). Der Mittelwert pro N1-Patient lag bei 6,3 positiven Lymphknoten. Die höchste Anzahl bei einem Patienten exzidiert befallener Lymphknoten lag bei 80.

41 Patienten wiesen ein M1a-Stadium, 40 Patienten wiesen ein M1b Stadium auf.

Ein Vergleich des Überlebens zwischen M1a- und M1b-gestagten Patienten zeigte einen Trend zugunsten der M1a-gestagten Patienten (11 Monate versus 6 Monate), der allerdings nur grenzwertige Signifikanz erreichte ($p=0,063$ im Log-rank-Test).

4.5 Barrett-Metaplasie

61 Patienten (17 %) wiesen eine Barrett-Metaplasie auf, hiervon 60 Patienten (98 %) mit Adenokarzinom und einer (2 %) mit Plattenepithelkarzinom.

Es waren 35 Prozent der Adenokarzinome mit einer histologisch gesicherten Barrett-Metaplasie assoziiert.

4.6 Overall Survival

Die mediane Überlebenszeit für alle Patienten des Kollektivs lag bei 15 Monaten. Die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 55,3 Prozent bzw. 20,3 Prozent.

4.7 Resektions-Status

4.7.1 Häufigkeitsverteilung

Von den 368 operierten Patienten wurde bei 294 Patienten (80 %) eine Tumorsektion im Gesunden erreicht (R0). Bei 42 Patienten (11 %) wurde histopathologisch ein Heranreichen von malignem Gewebe an den Resektionsrand nachgewiesen (R1), und bei 32 Patienten (9 %) konnten makroskopisch sichtbare Tumorrreste chirurgisch nicht entfernt werden (R2).

Diese Häufigkeitsverteilung sowie eine Stratifizierung der Patienten nach ihrem N-Status wird in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 4.2: R-Status gesamt und in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

	alle Patienten	N0-Patienten (*)	N1-Patienten (*)
R0	294 (80%)	120 (92%)	174 (74%)
R1	42 (11%)	7 (5%)	35 (15%)
R2	32 (9%)	3 (2%)	27 (11%)

* in Prozent vom N-Status

4.7.2 Resektions-Status in Abhängigkeit vom Stadium

Bei einer Unterscheidung der Gesamtpopulation nach N-Status zeigte sich, dass bei 92 Prozent der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (120 Patienten) eine R0-Resektion erreicht werden konnte, aber hingegen nur bei 74 Prozent der N1-Patienten (174 Personen). Anders ausgedrückt waren 62 der insgesamt 72 nicht R0-resezierten Personen N1-Patienten, also 86 Prozent.

Das häufigere Vorkommen einer mikro- oder makroskopisch unvollständigen Resektion (R1 und R2) bei N1-Patienten gegenüber N0-Patienten war im Chi-Quadrat-Test hochsignifikant ($p < 0,001$).

Eine hochsignifikant höhere Häufigkeit von Nicht-R0-Resektionen zeigte sich ebenfalls für die lokalen Tumorstadien T3 und T4 gegenüber den frühen Stadien T1 und T2 ($p < 0,001$ im Chi-Quadrat-Test).

4.7.3 Resektions-Status in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und Tumorzelltyp

Bei der Analyse der Häufigkeitsverteilung des R-Status in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung und dem Tumorzelltyp zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.7.4 Einfluss des Resektions-Status auf das Survival

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

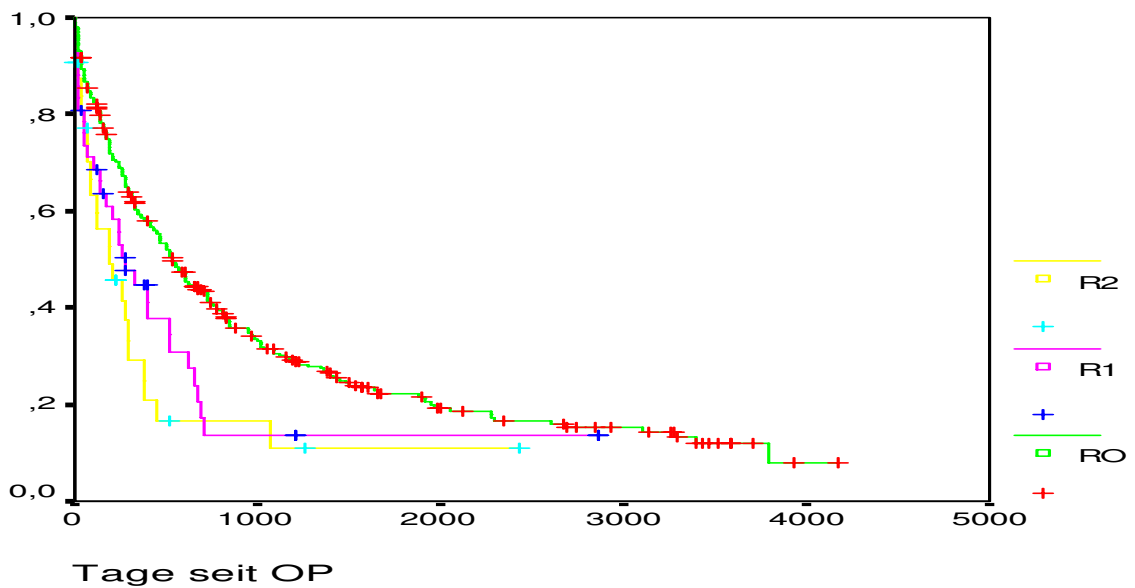
Tabelle 4.3: Overall-Survival nach Resektions-Status

		<i>Median (Monate)</i>			<i>1- / 5-Jahres-Überleben</i>		
		Alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.	Alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.
R-Status	0	18	36	15	59 % / 22 %	66 % / 40 %	54 % / 10 %
	1	9	13	8	45 % / 14 %	71 % / 36 %	39 % / 9 %
	2	6	15	6	29 % / 11 %	67 % / 33 %	25 % / 8 %

Es zeigte sich erwartungsgemäß ein signifikant besseres Überleben der R0-resezierten Patienten im Vergleich zu den R1- und R2-Patienten ($p = 0,015$ und $p < 0,001$ im log-rank-Test). Die medianen Überlebenszeiten betragen 18 Monate für R0-Patienten, 9 Monate für R1-Patienten und 6 Monate für R2-Patienten.

R1- und R2-Patienten wiesen untereinander keinen signifikanten Überlebensunterschied auf.

Abbildung 4.1: Overall-Survival Gesamtpopulation (n=368)



Bei einer Stratifizierung nach Lymphknotenstatus betragen die medianen Überlebenszeiten in der Gruppe der N0-Patienten 36 Monate für die R0-Resezierten, 13 Monate für die R1-Resezierten und 15 Monate für die R2-Resezierten.

Auch wenn diese Zahlen einen Trend zugunsten der R0-Resezierten nahelegten, wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Dies lag möglicherweise an den zu geringen Fallzahlen von R1- und R2-Patienten ($n=7$ bzw. $n=3$) in dieser Gruppe, wodurch die statistische Verwertbarkeit eingeschränkt wurde. Auch wenn man die nicht-R0-resezierten Patienten zu einer Gruppe zusammenfasste, war die Fallzahl in diesem Kollektiv mit $n=10$ immer noch sehr niedrig und es ergab sich folglich auch hier keine statistische Signifikanz im Vergleich zu den R0-Resezierten.

In der Gruppe der N1-Patienten fand sich hingegen ein signifikant besseres Überleben der R0-Patienten im Vergleich zu den R1- und R2-Patienten ($p=0,049$ und $p=0,009$). In dieser Gruppe befanden sich 35 R1-resezierte und 27 R2-resezierte Patienten.

Die medianen Überlebenszeiten betragen hier 15 Monate für die R0-Patienten, 8 Monate für die R1-Patienten und 6 Monate für die R2-Patienten.

4.8 Analyse der Unterschiede zwischen den Tumorzelltypen

4.8.1 Patientenkollektiv

Die Geschlechterverteilung unterschied sich signifikant zwischen den beiden Tumorzelltypen ($p=0,04$ im Chi-Square-Test): Während unter den an Plattenepithelkarzinom Erkrankten der Anteil weiblicher Personen 25,3 Prozent betrug, lag er bei den Adenokarzinom-Patienten mit 16,5 Prozent deutlich niedriger.

Die Altersmediane wiesen mit 59 Jahren für das Plattenepithelkarzinom und 62 Jahren für das Adenokarzinom keinen signifikanten Unterschied auf.

4.8.2 Invasionstiefe

Plattenepithel- und Adenokarzinome wiesen im Durchschnitt keinen signifikanten Unterschied in der UICC-Stadienverteilung auf. Wie sich bei näherer Betrachtung von T-Status und Lymphknotenmetastasierung zeigt, beruht dieses Ergebnis aber auf unterschiedlichen Verhaltensweisen der beiden Tumorarten betreffend dieser Parameter. Fasste man jeweils die niedrigen pT-Stadien pT1 und pT2 sowie die hohen pT-Stadien pT3 und pT4 zusammen, zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung dieser zusammengefassten Gruppen zwischen den Tumorzelltypen ($p<0,001$ im Chi-Quadrat-Test). 63 Prozent der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen wiesen demnach die hohen Stadien pT3 oder pT4 auf, hingegen nur 42 Prozent der von Adenokarzinomen betroffenen Patienten.

Tabelle 4.4: Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien nach Tumorzelltyp

	pT1	pT2	pT3	pT4
PEC (n=192)	15 %	21 %	53 %	10 %
AdenoCa (n=170)	20 %	38 %	37 %	5 %

* in % vom Tumorzelltyp

4.8.3 Lymphknotenmetastasen

Unter den Patienten mit Adenokarzinomen wiesen 122 (72 %) Lymphknotenmetastasen auf, bei denjenigen mit Plattenepithelkarzinomen waren es 114 (58 %). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,007$ im Chi-Quadrat-Test).

Die Anzahl befallener Lymphknoten lag bei den Patienten mit Adenokarzinomen mit durchschnittlich 5,9 Lymphknoten pro Patient ebenfalls signifikant höher als bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (2,8 positive Lymphknoten, $p < 0,001$).

Der Mittelwert der Anzahl untersuchter Lymphknoten lag bei beiden Tumorzelltypen bei 21 Lymphknoten.

Tabelle 4.5: N1-Status und Mittelwert positiver und entnommener Lymphknoten pro Patient nach Tumorzelltyp

	N1-Patienten (*)	entnommene Lk	durchschn. pos. Lk
PEC (n=192)	58 %	20,7	2,8
AdenoCa (n=170)	72 %	21,4	5,9

* vom Tumorzelltyp

4.8.4 Fernmetastasen und Grading

Viszerale Fernmetastasen fanden sich bei 13 Prozent der Patienten mit Adenokarzinom und 9 Prozent der Patienten mit Plattenepithelkarzinom, ohne dass hier ein signifikanter Unterschied bestand.

Im histologischen Grading waren die Adenokarzinome im Durchschnitt weniger differenziert und damit hochsignifikant häufiger in höhere Grade eingeteilt als die Plattenepithelkarzinome ($p < 0,001$; aufgrund sehr geringer Fallzahlen von G1-klassifizierten Karzinomen ($n=8$) wurden diese für den Chi-Quadrat-Test mit G2 in eine Gruppe zusammengefasst.)

4.8.5 Survival nach Tumorzelltyp

Beim Vergleich der Überlebenszeiten wiesen Patienten mit Adenokarzinom mit einer medianen Überlebenszeit von 20 Monaten ein signifikant besseres Überleben auf als solche mit Plattenepithelkarzinom (12 Monate, $p=0,023$). Dieses Ergebnis änderte sich auch nicht nach Ausschluss der R1- und R2-Resektionen.

Geschichtet nach N0- und N1-Patienten wurde deutlich, dass dieses bessere Survival allerdings nur für die N0-Patienten bestand. In dieser Gruppe lag die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Adenokarzinom bei 76 Monaten und für Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei 16 Monaten. Das Ergebnis war hochsignifikant ($p < 0,001$).

War die Erkrankung allerdings zu einem N1-Stadium fortgeschritten, bestand zwischen den Tumorzelltypen kein signifikanter Überlebensunterschied mehr. Hier betrug die medianen Überlebenszeiten für Adenokarzinome 14 und für Plattenepithelkarzinome 10 Monate.

Tabelle 4.6: Overall-Survival nach Tumorzelltyp

	Median (Monate)			1- / 5-Jahres-Überleben		
	alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.	alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.
PEC	12	16	10	50 %/17 %	57%/26%	44%/9%
AdenoCa	20	76	14	62%/25%	83%/65%	53%/9%

Abbildung 4.2: Overall-Survival pN0-Patienten (n=130)

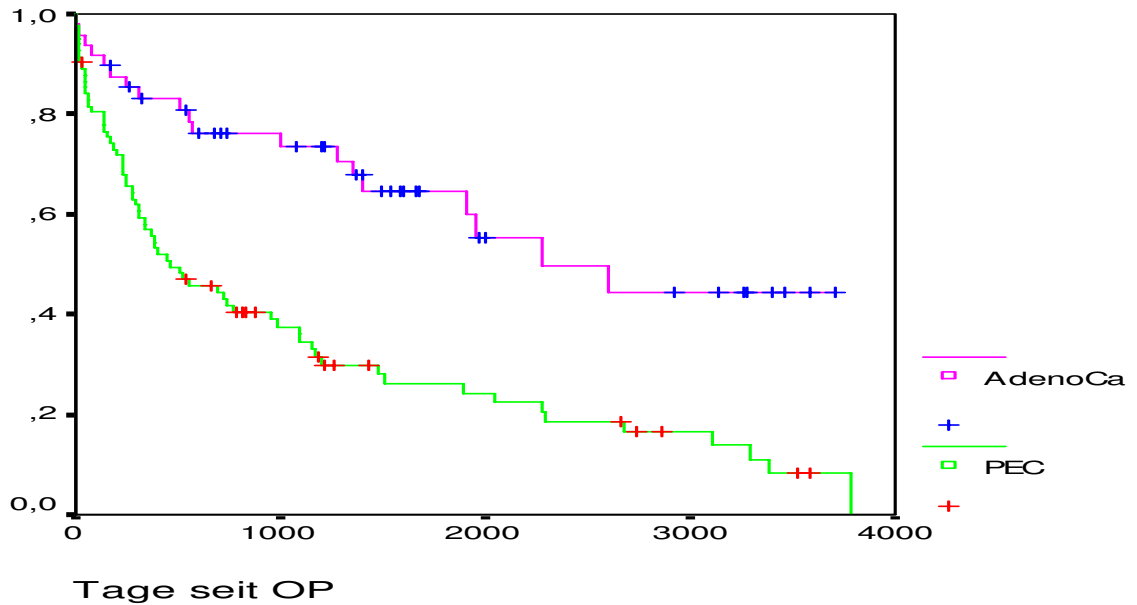
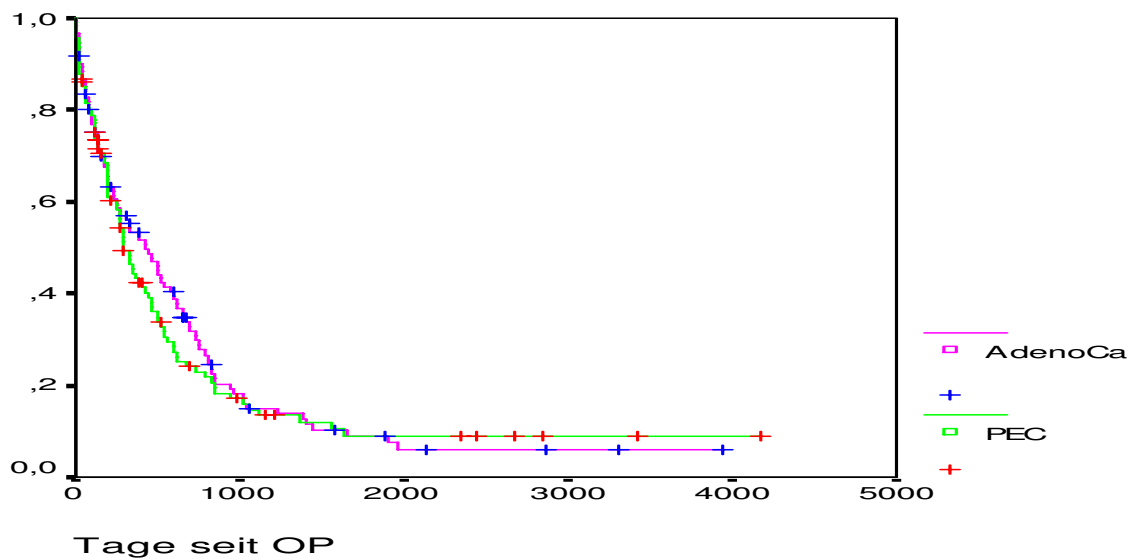


Abbildung 4.3: Overall-Survival pN1-Patienten (n=236)



4.9 Analyse der Unterschiede zwischen den Tumorlokalisationen

4.9.1 Tumorlokalisation und Tumorzelltyp

Die Primärtumoren waren bei 39 Patienten (11 %) im proximalen, bei 103 Patienten (28 %) im mittleren und bei 119 Patienten (32 %) im distalen Ösophagusdrittel lokalisiert.

Bei 107 Patienten (29 %) war die Kardia der Sitz des Primärtumors.

Die nachfolgende Tabelle führt die Häufigkeiten der Tumorlokalisationen in Abhängigkeit vom Zelltyp auf.

Tabelle 4.7: Tumorlokalisation gesamt und nach Zelltyp

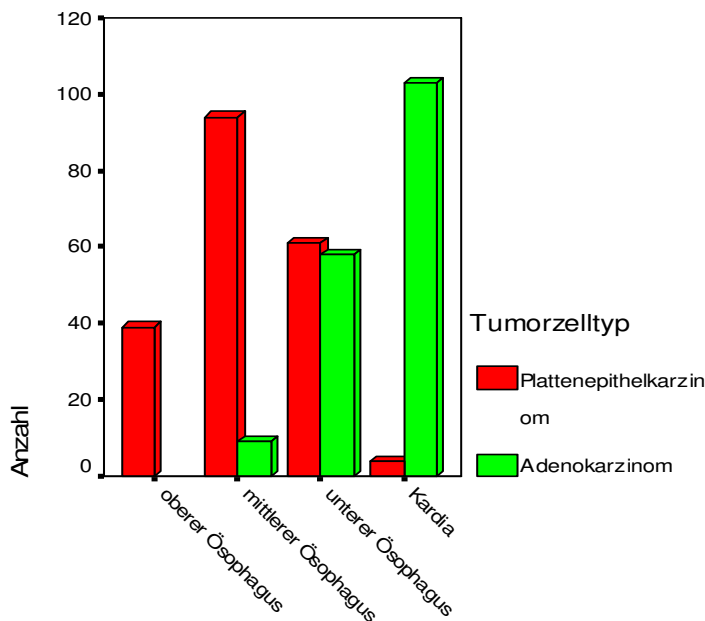
	Oberer Öso. (*)	mittlerer Ös. (*)	Unterer Öso. (*)	Kardia (*)
alle Patienten	39 (11 %)	103 (28 %)	119 (32 %)	107 (29 %)
PEC	39 (20 %)	94 (47 %)	61 (31 %)	4 (2 %)
AdenoCa	0 (0 %)	9 (5 %)	58 (34 %)	103 (61 %)

* in Prozent vom Tumorzelltyp

Es befanden sich 67 Prozent aller Plattenepithelkarzinome im oberen oder mittleren Ösophagusdrittel, während 95 Prozent aller Adenokarzinome im distalen Ösophagusdrittel oder in der Kardia lokalisiert waren.

Die folgende Abbildung veranschaulicht noch einmal die unterschiedliche Gewichtung der Tumorzellentitäten in den verschiedenen Etagen des Ösophagus und in der Kardia.

Abbildung 4.4: Vorkommen der Tumorzelltypen nach Tumorlokalisation



Um die Bedeutung der Tumorlokalisation frei von möglichen Einflüsse der verschiedenen Tumorzelltypen zu analysieren, wurde die folgenden Untersuchungen für Plattenepithel- und Adenokarzinom getrennt durchgeführt.

Aufgrund zu geringer Fallzahlen fiel hierdurch für das Plattenepithelkarzinom die Lokalisation an der Kardia sowie für das Adenokarzinom Ösophagustumoren im proximalen und mittleren Drittel aus der Untersuchung heraus.

4.9.2 Invasionstiefe und Lymphknotenstatus

Mittels Chi-Quadrat-Test wurden die einzelnen Tumorlokalisationen getrennt nach Zelltyp bezüglich ihres pT-Stadiums untereinander verglichen. Hierzu wurden die niedrigen Stadien pT1 und pT2 sowie die hohen Stadien pT3 und pT4 in gemeinsame Gruppen zusammengefasst.

Beim Plattenepithelkarzinom bestand zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen kein signifikanter Unterschied in den pT-Stadien. Bezüglich des Lymphknotenstatus bestand nur für Tumoren im oberen Drittel signifikant häufiger ein N0-Status als bei den distaleren Lokalisationen ($p=0,03$ im Vergleich zum mittleren Drittel, $p=0,003$ im Vergleich zum unteren Drittel).

Patienten mit Adenokarzinomen wiesen keine signifikanten lokalisationsabhängigen Unterschiede in pT- und pN-Stadienverteilung auf.

4.9.3 Fernmetastasen und Grading

Weder bei Plattenepithel- noch bei Adenokarzinomen bestanden zwischen den Tumorlokalisationen signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von M-Stadium und histologischem Grading.

4.9.4 Survival nach Tumorlokalisation

Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im oberen Ösophagusdrittel wiesen ein signifikant schlechteres Überleben auf als solche mit Karzinomen im mittleren Drittel ($p=0,005$ im log-rank-Test). Im Vergleich zwischen oberem und unterem Drittel bestand zwar keine Signifikanz, aber ein deutlicher Trend zuungunsten des oberen Drittels (Mediane 8 bzw. 14 Monate). Auch bei Stratifizierung nach N0- und N1-Patienten bestanden die signifikanten Unterschiede fort.

Die Überlebenszeiten bei Plattenepithelkarzinomen im mittleren und unteren Ösophagus ähnelten sich hingegen sehr, es bestanden ebenfalls keine Unterschiede für nach N0- und N1-getrennte Patienten.

Patienten mit Adenokarzinomen zeigten keine Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit von ihrer Tumorlokalisation.

Die folgenden Tabellen stellen die Unterschiede getrennt nach Tumorzelltypen dar.

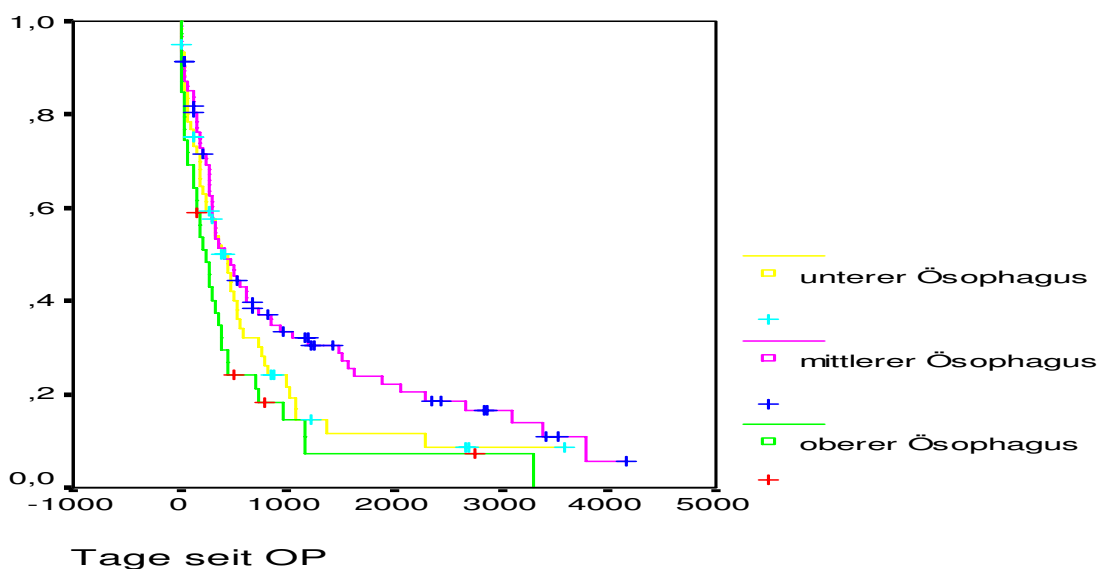
Tabelle 4.8: Overall-Survival der Plattenepithelkarzinom-Patienten nach Tumorlokalisation

	Median (Monate)			1- / 5-Jahres-Überleben		
	Alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.	Alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.
oberer Ö.	8	9	6	35 % / 10 %	42 % / 0 %	15 % / 0 %
mittlerer Ö.	14	24	11	51 % / 22 %	60 % / 33 %	44 % / 15 %
unterer Ö.	14	26	12	50 % / 9 %	53 % / 18 %	46 % / 3 %

Tabelle 4.9: Overall-Survival der Adenokarzinom-Patienten nach Tumorlokalisation

	Median (Monate)			1- / 5-Jahres-Überleben		
	Alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.	Alle Pat.	N0-Pat.	N1-Pat.
unterer Ö.	18	65	14	61 % / 21 %	59 % / 47 %	52 % / 5 %
Kardia	24	46	15	62 % / 25 %	87 % / 72 %	52 % / 9 %

Abbildung 4.5: Overall-Survival Plattenepithelkarzinom-Patienten (n=194)



4.10 Quantitative Lymphknotenanalyse

4.10.1 Anzahl entnommener Lymphknoten: „Lymph node yield“

Entsprechend der vom UICC empfohlenen Mindestanzahl von 6 [158] zu entnehmenden Lymphknoten wurden die 368 Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Patienten mit 1 bis 5, Patienten mit 5 bis 18 und Patienten mit mehr als 18 entnommenen Lymphknoten.

Bei 10 Patienten wurden aufgrund einer Nichtresektabilität des Tumors (R2-Situation), bei einem weiteren Patienten aufgrund eines Frühstadiums des Tumors keine Lymphknoten entnommen. Diese 11 Patienten fielen aus der quantitativen Lymphknotenanalyse heraus, es verblieben 357 Patienten.

Der Mittelwert entnommener Lymphknoten bei diesen 357 Patienten lag sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom bei 21 Lymphknoten, auch in der prozentualen Verteilung auf die Gruppen bestanden keine Unterschiede. Deshalb wurde bei der Analyse der Anzahl entnommener Lymphknoten auf eine Unterscheidung nach Tumorzelltyp zugunsten höherer Fallzahlen verzichtet.

Bei einem Vergleich der operativen Zugangswege zeigte sich, dass die durchschnittliche Anzahl entnommener Lymphknoten bei transthorakalem Zugang mit 27 signifikant höher lag als bei transhiatalem Zugang mit durchschnittlich 17 entnommenen Lymphknoten ($p=0,001$ im t-Test).

Die Häufigkeitsverteilung der Patienten anhand der Anzahl entnommener Lymphknoten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4.10: Patientenverteilung nach Anzahl entnommener Lymphknoten

		gesamt	pN0-Patienten	pN1-Patienten
Anzahl entnommener Lk	1-5 Lk	26 (7 %)	18 (14 %)	8 (4 %)
	6-18 Lk	155 (43 %)	56 (43 %)	99 (43 %)
	> 18 Lk	176 (49 %)	55 (43 %)	121 (53 %)

4.10.1.1 Einfluss der Anzahl entnommener Lymphknoten auf das Survival

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Überlebensanalyse zusammen.

Tabelle 4.11: Overall Survival in Abhängigkeit von der Anzahl entnommener Lymphknoten

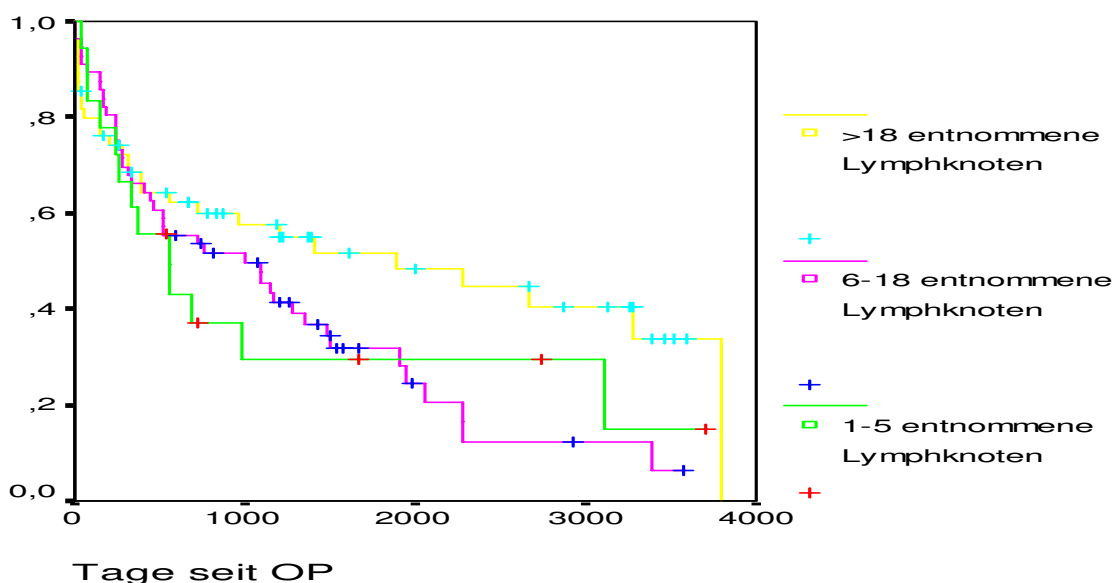
		Median (Monate)		1- / 5-Jahres-Überleben	
		N0-Patienten	N1-Patienten	N0-Patienten	N1-Patienten
Anzahl entnommener Lk	1-5 Lk	18	9	56 % / 30 %	30 % / 0 %
	6-18 Lk	34	14	66 % / 32 %	54 % / 6 %
	> 18 Lk	63	11	68 % / 52 %	45 % / 12 %

N0-Patienten mit mehr als 18 entnommenen Lymphknoten zeigten ein signifikant besseres Überleben als die Gesamtheit der N0-Patienten mit bis zu 18 entnommenen Lymphknoten ($p=0,044$ im log-rank-Test). Die medianen Überlebenszeiten dieser Gruppen betragen 63 und 24 Monate.

Auch im Vergleich der N0-Patienten mit mehr als 18 Lymphknotenentnahmen zur Patientengruppe mit 6-18 entnommenen Lymphknoten zeigte sich ein grenzwertig signifikant besseres Überleben der ersten Patientengruppe ($p=0,0518$).

Eine Signifikanz zwischen der Gruppe mit 1-5 und 6-18 entnommenen Lymphknoten bestand nicht, die medianen Überlebenszeiten legten allerdings insgesamt einen deutlichen Trend zugunsten von Patienten mit mehr entnommenen Lymphknoten nahe. Hier bestand nahezu eine Verdoppelung von Gruppe zu Gruppe (18 Monate bei bis zu 5 Lk, 34 Monate bei 6-18 Lk, 63 Monate bei mehr als 18 Lk).

Abbildung 4.6: Overall-Survival pN0-Patienten (n=129)



In der Subgruppe der N1-Patienten waren keine signifikanten Überlebensunterschiede nachzuweisen, auch die medianen Überlebenszeiten wiesen keine eindeutige Tendenz auf.

4.10.2 Anzahl befallener Lymphknoten

Anhand der Anzahl positiver Lymphknoten wurden die 236 N1-Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: in Gruppe 1 (im Folgenden bezeichnet als #N1) wurden Patienten mit nur einem befallenen Lymphknoten, in Gruppe 2 Patienten mit 2-7 positiven Lymphknoten (#N2) und in Gruppe 3 Patienten mit mehr als 7 positiven Lymphknoten (#N3) eingeteilt.

Die Kennzeichnung dieser definierten Subgruppen mit einer Raute dient der besseren Übersichtlichkeit und der Abgrenzung zu den tatsächlichen im TNM-Staging verwendeten N-Stadien..

Die Häufigkeitsverteilung für alle Patienten geschichtet nach Tumorzelltyp ist in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

Tabelle 4.12: Patientenverteilung nach Anzahl befallener Lymphknoten

	Anzahl positiver Lymphknoten		
	#N1 (1 pos. Lk) (*)	#N2 (2-7 pos. Lk) (*)	#N3 (>7 pos. Lk) (*)
Gesamt (n=225)	55 (24 %)	112 (50 %)	58 (26 %)
PEC (n=104)	38 (37 %)	50 (48 %)	16 (15 %)
AdenoCa (n=121)	17 (14 %)	62 (51 %)	42 (35 %)

* in Prozent vom Tumorzelltyp

Es wird ersichtlich, dass sowohl bei Plattenepithel- als auch bei Adenokarzinomen die #N2-Patienten ungefähr die Hälfte des jeweiligen Tumorzelltyps ausmachten (Plattenepithelkarzinom 48 %; Adenokarzinom 51 %).

Bezüglich der Gruppen #N1 und #N3 fand sich jedoch bei den beiden Tumorzelltypen eine ungefähr entgegengesetzte prozentuale Verteilung: Nur 14 Prozent der Adenokarzinom-Patienten wiesen nur einen positiven Lymphknoten auf (#N1), hingegen 37 Prozent der Plattenepithelkarzinom-Patienten.

Diese hatten dafür nur zu 15 Prozent mehr als 7 befallene Lymphknoten (#N3), während dies bereits bei 35 Prozent der Patienten mit Adenokarzinomen der Fall war.

Die im Durchschnitt höhere Anzahl befallener Lymphknoten bei N1-Patienten mit Adenokarzinom (8,2 Lymphknoten) im Vergleich zu denen mit Plattenepithelkarzinom (4,9 Lymphknoten) war statistisch signifikant (p=0,035).

4.10.2.1 Einfluss der Anzahl befallener Lymphknoten auf das Survival

Die nachfolgenden Tabellen fassen die Ergebnisse der Überlebensanalyse zusammen.

Tabelle 4.13: Overall-Survival in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Lymphknoten

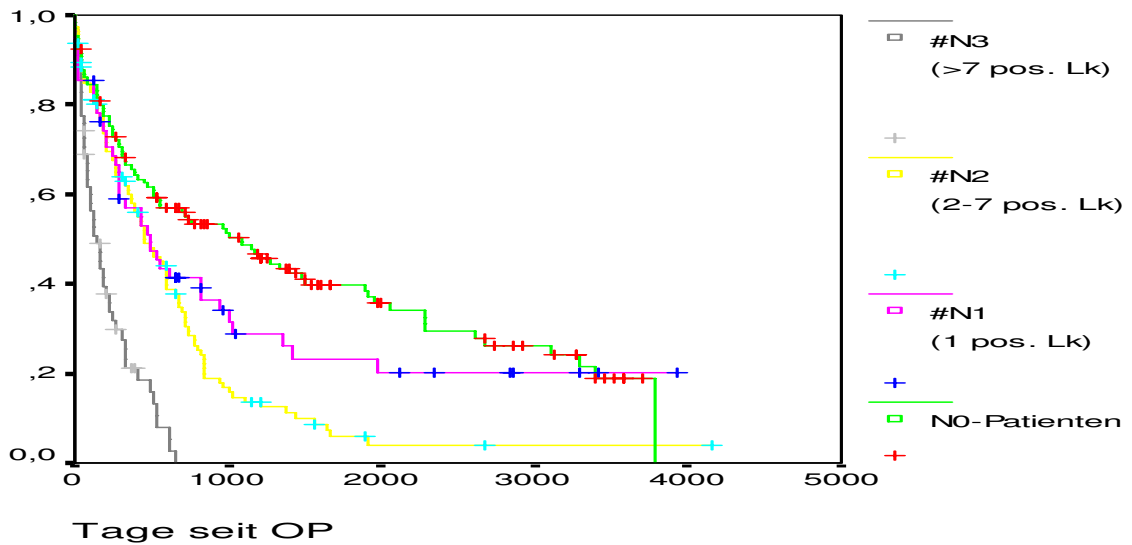
	<i>Median (Monate)</i>				<i>1- / 5-Jahres- Überleben</i>			
	Anzahl positiver Lymphknoten				Anzahl positiver Lymphknoten			
	N0	#N1	#N2	#N3	N0	#N1	#N2	#N3
gesamt	36	17	15	5	65%/38%	55%/20%	59%/14%	19%/0%
PEC	16	10	13	4	57%/26%	42%/12%	52%/17%	31%/0%
AdenoCa	76	47	20	5	83%/65%	88%/45%	66%/5%	17%/0%

Tabelle 4.14: Überlebensanalyse: p-Werte und Signifikanzen im log-rank-Test

Lymphknotenstatus		N0	#N1	#N2
#N1	gesamt	P=0,139	–	–
	PEC	P=0,149	–	–
	AdenoCa	P=0,417	–	–
#N2	gesamt	P<0,001	P=0,064	–
	PEC	P=0,148	P=0,843	–
	AdenoCa	P<0,001	P<0,001	–
#N3	gesamt	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	Pec	P=0,001	P=0,041	P=0,008
	AdenoCa	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Bei Betrachtung aller Patienten unabhängig vom Tumorzelltyp zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen N0-Patienten und Patienten mit nur einem befallenen Lymphknoten bestand. Die medianen Überlebenszeiten legten jedoch einen Trend zugunsten der N0-Patienten nahe (36 versus 17 Monate). Zwischen #N1- #N2-Patienten bestand eine lediglich grenzwertige Signifikanz, die Patienten der #N3-Gruppe wiesen im Vergleich zu allen anderen Gruppen ein hochsignifikant schlechteres Überleben auf.

Abbildung 4.7: Overall-Survival alle Patienten (n=368)

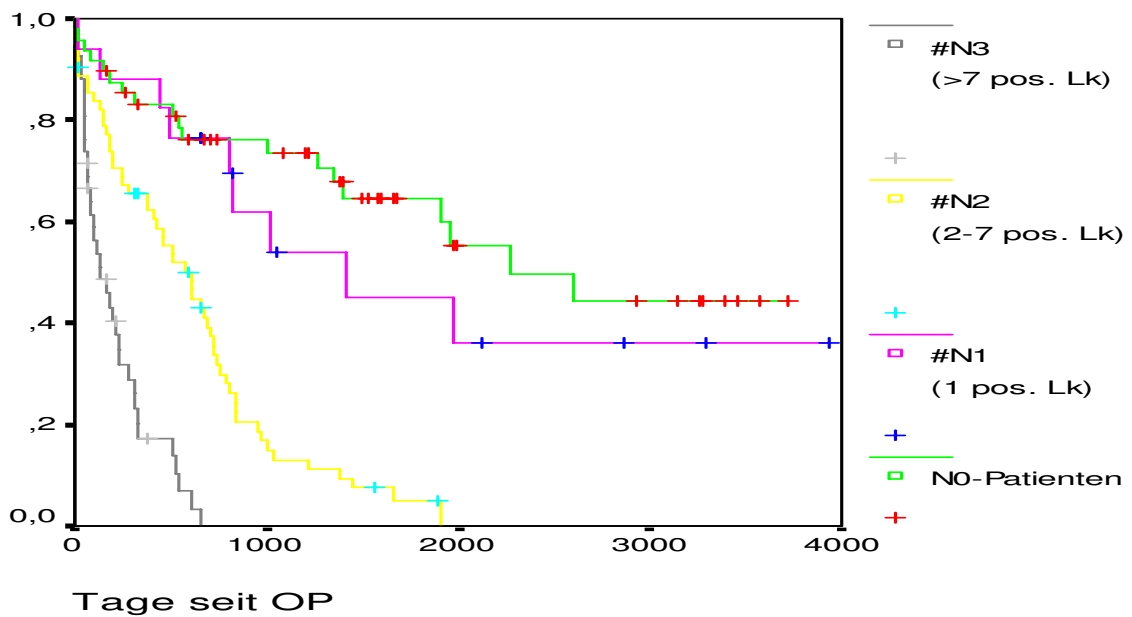


Auch beim Adenokarzinom bestand zwischen N0-Patienten und Patienten mit nur einem befallenen Lymphknoten kein signifikanter Unterschied im Überleben, wenngleich die medianen Überlebenszeiten auf eine bessere Prognose der N0-Patienten hindeuteten (76 versus 47 Monate).

Bei den N1-Patienten mit Adenokarzinomen verschlechterte sich das Überleben jeweils auf hochsignifikante Weise zwischen den drei Subgruppen, umso mehr Lymphknoten befallen waren ($p < 0,001$ sowohl für #N1 zu #N2 als auch für #N2 zu #N3).

Die medianen Überlebenszeiten betragen 47 Monate für #N1-Patienten, 20 Monate für #N2-Patienten und 5 Monate für #N3-Patienten.

Abbildung 4.8: Overall-Survival Adenokarzinom-Patienten (n=170)

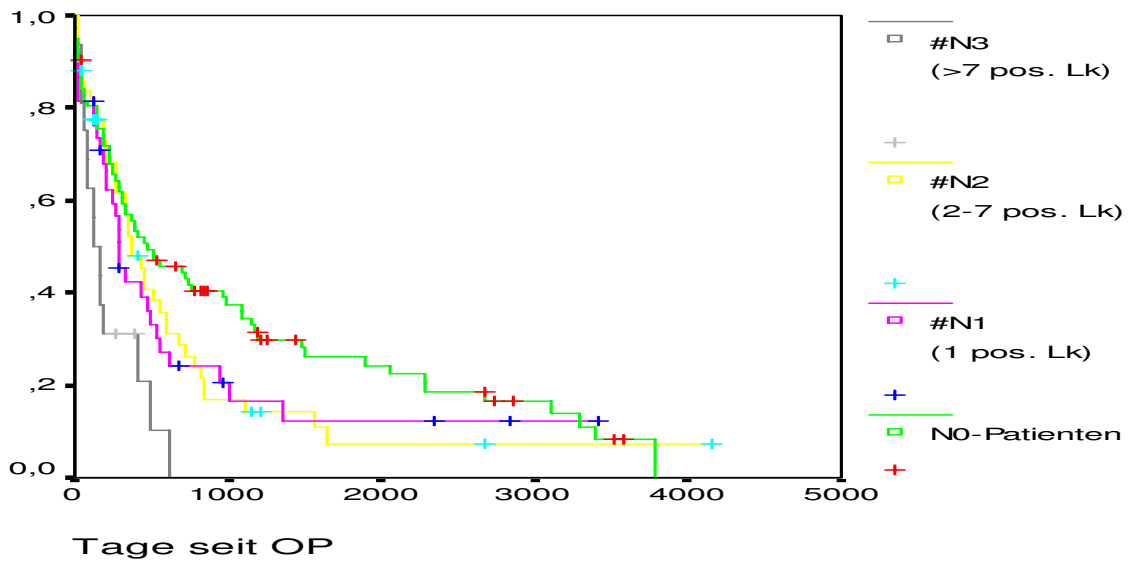


Beim Plattenepithelkarzinom war diese Abhängigkeit des Survivals vom Lymphknoten-Status weniger deutlich. Signifikante Überlebensunterschiede bestanden nur für #N3-Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen (z.B. $p=0,008$ im Vergleich mit #N2).

N0-, #N1- und #N2-Patienten wiesen untereinander keine signifikanten Unterschiede auf.

Interessant ist, dass das Vorhandensein mehr als 7 positiver Lymphknoten offensichtlich mit einer besonders schlechten Prognose unabhängig vom Tumorzelltyp einherging. Von den insgesamt 58 Patienten dieser Subgruppe war nach 5 Jahren keiner mehr am Leben. Der Median betrug bei diesen Patienten lediglich 4 bzw. 5 Monate.

Abbildung 4.9: Overall-Survival Plattenepithelkarzinom-Patienten (n=198)



4.10.3 Lymphknoten-Ratio

Das Verhältnis der Anzahl bei einem Patienten festgestellter positiver Lymphknoten zur Anzahl der bei ihm untersuchten Lymphknoten wird im Folgenden als „Ratio“ bezeichnet und in Prozent angegeben. Der Mittelwert der Ratio aller N1-Patienten lag bei 31 Prozent. Um einen etwaigen Einfluss auf das Survival festzustellen, wurden die N1-Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Ratio unterhalb von 10 Prozent (n=66); Ratio 10-40 Prozent (n=94); Ratio höher als 40 Prozent (n=65).

So wie auch die im vorigen Kapitel beschriebene Anzahl befallener Lymphknoten beim Adenokarzinom durchschnittlich höher lag, fanden sich bei diesem auch für die Ratio signifikant höhere Werte als beim Plattenepithelkarzinom: Der Mittelwert der Ratio der N1-Patienten lag bei 37 Prozent für das Adeno- und bei 24 Prozent für das Plattenepithelkarzinom (p=0,028 im t-Test).

Während, analog zum vorigen Kapitel, die Häufigkeit von Patienten in der mittleren Gruppe (Ratio 10-40 %) bei beiden Zelltypen mit 41 bis 42 Prozent praktisch gleich war, wiesen 39 Prozent der Patienten mit Adenokarzinom eine Ratio von mehr als 40 Prozent auf, aber nur 17 Prozent der Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

Tabelle 4.15: Verteilung der Patienten nach der Lymphknoten-Ratio

	Ratio <10 % (*)	Ratio 10-40 % (*)	Ratio >40 % (*)
gesamt (n=225)	66 (29 %)	94 (42 %)	65 (29 %)
PEC (n=104)	43 (41 %)	43 (41 %)	18 (17 %)
AdenoCa (n=121)	23 (19 %)	51 (42 %)	47 (39 %)

* in Prozent vom Tumorzelltyp

4.10.3.1 Einfluss der Lymphknoten-Ratio auf das Survival

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse der Überlebensanalyse zusammen.

Tabelle 4.16: Overall-Survival in Abhängigkeit von der Ratio

	Median (Monate)				1- / 5-Jahres-Überleben			
	N0	<10%	10-40%	>40%	N0	<10%	10-40%	>40%
gesamt	36	18	15	6	66%/38%	57%/18%	56%/3%	27%/0%
PEC	16	12	11	6	57%/26%	48%/14%	47%/6%	32%/0%
AdenoCa	76	35	18	7	83%/65%	78%/34%	65%/5%	28%/0%

Tabelle 4.17: Überlebensanalyse: p-Werte und Signifikanzen im log-rank-Test

Lymphknotenstatus		N0	<10 %	10-40 %
<10 %	gesamt	P=0,091	-	-
	PEC	P=0,318	-	-
	AdenoCa	P=0,072	-	-
10-40 %	gesamt	P<0,0001	P=0,044	-
	PEC	P=0,077	P=0,813	-
	AdenoCa	P<0,0001	P=0,001	-
>40 %	gesamt	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001
	Pec	P=0,0005	P=0,027	P=0,012
	AdenoCa	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001

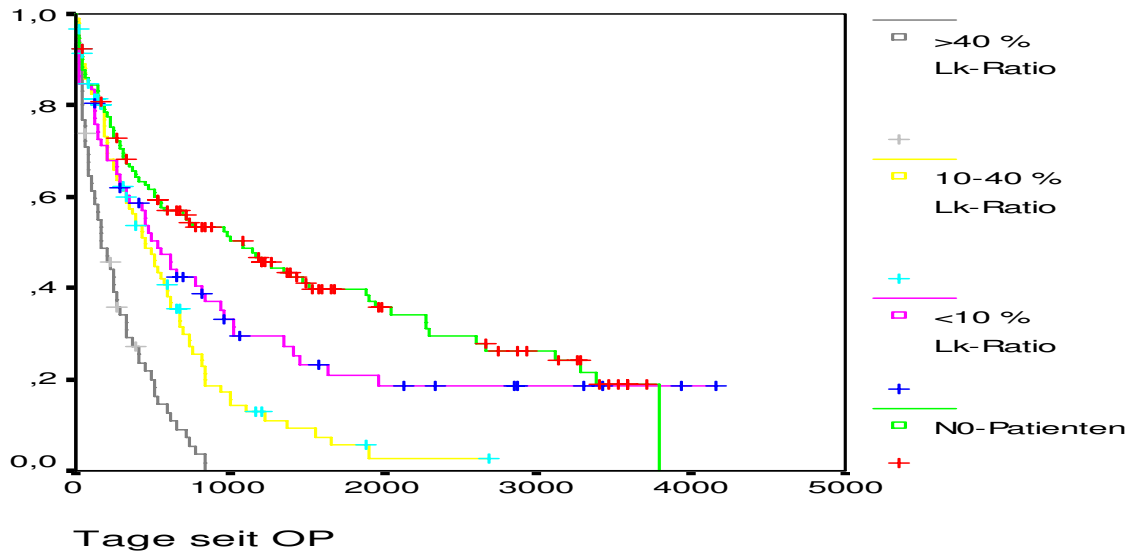
Im Gesamtkollektiv besaß eine niedrige Ratio von unter zehn Prozent kein signifikant schlechteres Überleben auf als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen.

Patienten mit einer Ratio von 10 bis 40 Prozent wiesen ein signifikant schlechteres Survival aufwiesen als N1-Patienten mit einer Ratio von unter 10 Prozent (p<0,044). Auch bei einem weiteren Anstieg der Ratio auf über 40 % war eine signifikante Verschlechterung der Prognose im Vergleich zur niedrigeren Gruppe zu verzeichnen (p<0,001).

Bemerkenswert war weiterhin die offensichtlich besonders schlechte Prognose bei Patienten mit einer Ratio von über 40 Prozent. Für diese insgesamt 65 Patienten betragen die

5-Jahres-Überlebensraten unabhängig vom Tumorzelltyp null Prozent, die medianen Überlebenszeiten lediglich 6 bzw 7 Monate.

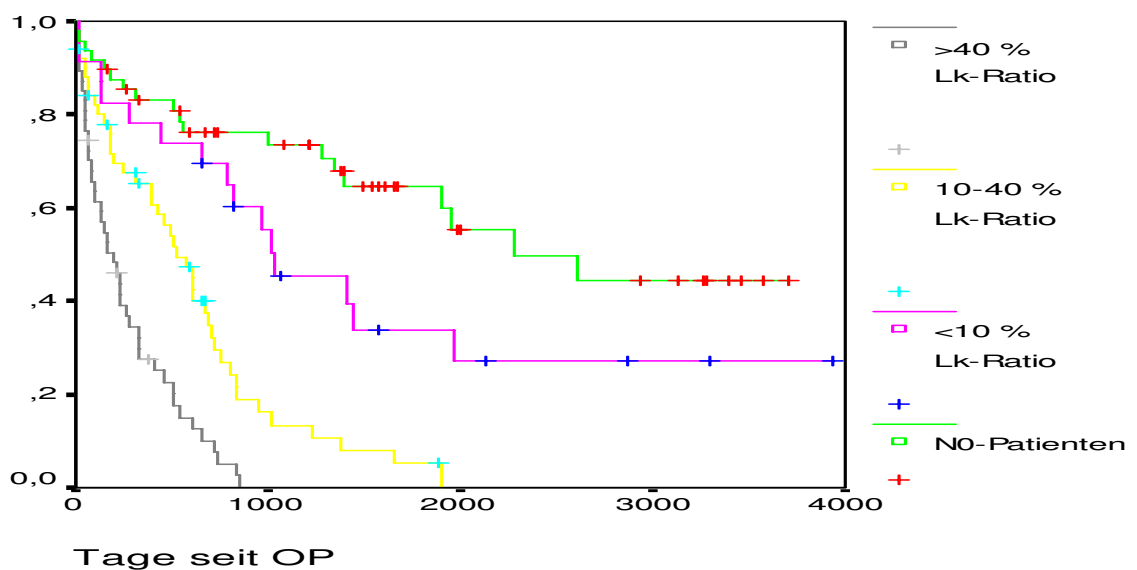
Abbildung 4.10: Overall-Survival alle Patienten (n=368)



Auch bei ausschließlicher Betrachtung der Adenokarzinom-Patienten zeigten sich zwischen den verschiedenen Ratio-Gruppen hochsignifikante Überlebensunterschiede.

Zwischen N0-Patienten und den N1-Patienten mit einer Ratio von unter 10 Prozent war hingegen kein signifikanter Unterschied im Überleben nachzuweisen ($p=0,072$ im log-rank-Test). Die medianen Überlebenszeiten deuteten allerdings auf einen Trend zugunsten der N0-Patienten hin (76 versus 35 Monate).

Abbildung 4.11: Overall-Survival Adenokarzinom-Patienten (n=170)



Bei den Plattenepithelkarzinomen wiesen die N1-Patienten mit einer Ratio von über 40 Prozent ein signifikant schlechteres Überleben auf als die N1-Patienten mit niedrigeren Ratios (z.B. $p=0,012$ im Vergleich zur Gruppe mit Ratio 10-40 %).

Zwischen N1-Patienten mit einer Ratio von unter 10 Prozent und 10-40 Prozent bestanden keine signifikanten Überlebensunterschiede, ebensowenig wiesen diese beiden Gruppen signifikante Unterschiede auf im Vergleich mit Patienten ohne Lymphknotenmetastasen.

4.10.4 Lymphknoten-Anzahl und -Ratio in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Eine deutliche positive Korrelation zwischen Invasionstiefe des Tumors und Existenz von Lymphknotenmetastasen wurde von zahlreichen Gruppen beschrieben und ist, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist, auch in dieser Studie der Fall [3,4,37,68,74,75]:

Tabelle 4.18: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom pT-Stadium

	pN1-Patienten	in %
pT1 (n=63)	11	18 %
pT2 (n=106)	71	67 %
pT3 (n=165)	125	75 %
pT4 (n=28)	25	89 %

Darüberhinaus wies keiner der 18 in einem pT1a-Stadium befindlichen Patienten befallene Lymphknoten auf.

Soll die Kenntnis der Anzahl positiver Lymphknoten und der daraus ableitbaren Prognose auch einen Einfluss auf eine chirurgische Therapieentscheidung haben, muss diese Anzahl präoperativ abgeschätzt werden können. Hierzu wurde untersucht, ob das T-Stadium, das heutzutage endosonografisch mit guter Präzision bestimmt werden kann [119], mit der Anzahl befallener Lymphknoten korreliert.

Wie die folgende Tabelle zeigt, nimmt mit tieferer Tumorinvasion sowohl die durchschnittliche Anzahl befallener Lymphknoten pro Patient als auch die durchschnittliche Lymphknotenratio zu.

Tabelle 4.19: Durchschnittliche Anzahl positiver Lymphknoten pro Patient nach pT-Stadium

	Mittelwert positiver Lk	Mittelwert Ratio
pT1 (n=63)	0,5	4 %
pT2 (n=106)	3,8	18 %
pT3 (n=165)	5,2	23 %
pT4 (n=28)	9,2	33 %

Der Anstieg der Mittelwerte sowohl der Lymphknotenanzahl als auch der Ratio von pT1 zu pT2 ist signifikant (jeweils $p < 0,001$), ebenso von pT3 zu pT4 ($p < 0,001$ für Lymphknoten-Anzahl; $p = 0,031$ für Ratio).

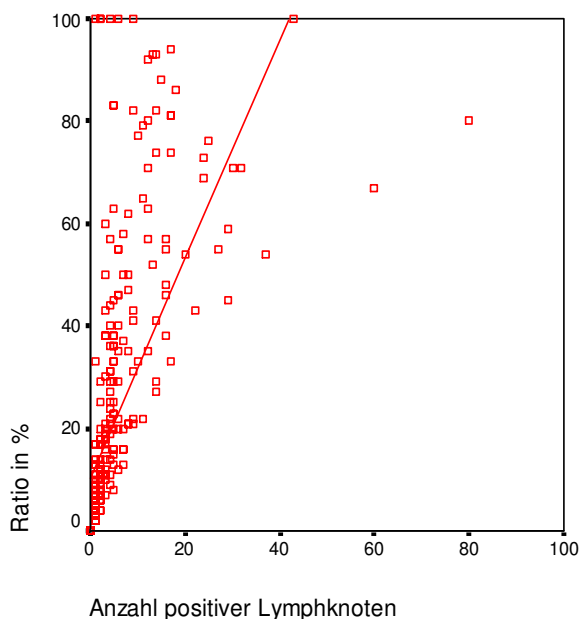
Eine zunehmende Invasionstiefe des Primärtumors steigert also nicht nur das Risiko des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen, sondern korreliert auch mit einer zunehmenden Anzahl von Lymphknotenmetastasen.

4.10.5 Korrelation von Lymphknoten-Anzahl und Lymphknoten-Ratio

In der bivariaten Korrelationsanalyse zeigte sich erwartungsgemäß eine hochsignifikante Korrelation zwischen den beiden Messgrößen ($p > 0,001$). Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,66$.

Die folgende Regressionsgerade veranschaulicht den Zusammenhang beider Parameter.

Abbildung 4.12: Lineare Regressionsanalyse: Korrelation von Lymphknoten-Anzahl und Lymphknoten-Ratio



4.10.6 Stage migration bei Lymphknoten-Anzahl und -Ratio-basiertem Staging

Wenn radikalere Lymphknotenresektionen mit höheren Anzahlen entnommener Lymphknoten auch zum Nachweis von mehr befallenen Lymphknoten führen, führt dies bei einem entsprechenden Anzahl-basierten Staging-System zu einem Up-Staging des betroffenen Patienten. Entsprechend können bei unausreichenden Lymphadenektomien befallene Lymphknoten übersehen werden, wodurch der Patient fälschlicherweise zu tief gestagt würde. Man spricht in diesem Zusammenhang von Stage migration.

Um diesen Effekt nachzuweisen oder zu widerlegen, werden die Parameter „Ratio“ und „Anzahl befallener Lymphknoten“ im Folgenden auf ihre Abhängigkeit von der Anzahl entnommener Lymphknoten untersucht.

In der folgenden Tabelle wurden die Patienten nach der Menge der bei ihnen resezierten Lymphknoten in drei Gruppen eingeteilt und die Mittelwerte von positiven Lymphknoten und Ratio der drei Gruppen errechnet.

Tabelle 4.20: Anzahl positiver Lymphknoten und Ratio in Abhängigkeit von der Menge entnommener Lymphknoten

Menge entnommener Lk	Mittelwert Lk-Anzahl	Mittelwert Lk-Ratio
1-5	0,5	20,5
6-18	2,8	22,3
>18	6,0	16,8

Es zeigte sich, dass bei einem Anzahl-basierten Staging eine größere Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten zum Nachweis von mehr befallenen Lymphknoten führte. Die Unterschiede in den Mittelwerten der positiven Lymphknoten zwischen den drei Gruppen waren hochsignifikant (alle $p < 0,001$ im t-Test). Der Anstieg war mit einer Verzwölffachung der durchschnittlich befallenen Lymphknoten von Gruppe 1 (0,5 positive Lk.) zu Gruppe 3 (6,0 positive Lk.) beträchtlich.

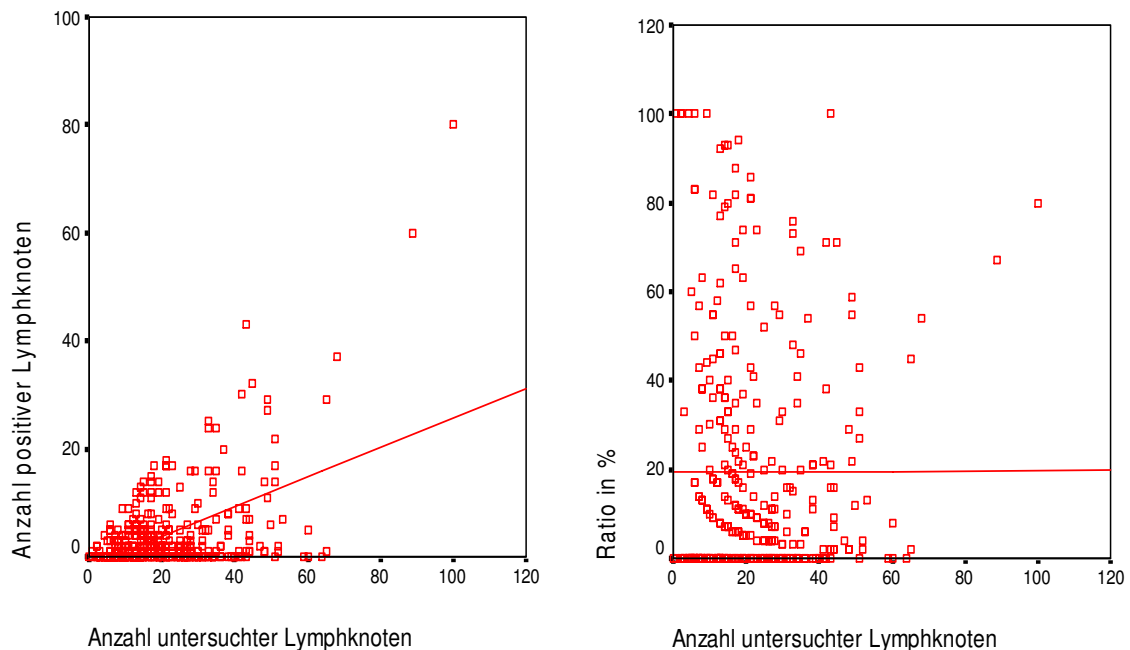
Die Veränderung der Ratio in Abhängigkeit der Menge entnommener Lymphknoten hingegen waren deutlich geringer: Die Mittelwerte lagen zwischen 22,3 und 16,8 Prozent, ein Trend in eine Richtung war nicht auszumachen.

Die bivariate Korrelationsanalyse bestätigte, dass die Anzahl befallener Lymphknoten von der Anzahl entnommener Lymphknoten abhängig war. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei $r=0,499$, die Korrelation zwischen den beiden Parametern war hochsignifikant ($p < 0,001$).

Zwischen der Ratio und der Anzahl entnommener Lymphknoten hingegen bestand keine Korrelation, der Pearson-Korrelationskoeffizient lag entsprechend mit $r=0,002$ nahe null, es bestand keine Signifikanz.

Die folgenden Regressionsgeraden veranschaulichen den durchschnittlichen Anstieg der Anzahl befallener Lymphknoten bei mehr entnommenen Lymphknoten, während die Ratio unabhängig von der Menge entnommener Lymphknoten im Mittel konstant bleibt.

Abbildung 4.13: Lineare Regressionsanalyse: Abhängigkeit der Anzahl und Ratio von der Menge entnommener Lymphknoten



4.11 Topografische Lymphknotenanalyse

4.11.1 Topographische Prävalenz von Lymphknotenmetastasen

Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen in jeder der 8 definierten Lymphknotenregionen (siehe hierzu Kapitel 3.6) war bestimmt durch den prozentualen Anteil der Patienten, die in der entsprechenden Region Lymphknotenmetastasen (d.h. mindestens einen positiven Lymphknoten) aufwiesen, im Verhältnis zu allen in dieser Region untersuchten Patienten.

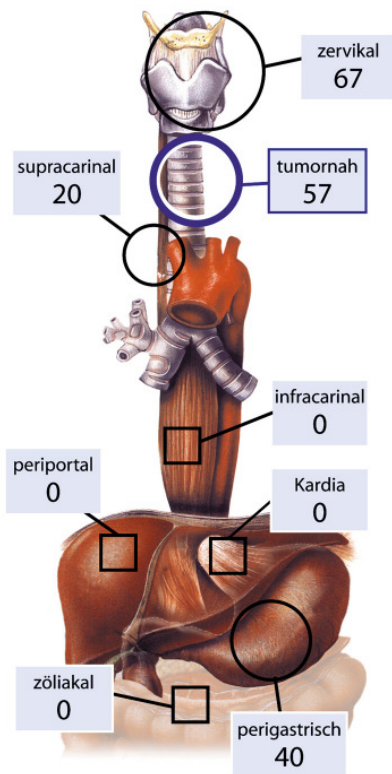
Es wurde getrennt für die verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors in den Ösophagusdritteln bzw. am gastroösophagealen Übergang untersucht. Um das Auftreten von Metastasen nach radikalen Lymphadenektomien möglichst objektiv abbilden zu können, wurden für diese Untersuchung nur diejenigen N1-Patienten herangezogen, die R0-reseziert

wurden. Diese Subgruppe umfasste 174 Personen. Bei R1- und R2-Resektionen waren hingegen palliative Eingriffe enthalten, während derer zum Teil nur vereinzelt Lymphknotenentnahmen durchgeführt wurden, die die Werte verändert hätten. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle Abbildung veranschaulicht.

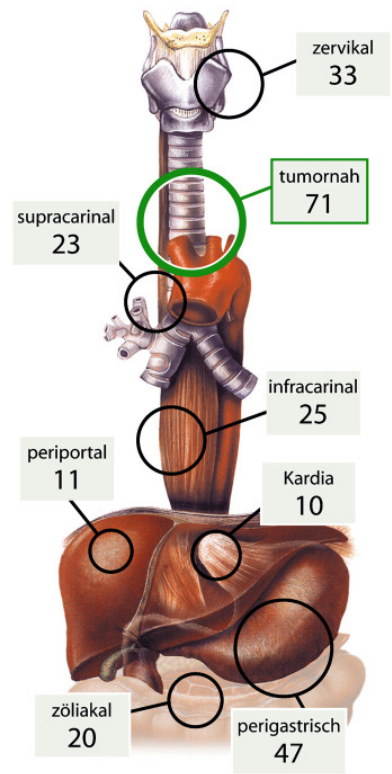
Tabelle 4.21: Prävalenz von Lymphknotenmetastasen nach Lymphknotenregion in Prozent bei N1-, R0-Patienten (n=174)

	<i>Lymphknotenregion</i>							
	1	2	3	4	5	6	7	8
oberer Ö.	57 %	67 %	20 %	0 %	0 %	40 %	0 %	0 %
mittlerer Ö.	71 %	33 %	23 %	25 %	10 %	47 %	20 %	11 %
unterer Ö.	75 %	27 %	13 %	24 %	47 %	65 %	46 %	7 %
Kardia	82 %	20 %	21 %	6 %	-	65 %	35 %	8 %

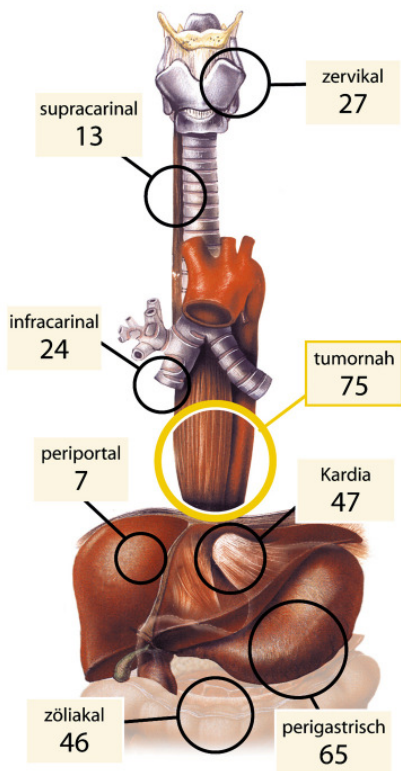
Oberer Ösophagus



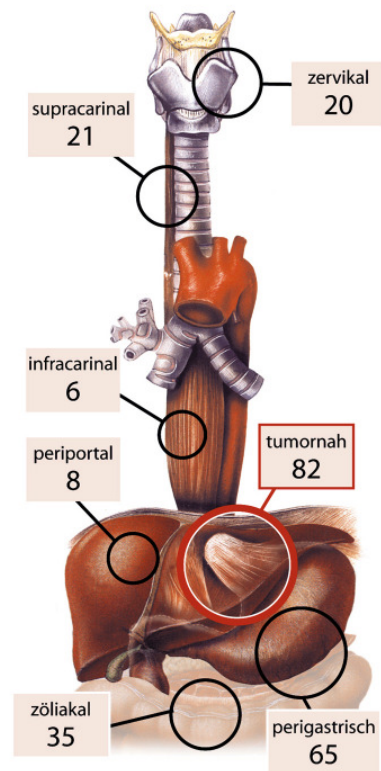
Mittlerer Ösophagus



Unterer Ösophagus



Kardia



Abbildungen 4.14-4.17: Lymphogene Metastasierungswege nach Primärtumorsitz. Prävalenz von Lymphknotenmetastasen nach Lymphknotenregionen in % bei N1-, R0-Patienten (n=174)

4.11.2 Chirurgische Lymphknotendissektionsraten

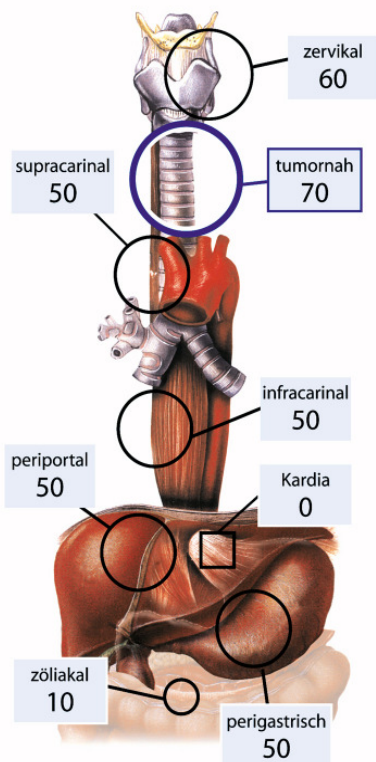
Durch die Untersuchung der Häufigkeit von durchgeführten Lymphknotenentnahmen in den verschiedenen anatomischen Regionen sollten die chirurgischen Schwerpunktlegungen bei der Lymphknotendissektion erkennbar werden.

Hierzu wurde, ebenfalls getrennt nach den vier Tumorlokalisationen, für jede Region der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen intraoperativ Lymphknotenentnahmen in der jeweiligen Region durchgeführt worden waren, von der Gesamtheit der Patienten ermittelt. Analog zum vorigen Kapitel wurde auch hier nur die 174 Personen umfassende Subgruppe der N1-Patienten mit R0-Resektionen betrachtet, da die bei radikalen Lymphknotendissektionen erreichten Entnahmeraten abgebildet werden sollten. In der folgenden Tabelle und Abbildung werden die Ergebnisse dargestellt, auf die in den folgenden Kapiteln näher eingegangen wird.

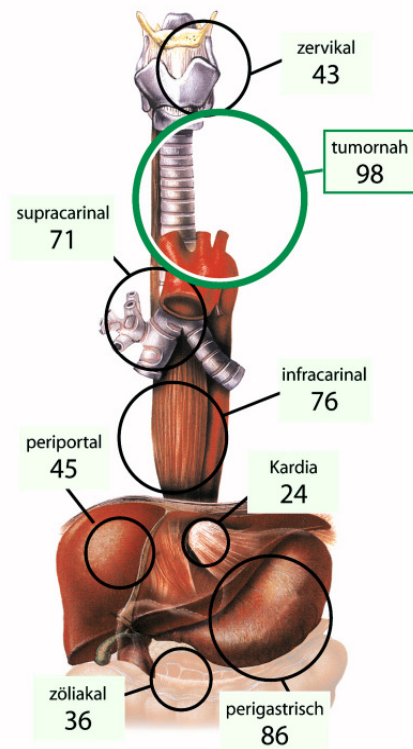
Tabelle 4.22: Anteil der N1-,R0-Patienten, bei denen intraoperativ Lymphknotenresektionen stattfanden nach einzelnen Regionen in Prozent (n=174)

	<i>Lymphknotenregion</i>							
	1	2	3	4	5	6	7	8
oberer Ö.	70 %	60 %	50 %	50 %	0 %	50 %	10 %	50 %
mittlerer Ö.	98 %	43 %	71 %	76 %	24 %	86 %	36 %	45 %
unterer Ö.	87 %	24 %	37 %	54 %	27 %	76 %	41 %	46 %
Kardia	83 %	17 %	24 %	29 %	-	78 %	58 %	61 %

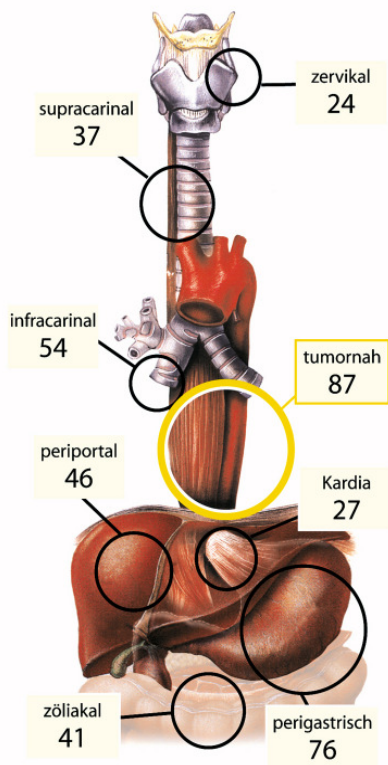
Oberer Ösophagus (n=10)



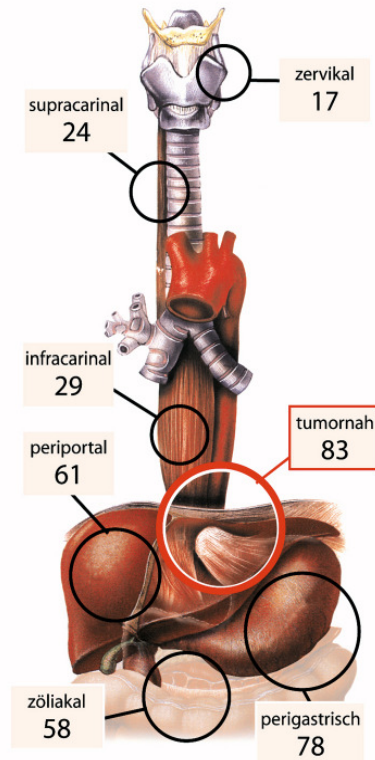
Mittlerer Ösophagus (n=42)



Unterer Ösophagus (n=63)



Kardia (n=59)



Abbildungen 4.18-4.21: Lymphknotenentnahmeraten in Prozent.
Anteil von durchgeführten Lymphknotendissektionen in jeweiliger Region in Prozent von allen N1-, R0-Patienten (n=174)

4.11.3 Lokalisation der initialen Lymphknotenmetastase

Im Subkollektiv der 174 R0-resezierten Patienten wiesen 48 Personen einen einzigen befallenen Lymphknoten auf. In 44 Prozent der Fälle und damit am häufigsten betroffen waren die direkt periösophagealen Lymphknoten. Ebenfalls häufig waren die perigastrischen Lymphknoten mit 31 Prozent der Fälle initial befallen. Entsprechend der topografischen Nähe war der Primärtumor bei 87 Prozent dieser Patienten mit initialer perigastrischer Lymphknotenmetastase in distalem Ösophagus oder Kardia lokalisiert.

Die restlichen 25 Prozent der Lokalisation der initialen Lymphknotenmetastase waren relativ gleichmäßig auf zervikale, mediastinale und abdominelle Regionen verteilt. Lymphknotenmetastasen im portalen Stromgebiet kamen als Erstmanifestation nicht vor. Die genaue Verteilung zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 4.23: Topografische Verteilung der initialen Lymphknotenmetastase bei 48 Patienten mit singulärem Lymphknotenbefall

	Lymphknotenregion							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Anzahl Patienten	21	3	4	2	0	15	3	0
%	44 %	6 %	8 %	4 %	0 %	31 %	6 %	0 %

4.11.4 Zervikale Lymphknotenmetastasierung und -entnahmeraten

Bei R0-Patienten mit Primärtumoren im proximalen Drittel fanden Lymphknotenresektionen in der Halsregion in 60 Prozent der Fälle statt. Bei Karzinomen im mittleren bzw. distalen Drittel war dies bei 43 Prozent bzw. 24 Prozent der Patienten der Fall, während Patienten mit Kardiakarzinom nur noch zu 17 Prozent zervikalen Lymphknotendissektionen unterzogen wurden.

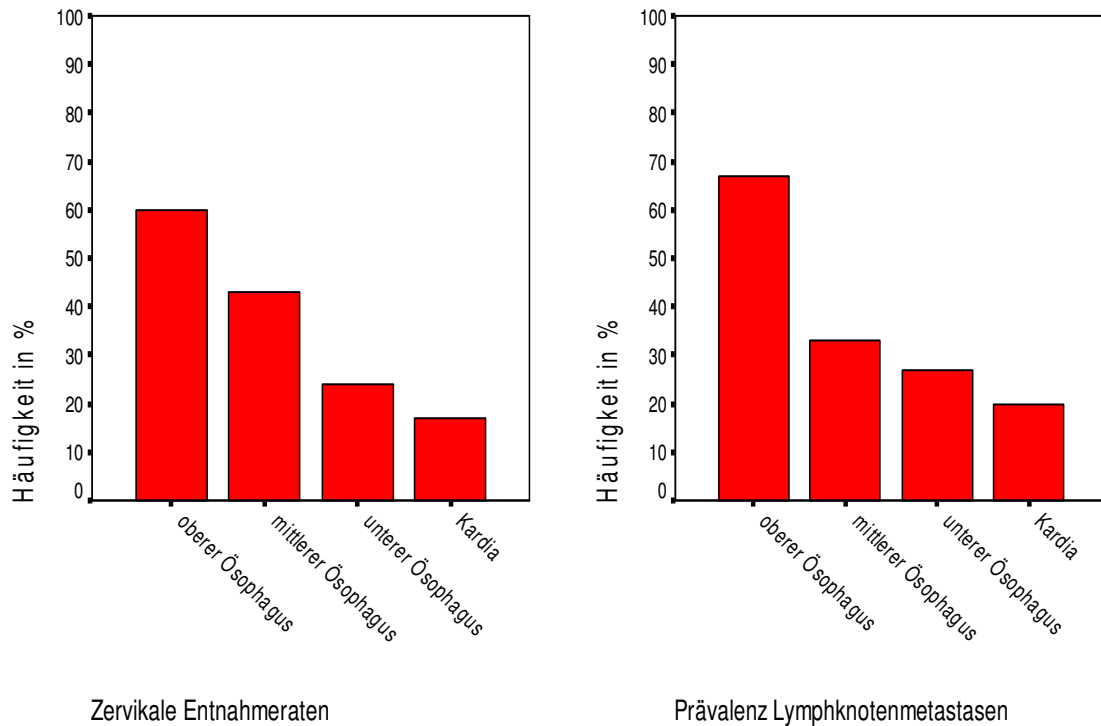
Mit zunehmend distaler Tumorlokalisierung sank also die Häufigkeit der durchgeführten zervikalen Lymphknotenentnahmen.

Die Prävalenz von zervikalen Lymphknotenmetastasen betrug bei Patienten mit einem Tumor im oberen Ösophagusdrittel 67 Prozent. Bei Patienten mit Tumorlokalisierung im mittleren und unteren Drittel sank sie auf 33 und 27 Prozent, Patienten mit Kardiakarzinom wiesen noch in 20 Prozent der Fälle zervikale Metastasen auf.

In den folgenden Abbildungen ist getrennt nach Tumorlokalisierung links der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen zervikale Lymphknotenentnahmen durchgeführt wurden,

an der Gesamtheit der Patienten dargestellt. Auf der rechten Seite wird die bei diesen Patienten festgestellte Prävalenz von zervikalen Metastasen veranschaulicht.

Abbildung 4.22-4.23: Anteil von Patienten mit zervikalen Lymphknotenentnahmen (linkes Diagramm) und Prävalenz bei diesen Patienten von zervikalen Lymphknotenmetastasen (rechtes Diagramm) in Prozent



4.11.4.1 Sind zervikale Metastasen frühe Ereignisse?

Es sollte untersucht werden, ob zervikale Lymphknotenmetastasen schon in frühen oder erst in fortgeschrittenen lokalen Krankheitsstadien gehäuft auftreten.

Hierzu wurden alle Patienten, bei denen zervikale Lymphknotenentnahmen stattfanden, bezüglich ihres pT-Stadiums und der Auftretenshäufigkeit zervikaler Metastasen verglichen. Auch in diese Untersuchung sind nur Patienten mit R0-Resektionen einbezogen. Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse dar.

Tabelle 4.24: Prävalenz von zervikalen Metastasen in Abhängigkeit vom pT-Stadium

	untersuchte Patienten	Patienten mit pos.Lk	Prävalenz im pT-Sta.
pT1	2	1	50 %
pT2	17	6	35 %
pT3	28	8	29 %
pT4	2	1	50 %

Auch wenn die geringen Fallzahlen besonders in den Stadien pT1 und pT4 eine vorsichtige Interpretation erfordern, zeigte sich doch, dass zervikale Lymphknotenmetastasen bereits in frühen pT-Stadien auftraten und tendenziell nicht mit dem Fortschreiten der lokalen Invasion häufiger wurden. Dies ist abzulesen an den prozentualen Metastasenprävalenzen (rechte Spalte der Tabelle), die keinen Anstieg von niedrigen zu hohen pT-Stadien zeigten. Allerdings war bei Patienten, die zervikale Lymphknotenmetastasen aufwiesen, die lymphogene Metastasierung im Allgemeinen weiter fortgeschritten. Dies zeigte sich an der Anzahl durchschnittlich befallener Lymphknoten: Bei Patienten ohne zervikalen Befall waren durchschnittlich fünf Lymphknoten befallen, bei Patienten mit zervikalem Befall waren es mit elf befallenen Lymphknoten signifikant mehr.

4.11.4.2 Einfluss zervikaler Metastasen auf das Survival

In der Subgruppe der N1-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit und Patienten ohne zervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt werden.

Die medianen Überlebenszeiten legten jedoch einen Trend zugunsten der N1-Patienten ohne zervikale Metastasierung nahe (11 Monate versus 6 Monate).

4.11.5 Perigastrische Lymphknotenmetastasierung und -entnahmeraten

Erwartungsgemäß wiesen Patienten häufiger tumoröse perigastrische Lymphknoten auf, umso distaler der Primärtumor lokalisiert war.

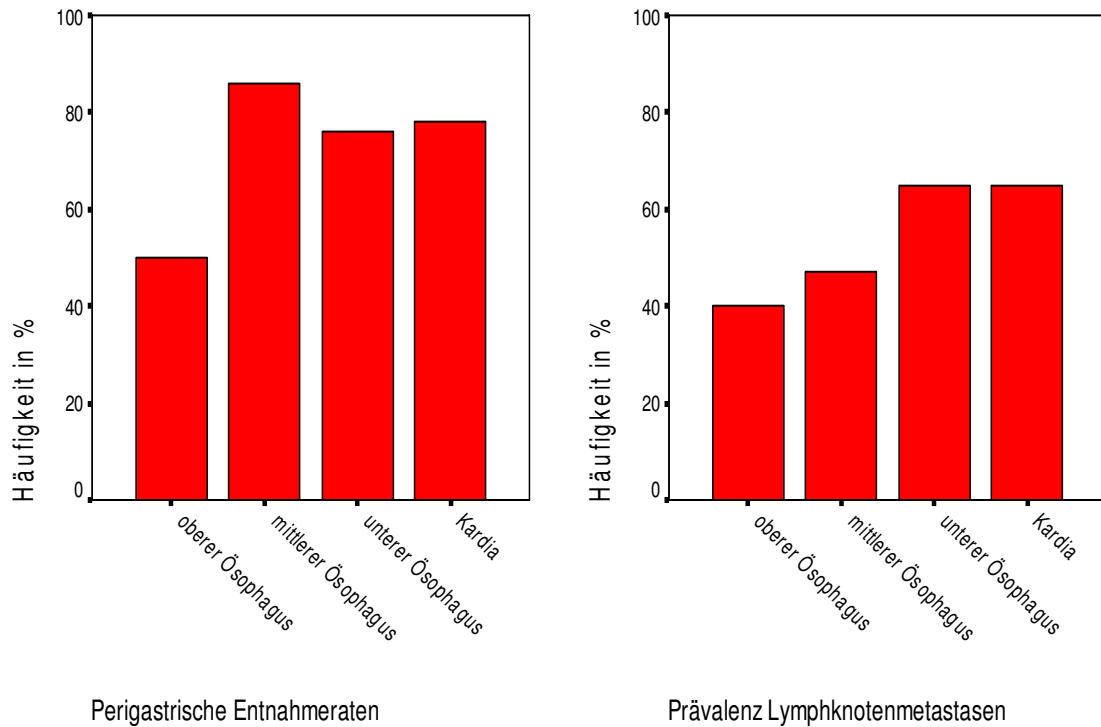
So wiesen proximale Ösophagustumoren zu 40 Prozent perigastrische Lymphknotenmetastasen auf, während dies bei 47 Prozent der Tumoren im mittleren Ösophagus der Fall war. Distale Ösophagus- und Kardiakarzinome hatten jeweils zu 65 Prozent in perigastrische Lymphknoten metastasiert.

Unabhängig von der Tumorlokalisation war der Magen damit für Ösophagus- und Kardiakarzinom die häufigste lymphogene Metastasierungsstation unterhalb des Zwerchfells.

Im Vergleich zur im vorigen Kapitel abgehandelten Halsregion zeigt sich hier eine konsequentere chirurgische Lymphknotenradikalität: Abgesehen von proximalen Tumoren (Entnahmerate 50 Prozent) wurden bei allen Tumorlokalisationen Lymphknotenentnahmen ungefähr gleich häufig bei 76 bis 86 Prozent der Patienten durchgeführt.

Analog zum vorigen Kapitel werden die chirurgische Lymphknotenradikalität in dieser Region und die vorgefundene Metastasenprävalenz in den folgenden Diagrammen nebeneinander veranschaulicht.

Abbildung 4.24-4.25: Anteil von Patienten mit perigastrischen Lymphknotenentnahmen (linkes Diagramm) und Prävalenz bei diesen Patienten von perigastrischen Lymphknotenmetastasen (rechtes Diagramm) in Prozent



4.11.5.1 Sind perigastrische Metastasen frühe Ereignisse?

Analog zum Vorgehen bei zervikalen Metastasen wurde untersucht, ob ein perigastrischer Lymphknotenbefall verstärkt mit niedrigen oder höheren pT-Stadien assoziiert war.

Die Verteilung der Patienten auf die pT-Stadien wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4.25: Prävalenz von perigastrischen Metastasen in Abhängigkeit vom pT-Stadium

	untersuchte Patienten	Patienten mit pos.Lk	Prävalenz im pT-Sta.
pT1	8	4	50 %
pT2	51	32	63 %
pT3	71	41	58 %
pT4	5	3	60 %

Auch die Prävalenz perigastrischer Metastasen schien nicht mit der lokalen Tumordinvasionstiefe zusammenzuhängen, sondern war in allen pT-Stadien ungefähr gleich hoch.

Auch bestand kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl befallener Lymphknoten bei Patienten mit und solchen ohne perigastrische Lymphknotenmetastasen.

Perigastrische Lymphknoten wurden also sowohl in frühen lokalen Stadien als auch in der Frühphase der lymphogenen Streuung befallen.

4.11.5.2 Einfluss perigastrischer Metastasen auf das Survival

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen N1-Patienten ohne und N1-Patienten mit perigastrischen Lymphknotenmetastasen festgestellt werden.

4.11.6 Periportale und zöliakale Lymphknotenmetastasen und -entnahmeraten

Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen im Pfortadergebiet betrug für Tumoren des oberen Ösophagus null Prozent, des mittleren Ösophagus 11 Prozent, des distalen Ösophagus 7 Prozent sowie für Tumoren der Kardia 8 Prozent.

Befallene zöliakale Lymphknoten wurden bei Tumoren im oberen Ösophagus ebenfalls in null Prozent und bei Tumoren des mittleren Ösophagus in 20 Prozent der Fälle nachgewiesen. Diese Zahl stieg für Tumoren des distalen Ösophagus und der Kardia auf 46 Prozent bzw. 35 Prozent an.

Nicht-perigastrische abdominale Lymphknotenmetastasen waren damit bei oberen und mittleren Ösophaguskarzinomen signifikant seltener als bei unteren Ösophagus- und Kardiakarzinomen ($p=0,001$ im Chi-Quadrat-Test).

Der größte Teil abdomineller lymphogener Metastasen insbesondere in diesen beiden distalen Tumorlokalisationen war auf eine Streuung entlang der zöliakalen und mesenterialen Gefäße zurückzuführen (Prävalenz 46 % bzw. 35 %), während metastatische Lymphknoten in der Pfortader-/ Leberregion mit einer Prävalenz im einstelligen Prozentbereich relativ selten blieben.

4.11.6.1 Sind zöliakale und periportale Metastasen frühe Ereignisse?

Zwar lässt sich bei Betrachtung zöliakaler Metastasen ein leichter Trend in Richtung höherer Prävalenzen bei fortgeschritteneren pT-Stadien erkennen, insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen in den Stadien pT1 und pT4 ist die Aussagekraft jedoch begrenzt.

In Bezug auf die durchschnittliche Anzahl befallener Lymphknoten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne (im Mittel 4 befallene Lymphknoten) und Patienten mit zöliakalen Metastasen (im Mittel 13 befallene Lymphknoten).

Zöliakale Lymphknoten wurden also vermehrt in späteren Stadien der lymphogenen Metastasierung befallen.

Tabelle 4.26: Prävalenz von zöliakal-mesenterialen Metastasen in Abhängigkeit vom pT-Stadium

	untersuchte Patienten	Patienten mit pos.Lk	Prävalenz
pT1	3	1	33 %
pT2	27	7	26 %
pT3	42	17	41 %
pT4	4	2	50 %

Die Metastasenprävalenz der periportal-hepatischen Region war die einzige, in der ein klarer Anstieg mit steigenden pT-Stadium beobachtbar war.

Während befallene Lymphknoten im pT1-Stadium hier nicht bestanden, waren sie in den fortgeschritteneren Stadien pT2 und pT3 vorhanden, aber mit 6 bzw. 4 Prozent immer noch relativ selten. Bestand ein pT4-Stadium, wiesen bereits 60 Prozent der Patienten Lymphknotenmetastasen in dieser Region auf.

Ebenso war der Unterschied zwischen dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung zwischen Patienten ohne (durchschnittlich 5 befallene Lymphknoten) und mit hepatischen Lymphknotenmetastasen (durchschnittlich 28 befallene Lymphknoten) in keiner Gruppe so ausgeprägt wie in dieser. Dies deutet auf die Fortgeschrittenheit der lymphogenen Streuung bei Befall dieser Lymphknotenregion hin.

Tabelle 4.27: Prävalenz von periportal-hepatischen Metastasen in Abhängigkeit vom pT-Stadium

	untersuchte Patienten	Patienten mit pos.Lk	Prävalenz
pT1	3	0	0 %
pT2	33	2	6 %
pT3	48	2	4 %
pT4	5	3	60 %

4.11.6.2 Einfluss zöliakaler und periportal Metastasen auf das Survival

N1-Patienten mit befallenen Lymphknoten in der Periportal-/Leberregion hatten ein hochsignifikant schlechteres Überleben als N1-Patienten ohne in dieser Region befallene Lymphknoten ($p < 0,001$). Ihre mediane Überlebenszeit war mit 3 Monaten außerordentlich kurz.

Hingegen wiesen N1-Patienten mit zöliakalen oder mesenterialen Lymphknotenmetastasen keinen statistisch signifikanten Überlebensunterschied auf im Vergleich zu N1-Patienten ohne befallene zöliakale oder mesenteriale Lymphknoten. Die medianen Überlebenszeiten

legten jedoch einen leichten Trend zugunsten der letzteren Patientengruppe nahe (8 versus 13 Monate).

Fasste man die beiden Lymphknotenregionen zusammen und verglich Patienten mit befallenen Lymphknoten in mindestens einer der beiden Regionen mit N1-Patienten ohne Metastasen in diesen Regionen, zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied.

4.12 Unterschiede zwischen den Tumorzelltypen im distalen Ösophagusdrittel

In Kapitel 4.8 wurden die Unterschiede der beiden Tumorzelltypen und in Kapitel 4.9 die Unterschiede der Tumoren in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation untersucht.

Da aber die Tumorzelltypen in den verschiedenen Ösophagusetagen mit unterschiedlichen Häufigkeiten vorkommen und damit Zelltyp und Lokalisation eines Tumors voneinander abhängen, ist es schwierig festzustellen, ob das Verhalten eines bestimmten Tumors entscheidend von seiner Lokalisation oder von seinem Zelltyp bestimmt wird.

Zu diesem Zweck wurden ausschließlich die 119 Patienten mit einem Tumor im distalen Ösophagusdrittel analysiert, da in dieser Tumorlokalisation zu annähernd gleichen Teilen Plattenepithel- (61 Patienten) bzw. Adenokarzinome (58 Patienten) vorkamen.

An diesem Subkollektiv konnte also das Verhalten der beiden Tumorzelltypen bei gleicher Tumorlokalisation untersucht werden.

4.12.1 Unterschiede in der Invasionstiefe

In der Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien wiesen 42 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (70 %) eines der hohen pT-Stadien 3 oder 4 auf, aber nur 28 der Patienten mit Adenokarzinomen (48 %). Die Plattenepithelkarzinome im unteren Ösophagus waren also im Durchschnitt lokal weiter fortgeschritten als die Adenokarzinome. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,024$).

Dieses Ergebnis wurde in Kapitel 4.8.2 auch für das Gesamtkollektiv beschrieben.

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse detailliert dar.

Tabelle 4.28: Häufigkeitsverteilung der Patienten auf die verschiedenen pT-Stadien nach Tumorzelltyp

	pT1 (*)	pT2 (*)	pT3 (*)	pT4 (*)
PEC (n=60)	4 (7 %)	14 (23 %)	36 (60 %)	6 (10 %)
AdenoCa (n=58)	14 (24 %)	16 (28 %)	27 (47 %)	1 (2 %)

*in % vom Tumorzelltyp

Anmerk.: Bei einem der 119 Patienten war das pT-Stadium nicht festzustellen.

4.12.2 Unterschiede in N- und M-Status sowie Grading

Im Lymphknotenstatus hingegen waren keine Unterschiede festzustellen. 40 bzw. 41 Patienten (jeweils 69 %) der beiden Tumorzelltypen besaßen positive Lymphknoten (N1). Auch beim Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Stadium) und dem Differenzierungsgrad der Karzinome (Grading) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tumorzelltypen festgestellt werden.

4.12.3 Unterschiede in den lymphogenen Metastasierungswegen

Bei näherer Betrachtung der Topographie der Lymphknotenmetastasierung (siehe folgende Tabelle) war durchgängig in allen Regionen beim Adenokarzinom eine höhere Prävalenz von Lymphknotenmetastasen als beim Plattenepithelkarzinom zu verzeichnen. Statistische Signifikanz wurde allerdings nur in der suprakarinalen Region (Gruppe 3) erreicht ($p=0,01$). In dieser Region zeigten nur 7 Prozent der Plattenepithelkarzinompatienten, aber 46 Prozent der Adenokarzinompatienten befallene Lymphknoten.

Tabelle 4.29: Prävalenz von Lymphknotenmetastasen nach Regionen in Prozent und Overall-Survival von Tumoren des distalen Ösophagus nach Zelltyp

	<i>Lymphknotenregion</i>							
	1	2	3	4	5	6	7	8
PEC	48 %	19 %	7 %	16 %	24 %	42 %	29 %	5 %
AdenoCa	60 %	27 %	46 %	22 %	39 %	55 %	45 %	12 %
<i>Signifikanz (p)</i>	-	-	0,01	-	-	-	-	-

4.12.4 Unterschiede im Überleben

Die medianen Überlebenszeiten lagen mit 14 Monaten für Plattenepithelkarzinompatienten und 18 Monaten für Adenokarzinompatienten dicht beieinander und zeigten keinen signifikanten Unterschied.

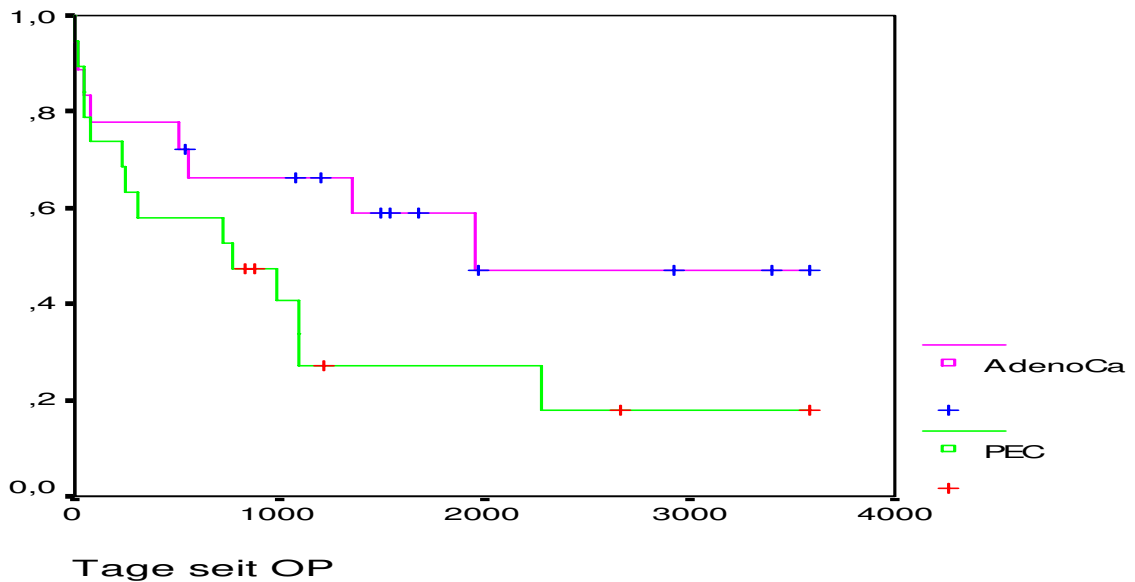
Bei Betrachtung ausschließlich der N0-Patienten jedoch zeigten die N0-Patienten mit Plattenepithelkarzinom ein schlechteres Überleben als diejenigen mit Adenokarzinom:

Der Median betrug für Plattenepithelkarzinompatienten 26 Monate und für Adenokarzinompatienten 65 Monate, statistische Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht.

Dieses schlechtere Überleben bei Plattenepithelkarzinomen (siehe hierzu auch Kapitel 4.11.7.1) lässt sich möglicherweise mit dem durchschnittlich höheren pT-Status dieser Patienten erklären.

Die N1-Patienten beider Gruppen ähnelten sich wiederum sehr in ihrem Survival: Hier betragen die medianen Überlebenszeiten 12 bzw. 13 Monate.

Abbildung 4.26: Overall-Survival pN0-Patienten distales Ösophaguskarzinom (n=37)



4.13 Lymphogener Metastasierungsmodus und Skip-Metastasierung

Zur Analyse des Metastasierungsmusters wurde das Subkollektiv der 236 N1-Patienten herangezogen.

Von diesen wurden 8 Personen ausgeschlossen, bei denen trotz sicheren N1-Status intraoperativ keine Lymphknoten entnommen wurden, da diese Patienten aufgrund von Fernmetastasen und/ oder lokaler Inoperabilität keiner kurativen Operation unterzogen werden konnten. Drei weitere Patienten wurden wegen mangelnder Aufzeichnungen über die Lokalisation der positiven Lymphknoten ausgeschlossen.

An den verbleibenden 225 N1-Patienten wurde untersucht, welcher der drei im Folgenden definierten lymphogenen Metastasierungsmodi jeweils auf die Patienten zutrifft: Streuung in ausschließlich tumornahe Lymphknoten ohne befallene tumorferne Lymphknoten (tumornahe Metastasierung), Streuung in tumorferne Lymphknoten ohne befallene tumornahe Lymphknoten (Skip-Metastasierung), Streuung in sowohl tumornahe als auch tumorferne Lymphknoten (kontinuierliche Metastasierung)

Zu detaillierteren Erklärungen bezüglich der Methodik soll hier auf das Kapitel 3.9 verwiesen werden.

4.13.1 Metastasierungsmodus und Tumorzelltyp

Bei 70 Patienten (31 %) bestand eine tumornahe Metastasierung, bei 67 Patienten (30 %) eine Skip-Metastasierung und bei 88 Patienten (39 %) eine kontinuierliche Metastasierung. Von den 225 analysierten Patienten wiesen 104 ein Plattenepithel- und 121 ein Adenokarzinom auf.

Die Patienten beider Tumorzelltypen hatten zu jeweils 31 Prozent lediglich tumornah metastasiert. Eine Skip-Metastasierung lag bei Plattenepithelkarzinomen mit 35 Prozent häufiger vor als bei Adenokarzinomen mit 26 Prozent, während eine kontinuierliche Streuung hingegen bei Adenokarzinomen häufiger zu beobachten war als bei Plattenepithelkarzinomen (43 % versus 35 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Tumorzelltypen lag allerdings bei keinem der Metastasierungsmodi vor.

Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4.30: Metastasierungsmodus und Tumorzelltyp

	tumornah (*)	skip (*)	kontinuierlich (*)
gesamt (n=225)	70 (31 %)	67 (30 %)	88 (39 %)
PEC (n=104)	32 (31 %)	36 (35 %)	36 (35 %)
AdenoCa (n=121)	38 (31 %)	31 (26 %)	52 (43 %)

* in Prozent vom Tumorzelltyp

4.13.2 Metastasierungsmodus und Tumorlokalisation

Von den 225 untersuchten Patienten war der Tumor bei 12 Patienten im oberen, bei 56 Patienten im mittleren und bei 78 Patienten im unteren Ösophagusdrittel sowie bei 79 Patienten in der Kardia lokalisiert.

67 Prozent der Patienten mit Tumorlokalisation im oberen Ösophagus wiesen eine Skip-Metastasierung auf, während dieser Prozentsatz bei den distaleren Lokalisationen mit 25 Prozent bis 30 Prozent relativ einheitlich deutlich tiefer lag.

Die höhere Häufigkeit von Skip-Metastasen im proximalen Ösophagus im Vergleich zu jeder der drei anderen Tumorlokalisationen einzeln sowie zu diesen drei zusammengefasst war signifikant ($p=0,004$ im Chi-Quadrat-Test für Tumorlokalisationen zusammengefasst).

Diesem Ergebnis zufolge schien eine Skip-Metastasierung also hauptsächlich bei Tumoren des proximalen Ösophagusdrittels vorzukommen.

Tabelle 4.31: Metastasierungsmodus und Tumorlokalisation

	tumornah (*)	skip (*)	kontinuierlich (*)
oberer Ö. (n=12)	4 (33 %)	8 (67 %)	0 (0 %)
mittlerer Ö. (n=56)	19 (34 %)	14 (25 %)	23 (41 %)
unterer Ö. (n=78)	19 (24 %)	23 (30 %)	36 (46 %)
Kardia (n=79)	28 (35 %)	22 (28 %)	29 (37%)

* in Prozent von Tumorlokalisation

4.13.3 Metastasierungsmodus und lokale Invasionsstiefe

Es wurden der Metastasierungsmodus und das pT-Stadium miteinander korreliert, um zu analysieren, ob die Tumordinvasionstiefe eine Rolle auf den Metastasierungsmodus ausübte. Die Häufigkeitsverteilung der N1-Patienten mit den verschiedenen Metastasierungsmodi auf die pT-Stadien ist in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4.32: Häufigkeitsverteilung der Patienten auf pT-Stadien in Abhängigkeit vom Metastasierungsmodus

	tumornah (*)	skip (*)	kontinuierlich (*)
pT1 (n=10)	3 (30 %)	5 (50 %)	2 (20 %)
pT2 (n=70)	26 (37 %)	23 (33 %)	21 (30 %)
pT3 (n=123)	32 (26 %)	36 (29 %)	55 (45 %)
pT4 (n=21)	9 (43 %)	2 (9 %)	10 (48 %)

* in Prozent vom pT-Stadium

Anmerk.: Bei einem der Skip-Patienten war das pT-Stadium nicht festzustellen.

Während der Anteil der tumornah metastasierten Patienten in den verschiedenen pT-Stadien zwischen 26 und 43 Prozent fluktuierte und keine eindeutige Tendenz aufwies, nahm der Anteil von Skip-Patienten mit steigendem pT-Stadium kontinuierlich ab:

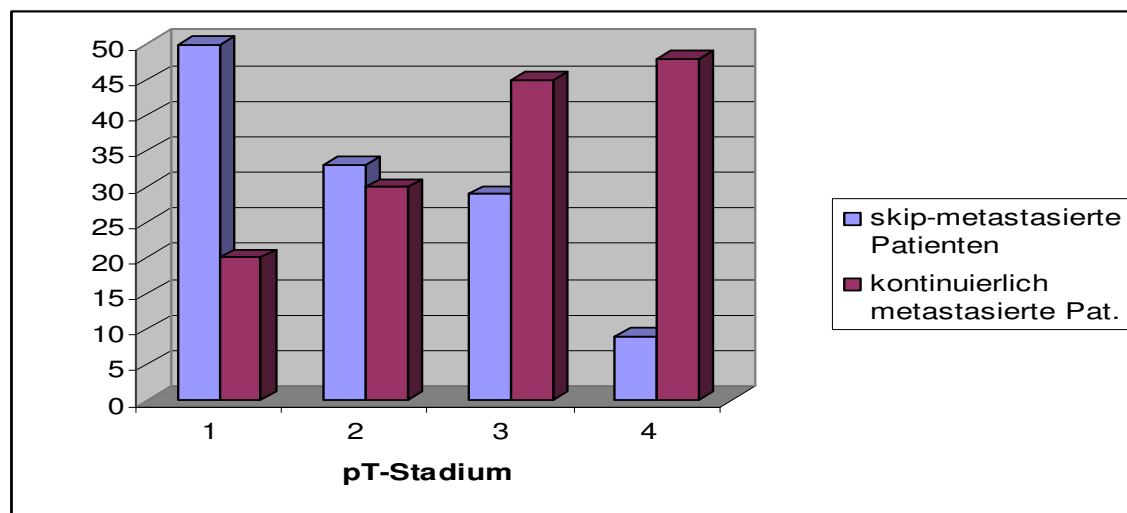
So wiesen 50 Prozent aller N1-Patienten im pT1-Stadium einen Skip-Metastasierungsmodus auf, und dieser Anteil sank auf 33 Prozent im pT2- und auf 29 Prozent im pT3-Stadium. Patienten im Stadium pT4 hatten nur noch in 9 Prozent der Fälle skip-metastasiert.

Bei der kontinuierlichen Metastasierung war das Gegenteil der Fall: Diese war im frühen lokalen Tumorstadium pT1 mit 20 Prozent eher selten und stieg mit tieferer Tumordinvasion stetig an, so dass knapp die Hälfte aller Patienten (48 %) mit pT4-Status von kontinuierlicher Metastasierung betroffen waren.

Der Unterschied in der pT-Stadienverteilung zwischen Skip- und kontinuierlich Metastasierten war signifikant ($p=0,34$ im Chi-Quadrat-Test mit pT1 und 2 versus pT3 und 4). Ein Vergleich der Skip-Patienten mit allen übrigen Patienten war nicht signifikant, wohl aber ein Vergleich der kontinuierlich metastasierten Patienten mit allen übrigen Patienten ($p=0,016$).

Der Zusammenhang zwischen Metastasierungsmodus und lokaler Invasionstiefe wird in der folgenden Abbildung veranschaulicht.

Abbildung 4.27: Anteil von Patienten mit Skip- bzw. kontinuierlicher Metastasierung in den verschiedenen pT-Stadien in Prozent



Diese Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass eine kontinuierliche Metastasierung eine Manifestation von fortgeschrittenen lokalen Tumorstadien war und dementsprechend ein schlechteres Überleben aufwies (siehe unten). Umgekehrt traten Skip-Metastasen gehäuft bereits in frühen lokalen Tumorstadien auf und waren mit einer günstigeren Prognose verbunden (siehe unten).

4.13.4 Metastasierungsmodus und Anzahl positiver Lymphknoten

Patienten mit Skip-Metastasen wiesen signifikant weniger befallene Lymphknoten auf als andere Patienten ($p<0,001$ im t-Test). Im Vergleich zu Patienten mit nur tumornaher Metastasierung wurde statistische Signifikanz nur minimal verfehlt ($p=0,053$), während der Unterschied im Vergleich zu Patienten mit kontinuierlicher Metastasierung hochsignifikant war ($p<0,001$).

Patienten mit kontinuierlicher Metastasierung besaßen durchschnittlich ungefähr dreimal mehr Lymphknotenmetastasen als Patienten anderer Metastasierungsmodi, der Unterschied war zu beiden Gruppen hochsignifikant ($p < 0,001$).

Bezüglich der durchschnittlichen Anzahl entnommener Lymphknoten zeigte sich, dass bei skip- und tumornah-metastasierten Patienten im Mittel gleich viele Lymphknoten entnommen wurden, während bei Patienten mit kontinuierlicher Metastasierung signifikant mehr Lymphknoten entnommen worden waren. Die folgende Tabelle veranschaulicht die Ergebnisse.

Tabelle 4.33: Durchschnittliche Anzahl positiver Lymphknoten und Lymphknoten-Ratio nach Metastasierungsmodus

	Mittelwert positive Lk	Mittelwert Ratio	Mittelwert entnommene Lk
tumornah	3,7	22 %	20,0
skip	2,9	24 %	20,4
kontinuierlich	11,9	43 %	28,9

4.13.5 Metastasierungsmodus und histologisches Grading

Während sich zwischen nur tumornah- und skip-metastasierten Patienten keine signifikanten Unterschiede zeigten, wiesen kontinuierlich-metastasierte Patienten signifikant häufiger entdifferenzierte Karzinome (G3) auf als die beiden anderen Gruppen ($p = 0,01$ und $p = 0,008$ im Chi-Quadrat-Test, G1-Karzinome wurden aufgrund geringer Fallzahlen ($n = 3$) zu G2-Karzinomen gerechnet).

4.13.6 Einfluss des Metastasierungsmodus auf das Survival

Die N0-Patienten zeigten erwartungsgemäß ein signifikant besseres Überleben gegenüber jeder der drei verschiedenen Metastasierungsmodus-Gruppen (mediane Überlebenszeit 36 Monate; $p < 0,001$; $p = 0,007$; $p < 0,001$).

Beim Vergleich der N1-Patienten zeigte sich zwischen den Patienten mit ausschließlich tumornaher Metastasierung und denen mit Skip-Metastasierung kein signifikanter Unterschied, wobei jedoch die medianen Überlebenszeiten mit 11 Monaten für die tumornahe und 17 Monaten für die Skip-Gruppe einen leichten Überlebensvorteil für Skip-Patienten nahelegten.

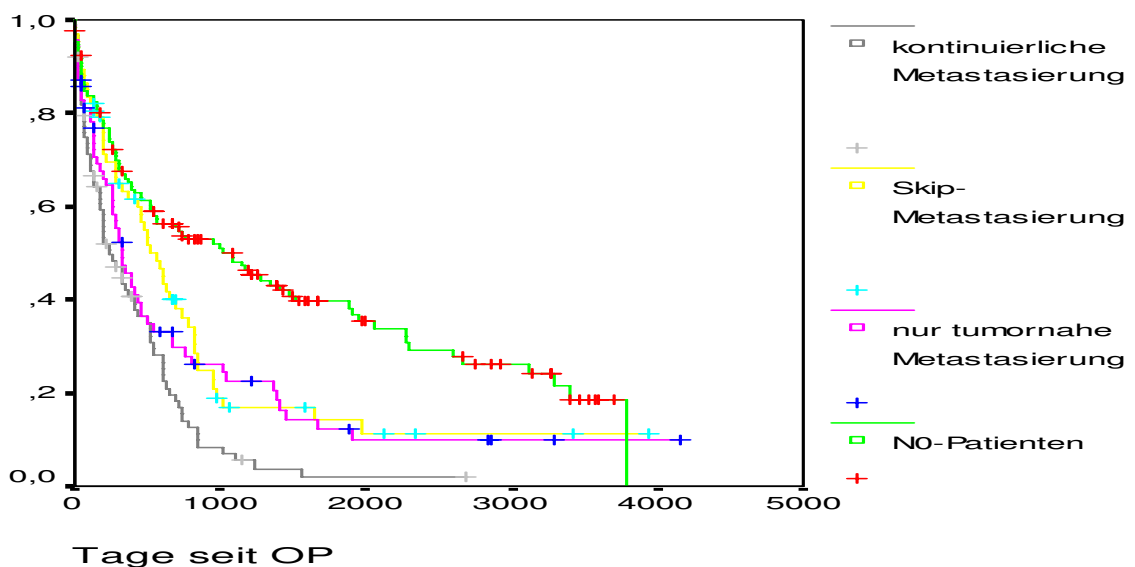
Patienten mit kontinuierlicher Metastasierung hingegen zeigten mit einem medianen Überleben von 8 Monaten sowohl zur tumornahen als auch zur Skip-Gruppe ein signifikant schlechteres Survival ($p=0,029$ zu tumornah; $p=0,002$ zu Skip).

Diese Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle und Abbildung veranschaulicht.

Tabelle 4.34: Overall-Survival nach Metastasierungsmodus

	Median (Monate)	1- / 5-Jahres-Überleben
N0-Patienten (n=130)	36	66 % / 40 %
tumornah (n=70)	11	46 % / 12 %
skip (n=67)	17	63 % / 14 %
kontinuierlich (n=88)	8	42 % / 2 %

Abbildung 4.28: Overall-Survival Gesamtpopulation (n=368)



Verglich man die Skip-Patienten mit der Gesamtheit der restlichen N1-Patienten, ohne diese weiter nach Metastasierungsmodus aufzuteilen, zeigte die Skip-Gruppe ein signifikant besseres Überleben ($p=0,025$). Die medianen Überlebenszeiten betragen 17 Monate für Skip-Patienten gegenüber 10 Monaten für die Nicht-Skip-Patienten.

Die kontinuierlich metastasierten Patienten zeigten im Vergleich zu den nicht-kontinuierlich metastasierten Patienten nach wie vor ein signifikant schlechteres Überleben ($p=0,002$), mit einer medianen Überlebenszeit von 8 Monaten gegen 15 Monaten für die nicht kontinuierlich metastasierte Gruppe.

Das Überleben der ausschließlich tumornah metastasierten Patienten blieb auch im Vergleich zu allen anderen N1-Patienten ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Abbildung 4.29: Overall Survival pN1 (n=236)

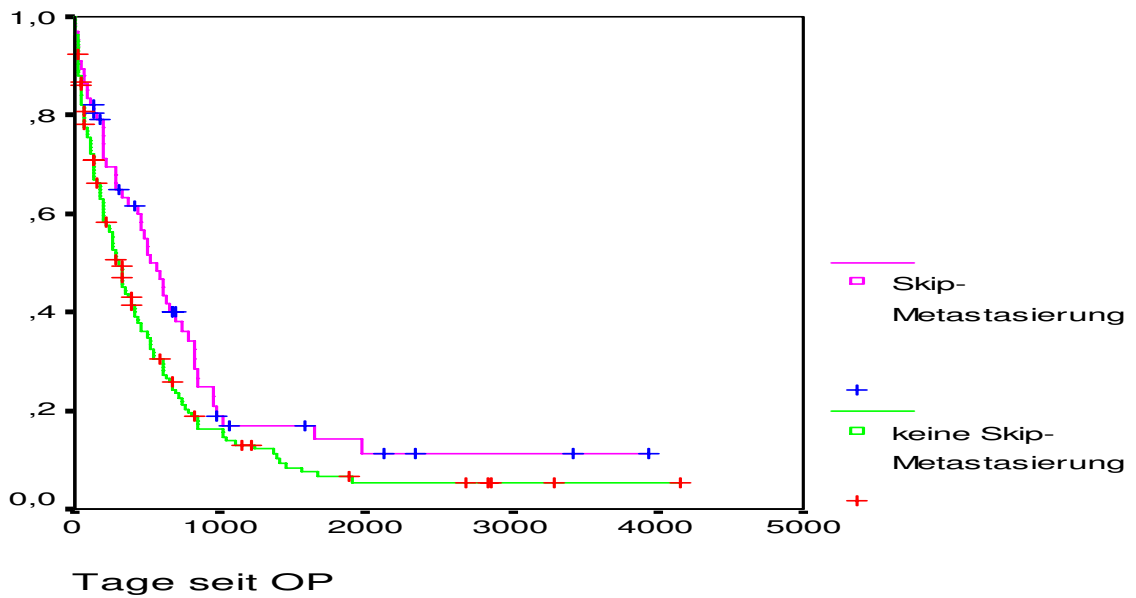
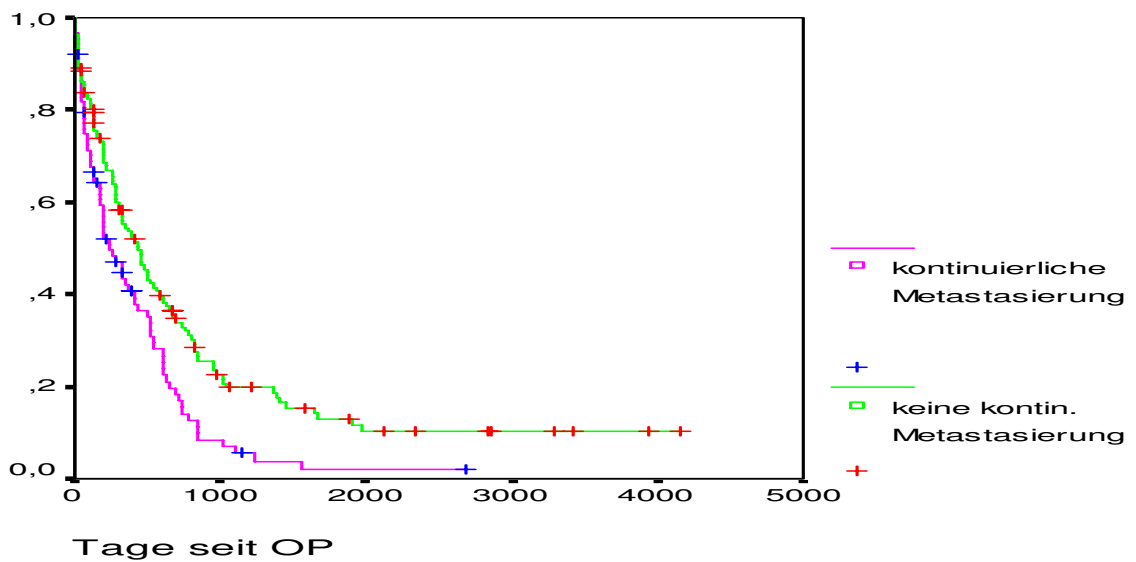


Abbildung 4.30: Overall Survival pN1 (n=236)



4.13.7 Einfluss des Metastasierungsmodus auf das Survival getrennt nach Zelltyp

Bei einer separaten Überlebensanalyse für die beiden Tumorzelltypen bestand für das Adenokarzinom im Falle kontinuierlicher Metastasierung nach wie vor mit einer medianen Überlebenszeit von 8 Monaten ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu

tumornaher oder Skip-Metastasierung ($p=0,001$; $p=0,004$).

Eine Skip-Metastasierung wies einen subsignifikanten Trend zu einer Prognose im Vergleich zur tumornahen Metastasierung auf (20 versus 14 Monate).

Patienten mit Plattenepithelkarzinom hingegen zeigten keine signifikanten Überlebensunterschiede in Abhängigkeit vom Metastasierungsmodus.

Allerdings legten die medianen Überlebenszeiten mit 15 Monaten eine bessere Prognose für die Skip-Metastasierten im Vergleich zu den tumornah und kontinuierlich Metastasierten nahe (9 bzw. 11 Monate). Die mediane Überlebenszeit der Skip-Patienten erreichte hierbei sogar annähernd den Wert der N0-Patienten (16 Monate).

Tabelle 4.35: Overall Survival nach Metastasierungsmodus

	<i>Median (Monate)</i>				<i>1- / 5-Jahres-Überleben</i>			
	N0	tumor-nah	skip	konti-nu-ierlich	N0	tumor-nah	skip	konti-nu-ierlich
PEC	16	9	15	11	56%/26%	32%/10%	56%/10%	46%/5%
AdenoCa	76	14	20	8	83%/65%	57%/14%	71%/19%	39%/10%

4.14 Multivariate Überlebensanalyse

In Kapitel 4.10.5 wurde gezeigt, dass die Anzahl befallener Lymphknoten und die Lymphknoten-Ratio miteinander positiv korrelieren. Damit sind diese beiden Parameter nicht voneinander unabhängig, ebensowenig wie sie einleuchtenderweise vom pN-Status unabhängig sein können. Eine Einschluss dieser Parameter in derselben Cox-Regression, in der nur voneinander unabhängige Faktoren untersucht werden sollen, würde demzufolge nur eingeschränkt valide statistische Ergebnisse liefern.

Aus diesem Grunde wurden drei getrennte multivariate Überlebensanalysen durchgeführt: Bei ansonsten gleichen Prüfgrößen wurde in der ersten der N-Status, in der zweiten die Lymphknoten-Anzahl und in der dritten die Ratio miteingeschlossen.

Grundsätzlich waren die Ergebnisse der Cox-Regressionsmodelle bezüglich der Signifikanzen und relativen Risiken praktisch identisch für die nicht ausgetauschten Parameter: Signifikante unabhängige Prognosefaktoren stellten jeweils in allen drei Modellen die pT-, und pM-Stadien sowie die Tumorlokalisation dar.

Hingegen waren Tumorzelltyp, Resektionsstatus (R) und histopathologisches Grading (G) keine signifikanten Indikatoren.

In den einzelnen Analysen waren sowohl der Lymphknotenstatus (pN) als auch eine steigende Anzahl von Lymphknotenmetastasen sowie eine steigende Lymphknoten-Ratio jeweils signifikante unabhängige prognostische Einflussgrößen.

Eine Anzahl von mehr als 7 befallenen Lymphknoten war mit einem relativen Risiko von 4 sogar der bedeutendste vorkommende Prädiktor für eine ungünstige Prognose, dicht gefolgt von einem pT4-Stadium (relatives Risiko 3,7-3,9) und einer Lymphknoten-Ratio von mehr als 40 Prozent (relatives Risiko 3,5).

Interessanterweise war weder eine einzelne Lymphknotenmetastase noch eine Ratio unter 10 Prozent mit einer signifikant schlechteren Prognose im Vergleich zu N0-Patienten assoziiert. Erst ein weiterer Anstieg von Anzahl bzw. Ratio hatten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Damit werden die Ergebnisse der univariaten Überlebensanalyse (siehe Kapitel 4.10.2.1 und 4.10.3.1) hier reproduziert.

Der Tumorzelltyp stellte in der multivariaten Überlebensanalyse keinen unabhängigen Prognosefaktor dar, die Tumorlokalisation hingegen schon: Wie auch in Kapitel 4.9.4 für Plattenepithelkarzinome gezeigt, ging ein weiter distal am Ösophagus gelegener Tumor mit einer besseren Prognose einher.

Die Dignität des Tumors sowie der chirurgische Resektionsstatus konnten in dieser Analyse hingegen nicht als signifikante Prognosefaktoren nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der einzelnen Regressionsmodelle werden in den folgenden Tabellen noch einmal veranschaulicht.

Tabelle 4.36: Multivariate Überlebensanalyse nach Cox für Overall-Survival, Einschluss von pN

Risikofaktor		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall	Signifikanz (p-Wert)
pT	pT1 vs pT2	1,70	1,10 - 2,63	0,016
	pT2 vs pT3	2,30	1,50 - 3,54	<0,001
	pT3 vs pT4	3,94	2,04 - 7,63	<0,001
pN	pN0 vs pN1	1,49	1,09 - 2,02	0,011
pM	pM0 vs pM1	1,62	1,18 - 2,24	0,003
Resektion	R0 vs R1	0,92	0,61 - 1,40	0,703
	R1 vs R2	0,93	0,53 - 1,62	0,787
Grading	G1 vs G2	1,47	0,59 - 3,62	0,408
	G2 vs G3	1,79	0,71 - 4,49	0,215
Tumorzelltyp	PEC vs AdenoCa	0,89	0,61 - 1,30	0,544
Tumorlokalisation	ob. vs mittl. Öso.	0,46	0,31 - 0,70	<0,001
	mittl. vs unt. Öso.	0,49	0,31 - 0,77	0,002
	unt. Öso. vs Kardia	0,40	0,23 - 0,70	0,001

Tabelle 4.37: Multivariate Überlebensanalyse nach Cox für Overall-Survival, Einschluss der Anzahl befallener Lymphknoten

Risikofaktor		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall	Signifikanz (p-Wert)
pT	pT1 vs pT2	1,64	1,06 - 2,54	0,027
	pT2 vs pT3	2,21	1,44 - 3,41	<0,001
	pT3 vs pT4	3,76	1,92 - 7,36	<0,001
pM	pM0 vs pM1	1,47	1,05 - 2,07	0,025
Resektion	R0 vs R1	0,77	0,51 - 1,18	0,230
	R1 vs R2	1,31	0,72 - 2,39	0,378
Grading	G1 vs G2	1,36	0,55 - 3,38	0,503
	G2 vs G3	1,57	0,62 - 3,95	0,339
Tumorzelltyp	PEC vs AdenoCa	0,78	0,53 - 1,16	0,225
Tumorlokalisation	ob. vs mittl. Öso.	0,39	0,25 - 0,60	<0,001
	mittl. vs unt. Öso.	0,39	0,24 - 0,62	<0,001
	unt. Öso. vs Kardia	0,35	0,20 - 0,62	<0,001
Anzahl positiver Lymphknoten	1 pos. Lk	1,17	0,78 - 1,75	0,459
	2-7 pos. Lk	1,73	1,22 - 2,45	0,002
	>7 pos. Lk	4,02	2,53 - 6,38	<0,001

Tabelle 4.38: Multivariate Überlebensanalyse nach Cox für Overall-Survival, Einschluss der Lymphknoten-Ratio

Risikofaktor		Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall	Signifikanz (p-Wert)
pT	pT1 vs pT2	1,80	1,17 - 2,78	0,008
	pT2 vs pT3	2,28	1,48 - 3,49	<0,001
	pT3 vs pT4	3,70	1,90 - 7,23	<0,001
pM	pM0 vs pM1	1,46	1,04 - 2,06	0,031
Resektion	R0 vs R1	0,81	0,53 - 1,24	0,330
	R1 vs R2	1,20	0,66 - 2,19	0,553
Grading	G1 vs G2	1,25	0,50 - 3,12	0,627
	G2 vs G3	1,40	0,55 - 3,55	0,477
Tumorzelltyp	PEC vs AdenoCa	0,84	0,57 - 1,25	0,397
Tumorlokalisation	ob. vs mittl. Öso.	0,41	0,27 - 0,64	<0,001
	mittl. vs unt. Öso.	0,38	0,24 - 0,61	<0,001
	unt. Öso. vs Kardia	0,31	0,17 - 0,55	<0,001
Ratio	<10 %	1,20	0,82 - 1,76	0,360
	10-40 %	1,78	1,24 - 2,55	0,002
	>40 %	3,51	2,25 - 5,48	<0,001

5 Diskussion

5.1 Vergleich des vorliegenden Patientenkollektivs mit Literaturdaten

5.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Mit einem Durchschnittsalter von 60,9 Jahren entsprach das am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf behandelte Patientenkollektiv den in der Literatur angegebenen Daten bezüglich der Altersverteilung des Ösophaguskarzinoms [30,45,108,155,175]. Der dort beschriebene Erkrankungspeak zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr findet sich auch in der vorliegenden Studie: 42 Prozent der Patienten fallen in diese Altersgruppe.

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten im Gesamtkollektiv lag bei 4:1. Unter den an Plattenepithelkarzinomen erkrankten Personen betrug es lediglich 3:1, bei den Adenokarzinom-Patienten erhöhte es sich auf 5:1. Auch hier finden sich entsprechende Angaben in der Literatur [8,83,155]. In Kapitel 2.2 wird versucht, mögliche Ursachen für diese geschlechtsspezifischen epidemiologischen Unterschiede zu beleuchten.

5.1.2 Survival

Die mediane Überlebenszeit für alle Patienten der Studie lag bei 15,3 Monaten, die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 55,3 bzw. 20,3 Prozent.

Mit diesem Langzeitüberleben entspricht die vorliegende Population relativ genau den Angaben der Literatur: Eine große Metaanalyse von 130 Veröffentlichungen ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20 Prozent nach Tumorresektion [138]. Eine weitere Metaanalyse, die die Überlebensdaten von 4 Studien getrennt nach UICC-Stadien zusammenfasste, berichtet ebenfalls 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 15 und 24 Prozent nach Tumorresektion [46].

Einzelne Studien veröffentlichten allerdings auch Ergebnisse mit weit höheren Langzeit-Überlebensraten: Akiyama et al. zum Beispiel berichteten ein 5-Jahres-Überleben nach Zwei-Feld-Lymphadenektomien von 38 Prozent, bei Hulscher et al. lag es je nach Operationsmethode zwischen 29 und 39 Prozent [3,71]. Auch wenn es sich in diesen Studien um ein vorselektiertes Patientengut handelte, das entweder nur R0-Resektionen von Plattenepithelkarzinomen oder Adenokarzinome in den Stadien pT1-3 und M0 einschloss, lagen diese Zahlen selbst im Vergleich zu der entsprechend selektierten Population des vorliegenden Kollektivs noch deutlich höher. Diese betragen bei Ausschluss von T4- und M1b-Stadien bei Adenokarzinomen 26,5 Prozent und bei Plattenepithelkarzinomen 17 Prozent.

Ein tendenziell höheres Langzeit-Überleben bei Plattenepithelkarzinom-Patienten in Asien im Vergleich zu denen in westlichen Industrieländern wurde in einer großen Metaanalyse mehrerer Tausend Patienten aus beiden Regionen gezeigt [79]. Möglicherweise liegt der Grund hierfür in biologischen Tumorunterschieden, möglicherweise aber auch in den radikaleren chirurgischen Verfahren, die im asiatischen Raum zur Anwendung kommen [3,4,129,153].

5.1.3 Resektionsausmaß

R0-Resektionen konnten in dem vorliegenden Kollektiv bei 80 Prozent der Patienten durchgeführt werden, bei 11 bzw. 9 Prozent lag postoperativ eine R1- bzw. R2-Situation vor.

Hulscher et al. beschrieben ihre R0-Resektionsrate je nach Operationsmethode mit 71 bzw. 72 Prozent, Siewert et al. erreichten R0-Resektionen von Tumoren des gastroösophagealen Überganges bei 74 Prozent, bei Bruno et al. betrug dieser Anteil lediglich 52 Prozent [17,70,143,155]. Eine Tumorresektion im Gesunden ging in dieser Studie mit einem signifikant besseren Überleben der entsprechenden Patienten einher. Wie bereits in mehreren Arbeiten beschrieben, stellte der Resektions-Status auch hier damit einen wichtigen Prognosefaktor in der univariaten Überlebensanalyse dar [41,68,70].

5.2 Prognosefaktor Tumorzelltyp

Die Frage, welcher Tumorzelltyp prognostisch günstiger ist, lässt sich isoliert betrachtet schwer eindeutig beantworten. In dieser Studie wiesen die Adenokarzinome ein signifikant besseres Survival auf, ihr 5-Jahres-Überleben betrug 25 Prozent im Vergleich zu 17 Prozent bei den Plattenepithelkarzinomen, dieses Ergebnis änderte sich auch bei Ausschluss der R1- und R2-Resektionen nicht.

Die überwiegende Mehrzahl der in der Literatur veröffentlichten Daten spricht hingegen für eine bessere Prognose der Plattenepithelkarzinome. In einer Metaanalyse von über 3500 Patienten aus Europa und Nordamerika wird zwar für das Adenokarzinom ein sehr ähnlicher Wert angegeben wie in der vorliegenden Arbeit (27 Prozent 5-Jahres-Überleben), allerdings schneiden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen hier mit 30 Prozent 5-Jahres-Überleben besser ab [79].

Es fiel auf, dass sich das Überleben der beiden Tumorzelltypen in der vorliegenden Studie nicht mehr unterschied, sobald eine Lymphknotenmetastasierung eingesetzt hatte. Anders ausgedrückt könnte dies bedeuten, dass die für das bessere Überleben des Adenokarzinoms

im pN0-Stadium verantwortlichen Gründe von der einsetzenden Lymphknotenmetastasierung als entscheidende Prognosefaktoren „abgelöst“ wurden.

Da das signifikant bessere Überleben des Adenokarzinoms ausschließlich bei lokalen Krankheitsstadien ohne Lymphknotenmetastasen auftrat, müssten die dafür verantwortlichen Faktoren auch lokaler Natur sein.

Eine naheliegende Begründung ist hier die lokale Invasionstiefe des Tumors (pT-Stadium), welche bei den Plattenepithelkarzinomen signifikant häufiger weiter fortgeschritten waren als bei den Adenokarzinomen (64 Prozent der Plattenepithelkarzinome befanden sich im Stadium pT3 oder 4, aber nur 42 Prozent der Adenokarzinome). Trotz ihrer durchschnittlich niedrigeren Invasionstiefe hatten Adenokarzinome aber zu einem signifikant höheren Anteil lymphogen gestreut.

Das pT-Stadium gilt wie oben beschrieben als unabhängiger Prognosefaktor und stellte einen solchen auch in dieser Arbeit dar (siehe Kapitel 4.14), es wäre also denkbar, dass die durchschnittlich niedrigeren pT-Stadien bei den N0-Adenokarzinom-Patienten für deren bessere Prognose verantwortlich waren.

Um einen Bias auszuschließen, der auf der Interferenz der unterschiedlichen Lokalisationspräferenzen der Zelltypen basiert, wurde mit der gleichen Fragestellung auch die Subgruppe der Patienten mit distal lokalisiertem Ösophaguskarzinom untersucht. Dies war die einzige Subgruppe, in der Patienten beider Tumorzelltypen ungefähr gleich häufig und in ausreichender Anzahl vertreten waren und ein statistischer Vergleich möglich war (siehe Kapitel 4.12). Die Ergebnisse änderten sich nicht: Plattenepithelkarzinome im distalen Ösophagusdrittel waren signifikant häufiger lokal weiter fortgeschritten als Adenokarzinome.

Das Survival der beiden Gruppen zeigte entsprechend einen Trend zugunsten der Adenokarzinome, der in dieser Subgruppe allerdings keine Signifikanz erreichte.

Die Tatsache, dass die Überlebensunterschiede zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom in einem Vergleich nur einer Tumorlokalisation schwächer ausgeprägt waren als in der Gesamtpopulation, deutet darauf hin, dass weniger das biologische Verhalten des Tumorzelltyps an sich, sondern vor allem die mit ihm einhergehenden ätiologischen und topografischen Besonderheiten eine prognostische Bedeutung besitzen.

Warum also wurden Adenokarzinome in der vorliegenden Population offensichtlich in früheren lokalen Stadien entdeckt und operiert? Die Antwort liegt möglicherweise in der

Entstehung dieses Tumors, dem in der Regel eine lange Anamnese einer gastroösophagealen Refluxsymptomatik und schließlich die Ausbildung einer Barrett-Metaplasie vorausgeht.

Diese Symptomatik hat die Betroffenen in der Regel bereits vor der Entstehung eines Karzinoms zum Arzt geführt, mit der Folge, dass diese Patienten vermehrt regelmäßigen endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen aufgrund der als Präkanzerose geltenden Barrett-Metaplasie unterzogen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass ösophageale Adenokarzinome, die im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert wurden, niedrigere Stadien aufweisen als symptomatisch gewordene Adenokarzinome. [47,133,147]. Aufgrund der zunehmenden Verbreitung von Barrett-Kontrolluntersuchungen nahm der Anteil von frühen pT-Stadien bei Adenokarzinomen auch in anderen Institutionen deutlich zu [133,160].

Da das Plattenepithelkarzinom hingegen nicht über in diesem Maße diagnostizierbare und überwachbare Vorerkrankungen entsteht, wird es wahrscheinlich zu einem höheren Prozentsatz erst diagnostiziert, wenn die in der Regel spät auftretenden Symptome den Betroffenen zum Arzt führen [46,96].

Wie viele Patienten mit Adenokarzinomen in dieser Studie tatsächlich im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert wurden, ist allerdings nicht bekannt, bewiesen werden kann diese These also für das vorliegende Kollektiv nicht.

Andere Ursachen für die Überlebensunterschiede zwischen den Tumorzelltypen könnten auch deren unterschiedliche Lokalisationspräferenzen am Ösophagus und die sich daraus ergebenden Behandlungsprinzipien darstellen.

Die einzige dem Autor bekannte Studie, die ebenfalls ein besseres Langzeit-Überleben von Adenokarzinomen beschreibt, behandelte 800 Patienten unabhängig von Lokalisation und Tumorzelltyp mittels transhiataler Ösophagektomie [127]. Da auch in dieser Studie Adenokarzinome im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen hauptsächlich im unteren Ösophagusdrittel lokalisiert waren, wäre es möglich, dass der transhiatale Zugang für die häufiger proximal liegenden Plattenepithelkarzinome nicht ausreichend für eine radikale Lymphadenektomie war und sich dadurch die Prognose der Plattenepithelkarzinom-Patienten verschlechterte, während es sich für Adenokarzinom um eine adäquate Therapie handelte.

Über die richtige Operationsmethode existiert in der Fachwelt noch große Uneinigkeit, trotzdem haben die Mehrzahl der Chirurgen die transhiatale Ösophagektomie für oberhalb

des gastroösophagealen Überganges liegende Karzinome als Standardmethode verlassen oder nie praktiziert (siehe Kapitel 2.7.4) [3,6,48,58,101,153,155].

Auch im vorliegenden Kollektiv wurden lokalisationsabhängig beide Methoden verwendet. Adenokarzinome wurden signifikant häufiger transhiatal operiert als Plattenepithelkarzinome, bei welchen insbesondere zu Beginn des Beobachtungszeitraumes dieser Zugang immerhin noch in 37 Prozent der Fälle gewählt wurde. Dies könnte einen negativen Einfluss auf das Survival der Gesamtgruppe ausgeübt haben, unter der Annahme, dass durch den transhiatalen Zugang nicht radikal genug lymphadenektomiert werden konnte. Hierfür spricht die Tatsache, dass die Anzahl durchschnittlich entnommener Lymphknoten in diesem Kollektiv bei transthorakalem Zugang mit 27 signifikant höher lag als bei transhiatalem Zugang mit 17 entnommenen Lymphknoten.

Zusammenfassend spricht einiges dafür, dass der Parameter „Tumorzelltyp“ als solcher bzw. sein biologisches Verhalten weniger prognoseentscheidend ist, als es durch die reinen Unterschiede in den Überlebenszeiten nahegelegt werden könnte.

Stattdessen gehen mit einem Tumorzelltyp bestimmte ätiologische und topografische Faktoren einher, durch die sich diagnostische und therapeutische Konsequenzen ergeben, die die unterschiedlichen Prognosen der Tumorzelltypen zumindest teilweise erklären könnten [79]. In Einklang hiermit stellte der Tumorzelltyp in der multivariaten Überlebensanalyse keinen unabhängigen Prognosefaktor dar, wohl aber die Tumorlokalisation.

5.3 Prognosefaktor Tumorlokalisation: Stage migration und Drei-Feld-Lymphadenektomie

Der prognostische Einfluss der Tumorlokalisation wurde für Plattenepithel- und Adenokarzinom getrennt analysiert, um eine Interferenz der oben diskutierten Überlebensunterschiede zwischen den Tumorzelltypen auszuschließen.

Adenokarzinome traten nur in distalem Ösophagus und Kardia in statistisch verwertbarer Anzahl auf. Zwischen Patienten mit diesem Tumorzelltyp bestanden zwischen den Tumorlokalisationen keine prognostischen Unterschiede (siehe Kapitel 4.9.4). In einer Studie von insgesamt über 1000 Patienten mit Adenokarzinomen am gastroösophagealen Übergang kamen Siewert et al. zu dem gleichen Ergebnis [155].

Plattenepithelkarzinome waren bis auf an der Kardia am ganzen Ösophagus in ausreichender Anzahl zum statistischen Vergleich vertreten. Das Überleben von Patienten mit Tumoren am oberen Ösophagus war signifikant schlechter als das derjenigen mit Tumoren am

mittleren Ösophagus. Auch zwischen oberem und unterem Drittel bestand ein deutlicher Trend zuungunsten der Patienten mit Karzinomen im oberen Drittel. Auch eine Schichtung nach N0- und N1-Patienten bzw. ein Ausschluss von R1- und R2-Patienten erbrachte keine substantiellen Änderungen an diesem Ergebnis.

In der Literatur finden sich bezüglich des prognostischen Einflusses der Tumorlokalisation bei unterschiedlichen Zelltypen nur wenige und nicht immer kongruente Angaben. Ähnlich der in dieser Studie beschriebenen Daten gaben Akiyama et al. für Karzinome im oberen Ösophagus nach Zwei-Feld-Lymphadenektomie ein um 10 Prozentpunkte schlechteres 5-Jahres-Überleben an als bei mittleren und unteren Tumorlokalisationen [3]. Andere Autoren berichteten ebenfalls von einer günstigeren Prognose für Karzinome des mittleren Ösophagusdrittels, allerdings nicht nur im Vergleich zum oberen, sondern auch im Vergleich zum unteren Drittel [36,129,162]. Wiederum andere Arbeiten gaben für proximal gelegene eine bessere Prognose als für distaler gelegene Tumoren an [43,153].

Auf der Suche nach den Gründen für das in dieser Studie vorliegende schlechtere Survival von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im oberen Drittel ließ sich ein durchschnittlich weiter fortgeschrittenes Tumorstadium dieser Lokalisation nicht anschuldigen: Während sich die pT-Stadienverteilung zwischen den Tumorlokalisationen nicht signifikant unterschied, waren bei proximal liegenden Tumoren sogar signifikant seltener Lymphknotenmetastasen nachzuweisen als bei im mittleren oder unteren Drittel liegenden.

Das schlechtere Überleben dieser Patienten trotz durchschnittlich weniger häufig stattgefundenen Lymphknotenmetastasierung lässt sich möglicherweise damit erklären, dass bei Patienten dieser Tumorlokalisation befallene Lymphknoten insbesondere in der benachbarten Halsregion vermehrt nicht entdeckt und reseziert wurden und hierdurch der wichtige positive Prognosefaktor einer R0-Resektion de facto nicht erreicht wurde. Dieser Sachverhalt wird beim Bronchialkarzinom als „Will-Rogers-Effekt“ bzw. Stage migration-Effekt beschrieben [132].

Das „Will-Rogers-Argument“ könnte sowohl für die N0- als auch für die N1-Subgruppen gelten, in denen beide die im Vergleich zu distaleren Tumorlokalisationen schlechteren Überlebensraten fortbestehen. Insbesondere das Survival der N0-Patientengruppe könnte diesem Ansatz nach reduziert worden sein durch ein fälschlicherweise erfolgtes Down-Staging von in Wirklichkeit N1-positiven Patienten in das N0-Kollektiv aufgrund der intraoperativen Nichterfassung tatsächlich vorhandener Lymphknotenmetastasen.

Die beim vorliegenden Kollektiv durchgeführte Operationsmethode der Zwei-Feld-Lymphadenektomie beinhaltet keine routinemäßige und vollständige Lymphknotendissektionen der Halsregion.

Durch die Beobachtung von zervikalen Tumorrezidiven und die Sorge, dortige Lymphknotenmetastasen intraoperativ zu belassen, wurden in jüngster Zeit, nachdem dies in Japan schon seit langem praktiziert wird [3,48,85,153,163], auch von westlichen Autoren Drei-Feld-Lymphadenektomien durchgeführt und befürwortet [4,5,101,169]. Diese Operationsmethode schließt eine beidseitige, systematische und radikale Lymphadenektomie der Halsregion mit ein. Berichtet wurden teilweise hohe Prävalenzen zervikaler Lymphknotenmetastasen: Diese betragen 17 Prozent bei Kardiakarzinomen, 25-35 Prozent bei distalen, 26-59 Prozent bei mittleren und 13-48 Prozent bei proximalen Ösophaguskarzinomen. Des weiteren konnten deutliche Überlebensvorteile entsprechend operierter Patienten im Vergleich zu Zwei-Feld-Lymphadenektomien erzielt werden [3,4,101,153,169].

Die am besten geeigneten Kandidaten für eine solche Operation könnten zudem in der Tat Patienten mit Tumoren im oberen oder mittleren Ösophagusdrittel sein [48]. Hierauf weist auch ein großer Vergleich Akiyamas et al. von Zwei- und Drei-Feld-Lymphadenektomien hin [3]: Patienten mit proximalen Tumoren profitierten mehr als Patienten mit tiefer liegenden Tumoren von der ausgedehnteren Operation. Im Vergleich zur Zwei-Feld-Lymphadenektomie verdoppelte sich die 5-Jahres-Überlebensrate bei Drei-Feld-Lymphadenektomie von 29 auf 63 Prozent, während sich bei Drei-Feld-Lymphadenektomien an Karzinomen des mittleren und unteren Drittels nur geringfügigere Verbesserungen im 5-Jahres-Überleben ergaben (39 % vs. 56 % bzw. 39 % vs. 48 %). Durch diese Operation wurden in dieser Studie Tumoren des proximalen Ösophagus von den zuvor prognostisch ungünstigsten zu den prognostisch günstigsten Tumoren.

Kritiker bemängeln eine erhöhte perioperative Mortalität und Morbidität und bezweifeln einen wahren prognostischen Benefit dieser Operationsmethode [99]. Auch ein Selektionsbias durch nicht randomisierte Studien sowie das oben bereits erwähnte Phänomen der „Stage Migration“ (bei dem durch die ausgedehntere Lymphadenektomie die „wirklichen“ N0-Patienten besser herausgefiltert werden und diese Subgruppe deshalb und nicht ausschließlich aufgrund des kurativen Effekts der Operationsmethode ein besseres Überleben aufweist), sind Kritikpunkte [48,129].

Auch in der vorliegenden Studie bestand ein deutlicher Anstieg der Prävalenz zervikaler Metastasen, je höher der Tumor lokalisiert war (von 20 Prozent beim Kardiakarzinom bis zu 67 Prozent beim proximalen Ösophaguskarzinom, siehe Kapitel 4.11.1 und 4.11.4). Zwar lagen die Entnahmeraten in der Halsregion bei proximalerer Tumorlokalisation ebenfalls entsprechend höher (bei 60 Prozent der Patienten mit proximal gelegenen Tumoren wurden zervikale Lymphknoten entnommen, aber nur bei 24 Prozent der Patienten mit distal gelegenen Tumoren), es ist allerdings zu beachten, dass es sich hier nicht um Entnahmen im Rahmen von Drei-Feld-Lymphadenektomien handelte, sondern um auf transthorakalem Weg oder über eine einseitige zervikale Inzision erfolgte Exstirpationen, bei denen nicht systematisch und radikal das „dritte Feld“ lymphadenektomiert wurde. Aus diesem Grunde sind diese Entnahmen in ihrer Radikalität nicht gleichzusetzen mit denen bei Drei-Feld-Lymphadenektomien.

Zusammenfassend könnte eine Ursache für das schlechtere Überleben der Patienten mit oberen Ösophaguskarzinomen darin liegen, dass bei ihnen angesichts hier hoher Prävalenzen immer noch nicht häufig genug zervikale Lymphknotendissektionen durchgeführt wurden und diese, selbst wenn sie stattfanden, nicht ausgedehnt genug waren, so dass möglicherweise befallene Lymphknoten im Körper verblieben.

Wie es einige Veröffentlichungen nahelegten, wäre durchaus denkbar, dass insbesondere relativ junge und gut operable Patienten mit Tumorlokalisation am oberen Ösophagus von einer Drei-Feld-Lymphadenektomie profitieren könnten. Die niedrigen medianen Überlebenszeiten in dieser Arbeit von nur 9 Monaten für N0- bzw. 6 Monaten für N1-Patienten bei einem 5-Jahres-Überleben von null demonstrieren zumindest die nur sehr begrenzten Möglichkeiten der Zwei-Feld-Lymphadenektomie bei Karzinomen dieser Lokalisation.

5.4 Prognosefaktor Streuungsmodus und Skip-Metastasierung

Auf die Natur des Skip-Phänomens und das Sentinel-Node-Prinzip wurde ausführlich in den Kapiteln 2.7.2 und 2.7.3 eingegangen.

Prinzipiell sind unter Nichtbetrachtung der genauen Lymphknotenlokalisationen drei grundsätzliche lymphogene Metastasierungsmuster möglich: 1. Der Tumor hat (bisher) nur in tumornahe Lymphknoten gestreut, 2. der Tumor hat sowohl in tumornahe als auch in tumorferne Lymphknoten gestreut (kontinuierliche Metastasierung) und 3., der Tumor hat unter Auslassung tumornaher Lymphknoten nur in tumorferne Lymphknoten gestreut.

Dieses letzte Muster wird als Skip-Metastasierung bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten entsprechend dieser drei Modi eingeteilt und analysiert (siehe Kapitel 3.9). Es zeigte sich, dass das Vorliegen von Skip-Metastasen mit einer Rate von 30 Prozent unter den N1-Patienten überaus häufig war. Der Anteil nur tumornah metastasierter Patienten befand sich mit 31 Prozent in der gleichen Größenordnung, eine kontinuierliche Streuung lag mit 39 Prozent geringfügig häufiger vor.

Veröffentlichungen zu diesem Thema nennen wohl auch aufgrund der beim Ösophaguskarzinom unstandardisierten Definition der Skip-Metastasierung eine weite Streuung der Auftretensraten zwischen 5 und 65 Prozent bei Patienten mit N1-Status, wobei sich allerdings eine Häufung der Angaben bei Werten von ungefähr 8 Prozent findet [56,69,101,121,149,169].

In dieser Studie zeigten skip-metastasierte Patienten eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu Patienten mit kontinuierlicher Metastasierung. Zum Ösophaguskarzinom liegen hierzu nach Wissen des Autors noch keine Daten vor, allerdings konnten für das Bronchialkarzinom sehr ähnliche Ergebnisse mit Überlebensvorteilen für Skip-Patienten gezeigt werden [49,136,137,178].

Bei dieser Tumorentität ist die diskontinuierliche Skip-Metastasierung ein wohlbekanntes Phänomen und als das „Überspringen“ der Hiluslymphknoten definiert, in welchen sich keine Tumorzellen finden, bei gleichzeitigem Befall der „stromabwärts“ liegenden mediastinalen Lymphknoten.

Es werden mehrere mögliche Gründe für das bessere Überleben dieser Patienten mit diskontinuierlich metastasierten Bronchialkarzinomen angeführt: So wurden bei Autopsien von insgesamt 260 zufällig gewählten Personen Lymphgefäße gefunden, welche vom Lungenparenchym direkt ins Mediastinum drainierten [140]. Auch andere Studien konnten diese lymphatischen Kurzschlüsse nachweisen [82].

Aufgrund der in Kapitel 2.7.1 beschriebenen außerordentlich komplexen lymphatischen Abflusswege des Ösophagus wären ähnliche anatomische Gründe für Skip-Metastasen auch beim Ösophaguskarzinom als wahrscheinlich anzusehen. Insbesondere durch die gut ausgebildeten intramuralen longitudinal verlaufenden Lymphbahnen des Ösophagus könnten Tumorzellen in topografisch entfernte Regionen befördert werden, ohne dass tumornah periösophageale Lymphknoten mitbetroffen sein müssten. Hierfür sprechen auch die teilweise erheblichen Prävalenzen von zervikalen bzw. perigastrischen Lymphknotenmetastasen bereits in frühen Tumorstadien und bei entferntem Tumorsitz (siehe hierzu auch Kapitel 4.11.4 und 4.11.5) [55,56,69,75,110,121,128].

Ein Grund für das bessere Survival beim Bronchialkarzinom wird in der geringeren Anzahl von befallenen Lymphknoten bei Skip-Patienten genannt [136].

Dies ließ sich eindrucksvoll und statistisch signifikant auch für dieses Kollektiv nachweisen: Während bei Patienten mit Skip- bzw. tumornaher Metastasierung im Durchschnitt 2,9 bzw. 3,7 Lymphknotenmetastasen bestanden, waren dies bei kontinuierlich metastasierten Patienten mit durchschnittlich 11,3 hochsignifikant mehr.

Die in Kapitel 4.10.2.1 dargestellte prognostische Relevanz der Anzahl befallener Lymphknoten kann somit auch eine Erklärung sein für das bessere Überleben von Skip-Patienten. Allerdings waren bei kontinuierlich metastasierten Patienten mehr Lymphknoten entnommen worden als bei den beiden anderen Gruppen. Ein Observer-Bias durch unterschiedlich weitgehendes Lymphknoten-Sampling der Patienten lässt sich aus diesem Grund nicht völlig ausschließen, erscheint aber unwahrscheinlich vor dem Hintergrund der weitgehenden Standardisierung des Operationsverfahrens sowie der hohen absoluten Anzahl durchschnittlich entnommener Lymphknoten in allen drei Subgruppen (20,0 vs. 20,4 vs. 28,9), welche für ein zutreffendes Staging ausreichend sein sollte.

Bei Betrachtung der pT-Stadien zeigte sich, dass bei niedrigen Invasionstiefen prozentual am häufigsten Skip-Metastasierungen vorkamen, während diese bei höhergradigen pT-Stadien immer seltener wurden.

Sowohl skip-metastasierte als auch tumornah-metastasierte Patienten zeigten damit die Merkmale relativer Frühstadien von N1-Tumoren, welche durch noch relativ niedrige pT-Stadien und nur wenige befallene Lymphknoten gekennzeichnet sind.

Eine vorliegende Skip-Metastasierung könnte somit Ausdruck eines frühen Stadiums der lymphogenen Streuung sein, mit der Besonderheit, dass hier vom Primärtumor entfernte und nicht die im N1-Fühstadium normalerweise zu erwartenden tumornahen Lymphknoten befallen sind.

Möglicherweise bedingt durch das Vorhandensein entsprechender Lymphbahnen sind bei dieser Variante die sich zuerst manifestierenden Lymphknotenmetastasen topografisch entfernter lokalisiert sein als bei tumornaher Metastasierung, ohne dass dies de facto etwas an dem frühen Stadium der Krankheit ändern würde.

Entsprechend ließe sich auch die schlechte Prognose von Patienten mit kontinuierlicher Streuung durch ihr spätes Krankheitsstadium erklären. In dieser Subgruppe finden sich signifikant höhere pT-Stadien und zahlreichere Lymphknotenmetastasen. Als Ausdruck

des fortgeschrittenen Stadiums sind hier bereits sowohl tumornahe als auch tumorferne Lymphknoten tumorös befallen.

Die Frage nach der Rolle biologischer und molekularbiologischer Faktoren rückt in den Mittelpunkt durch den Fund, dass Karzinome von tumornah- und skip-metastasierten Patienten im histopathologischen Grading signifikant häufiger höherdifferenziert und damit niedrigmaligner (G1 und G2) waren als Karzinome kontinuierlich metastasierter Patienten. Zugleich hatten niedrigdifferenzierte Karzinome erwartungsgemäß signifikant mehr Lymphknotenmetastasen gesetzt als höherdifferenzierte. Niedrigdifferenzierte Tumoren wachsen per definitionem aggressiver und metastasieren früher sowohl lymphogen als auch hämatogen als höherdifferenzierte Tumoren [16,65]. Insofern untermauern diese Daten eher, dass bei niedrigdifferenzierten Karzinomen durch die schneller einsetzende und ausgedehntere lymphogene Metastasierung früher ein Spätstadium und die damit einhergehende kontinuierliche Metastasierung erreicht wurde, als dass sie nahelegen, dass der Differenzierungsgrad einen direkten Einfluss auf den Metastasierungsmodus haben könnte.

Zusammenfassend bestätigt die bedeutende Häufigkeit von Skip-Metastasen im vorliegenden Kollektiv die seit langem in der Literatur geäußerte Auffassung von der Komplexität und Unvorhersagbarkeit der lymphogenen Metastasierung des Ösophaguskarzinoms [3,55,56,69,75,110,121,128,149].

Insbesondere die vereinzelt ins Gespräch gebrachte Anwendung des Sentinel-Lymphknoten-Prinzips erscheint allein vor dem Hintergrund des erheblichen Risikos einer diskontinuierlichen Metastasierung nicht praktikabel [97,110].

Des Weiteren legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass der vereinzelt Befall tumorferner Lymphknoten im Sinne einer Skip-Metastasierung prognostisch dem Vorliegen einzelner tumornaher Lymphknoten ähnelt, da es sich bei beiden um den Ausdruck eines frühen Stadiums der lymphogenen Metastasierung handeln könnte.

5.5 Prognosefaktor Topografie der lymphogenen Metastasierung

Wie bereits ausführlich in Kapitel 2.7.1 dargelegt, bietet der Ösophagus mit seiner erheblichen longitudinalen Ausdehnung sowie seinen komplexen lymphatischen Drainierungswegen eine Vielzahl von potentiell durch Tumorzellen zu befallenen Lymphknotenstationen [55,56,69,75,110,121,128,141]. In diesem Kapitel sollen eventuell vorhandene Muster der lymphogenen Metastasierung, topografische Auftretensraten und die prognostische Bedeu-

tung des Befalls spezifischer Lymphknotenstationen herausgearbeitet werden. Im Kapitel 5.8 werden die hier gezogenen Schlüsse dann im Kontext einer Neudefinition der TNM-Klassifikation diskutiert.

Es wurden die Prävalenzen von Lymphknotenmetastasen zum Operationszeitpunkt in jeder der acht Lymphknotenregionen anhand eines nach Casson modifizierten Mapping Schemas errechnet [22]. Auf Details hierzu wird in den Kapiteln 3.6 und 4.11.1 eingegangen. Als Kollektiv für diese Untersuchung diente die 174 Personen umfassende Subgruppe der R0-resezierten Patienten.

5.5.1 Lokalisation der initialen Lymphknotenmetastase

Wenngleich die Anwendung des Sentinel-Prinzips, wie in den Kapiteln 2.7.3 und 5.4 dargelegt wird, nach Meinung des Verfassers und anderer Autoren für das Ösophaguskarzinom nicht praktikabel erscheint, kann die Kenntnis um Existenz und Lokalisation eines eventuell regelmäßig als erstes befallenen Lymphknoten von Bedeutung sein für die präoperative Abschätzung des Krankheitsstadiums und die Therapieplanung [3,56,69,121,149].

Bei Patienten mit nur einem befallenen Lymphknoten befand sich dieser in der Mehrzahl der Fälle in unmittelbarer Nähe zum Primärtumor, also entsprechend dessen Lokalisation periösophageal bzw. nicht selten auch perigastrisch, wenn es sich um distale Ösophagus- oder Kardiakarzinome handelte (siehe hierzu Kapitel 4.11.3). Allerdings waren in insgesamt einem Viertel der Fälle zervikale, entferntere mediastinale oder abdominelle Lymphknoten initial betroffen.

Drei andere Arbeiten, die ebenfalls die initiale Lymphknotenmanifestation untersuchten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Zwar betonten Sato et al. die Bedeutung paratrachealer Lymphknoten als Erstmanifestationsort und Prädiktor für eine zervikale Metastasierung, berichteten aber auch von Metastasen in ganz verschiedenen Körperregionen selbst bei Tumoren in frühen pT-Stadien [149]. Matsubara et al. und Natsugoe et al. beschrieben ebenfalls Häufungen initialer periösophagealer und perigastrischer Lymphknotenmetastasen, ebenso aber das Auftreten am thorakozervikalen Übergang und entlang des Nervus laryngeus recurrens [110,117].

Diese und die eigenen Ergebnisse sprechen für die bereits angeführte Unvorhersagbarkeit der ösophagealen lymphogenen Metastasierung. In Verbindung mit der in Kapitel 5.4 dis-

kutierte Häufigkeit der Skip-Metastasierung, welche in dieser Studie bei ungefähr einem Drittel aller Fälle auftrat, unterstreicht dies, dass sich eine kurativ intendierte Therapie auch in Tumorfrühstadien nicht mit rein lokalen Lymphknotenexstirpationen zufrieden geben darf, will sie nicht das hohe Risiko eingehen, befallene Lymphknotenmetastasen im Körper zu belassen.

5.5.2 Unterschiedliche Metastasierungswege in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation

Wie im vorigen Kapitel beschrieben, erfolgte die initiale lymphogene Metastasierung in der Mehrzahl der Fälle, jedoch nicht immer, in direkt tumorbenachbarte Lymphknoten. Entsprechend fanden sich auch bei fortgeschrittener lymphogener Metastasierung die höchsten Prozentsätze befallener Lymphknoten in der Etage des Primärtumorssitzes. Diese Dominanz tumornaher Lymphknotenmetastasen sollte aber nicht davon ablenken, dass in einem bedeutenden Teil der Fälle ebenfalls Metastasen in tumorfernen Lymphknoten existieren [3,120,149].

Zu diesen zählten in dieser und anderen Studien vor allem die Drainageregionen der longitudinalen Lymphbahnen des Ösophagus an seinem oralen und aboralen Ende, also die zervikalen und perigastrischen Lymphknoten [3,37].

Zwar zeigten sich auch hier die höheren Prävalenzen in der jeweils dem Tumor topographisch näher gelegenen Region, allerdings fielen vor allem die immer noch bedeutenden Raten befallener Lymphknoten in den vom Primärtumor eigentlich entfernten Regionen auf. Zum Beispiel hatten selbst Karzinome des oberen Ösophagusdrittels bereits zu 40 Prozent in perigastrische Lymphknoten gestreut.

Gründe hierfür liegen in der erwähnten Existenz longitudinaler intramuraler Lymphbahnen, auf die im Kapitel 2.7.1 genauer eingegangen wurde.

Es zeigte sich also insgesamt, dass die Tumorklassifikation einen maßgeblichen Einfluss auf die hauptsächlich befallenen Lymphknotenstationen ausübt, wie auch die Abbildungen 4.14-4.17 demonstrieren.

Hieraus können sich aber keine Indikationen für selektivere Lymphadenektomien ergeben, da die verbleibende Variabilität der lymphogenen Streuung selbst in Tumorfrühstadien immer noch zu hoch ist, um auf eine routinemäßige radikale Lymphadenektomie verzichten zu können [3,4,5,6,101].

5.5.3 Unterschiede der lymphogenen Metastasierungswege in Abhängigkeit vom Tumorzelltyp

Um die beiden verschiedenen Tumorzelltypen in Bezug auf ihre lymphogenen Metastasierungswege zu vergleichen, wurden nur Patienten mit Karzinomen des distalen Ösophagus analysiert. In dieser Lokalisation waren Plattenepithel- und Adenokarzinome in ungefähr gleicher Häufigkeit vertreten und damit statistisch vergleichbar (siehe hierzu auch Kapitel 4.12). Die Beschränkung auf Tumoren der gleichen Lokalisation schloss eine Interferenz durch die unterschiedlichen Lokalisationsschwerpunkte der beiden Tumorzelltypen aus.

Bemerkenswerterweise finden sich in sieben der acht Lymphknotenregionen weder signifikante Unterschiede noch ein subsignifikanter Trend im lymphogenen Befall.

Dieses Ergebnis spricht dafür, dass nicht ein eventuell unterschiedliches biologisches Verhalten der histologischen Tumorzelltypen einen Einfluss auf die lymphogenen Metastasierungswege besitzt, sondern diese sich allein durch die Lokalisation des Primarius ergeben.

5.5.4 Zervikale Lymphknotenmetastasen

Bei im proximalen Ösophagus gelegenen Tumoren waren in dieser Arbeit mit 67 Prozent deutlich höhere zervikale Metastasenprävalenzen zu verzeichnen als bei distalen Ösophagus- und Kardiakarzinomen mit 27 bzw. 20 Prozent der Patienten (siehe Kapitel 4.11.4). Auch wenn diese Verteilung angesichts der bestehenden topografischen Nähe proximaler Tumoren zur Halsregion nicht verwunderlich erscheint, so muss vielmehr die noch immer außerordentlich hohe Prävalenz zervikaler Metastasen bei distalen Tumorlokalisationen auffallen. Wie eine Korrelation mit den pT-Invasionstiefen zeigte, traten diese wie auch in einer Untersuchung Altorkis et al. schon in frühen lokalen Tumorstadien auf [4]. Andere Gruppen berichteten ebenfalls von zervikalen Metastasenprävalenzen nach Drei-Feld-Lymphadenektomien in der gleichen Größenordnung [3,75,101].

Zervikale Lymphknotenmetastasen werden im TNM-Staging als nicht mehr regionäre Metastasen und werden damit als ein M1-Stadium gestagt. Liegt der Primarius im oberen Ösophagusdrittel erfolgt eine Einteilung in die hierfür bestehende Untergruppe M1a [53,158].

Nicht wenige Autoren allerdings bezweifeln die prognostische Richtigkeit dieser Inkurabilität implizierenden Klassifikation und begründen dies mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 17 bis 30 Prozent bei Patienten mit zervikalem Befall nach Drei-Feld-

Lymphadenektomien [3,4,85,101,121]. Auch konnten zwei Studien wie auch die vorliegende Arbeit keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen N1-Patienten mit zervikalem und solchen ohne zervikalen Befall feststellen [4,75].

Aufgrund der initial hauptsächlich aus Japan kommenden ermutigenden Berichte über gute Langzeit-Überlebensraten sowie der Beobachtung von häufig aus der Halsregion stammenden Rezidiven gingen in jüngster Zeit auch einige westliche Autoren zur systematischen Durchführung von Drei-Feld-Lymphadenektomien über. Diese befürworteten eine routinemäßige Mitresektion zervikaler Lymphknoten zumindest bei im oberen oder mittleren Ösophagus lokalisierten Karzinomen [4,101,169].

Im vorliegenden Kollektiv wurden keine Drei-Feld-Lymphadenektomien durchgeführt. Wie die oben beschriebenen zervikalen Metastasenprävalenzen sanken auch die chirurgischen zervikalen Entnahmeraten mit distalerer Tumorlokalisation.

Das mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von null viel schlechtere Überleben von Patienten mit proximalen Tumoren im Vergleich zu solchen mit distaleren Tumoren (siehe Kapitel 4.9.4) könnte dafür sprechen, dass gerade in dieser Gruppe angesichts hoher Metastasenprävalenzen mit einer gegenwärtigen chirurgischen Resektionsrate von 60 Prozent noch immer nicht häufig genug zervikale Lymphadenektomien durchgeführt worden waren.

Zwar könnte der angegebene Prävalenzwert von 67 Prozent artifiziell hoch sein, da es sich in der Halsregion im Rahmen von Zwei-Feld-Lymphadenektomien nicht um standardisierte Lymphknotenresektionen handelte und diese dadurch vermehrt bei entsprechend suspekten oder im Krankheitsstadium weit fortgeschrittenen Patienten durchgeführt worden waren.

Nichtsdestotrotz legte das außerordentlich schlechte Überleben dieser Patienten ohne erreichte Langzeitherstellungen, für das keine andere klare Erklärung gefunden werden konnte, in Verbindung mit den bei ihnen unbestreitbar häufigen zervikalen Metastasen den Nutzen einer Erweiterung der kurativen Operation auf eine Drei-Feld-Lymphadenektomie nahe.

Diese Operationsmethode mit ihren Vor- und Nachteilen, die beschriebenen Überlebensunterschiede des vorliegenden Kollektivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation sowie die hieraus gezogenen Schlüsse wurden in Kapitel 5.3 ausführlich im Kontext diskutiert.

5.5.5 Abdominelle Lymphknotenmetastasen: Ist die M1a-Subklassifikation von distanten Lymphknotenmetastasen adäquat?

Die wichtigste und erste lymphogene Metastasierungsstation des Ösophaguskarzinoms im Abdomen waren auch in dieser Studie die perigastrischen Lymphknoten [37]. Hier fanden sich bei allen Tumorlokalisationen hohe Metastasenprävalenzen, mit einem leichten Anstieg in Richtung der topografisch näher gelegenen distaleren Tumoren. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren berichtet [3,37]. Ebenso wie zervikale Metastasen traten auch perigastrische Lymphknotenmetastasen bereits in frühen lokalen Krankheitsstadien auf. Eine Erklärung hierfür liegt in der in Kapitel 2.7.1 beschriebenen Existenz longitudinal innerhalb der Ösophaguswand verlaufender Lymphbahnen, welche sowohl nach kranial in die Halsregion als auch nach kaudal ins Abdomen drainieren [55,69,75,121,128].

Die nächste abdominelle Metastasierungsstation entlang der Zöliakalgefäße gilt nicht mehr als regionäre Lymphknotenregion und zieht somit bei Befall eine Einteilung als M1-Stadium nach sich [53,158]. Unter diesen werden im Allgemeinen die am Truncus coeliacus liegenden und die aus ihm hervorgehenden Milz- und Leberarterien sowie die Mesenterialgefäße subsummiert. Ist der Primärtumor bei befallenen Lymphknoten am Truncus coeliacus am distalen Ösophagus lokalisiert, erfolgt eine Einteilung in eine hierfür bestehende M1a-Untergruppe [53,158]. Hierdurch soll die schlechte Prognose dieser lymphogenen Metastasenlokalisation reflektiert werden, ohne dass allerdings so niedrige Überlebensraten wie bei viszerale Fernmetastasen erreicht werden [2,70,161].

Die Klassifikation zöliaker Lymphknoten als Fernmetastasen im Allgemeinen sowie die Unterteilung in M1a und M1b im Speziellen wird kontrovers gesehen: Erstens sei die Unterscheidung von regionären und distanten Lymphknotenmetastasen aus anatomischen Gründen nicht eindeutig zu treffen, da z.B. zöliakale (und damit distante) Lymphknoten aufgrund des gleichen Gefäßstammes nicht klar von (regionären) Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra zu trennen seien [110]. Auch die Entfernung, innerhalb derer ein befallener Lymphknoten in der Nähe des Truncus coeliacus die Einteilung als M1- bzw. M1a-Stadium rechtfertigt, ist nicht klar definiert [70]. Selbst von führend an der Aktualisierung des TNM-Staging-Systems beteiligten Chirurgen wird die Unterteilung von regionären und distanten Lymphknoten als in gewissem Maße „willkürlich“ bezeichnet [145].

Zudem wird die Klassifizierung in ein M1-Stadium aufgrund bestimmter Lymphknotenmetastasen von einigen Autoren als unglücklich angesehen, da hierdurch Inkurabilität impli-

ziert wird, welche aber durch Berichte über 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit zöliakalem Befall zwischen 18 und 29 Prozent widerlegt wurde [3,4,56,70,90]. Auch ein Vergleich des Überlebens von Patienten mit positiven Zöliakallymphknoten versus N1-Patienten ohne zöliakalen Befall ergab in einigen Studien wie auch in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede [26,56,70,120].

Als Besonderheit dieser Studie fand nach einer Modifikation des Mapping Schemas nach Casson et al. [22] zusätzlich eine Unterscheidung statt zwischen zöliakalen Lymphknoten im oben beschriebenen Sinne und Lymphknoten an hepatischen Gefäßen und Strukturen (siehe Kapitel 3.6).

Es zeigte sich, dass Patienten mit hepatischen Lymphknotenmetastasen im Gegensatz zu Patienten mit nicht-hepatischen zöliakalen Metastasen eine außerordentlich schlechte Prognose hatten. Ähnlich der angeführten Berichte könnte auch dies nahelegen, dass Lymphknotenmetastasen am Truncus coeliacus bzw. Mesenterialstamm nicht zwangsläufig eine infauste Prognose bedeuten, solange diese Lymphknoten noch nicht an den arteriellen Aufzweigungen dieser Gefäße und damit noch weiter entfernt lokalisiert sind.

Zudem ist zu bedenken, dass die schlechte Prognose zöliakaler oder hepatischer Lymphknotenmetastasen nicht per se durch ihre Lokalisation verursacht sein muss, sondern auf dem bei Befall dieser Lymphknotenregionen bestehenden weiter fortgeschrittenen Stadium der lymphogenen Streuung beruhen könnte [120]. Hierfür sprachen in der vorliegenden Studie auch die überaus deutlichen Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl befallener Lymphknoten, die bei Patienten mit hepatischem Befall 5 und bei Patienten ohne hepatischem Befall 28 Lymphknoten betragen. Auch für zöliakale Metastasen bestanden signifikante, allerdings weniger stark ausgeprägte Unterschiede.

Des weiteren war ein zöliakaler und besonders ein hepatischer Befall im Gegensatz zu Lymphknotenmetastasen anderer Lokalisationen mit höheren pT-Stadien assoziiert. Dieses Ergebnis wurde auch von anderen Autoren berichtet [56].

Die berichteten Werte von Langzeithergebnissen bei zöliakalem Befall konnten in dieser Studie und auch in einer Metaanalyse allerdings nicht reproduziert werden und lagen unter fünf Prozent [46]. Das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit viszerale Metastasen lag in dieser Studie mit praktisch null Prozent jedoch noch niedriger, ein Unterschied, der grenzwertige Signifikanz erreichte. Festzuhalten bleibt, dass andere Autoren zu dem klaren

Schluss kamen, dass die Präsenz zöliakaler Lymphknotenmetastasen ein Langzeitüberleben nicht ausschließt [3,26,70,90,120,161].

Zusammenfassend wirft dies die Frage auf, ob die unstandardisierte und kontroverse Subklassifikation von zöliakalen Lymphknotenmetastasen als M1a-Stadium aufgegeben werden sollte zugunsten eines detaillierteren N-Staging-Schemas, welches die ungünstigere Prognose dieser Lymphknotenmetastasen in einer gesonderten Kategorie reflektiert. Die Kategorie M1 könnte dann viszerale Metastasen sowie ggf. zusätzlich über den zöliakalen Hauptstamm hinausgehenden Lymphknotenmetastasen (z.B. periportalen Lymphknoten) vorbehalten sein.

In Kapitel 5.8 werden diese und ähnliche bereits geäußerte Vorschläge im Gesamtkontext einer Neudefinition des TNM-Staging diskutiert [56,90,161].

5.6 Prognosefaktor Ausmaß der Lymphadenektomie

In ihrer aktuellen Fassung zur TNM-Klassifikation maligner Tumoren empfiehlt die UICC die Resektion von mindestens 6 Lymphknoten als Voraussetzung für ein korrektes Staging [158]. Dieses Ziel konnte bei 90 Prozent der Patienten dieses Kollektivs erreicht werden.

Um der Frage nachzugehen, ob mit einem minimalen „Lymph node yield“ von 6 Lymphknoten ein prognostisch korrektes Staging, aber auch ein optimales Überleben der Patienten erzielt werden kann, wurden diese nach der Anzahl der bei ihnen entnommenen Lymphknoten in drei Gruppen (1-5, 6-18, >18 Lymphknoten) eingeteilt und analysiert (siehe Kapitel 4.10.1).

Die Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Menge entnommener Lymphknoten sprach für die Notwendigkeit deutlich ausgedehnter Lymphknotenentnahmen: In der Subgruppe der N0-Patienten bestand ein signifikant besseres Überleben für Patienten mit mindestens 19 resezierten Lymphknoten im Vergleich zu Patienten mit weniger Lymphknotenentnahmen. Die Mindestmenge von 6 resezierten Lymphknoten reichte dagegen nicht aus, um die Prognose zu verbessern: Patienten mit nur 6-18 entnommenen Lymphknoten im Vergleich zu Patienten mit weniger als 6 entnommenen Lymphknoten zeigten zwar einen Trend zu einem besseren Überleben, dieser erreichte jedoch keine Signifikanz.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass diese für die N0-Gruppe beschriebenen Prognoseunterschiede bei N1-Patienten nicht fortbestehen. Hier besaß das quantitative Ausmaß der Lymphadenektomie keinen prognostischen Einfluss.

Richtig ist die UICC-Empfehlung wahrscheinlich insofern, dass eine Resektion von weniger als 6 Lymphknoten ein korrektes Staging nicht zulässt. Möglich ist, dass bei einem Teil dieser Patienten mit weniger als 6 entnommenen Lymphknoten befallene Lymphknoten nicht entfernt wurden und es sich hier also tatsächlich um „okkulte“ N1-Patienten handelte. Hierfür sprach, dass sich das Überleben dieser Subgruppe deutlich dem Überleben der N1-gestagten Patienten annäherte (Median 18 vs. 11,5 Monate).

In der Subgruppe der N0-Patienten glich das Überleben von Patienten mit 6-18 entnommenen Lymphknoten dem der Gesamtgruppe der N0-Patienten stark (Mediane 34 bzw. 36 Monate). Dies könnte darauf hinweisen, dass die Entnahme von mindestens 6 Lymphknoten entsprechend der UICC-Empfehlung ausreichend für ein korrektes Staging war.

Vor dem Hintergrund des außergewöhnlich erratischen und komplexen Musters der lymphogenen Metastasierung des Ösophaguskarzinoms [55,56,69,75,119,121,128] kann davon ausgegangen werden, dass die von der UICC empfohlene Mindestentnahmemenge von 6 Lymphknoten zu einer Prognoseverbesserung im Sinne einer kurativen Operation noch deutlich zu tief liegt, selbst wenn sie sozusagen „stichprobenartig“ zu einem korrekten Staging ausreicht. Die durchschnittliche Anzahl entnommener Lymphknoten pro Patient lag in dieser Studie bei 21. Andere Arbeiten geben ähnliche Werte von 20 bis 27 Lymphknoten pro Patient an [17,37,114,118,160]. Diese Werte sollten ein Anhalt sein für die bei kurativ intendierten Operationen mindestens zu entnehmenden Lymphknotenanzahlen.

5.7 Prognosefaktor quantitative lymphogene Metastasierung

Die überragende prognostische Bedeutung des nodalen Metastasierungsstatus wurde von zahlreichen Autoren beschrieben und gilt als allgemein anerkannt [6,54,56,68,71,78,120,152,157,164].

Bei anderen wichtigen Malignomen des Magen-Darm-Traktes wie z.B. dem Magen- und Kolonkarzinom existiert ein auf der Anzahl tumorbefallener Lymphknoten basierendes multivariates N-Staging [53,158]. Für das Ösophaguskarzinom gilt hingegen ein lediglich bivariates N-Staging, bei dem nur nach Existenz bzw. Nichtexistenz von Lymphknotenmetastasen unterschieden wird [53,158].

Für viele mit der Therapie dieses Tumors befasste Chirurgen stellt dies den Hauptkritikpunkt am gegenwärtigen TNM-Staging-System dar, mit dem Argument, es ermögliche keine adäquate Stratifizierung der großen und heterogenen Gruppen der N1-Patienten ent-

sprechend ihrer Prognose [26,35,41,42,61,90]. Zahlreichen zu diesem Thema ausgeführten Studien gelang es jedoch, eine Korrelation der Anzahl befallener Lymphknoten mit dem Überleben nachzuweisen [3,26,42,43,54,56,68,90,109,119,120,129,139,143,153,176].

Die zur Aktualisierung des TNM-Systems eingesetzte Task Force lehnte entsprechende Änderungsvorschläge bisher mit dem Hinweis auf die unzureichende Datenmenge ab [145]. Insofern soll diese Arbeit einen Beitrag leisten für die Bereitstellung ausreichender Daten auf dem Weg zu einer Adaptation des TNM-Staging-Systems.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten dargestellt und im Zusammenhang mit den eigenen Ergebnissen diskutiert werden, um schließlich auch unter Berücksichtigung der in den vorangegangenen Kapiteln erörterten nicht quantitativen Faktoren zu einem Vorschlag für neue TNM-Staging-Kriterien zu gelangen.

5.7.1 Analyse zur Neudefinition des TNM-Systems veröffentlichter Daten

Die folgende Tabelle fasst die Charakteristika der dem Autor zum Thema der quantitativen Lymphknotenanalyse bekannten bisher publizierten Arbeiten zusammen.

Aufgeführt sind die Zahl der insgesamt eingeschlossenen Patienten sowie die Zahl der Patienten, die von diesen Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Des weiteren wird genannt, welcher Tumorzelltyp untersucht wurde und wie das Studiendesign in Bezug auf die analysierten Parameter und gewählten Cut-off-Punkte aussah. Von den Autoren gemachte Vorschläge zu einer Neudefinition des N-Staging sind ebenso wie Besonderheiten der jeweiligen Studie ebenfalls enthalten.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturanalyse zum Thema Neudefinition des TNM-Staging: Quantitative Lymphknotenanalysen

Autor	Fälle: n gesamt (N1)	Zell-typ	Studiendesign (gewählte Cut-offs)	Ergeb-nisse	Konklusion für TNM-Staging	Beson-derhei-ten
Natsugoe et al [119]	329 (201)	PEC	Anzahl (0 vs. 1-3 vs. 4-7 vs. ≥ 8 Lk)	grenzwert. signifikant	-	keine Sign. zw. N0 vs. 1Lk/ neoad. Therapie bei n=49
Osugi et al [129]	247 (159)	PEC	Anzahl (0 vs. 1-3 vs ≥ 4 Lk)	signifikant	-	
Akiyama et al. [3]	(185)	PEC	Anzahl (1-7 vs. ≥ 8 Lk)	signifikant	bei ≥ 8 Lk besteht Inkurabilität	
Shimada et al. [153]	200 (133)	PEC	Anzahl (0 vs. 1 vs. 2 vs. ≥ 3 Lk)	signifikant	-	
Matsu-bara et al [109]	171 (120)	PEC	Anzahl (0 vs. 1 vs. 2-7 vs. ≥ 8 Lk)	signifikant	-	keine Sign. zw. N0 vs. 1Lk
Roder et al. [143]	186 (113)	PEC	Anzahl (0 vs. 1-3 vs. 4-7 vs. ≥ 8 Lk) Ratio (0 vs. $\leq 20\%$ vs. $>20\%$)	signifikant	Ratio-basiert	
Xu et al. [176]	112 (68)	PEC	Anzahl (1-3 vs. ≥ 4 Lk)	signifikant	-	
Hölscher et al. [68]	165 (111)	ACa	Anzahl (0 vs. 1 vs. 2-5 vs. ≥ 6 Lk) Ratio (0 vs. $<30\%$ vs. $\geq 30\%$)	signifikant signifikant	Ratio-basiert	keine Sign. zw. N0 vs. 1Lk
Gu et al. [54]	133 (68)	ACa	Anzahl (1 vs. 2-4 vs. ≥ 5 Lk)	sign. nur bei 1 vs ≥ 2 Lk	N1a: 1 Lk N1b: ≥ 2 Lk	alle Pat. neoadj. Therapie
Hagen et al. [56]	100 (59)	ACa	Anzahl (1-4 vs ≥ 4 Lk) Ratio ($\leq 10\%$ vs $>10\%$)	signifikant signifikant	N1: 1-3 Lk N2: ≥ 8 Lk	
Nigro et al. [120]	44 (37)	ACa	Anzahl (0 vs. 1-4 vs. ≥ 5 Lk) Ratio (0 vs. $\leq 10\%$ vs. $>10\%$)	signifikant signifikant	Anzahl-basiert	nur T3-Pat.
Clark et al. [26]	43 (33)	ACa	Anzahl (0-4 vs. ≥ 5 Lk)	signifikant		
Rice et al. [139]	480 (245)	beide	Anzahl (0 vs. 1-2 vs. ≥ 3 Lk)	signifikant	N1: 1-2 pos Lk N2: ≥ 3 pos Lk	
vorlie-gende Arbeit	368 (236)	beide	Anzahl (0 vs. 1 vs. 2-7 vs. ≥ 8 Lk) Ratio (0 vs. $<10\%$ vs. 10-40% vs. $>40\%$)	signifikant signifikant	N1: Ratio $<10\%$ N2: Ratio 10-40% N3: Ratio $>40\%$	neoadj. Therapie bei n=19
Ellis et al. [42]	265 (181)	beide	Anzahl (0 vs. 1-4 vs. ≥ 5 Lk)	grenzwert. signifikant	Anzahl-basiert	
Korst et al. [90]	216 (127)	beide	Anzahl (0 vs. 1-3 vs ≥ 4 Lk)	signifikant	N1: Lk tumornah 1-3 Lk N2: tumorfern ≥ 4 Lk	neoadj. Therapie bei n=32
<i>Eloubeidi et al. [43]</i>	(2513)	<i>beide</i>	<i>Anzahl</i> (1-5 vs. ≥ 5 Lk) <i>Ratio</i> ($\leq 10\%$ vs. $>10\%$)	<i>signifikant</i> <i>signifikant</i>	<i>Anzahl-basiert</i>	<i>Krebsregi-steranalyse</i>

Legende: PEC-Plattenepithelkarzinom; ACa-Adenokarzinom; Anzahl-Anzahl befallener Lymphknoten; Ratio-Ratio befallene Lymphknoten zu entnommenen Lymphknoten

5.7.2 Größe der Kollektive

Nach Wissen des Autors haben sich bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt 16 Arbeiten mit der prognostischen Bedeutung des quantitativen Lymphknotenbefalls beschäftigt. Die Charakteristika und Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um das insgesamt zweitgrößte Kollektiv bezüglich dieser Fragestellung (nach Rice et al.), sieht man von der Veröffentlichung Eloubeidis et al. ab, bei der keine Primärdaten verwertet, sondern auf das Register des National Cancer Institute SEER Program zurückgegriffen wurde [43,139].

Unter denjenigen Arbeiten, die ausschließlich Adenokarzinome analysierten, weist diese Studie sogar die höchsten Fallzahlen auf. Im Vergleich zu den fast ausschließlich (bis auf Roder et al.) aus Japan kommenden Studien zum Plattenepithelkarzinom befindet sie sich bezüglich der Fallzahlen im Mittelfeld, während sie bezüglich dieser Fragestellung das bisher größte Kollektiv aus dem westlichen Raum darstellt.

5.7.3 Heterogene und homogene Elemente in den veröffentlichten Daten

Die Basis für eine Neudefinition des TNM-Staging kann nur die Bereitstellung einer klaren Datenlage sein. Neben der Quantität dieser Daten, also dem Einschluss ausreichender Patientenzahlen, sollten verschiedene zu einem Thema durchgeführte Studien ähnliche Designs und Patientenkollektive aufweisen, um miteinander vergleichbar zu sein und additive Effekte bei Fallzahlen, z.B. im Rahmen von Metaanalysen, zu ermöglichen.

Die zum Thema des quantitativen Ausmaßes der lymphogenen Metastasierung veröffentlichten Studien sind einerseits sehr homogen: Es handelt sich um an Ösophagus- bzw. Karzinomen erkrankten Patienten, die im Allgemeinen mittels en-bloc-Ösophagektomie mit Lymphadenektomie onkologisch operiert wurden. Die Zielgröße Überlebenszeit ist standardisiert messbar, die wichtigsten Einflussfaktoren, die Anzahl befallener Lymphknoten bzw. das Verhältnis befallener zu entnommenen Lymphknoten, sind als numerische Daten ebenfalls klar objektivier- und dokumentierbar.

Andererseits bestanden auch Unterschiede zwischen den Kollektiven und Studiendesigns: Einige Studien untersuchten nur Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, andere nur solche mit Adenokarzinomen, wieder andere schlossen beide Tumorzelltypen ein und unterschieden nicht zwischen ihnen. In drei Studien wurde ein Teil der Patienten bzw. alle Patienten einer neoadjuvanten Therapie zugeführt (siehe Tabelle 4.1), durch die theoretisch ein Down-Staging hätte erfolgen können. Da die gegenwärtige Datenlage aber keine Hinweise

auf die Effektivität einer neoadjuvanten Strahlenchemotherapie im Sinne einer Prognoseverbesserung zulässt, erscheinen diese Studien in ihrer Aussagekraft nicht gemindert [12,46,86,100,123,167]. Im Gegenteil zeigten Gu et al., die alle Patienten neoadjuvant behandelten, dass die Anzahl befallener Lymphknoten auch bei diesen Patienten einen Prognosefaktor darstellte. Im eigenen Kollektiv wurden 19 Patienten neoadjuvant behandelt. Da diese Fallzahl sehr gering war und ihr Ausschluss keine substantiell anderen Ergebnisse erbrachte, flossen auch diese Patienten mit in die Analyse ein.

Das Ausmaß der quantitativen Lymphknotenmetastasierung kann durch die Messung der Anzahl der befallenen Lymphknoten (im Folgenden kurz Anzahl genannt) sowie durch das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten (im Folgenden Ratio genannt) gemessen werden. Die Anzahl wurde von sämtlichen Studien ermittelt und mit dem Survival korreliert, während die Ratio nur von fünf Studien als zusätzlicher Parameter verwendet wurde. Die zur Ratio vorliegende Datenmenge ist also deutlich geringer als die zur Anzahl vorliegende.

In einem neudefinierten TNM-Staging mit dem Kriterium der quantitativen Lymphknotenmetastasierung müssten Stadiengruppierungen definiert werden, die festlegen, ab welcher Lymphknotenanzahl bzw. Ratio welches N-Stadium vorliegt.

In den einzelnen Studien wurden insbesondere bei der Gruppierung der Anzahl der positiven Lymphknoten jeweils sehr unterschiedliche Cut-offs festgelegt. Hierdurch wird die Vergleichbarkeit der Studien und die Festlegung auf eine Einteilung erschwert, da durch die fehlende Standardisierung der Studiendesigns kein additiver Effekt der Datenmenge zugunsten einer bestimmten Stadieneinteilung besteht. Es ist möglich, dass die einzelnen Autoren jeweils die in ihren Kollektiven signifikantesten Cut-offs gewählt haben und sich hieraus ein „Publication Bias“ ergibt. Andererseits spricht die Signifikanz praktisch aller Ergebnisse bei der Vielzahl der verschiedenen Stadieneinteilungen erstens für ein mögliches lineares Verhalten dieses Prognosefaktors und zweitens für seine Bedeutung unabhängig von Gruppeneinteilungen, die ja immer mehr oder weniger „willkürlich“ bestimmt werden. Des weiteren zeigt sich bei genauerem Hinsehen, dass viele Studien in ihrer Gruppeneinteilung wenigen wiederkehrenden Mustern folgen und lediglich die festgelegten Gruppengrenzen um ein bis zwei befallene Lymphknoten variieren. Hierauf wird in Kapitel 5.7.5.4 näher eingegangen.

5.7.4 Trennung des Staging nach Tumorzelltyp?

Das derzeitige TNM-Staging unterscheidet nicht zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus [53,158].

Trotz der lebhaften Diskussion über eine Neudefinition des TNM-Staging findet sich unter den vorgestellten Arbeiten nur ein expliziter Kommentar zu der Frage, ob dieses das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung berücksichtigende Staging für beide im Ösophagus auftretenden Tumorzelltypen gleich oder unterschiedlich ausgelegt sein sollte. Korst et al. vertreten die Meinung, ein gemeinsames Staging sei auch weiterhin angebracht, da ihre und andere Daten darauf hinwiesen, dass die Prognose nicht mit dem Zelltyp des Karzinoms verbunden ist [26,63,90,102]. Etwaige günstigere Prognosen von Adenokarzinom-Patienten ließen sich eher mit einer vermehrten Früherkennung dieser Tumoren im Rahmen von vermehrt implementierten Barrett-Vorsorgeuntersuchungen zu erklären, als dass sie durch Unterschiede zwischen den Tumorzelltypen verursacht seien [147,160].

Wie in Kapitel 5.2 diskutiert, wiesen die Ergebnisse dieser Studie trotz unterschiedlicher Überlebensraten in die gleiche Richtung. Auch stellte der Tumorzelltyp in der multivariaten Überlebensanalyse keinen signifikanten Prognosefaktor dar, wohl aber die Tumorlokalisation.

In der Mehrzahl der Studien wurde jeweils nur ein Tumorzelltyp bezüglich neuer Staging-Kriterien analysiert, und in allen diesen Studien wurden unabhängig vom untersuchten Zelltyp Ergebnisse erzielt, die die prognostische Bedeutung des Ausmaßes der lymphogenen Streuung bestätigen. Wenn also die quantitative lymphogene Metastasierung ein für beide Zelltypen geltender Prognosefaktor ist, wäre ein gemeinsames Staging auch für beide Gruppen valide. Studien, die Kollektive unter Einschluss beider Zelltypen untersuchten, gaben im Gegensatz zur eigenen Studie nicht zusätzlich nach Zelltyp getrennte Daten an [42,43,90,139]. Eventuell vorhandene Unterschiede zwischen an Plattenepithel- und Adenokarzinom Erkrankten lassen sich aus diesem Grunde in diesen Arbeiten nicht beurteilen.

In der vorliegenden Studie waren niedrige Zahlen befallener Lymphknoten beim Plattenepithelkarzinom nicht mit einer ähnlich guten Prognose wie beim Adenokarzinom verknüpft. Ob das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung beim Plattenepithelkarzinom deshalb ein schwächerer prognostischer Faktor ist, kann bezweifelt werden. Ursächlich hierfür könnten auch Stage migration-Effekte und das höhere Risiko zervikaler Lymphknotenmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen sein. Näher wird hierauf in den Kapiteln 5.3 und 5.7.5.4.3 näher eingegangen.

Aus diesen Gründen erscheint ein gemeinsames Anzahl- oder Ratio-basiertes Staging-System für Adeno- und Plattenepithelkarzinome gerechtfertigt, da die überwältigende Anzahl der hierzu veröffentlichten Literatur die Bedeutung dieser Prognosefaktoren für beide Tumorzelltypen entweder einzeln oder auch zusammen belegt [3,26,42,43,54,56,68,90,109,119,120,129,139,143,153,176].

Nichtsdestotrotz wären weitere Studien wünschenswert, die bei grundsätzlich gleicher chirurgischer Behandlung in der gleichen Institution eventuell doch bestehende Unterschiede zwischen den Zelltypen aufdecken könnten.

5.7.5 Lymphknoten-Anzahl oder Lymphknoten-Ratio?

5.7.5.1 Praktikabilität

Die Qualität eines Staging wird neben der korrekten Prognoseabschätzung auch von seiner möglichst einfachen Praktikabilität im klinischen Alltag und guten Reproduzierbarkeit bestimmt [66].

Im Gegensatz zu einem Anzahl-basierten Staging erfordert die Verwendung der Ratio die Mitarbeit des Pathologen bezüglich der routinemäßigen Dokumentation der Anzahl untersuchter Lymphknoten. Fälle, in denen dies nicht erfolgt, könnten nicht entsprechend gestagt werden und stünden auch einer adäquaten statistischen Aufbereitung nicht zur Verfügung.

Ebenso wichtig ist die Untersuchung aller in dem Operationspräparat befindlichen Lymphknoten, da es bei einer nur stichprobenhaften Untersuchung denkbar wäre, dass vermehrt makroskopisch metastatisch erscheinende oder vergrößerte Lymphknoten ausgewählt würden. Es entstünde ein Observer Bias, ein artifizieller Anstieg der Ratio und damit ein Up-Staging wären zu erwarten. Bei einem Anzahl-basierten Staging hingegen würde die nicht vollständige Untersuchung der entnommenen Lymphknoten zu einem Down-Staging führen.

Die Notwendigkeit eines zusätzlichen Parameters zur Berechnung der Ratio bedingt eine etwas aufwendigere Handhabung und leicht größere Untersucherabhängigkeit, wodurch, abhängig von der Qualität der histopathologischen Untersuchung, ihre Reproduzierbarkeit geringgradig eingeschränkt sein könnte.

5.7.5.2 Erfahrungen beim Magenkarzinom

Um die jeweiligen Vor- und Nachteile eines Anzahl- bzw. Ratio-basierten Staging beurteilen zu können, lohnt sich ein Blick auf die mit der N-Klassifikation des Magenkarzinoms gemachten Erfahrungen.

Die TNM-Klassifikation dieser Neoplasie des Magen-Darm-Traktes wurde 1997 von UICC und AJCC im Hinblick auf den nodalen Status (pN) grundlegend verändert: Die bisherige Subgruppierung von Patienten mit Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von deren anatomischen Lokalisationen wurde aufgegeben zugunsten eines rein auf der Anzahl der Lymphknotenmetastasen basierenden Staging mit drei Gruppen (1-6, 7-15 und mehr als 15 positive Lymphknoten) [53,158].

Diese Klassifikation wird gemeinhin als einfache, zuverlässige und objektive Methode angesehen, und ihre korrekte Prognoseabschätzung und Überlegenheit im Vergleich zum alten System wurde in zahlreichen Publikationen mit teilweise großen Patientenkollektiven belegt [1,67,84,87,88,107,154,177].

Nichtsdestotrotz zeigt sich auch dieses System nicht frei von Schwächen: Eine Sorge ist das Phänomen der Stage migration: In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Anzahl gefundener Lymphknotenmetastasen anstieg, umso mehr Lymphknoten reseziert und untersucht wurden. Dies führte zu tendenziell höheren Stadien bei Patienten mit ausgedehnteren Lymphadenektomien, während Patienten durch unzureichende Lymphknotenresektion in inkorrekt niedrige Stadien gestagt wurden [13,18,19,20,84,87,122]. Auch aus rein theoretischen Überlegungen wurde eine allein auf der Anzahl positiver Lymphknoten basierende Prognoseabschätzung, welche letztlich ja Heilungswahrscheinlichkeiten angeben soll, kritisiert, da ein adäquates Ausmaß der Lymphadenektomie auch für das Magenkarzinom als Grundvoraussetzung für Heilung und Staging gilt, dieses aber im Staging keine Berücksichtigung fände [124].

Aufgrund dieser Überlegungen wurde von zahlreichen Autoren die Ratio vorgeschlagen als ein Parameter, der durch den Einbezug des prognostisch wichtigen Ausmaßes der Lymphadenektomie die Gefahr eines Unter- oder Über-Staging vermindere [7,18,34,72,76,87,122,154]. Diese Studien konnten für die die Ratio nachweisen, dass ihre prognostische Relevanz der der Lymphknoten-Anzahl gleichkam oder sie sogar übertraf.

5.7.5.3 Lymphknoten-Anzahl und -Ratio beim Ösophaguskarzinom

Im Vergleich zum Magenkarzinom ist beim Ösophaguskarzinom die Datenlage in Bezug auf Vergleiche zwischen Anzahl und Ratio sehr viel spärlicher: Lediglich fünf der 16 verfügbaren Arbeiten verwendeten für eine mögliche Neudefinition des N-Status neben der Anzahl auch die Ratio [43,56,68,120,143]. Alle diese Arbeiten stellten für die Ratio eine ebenso gute Prognoseabschätzung wie für die Anzahl fest. Drei Arbeiten identifizierten die Ratio sogar als stärkeren unabhängigen Prognosefaktor [43,68,143].

Nur zwei der Arbeiten, die beide Parameter untersucht haben, sprachen sich gegen die Verwendung der Ratio aus: Eloubeidi et al. identifizierten die Ratio zwar als stärkeren unabhängigen Prognosefaktor, favorisierten aber trotzdem die Verwendung eines Anzahl-basierten Systems, ebenso wie Hagen et al., in deren Untersuchung die Ratio bei hohen Werten weniger präzise Prognoseabschätzungen erbrachte [43,56].

Insgesamt spricht bei der Auswertung der zur Ratio allerdings noch knappen Daten doch einiges zumindest für die Gleichwertigkeit dieses Parameters im Vergleich zur Lymphknoten-Anzahl. Ein Hauptargument für die Überlegenheit der Ratio im Vergleich zur Anzahl beim Magenkarzinom ist ihre geringere Anfälligkeit gegenüber dem Stage migration-Phänomen (siehe voriges Kapitel).

Hierzu liegen für das Ösophaguskarzinom nach Wissen des Autors noch keinerlei Daten vor.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine positive Korrelation zwischen entnommenen und befallenen Lymphknoten nachgewiesen. Eine Korrelation zwischen Ratio und Anzahl entnommener Lymphknoten bestand hingegen nicht. Das Stage migration-Phänomen bestand somit für ein Anzahl-basiertes Staging, nicht aber für ein Ratio-basiertes Staging (siehe hierzu Kapitel 4.10.6).

Bisher gründeten sich die Argumente der Fürsprecher eines Ratio-basierten Systems diesbezüglich auf vom Magenkarzinom abgeleiteten Erkenntnissen. Würden diese Funde auch durch Untersuchungen in Ösophaguskarzinom-spezifischen Kollektiven erhärtet, könnte dies ein gewichtiges Argument für die Verwendung der Ratio in einem neudefinierten N-Klassifikationssystem darstellen.

Roder et al., die ersten, die die Ratio beim Ösophaguskarzinom untersuchten, bezeichneten sie als ein Maß des „Resektionsrandes der Lymphadenektomie“ [143]. Durch die Ratio würde die prognostische Bedeutung des Ausmaßes der Lymphknotenresektion im Staging-

System berücksichtigt. Grenzen dieses Konzeptes werden offensichtlich, wenn Lymphadenektomien fern vom lymphatischen Abflussgebiet des Tumors in Regionen durchgeführt würden, in denen Metastasen aus anatomischen Gründen nicht zu erwarten wären. Dies würde zwar die Ratio und damit das Stadium artifiziell verringern, ohne aber einen Einfluss auf die Prognose zu haben [68].

Dies unterstreicht die überragende Bedeutung möglichst standardisierter Lymphadenektomien als eine Grundvoraussetzung für ein adäquates Staging bei beiden Konzepten, da die eigentlich kritische Größe die Anzahl entnommener Lymphknoten ist. Die darüber hinausgehende immer auftretende Restvariabilität in der Menge entnommener Lymphknoten, die von Unterschieden zwischen Operateuren, Institutionen und Regionen, aber auch von anlagebedingt variablen Lymphknotenanzahlen verschiedener Patienten abhängt, wird durch die Ratio wahrscheinlich besser aufgefangen als durch die Anzahl [68,120,122]. Insbesondere das Risiko von Staging-Fehlern durch den Effekt der Stage migration würde bei einem auf der Ratio beruhenden Staging im Vergleich zur Anzahl positiver Lymphknoten verringert.

5.7.5.4 Wahl der Cut-offs und Einteilung der N-Stadien

Für eine möglichst gute Vergleichbarkeit von Anzahl und Ratio wurden die Stadieneinteilungen in der vorliegenden Arbeit so gewählt, dass eine möglichst große Kongruenz zwischen den Gruppen beider Parameter bestand.

Diese zeigte sich mit hoher Signifikanz in der Korrelationsanalyse nach Pearson, in der eine starke positive Korrelation zwischen den Werten von Anzahl und Ratio bestand. Patienten mit vielen befallenen Lymphknoten wiesen also in der Regel auch eine hohe Ratio auf (siehe Kapitel 4.10.5).

Auch an einem Vergleich der medianen Überlebenszeiten war die angestrebte Kongruenz gut sichtbar: Diese betragen bei Einteilung der N-Stadien nach der Anzahl befallener Lymphknoten in drei Gruppen mit zunehmendem Schweregrad 17, 15 und 5 Monate und bei Einteilung nach der Ratio 18, 15 und 6 Monate, womit sie bei einem Vergleich der jeweils zugehörigen Gruppen praktisch identisch waren (z.B. betrug das mediane Überleben im Frühstadium lymphogener Metastasierung bei der Anzahl 17, bei der Ratio 18 Monate).

Wie die fünf Arbeiten, die ebenfalls beide Einflussgrößen untersuchten, zeigten sich auch in dieser Studie sowohl für die Anzahl als auch für die Ratio deutliche prognostische Unterschiede zwischen den einzelnen definierten Gruppen [43,56,68,120,143].

Interessant war, dass das bei beiden Parametern niedrigste Stadium (nur ein positiver Lymphknoten bzw. eine Ratio von <10 %) jeweils keine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu den N0-Patienten hatte. Im Gegensatz dazu hatten Patienten im Spätstadium der lymphogenen Metastasierung bei beiden Messgrößen (also mit mehr als 7 befallenen Lymphknoten bzw. einer Ratio von über 40 %) mit einem 5-Jahres-Überleben von null eine außerordentlich schlechte Prognose.

Diese Funde bekräftigen die Möglichkeit einer Heilung in Frühstadien der lymphogenen Metastasierung und zeigen die Notwendigkeit, in einem Staging solche Patienten zu trennen von Patienten mit weit fortgeschrittener lymphogener Streuung, deren Prognose infaust ist [35,26,41,42,61,90]. Entsprechend sollte ein Staging mindestens drei Kategorien enthalten, um Patienten in extremen Früh- bzw. Spätstadien zu erfassen, welche durch ein Zwischenstadium der lymphogenen Streuung getrennt sind. Hierfür gibt es unter den analysierten Arbeiten einige Beispiele mit guten Ergebnissen [54,68,109,119,143,153].

5.7.5.4.1 Cut-off-Punkt für das Frühstadium lymphogener Metastasierung

Ein absolutes Frühstadium lymphogener Metastasierung wird wahrscheinlich am sichersten durch die Begrenzung auf nur einen befallenen Lymphknoten beziehungsweise auf eine Ratio von unter 10 Prozent repräsentiert. Die diesbezüglichen Ergebnisse der eigenen Studie konnten von drei Publikationen reproduziert werden: Auch bei diesen konnte kein signifikant schlechteres Überleben von Patienten mit solitärem Lymphknotenbefall im Vergleich zu Erkrankten ohne Lymphknotenbefall (N0) festgestellt werden [54,68,109]. Eine weitere Arbeit nannte für N0-Patienten und solchen mit einer Lymphknotenmetastase sehr nah beieinander liegende 5-Jahres-Überlebensraten von 69 und 65 Prozent, während diese bei zwei befallenen Lymphknoten bereits signifikant auf 51 Prozent sank [153].

Analog zur eigenen Arbeit wurde auch für die Ratio berichtet, dass sich bei einem Wert von unter 10 Prozent keine signifikante Prognoseverschlechterung im Vergleich zu N0-Patienten ergab [68].

5.7.5.4.2 Cut-off-Punkt für das Spätstadium lymphogener Metastasierung

Die Existenz einer kritischen Anzahl befallener Lymphknoten bzw. Ratio, oberhalb derer eine Heilung äußerst unwahrscheinlich wird, wurde von mehreren Autoren berichtet.

Zur Ratio liegen hierzu wenig Daten vor, Werte zwischen 20 und 25 Prozent gingen mit einer infausten Prognose einher [68,120,143].

Bezüglich der Anzahl befallener Lymphknoten wird die kritische Grenze wie auch in der vorliegenden Arbeit von der Mehrzahl der Autoren bei sieben Lymphknoten angegeben [3,109,119,143]. Nigro et al. nannten 10 Lymphknoten als die Grenze, oberhalb derer von einem systemischen Krankheitsstadium mit Inkurabilität auszugehen ist [120]. Auch niedrigere Werte von z.B. drei bis fünf positiven Lymphknoten wurden vorgeschlagen [56,68]. Sie scheinen eine infauste Prognose aber nicht zuverlässig abschätzen zu können, da mehrere Arbeiten, die ihre Grenze zur fortgeschrittensten Gruppe in diesem Bereich ziehen, noch immerhin 5-Jahres-Überlebenszeiten bis zu über 20 Prozent angaben [26,119,129,153]. Es ist also zu vermuten, dass die Patienten in diesen Gruppen bezüglich ihrer Prognose noch sehr heterogen waren, weshalb ein höher liegender Cut-off-point sinnvoll erscheint, um Erkrankte mit infauster Prognose sicher zu identifizieren.

5.7.5.4.3 Intermediärstadium der lymphogenen Metastasierung

Der Bereich des Intermediärstadiums ergab sich aus den oben vorgeschlagenen Grenzen für die niedrigen und hohen Stadien. Es umfasst Patienten mit einer Ratio von 10-40 Prozent bzw. mit zwei bis sieben befallenen Lymphknoten.

Der Nutzen dieses Zwischenstadiums wird ersichtlich aus dem bei Verwendung beider Messgrößen signifikant besseren Überleben dieser Patientengruppe im Vergleich zu Patienten, die sich bereits im oben definierten lymphogenen Spätstadium (mehr als sieben Lymphknotenmetastasen) befanden. Die Abgrenzung zum Frühstadium (nur eine Lymphknotenmetastase) war beim Ratio-basierten Staging ebenfalls statistisch signifikant, während beim Anzahl-basierten Staging im Vergleich zu dieser Gruppe nur grenzwertige Signifikanz erreicht wurde.

Bei einer Trennung nach Tumorzelltyp zeigte sich, dass dies ausschließlich an der Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen lag: Bei diesen bestand kein signifikanter prognostischer Unterschied zwischen Patienten mit nur einem und Patienten mit zwei bis sieben positiven Lymphknoten, während Patienten mit Adenokarzinomen hier sogar hochsignifikante Unterschiede in ihrem Überleben aufwiesen.

Dieses Ergebnis muss dahingehend interpretiert werden, dass selbst Plattenepithelkarzinom-Patienten mit einer einzigen Lymphknotenmetastase bereits eine sehr ungünstige Prognose hatten. Dies zeigte sich an einem Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten der unterschiedlichen Zelltypen: Das mediane Überleben von Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten betrug 47 Monate bei Adenokarzinom-Patienten, aber lediglich 10

Monate bei Plattenepithelkarzinom-Patienten. Selbst an Adenokarzinomen Erkrankte im lymphogenen Intermediärstadium mit zwei bis sieben positiven Lymphknoten hatten mit 13 Monaten noch eine bessere Prognose.

Eine Erklärung hierfür liegt eventuell in der hohen Prävalenz zervikaler Lymphknotenmetastasen bei Tumoren im oberen und mittleren Ösophagus, bei denen es sich ja ausschließlich um Plattenepithelkarzinome handelte. Dieser Fund in Verbindung mit der außerordentlich schlechten Prognose der Plattenepithelkarzinome könnte den Schluss nahelegen, dass bei den durchgeführten Zwei-Feld-Lymphadenektomien, welche keine systematischen Lymphknotenresektionen in der Halsregion beinhalten, in einem Teil der Fälle nicht alle befallenen Lymphknoten reseziert wurden und damit im Körper verblieben.

In diesem Fall wäre beim Anzahl-basierten System ein Down-Staging der entsprechenden Patienten erfolgt, was die schlechte Prognose auch von Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten zumindest teilweise erklären könnte. Die Prävalenz und prognostische Bedeutung zervikaler Metastasen sowie der eventuell abzuleitende Nutzen einer Drei-Feld-Lymphadenektomie wird in Kapitel 5.3 diskutiert.

Die signifikante Bedeutung eines Zwischenstadiums in Abgrenzung zu geringeren oder weiter fortgeschrittenen lymphogenen Metastasierungsstadien konnte von anderen Gruppen auch für das Plattenepithelkarzinom gezeigt werden [109,143,153].

5.8 Quantitative, anatomische oder kombinierte Definition des N-Status- Wie sollte ein neues N-Staging aussehen?

Grundsätzlich bestehen für eine Neuklassifikation des N-Status beim Ösophaguskarzinom drei Möglichkeiten: 1. Ein auf der Lokalisation der befallenen Lymphknoten basierendes Staging. 2. Ein auf der Anzahl befallener Lymphknoten bzw. auf dem Verhältnis befallener zu entnommenen Lymphknoten basierendes Staging. 3. Eine Kombination aus anatomischem und quantitativem Staging.

Wenngleich eine korrekte Prognoseabschätzung zweifellos das wichtigste Kriterium für die Qualität eines Tumorstaging ist, so sind auch Praktikabilität und Reproduzierbarkeit bedeutende Grundvoraussetzungen, soll ein Tumorstaging doch weltweit an ganz verschiedenen Institutionen benutzt werden und doch überall vergleichbar sein [66,139].

Beim Magenkarzinom erfolgte kürzlich die Abschaffung des anatomischen Staging zugunsten eines numerischen Lymphknotenstaging [53], für das eine bessere Prognosestratifizierung gezeigt werden konnte [67,84,154,177]. Betont wird zudem die bessere Reproduzierbarkeit und Praktikabilität des neuen Systems. So erübrigten sich z.B. methodische

Probleme und Fehlerquellen wie das vormals notwendige separate Einbetten von Lymphknoten nach deren Lokalisation, die korrekte Übermittlung der einzelnen topografischen Angaben von Chirurg zum Pathologen sowie die oftmals schwierige und subjektive Entscheidung über die regionale Zugehörigkeit eines Lymphknotens [66,73,84,154,177].

Die einzige für das Ösophaguskarzinom im gegenwärtigen TNM-System mögliche Präzisierung des nodalen Status gründet sich auf anatomischen Gesichtspunkten: Es betrifft die Unterscheidung distanter von regionären Lymphknoten, bei deren Befall abhängig von der Lokalisation des Primärtumors eine Einteilung als M1a- oder M1b-Stadium erfolgt [53,158]. Die vom Magenkarzinom berichteten methodischen Probleme wurden auch in diesem Zusammenhang berichtet und wären bei einem komplett topografisch basiertem Staging vermehrt zu erwarten [70,145].

Aus diesem Grunde und vor allem aufgrund ihrer mangelnden Fähigkeit zur Prognoseabschätzung sollte diese Einteilung abgeschafft werden. Zahlreiche Gruppen widerlegten die durch die M1-Klassifikation implizierte Inkurabilität sowohl für zöliakale [3,4,56,70,90] als auch für zervikale Lymphknoten durch erhebliche Langzeit-Überlebensraten [3,4,85,101,121]. Auch bestand in einigen Arbeiten kein signifikant schlechteres Survival bei zöliakalen [26,56,70,120] bzw. zervikalen [3,4,75,101] Metastasen im Vergleich zum Befall nur regionärer Lymphknoten.

Des weiteren würde ein mögliches Topografie-basiertes Staging durch die außerordentlich komplexen lymphatischen Drainagewege, die zu dem unvorhersagbaren Streuungsmodus des Ösophaguskarzinoms beitragen, erschwert [55,69,75,121,128]. Z.B. im Gegensatz zum Bronchialkarzinom lassen sich hier kaum Lymphknotenstationen identifizieren, die regelmäßig früh bzw. spät im Krankheitsverlauf befallen werden und damit relativ zuverlässig ein bestimmtes Stadium kennzeichnen [3,56,69,110,136].

Arbeiten mit Vorschlägen zu einem anatomisch-basierten Staging sind wohl auch aus diesem Grunde die Ausnahme und bringen ein kompliziertes und im klinischen Alltag kaum benutzbares Raster zur Stadieneinteilung mit sich [37,90].

Dies alles spricht gegen die Verwendung eines anatomisch-basierten Staging. Eine Kombination aus quantitativem und anatomischem Staging würde zudem die methodischen Erfordernisse beider Systeme vereinigen und wäre damit schon aus praktikablen Gesichtspunkten nicht zu empfehlen.

Hingegen konnten zahlreiche Studien die prognostische Bedeutung sowohl der Anzahl befallener Lymphknoten als auch des Verhältnisses befallener zu entnommenen Lymphknoten nachweisen [3,26,42,43,54,56,68,90,109,119,120,129,139,143,153,176]. Auch in dieser Arbeit waren sowohl die Lymphknoten-Anzahl als auch die -Ratio unabhängige Prognosefaktoren in der multivariaten Überlebensanalyse.

Welcher dieser beiden Parameter der geeignetere ist, kann gegenwärtig aufgrund der noch zu knappen Daten über die Ratio nicht abschließend beurteilt werden. Einiges spricht für eine relativ enge Korrelation beider Parameter (siehe hierzu Kapitel 4.10.5), was im Prinzip auf die Eignung beider Parameter zur Prognoseabschätzung hinweist.

Allerdings scheint die Ratio das durch unterschiedlich ausgedehnte Lymphadenektomien auftretende Stage migration-Phänomen zu minimieren, da sie die Anzahl der resezierten Lymphknoten mitberücksichtigt. Dies konnte von mehreren Studien für das Magenkarzinom gezeigt werden und wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch für das Ösophaguskarzinom bestätigt (siehe hierzu Kapitel 4.10.6 und 5.7.5.2) [7,18,72,76,87,122,154]. Wenngleich der Effekt der Stage migration durch standardisierte Lymphadenektomien minimiert werden kann, scheint die Ratio aufgrund der immer vorhandenen Restvariabilität das bessere Staging-Kriterium zu sein.

Eine Trennung des Staging nach Tumorzelltyp sollte wie bisher auch in einem neuen Klassifikationssystem nicht vorgenommen werden. Dies wird in Kapitel 5.7.4 diskutiert. In der vorliegenden Arbeit stellte der Tumorzelltyp keinen unabhängigen Prognosefaktor dar.

Wie dies auch vor Einführung des neuen Staging beim Magenkarzinom lange der Fall war, liegt ein großes Hindernis in der Einigung auf geeignete Grenzen für die Stadieneinteilung [66]. Die gewählten Cut-offs der bisherigen Studien sind heterogen, und aus diesem Grunde lässt sich eine bestimmte Stadieneinteilung, deren Validität von mehreren Studien mit großen Fallzahlen bestätigt wurde, zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht angeben.

Nach Auswertung der eigenen sowie der Fremddaten soll hiermit aber der Vorschlag zu einem Staging mit *drei* Kategorien für N1-Patienten gemacht werden.

Folgende Gründe sprechen dafür: Die vorliegende Arbeit konnte unter Patienten mit Lymphknotenbefall mittels Ratio und Anzahl sowohl eine Subgruppe mit überraschend guter als auch eine Subgruppe mit infauster Prognose identifizieren. Eine große Anzahl von Patienten passte allerdings in keines der beiden Schemata und muss deshalb als ein intermediäres Stadium aufgefasst werden. Eine Klassifikation mit nur zwei Unterkategorien für N1-Patienten würde diesem Sachverhalt nicht gerecht werden.

Sowohl der hier gewählte Cut-off-Punkt für das niedrigste Stadium (Ratio von mehr als 10 Prozent bzw. nur ein positiver Lymphknoten) als auch die das Spätstadium definierende Grenze (ab 40 Prozent Ratio bzw. ab 8 positiven Lymphknoten) wurden zumindest als Einzelelemente (d.h. in einem nicht identischen Gesamtstaging) auch in zahlreichen anderen Studien mit signifikanten Ergebnissen verwandt [3,43,54,56,68,109,119,120,143,153].

Der aus der Analyse der hierzu bisher publizierten Literatur sowie aus den eigenen Daten abgeleitete Vorschlag für ein neues N-Staging des Ösophaguskarzinoms sieht dementsprechend drei Unterkategorien für N1-Patienten vor: N1 für Patienten mit einer Ratio von unter 10 Prozent bzw. einem positiven Lymphknoten, N2 für Patienten mit einer Ratio von 10 bis 40 Prozent bzw. zwei bis sieben positiven Lymphknoten und N3 für Patienten mit einer Ratio von über 40 Prozent bzw. mehr als sieben positiven Lymphknoten.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Analyse des 368 Personen umfassenden Kollektivs im Hinblick auf die verschiedenen beim Ösophaguskarzinom wirkenden Einflussfaktoren wies die große prognostische Bedeutung des quantitativen Ausmaßes der lymphogenen Metastasierung nach. Das derzeitige TNM-Staging-System ist diesbezüglich als unzureichend anzusehen, da eine differenzierte Prognoseabschätzung von Patienten mit Lymphknotenmetastasen aufgrund der nur bivariaten N-Klassifikation (N0/ N1) nicht möglich ist [53,158]. Eine entsprechende Adaptation fand bisher aufgrund einer unzureichenden Datenmenge nicht statt [145]. Basierend auf den eigenen Ergebnissen und einer umfassenden Literaturanalyse wird eine Stratifizierung von Patienten mit lymphogener Metastasierung in drei Subgruppen anhand der Anzahl bei ihnen befallener Lymphknoten oder des Verhältnisses von befallenen zu entnommenen Lymphknoten (Ratio) vorgeschlagen, ähnlich wie dies beim Magenkarzinom bereits der Fall ist [53,158]. Beide Parameter stellten unabhängige Prognosefaktoren dar und ermöglichten die Identifizierung von Patienten in Frühstadien lymphogener Metastasierung mit relativ guter Prognose ebenso wie von Patienten mit weit fortgeschrittener Metastasierung, deren Prognose infaust ist. Das durch unterschiedlich ausgedehnte Lymphadenektomien verursachte Risiko der Stage migration war bei Verwendung der Lymphknoten-Ratio im Vergleich zur Anzahl befallener Lymphknoten deutlich geringer, da bei ersterer die Anzahl resezierter Lymphknoten mitberücksichtigt wird.

Die Untersuchung der topografischen Metastasierungswege bestätigte die Unvorhersagbarkeit und Komplexität der lymphogenen Metastasierung des Ösophaguskarzinoms. Insbesondere die besonders ungünstige Prognose von Karzinomen des oberen Ösophagus in Verbindung mit der hohen Prävalenz zervikaler Metastasen rückt die seit kurzem auch von westlichen Autoren befürwortete Drei-Feld-Lymphadenektomie in den Mittelpunkt der Diskussion [4, 101]. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass nicht der Tumorzelltyp an sich, sondern die aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationspräferenzen mit ihm einhergehenden topografischen und therapeutischen Implikationen die Prognose beeinflussen. Entsprechend stellte der Tumorzelltyp in der multivariaten Überlebensanalyse keinen unabhängigen Prognosefaktor dar, wohl aber die Tumorlokalisation.

Das häufige Auftreten eines Skip-Metastasierungsmodus konnte gezeigt werden. Betroffene Patienten wiesen Charakteristika früher Stadien lymphogener Metastasierung auf und besaßen dementsprechend eine signifikant bessere Prognose als nicht skip-metastasierte N1-Patienten.

7 Literaturverzeichnis

1. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Baba H, Maehara Y, Sugimachi K
Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma.
Br J Surg. 1994 Mar;81(3):414-6
2. Aikou T, Shimazu H
Difference in main lymphatic pathways from the lower esophagus and gastric cardia.
Jpn J Surg. 1989 May;19(3):290-5
3. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y
Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus.
Ann Surg. 1994 Sep;220(3):364-72; discussion 372-3
4. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J
Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus.
Ann Surg. 2002 Aug;236(2):177-83
5. Altorki NK, Skinner DB
Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Mar;113(3):540-4
6. Altorki N, Skinner D
Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma?
Ann Surg. 2001 Nov;234(5):581-7
7. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K
Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma.
Ann Surg Oncol. 2002 Oct;9(8):775-84
8. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr
Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia.
JAMA. 1991 Mar 13;265(10):1287-9
9. Blot WJ, McLaughlin JK
The changing epidemiology of esophageal cancer. Review
Semin Oncol. 1999 Oct;26(5 Suppl 15):2-8
10. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH
Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males.
Cancer. 2001 Aug 1;92(3):549-55
11. Bonenkamp JJ
Surgery for upper gastrointestinal malignancies.
Semin Oncol. 2004 Aug;31(4):542-52

12. Bossett JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al.
Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus.
N Engl J Med 1997; 337:161-7
13. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J
How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study.
Cancer. 2002 Jun 1;94(11):2862-6
14. Brown LM, Devesa SS
Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Review
Surg Oncol Clin N Am. 2002 Apr;11(2):235-56
15. Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, Schoenberg J, Greenberg R, Liff J, Schwartz A, Dosemeci M, Pottern L, Fraumeni JF Jr
Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors.
Am J Epidemiol. 2001 Jan 15;153(2):114-22
16. Brugge J, Curran T, Harlow E, McCormick F (eds)
Origins of human cancer. A comprehensive review.
Cold Spring Harbor Laboratory Press 1991
17. Bruno L, Nesi G, Montinaro F, Carassale G, Lassig R, Boddi V, Bechi P, Cortesini
Clinicopathologic findings and results of surgical treatment in cardiac adenocarcinoma.
J Surg Oncol. 2000 May;74(1):33-5
18. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA
Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries.
J Clin Oncol. 1995 Jan;13(1):19-25
19. Bunt AM, Hermans J, van de Velde C, Sasako M, Hoefsloot F, Fleuren G, Bruijn J
Lymph node retrieval in a randomized trial on western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer.
J Clin Oncol. 1996 Aug;14(8):2289-94
20. Bunt AM, Hogendoorn PC, van de Velde CJ, Bruijn JA, Hermans J
Lymph node staging standards in gastric cancer.
J Clin Oncol. 1995 Sep;13(9):2309-16
21. Cameron AJ
Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. Review
Gastroenterol Clin North Am. 1997 Sep;26(3):487-94
22. Casson AG, Rusch VW, Ginsberg RJ, Zankowicz N, Finley RJ
Lymph node mapping of esophageal cancer.
Ann Thorac Surg. 1994;58:1569-70

23. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA, Quintana MJ
Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women.
Int J Cancer. 1999 Aug 27;82(5):657-64
24. Chalasani N, Wo JM, Waring JP
Racial differences in the histology, location, and risk factors of esophageal cancer.
J Clin Gastroenterol. 1998 Jan;26(1):11-3
25. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, Dubrow R, Schoenberg JB, Mayne ST, Farrow DC, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Niwa S, Fraumeni JF Jr
Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia.
J Natl Cancer Inst. 1998 Jan 21;90(2):150-5
26. Clark GW, Peters JH, Ireland AP, Ehsan A, Hagen JA, Kiyabu MT, Bremner CG, DeMeester TR
Nodal metastasis and sites of recurrence after en bloc esophagectomy for adenocarcinoma.
Ann Thorac Surg. 1994 Sep;58(3):646-53; discussion 653-4
27. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG
Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence.
Ann Surg. 2001 Feb;233(2):250-8
28. Corley DA, Buffler PA
Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database.
Int J Epidemiol. 2001 Dec;30(6):1415-25
29. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS
Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer.
Ann Surg. 1998 May;227(5):645-51; discussion 651-3
30. Crew KD, Neugut AI
Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Review
Semin Oncol. 2004 Aug;31(4):450-64
31. Daly JM, Karnell LH, Menck HR
National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma.
Cancer. 1996 Oct 15;78(8):1820-8
32. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW
Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy?
Gut. 2003 Apr;52(4):486-9

33. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr
Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States.
Cancer. 1998 Nov 15;83(10):2049-53
34. Ding YB, Chen GY, Xia JG, Zang XW, Yang HY, Yang L, Liu YX
Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma.
World J Gastroenterol. 2004 Jan 15;10(2):182-5
35. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM
New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology.
Br J Cancer. 1999 May;80(5-6):834-42
36. Dreilich M, Bergstrom S, Wagenius G, Brattstrom D, Bergqvist M
A retrospective study focusing on clinical predictive factors in 126 patients with oesophageal carcinoma.
Anticancer Res. 2004 May-Jun;24(3b):1915-20
37. Dresner SM, Lamb PJ, Bennett MK, Hayes N, Griffin SM
The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction.
Surgery. 2001 Jan;129(1):103-9
38. Driessen A, Van Raemdonck D, De Leyn P, Filez L, Peeters M, Winnepeninckx V, Penninckx F, Lerut T, Ectors N; H.P. Belgian Contact Group
Are carcinomas of the cardia oesophageal or gastric adenocarcinomas?
Eur J Cancer. 2003 Nov;39(17):2487-94
39. Eisenberger CF, Knoefel WT, Peiper M, Merkert P, Yekebas EF, Scheunemann P, Steffani K, Stoecklein NH, Hosch SB, Izbicki JR
Squamous cell carcinoma of the esophagus can be detected by microsatellite analysis in tumor and serum.
Clin Cancer Res. 2003 Sep 15;9(11):4178-83
40. Ellis A, Field JK, Field EA, Friedmann PS, Fryer A, Howard P, Leigh IM, Risk J, Shaw JM, Whittaker J
Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family--a review of six generations.
Eur J Cancer B Oral Oncol. 1994;30B(2):102-12
41. Ellis FH Jr, Heatley GJ, Krasna MJ, Williamson WA, Balogh K
Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals with improved staging criteria.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 May;113(5):836-46; discussion 846-8

42. Ellis FH Jr, Watkins E Jr, Krasna MJ, Heatley GJ, Balogh K
Staging of carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of different staging criteria.
J Surg Oncol. 1993 Apr;52(4):231-5
43. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM
Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status.
Cancer. 2002 Oct 1;95(7):1434-43
44. El-Rifai W, Frierson HF Jr, Moskaluk CA, Harper JC, Petroni GR, Bissonette EA, Jones DR, Knuutila S, Powell SM
Genetic differences between adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus and gastric mucosa.
Gastroenterology. 2001 Sep;121(3):592-8
45. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JF Jr
Population attributable risks of esophageal and gastric cancers.
J Natl Cancer Inst. 2003 Sep 17;95(18):1404-13
46. Enzinger PC, Mayer RJ
Esophageal cancer. Review
N Engl J Med. 2003 Dec 4;349(23):2241-52
47. Fountoulakis A, Zafirellis KD, Dolan K, Dexter SP, Martin IG, Sue-Ling HM
Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer.
Br J Surg. 2004 Aug;91(8):997-1003
48. Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, Fujii T, Toh U, Mine T, Sasahara H, Sudo T, Matono S, Yamana H, Shirouzu K
Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy.
World J Surg. 2003 May;27(5):571-9. Epub 2003 Apr 28
49. Fukuse T, Hirata T, Naiki H, Hitomi S, Wada H
Prognostic significance of proliferative activity in pN2 non-small-cell lung carcinomas and their mediastinal lymph node metastases.
Ann Surg. 2000 Jul;232(1):112-8
50. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, Rotterdam H, West AB, Dubrow R, Stanford JL, Mayne ST, Farrow DC, Niwa S, Blot WJ, Fraumeni JF Jr
Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia.
J Natl Cancer Inst. 1997 Sep 3;89(17):1277-84

51. Geh JJ, Crellin AM, Glynne-Jones R
Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. Review
Br J Surg. 2001 Mar;88(3):338-56.
52. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R
Sentinel lymphadenectomy in breast cancer.
J Clin Oncol. 1997 Jun;15(6):2345-50
53. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al.
AJCC Cancer Staging Manual.
6th ed. New York; Springer: 2002
54. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, Liao Z, Komaki RR,
Rashid A, Hamilton SR, Wu TT
The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation.
Cancer. 2006 Mar 1;106(5):1017-25
55. Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, et al.
The lymphatics in cancer.
Philadelphia: WB Saunders Co, 1972
56. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, Chandrasoma P, DeMeester TR
Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies.
Ann Surg. 2001 Oct;234(4):520-30; discussion 530-1
57. Hagen JA, DeMeester TR
Staging of esophageal carcinoma.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 May;125(5):988-91
58. Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR
Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1993 Nov;106(5):850-8; discussion 858-9
59. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds):
World Health Organisation. Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system.
Lyon, France, IARC Press, 2000
60. Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE, Tretli S
Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites.
Int J Cancer. 1997 May 2;71(3):340-4
61. Hardwick RH, Williams GT
Staging of oesophageal adenocarcinoma.
Br J Surg. 2002 Sep;89(9):1076-7

62. Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA
Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. Review
Oncology (Williston Park). 2000 Apr;14(4):507-14; discussion 518-20, 522-3
63. Heidl G, Langhans P, Mellin W, Bunte H, Grundmann E
Adenocarcinomas of esophagus and cardia in comparison with gastric carcinoma.
J Cancer Res Clin Oncol. 1993;120(1-2):95-9
64. Heise JW, Heep H, Frieling T, Sarbia M, Hartmann KA, Roher HD
Expense and benefit of neoadjuvant treatment in squamous cell carcinoma of the
esophagus.
BMC Cancer. 2001;1:20. Epub 2001 Nov 23
65. Hermanek P
Pathohistologische Begutachtung von Tumoren.
Perimed Fachbuch, Erlangen 1983
66. Hermanek P
The superiority of the new International Union Against Cancer and American Joint
Committee on Cancer TNM staging of gastric carcinoma.
Cancer. 2000 Apr 15;88(8):1763-5
67. Hermanek P, Altendorf-Hofmann A, Mansmann U, Dworak O, Wittekind C,
Hohenberger W
Improvements in staging of gastric carcinoma from using the new edition of TNM
classification.
Eur J Surg Oncol. 1998 Dec;24(6):536-41
68. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Hofler H, Siewert JR
Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus.
Surgery. 1995 Nov;118(5):845-55
69. Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, Rehders A, Scheunemann P, Niendorf A,
Knoefel WT, Izbicki JR
Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic sig-
nificance.
J Clin Oncol. 2001 Apr 1;19(7):1970-5
70. Hulscher JB, Buskens CJ, Bergman JJ, Fockens P, Van Lanschot JJ, Obertop H
Positive peritruncal nodes for esophageal carcinoma. Not always a dismal progno-
sis.
Dig Surg. 2001;18(2):98-101
71. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P,
Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ
Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for
adenocarcinoma of the esophagus.
N Engl J Med. 2002 Nov 21;347(21):1662-9

72. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, Huh JH, Shin DW, Lah KH, Lee JH, Choi S, Min JS
Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer.
World J Surg. 2002 Mar;26(3):323-9
73. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, Mochizuki H
Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union
against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in
comparison with the Japanese classification.
Cancer. 1999 Aug 15;86(4):553-8
74. Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R, Hanyu F
Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis.
World J Surg. 1994 May-Jun;18(3):321-30
75. Igaki H, Kato H, Tachimori Y, Nakanishi Y
Cervical lymph node metastasis in patients with submucosal carcinoma of the tho-
racic esophagus.
J Surg Oncol. 2000 Sep;75(1):37-41
76. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, Sato M, Kanbara T, Nakai K, Okumura S, Yama-
michi K, Hioki K
The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma.
Ann Surg Oncol. 2002 Jan-Feb;9(1):27-34
77. Izbicki JR, Hosch SB, Pichlmeier U, Rehders A, Busch C, Niendorf A, Passlick B,
Broelsch CE, Pantel K
Prognostic value of immunohistochemically identifiable tumor cells in lymph nodes
of patients with completely resected esophageal cancer.
N Engl J Med. 1997 Oct 23;337(17):1188-94
78. Jakl RJ, Miholic J, Koller R, Markis E, Wolner E
Prognostic factors in adenocarcinoma of the cardia.
Am J Surg. 1995 Mar;169(3):316-9
79. Jamieson GG, Mathew G, Ludemann R, Wayman J, Myers JC, Devitt PG
Postoperative mortality following oesophagectomy and problems in reporting its
rate. Review
Br J Surg. 2004 Aug;91(8):943-7
80. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ
Cancer statistics, 2003.
CA Cancer J Clin. 2003 Jan-Feb;53(1):5-26
81. Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ
Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma.
Gastroenterology. 1992; 102:1400-2
82. Junker K, Gumprich T, Muller KM
Discontinuous lymph node metastases ("skipping") in malignant lung tumors.
Chirurg. 1997 Jun;68(6):596-9; discussion 600

83. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD
Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia.
Gastroenterology. 1984 Mar;86(3):461-7
84. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T
Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma.
Cancer. 2000 Apr 15;88(8):1796-800
85. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Iizuka T, Terui S, Itabashi M, Hirota T
Lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma.
J Surg Oncol. 1991 Oct;48(2):106-11
86. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA
Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer.
N Engl J Med. 1998 Dec 31;339(27):1979-84
87. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T
Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification?
J Surg Oncol. 1998 Sep;69(1):15-20
88. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T
The number of metastatic lymph nodes: a promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification.
J Am Coll Surg. 1998 Dec;187(6):597-603
89. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction in Japan: relevance of Siewert's classification applied to 177 cases resected at a single institution.
J Am Coll Surg. 1999 Dec;189(6):594-601
90. Korst RJ, Rusch VW, Venkatraman E, Bains M, Burt M, Downey RJ, Ginsberg RJ
Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Mar;115(3):660-69; discussion 669-70
91. Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J, Nakano Y, Akiyama T, Tomita F, Saito H, Kita I, Takashima S
Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis.
Surg Today. 1999;29(8):695-700

92. Kubuschok B, Passlick B, Izbicki JR, Thetter O, Pantel K
Disseminated tumor cells in lymph nodes as a determinant for survival in surgically resected non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol. 1999 Jan;17(1):19-24
93. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O
Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.
N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):825-31
94. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O
Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia.
Ann Intern Med. 1999 Jun 1;130(11):883-90
95. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O
The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia.
Int J Cancer. 2000 Feb 1;85(3):340-6
96. Lagergren J, Ye W, Lindgren A, Nyren O
Heredity and risk of cancer of the esophagus and gastric cardia.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Jul;9(7):757-60
97. Lamb PJ, Griffin SM, Burt AD, Lloyd J, Karat D, Hayes N
Sentinel node biopsy to evaluate the metastatic dissemination of oesophageal adenocarcinoma.
Br J Surg. 2005 Jan;92(1):60-7
98. Lauren P
The two histologic main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma.
Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49
99. Law S, Wong J
Two-field dissection is enough for esophageal cancer.
Dis Esophagus. 2001; 14: 98-103
100. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Campion JP, Launois B
A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus.
Cancer. 1994 Apr 1;73(7):1779-84
101. Lerut T, Nafteux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Ectors N
Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma.
Ann Surg. 2004 Dec;240(6):962-72; discussion 972-4

102. Liebermann MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M
Carcinoma of the esophagus: prognostic significance of histologic type.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 109: 130-9
103. Lightdale CJ
Esophageal cancer. American College of Gastroenterology.
Am J Gastroenterol. 1999 Jan;94(1):20-9
104. Locke GR 3rd, Talley N, Carpenter HA, Harmsen W, Zinsmeister A, Melton LJ 3rd
Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-
year period.
Gastroenterology. 1995 Dec;109(6):1750-6
105. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L; Gastrointestinal Cancer Disease
Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care
Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a clinical prac-
tice guideline. Review
BMC Cancer. 2004 Sep 24;4:67
106. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L; Members of the Gastrointestinal
Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based
Care
Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic re-
view and meta-analysis.
BMC Med. 2004 Sep 24;2(1):35
107. de Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E, Tomezzoli A, Pelosi G, Di Leo
A, Cordiano C
Classification of lymph node metastases from carcinoma of the stomach: compari-
son of the old (1987) and new (1997) TNM systems.
World J Surg. 1999 Jul;23(7):664-9
108. Mariette C, Castel B, Toursel H, Fabre S, Balon JM, Triboulet JP
Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia.
Br J Surg. 2002 Sep;89(9):1156-63
109. Matsubara T, Ueda M, Yanagida O, Nakajima T, Nishi M
How extensive should lymph node dissection be for cancer of the thoracic esopha-
gus?
J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Apr;107(4):1073-8
110. Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, Kuroda J, Uchida C, Kokudo N, Takahashi T,
Nakajima T, Yanagisawa A
Localization of initial lymph node metastasis from carcinoma of the thoracic
esophagus.
Cancer. 2000 Nov 1;89(9):1869-73
111. Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S, Uenosono Y, Takao S, Aikou T
Rapid immunohistochemical detection of lymph node micrometastasis during op-
eration for upper gastrointestinal carcinoma.
Br J Surg. 2003 May;90(5):563-6

112. McKinney A, Sharp L, Macfarlane GJ, Muir CS
Oesophageal and gastric cancer in Scotland 1960-90.
Br J Cancer. 1995 Feb;71(2):411-5
113. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ
Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group.
Ann Surg. 1999 Oct;230(4):453-63; discussion 463-5
114. Mueller JD, Stein HJ, Oyang T, Natsugoe S, Feith M, Werner M, Siewert RJ
Frequency and clinical impact of lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction.
Cancer. 2000 Nov 1;89(9):1874-82
115. Nakamura T, Ide H, Eguchi R, Hayashi K, Ota M, Takasaki K
Clinical implications of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative (pN0) esophageal carcinoma.
J Surg Oncol. 2002 Apr;79(4):224-9
116. Nakane Y, Okamura S, Boku T, Okusa T, Tanaka K, Hioki K
Prognostic differences of adenocarcinoma arising from the cardia and the upper third of the stomach.
Am Surg. 1993 Jul;59(7):423-9
117. Natsugoe S, Matsumoto M, Okumura H, Nakashima S, Higashi H, Uenosono Y, Ehi K, Ishigami S, Takao S, Aikou T
Initial metastatic, including micrometastatic, sites of lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma.
J Surg Oncol. 2005 Jan 1;89(1):6-11
118. Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Hofler H, Siewert JR
Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma: frequency, associated tumor characteristics, and impact on prognosis.
Cancer. 1998 Sep 1;83(5):858-66
119. Natsugoe S, Yoshinaka H, Shimada M, Sakamoto F, Morinaga T, Nakano S, Kusano C, Baba M, Takao S, Aikou T
Number of lymph node metastases determined by presurgical ultrasound and endoscopic ultrasound is related to prognosis in patients with esophageal carcinoma.
Ann Surg. 2001 Nov;234(5):613-8
120. Nigro JJ, DeMeester SR, Hagen JA, DeMeester TR, Peters JH, Kiyabu M, Campos GM, Oberg S, Gastal O, Crookes PF, Bremner CG
Node status in transmural esophageal adenocarcinoma and outcome after en bloc esophagectomy.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 May;117(5):960-8

121. Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T
Clinical implications of cervical lymph node metastasis patterns in thoracic esophageal cancer.
Ann Surg. 1994 Dec;220(6):775-81
122. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Belluco C, Lise M
Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience.
Ann Surg Oncol. 2003 Nov;10(9):1077-85
123. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M, Modig H, Munck-Wikland E, Rosengren B, et al
Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer.
World J Surg. 1992 Nov-Dec;16(6):1104-9; discussion 1110
124. Okamoto K, Sawai K, Minato H, Yada H, Shirasu M, Sakakura C, Otsuji E, Kitamura K, Taniguchi H, Hagiwara A, Yamaguchi T, Takahashi T
Number and anatomical extent of lymph node metastases in gastric cancer: analysis using intra-lymph node injection of activated carbon particles (CH40).
Jpn J Clin Oncol. 1999 Feb;29(2):74-7
125. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, Richter JE, Gramlich TL
The utility of cytokeratin subsets in distinguishing Barrett's-related oesophageal adenocarcinoma from gastric adenocarcinoma.
Histopathology. 2001 Apr;38(4):307-11
126. Orringer MB
Editorial on "Occult cervical nodal metastases in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy".
J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Mar;113(3):538-9
127. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD
Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements.
Ann Surg. 1999 Sep;230(3):392-400; discussion 400-3
128. Orringer MB, Sloan H
Esophagectomy without thoracotomy.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1978 Nov;76(5):643-54
129. Osugi H, Takemura M, Takada N, Hirohashi K, Kinoshita H, Higashino M
Prognostic factors after oesophagectomy and extended lymphadenectomy for squamous oesophageal cancer.
Br J Surg. 2002 Jul;89(7):909-13
130. Parkin DM, Muir CS
Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data.
IARC Sci Publ. 1992;(120):45-173

131. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J
Global cancer statistics.
CA Cancer J Clin. 1999 Jan-Feb;49(1):33-64, 1
132. Passlick B, Kubuschock B, Siemel W, Thetter O, Pantel K, Izbicki JR
Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases - results of a preliminary study.
Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Mar;21(3):520-6
133. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR
Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Nov;108(5):813-21; discussion 821-2
134. Powell J, McConkey CC
The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia.
Eur J Cancer Prev. 1992 Apr;1(3):265-9
135. Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT
Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma.
Int J Cancer. 2002 Dec 1;102(4):422-7. Erratum in: Int J Cancer. 2003 May 10;104(6):798
136. Prenzel KL, Baldus SE, Monig SP, Tack D, Sinning JM, Gutschow CA, Grass G, Schneider PM, Dienes HP, Holscher AH
Skip metastasis in nonsmall cell lung carcinoma: predictive markers and isolated tumor cells in N1 lymph nodes.
Cancer. 2004 May 1;100(9):1909-17
137. Prenzel KL, Monig SP, Sinning JM, Baldus SE, Gutschow CA, Grass G, Schneider PM, Holscher AH
Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer.
J Surg Oncol. 2003 Apr;82(4):256-60
138. Rankin S, Mason R
Staging of oesophageal carcinoma. Review.
Clin Radiol. 1992 Dec;46(6):373-7
139. Rice TW, Blackstone EH, Rybicki LA, Adelstein DJ, Murthy SC, et al.
Refining esophageal cancer staging.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:1103-13
140. Riquet M, Hidden G, Debesse B
Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1989 Apr;97(4):623-32
141. Riquet M, Saab M, Le Pimpec Barthes F, Hidden G
Lymphatic drainage of the esophagus in the adult.
Surg Radiol Anat. 1993;15(3):209-11

142. Risk JM, Mills HS, Garde J, Dunn JR, Evans KE, Hollstein M, Field JK
The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene.
Dis Esophagus. 1999;12(3):173-6
143. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR
Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous
cell carcinoma of the oesophagus.
Br J Surg. 1994 Mar;81(3):410-3
144. Romeo Y, Cameron AJ, Schaid DJ, et al.
Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives.
Am J Gastroenterol 2002; 97: 1127-32
145. Rusch VW
Should the esophageal cancer staging system be revised? Editorial.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 May;125(5):992-3
146. Rusch VW
Are cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease,
two, or several?
Semin Oncol. 2004 Aug;31(4):444-9
147. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken B, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H
Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological
stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma.
Gut. 1998 Aug;43(2):216-22
148. Sato F, Shimada Y, Li Z, Watanabe G, Maeda M, Imamura M
Lymph node micrometastasis and prognosis in patients with oesophageal squamous
cell carcinoma.
Br J Surg. 2001 Mar;88(3):426-32
149. Sato F, Shimada Y, Li Z, Kano M, Watanabe G, Maeda M, Kawabe A, Kaganoi J,
Itami A, Nagatani S, Imamura M
Paratracheal lymph node metastasis is associated with cervical lymph node metas-
tasis in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma.
Ann Surg Oncol. 2002 Jan-Feb;9(1):65-70
150. Schumpelick V, Bleese NM, Mommsen U (Hrsg.)
Chirurgie. 5th ed.
Enke, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York 2000
151. Shaheen N, Ransohoff DF
Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: clinical appli-
cations.
JAMA. 2002 Apr 17;287(15):1982-6
152. Shimada Y, Imamura M, Watanabe G, Uchida S, Harada H, Makino T, Kano M
Prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma from the perspective of
molecular biology.
Br J Cancer. 1999 Jun;80(8):1281-8

153. Shimada H, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Shiratori T, Shimizu T, Shuto K, Hayashi H, Ochiai T Impact of the number and extent of positive lymph nodes in 200 patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after three-field lymph node dissection.
World J Surg. 2006 Aug;30(8):1441-9
154. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD
Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study.
Ann Surg. 1998 Oct;228(4):449-61
155. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ
Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/ topographic classification in 1002 consecutive patients.
Ann Surg. 2000 Sept;232(3):353-61
156. Siewert JR, Stein HJ
Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction.
Br J Surg 1998; 85: 1457-9
157. Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U
Surgical resection for cancer of the cardia. Review
Semin Surg Oncol. 1999 Sep;17(2):125-31
158. Sobin LH, Wittekind C, editors.
TNM: Classification of malignant tumors.
6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 60-4
159. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C
Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux.
Gut. 2004 Aug;53(8):1070-4
160. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR
Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus.
Ann Surg. 2000 Dec;232(6):733-42
161. Steup WH, De Leyn P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Lerut T
Tumors of the esophagogastric junction. Long-term survival in relation to the pattern of lymph node metastasis and a critical analysis of the accuracy or inaccuracy of pTNM classification.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Jan;111(1):85-94; discussion 94-5
162. Tabira Y, Yasunaga M, Sakaguchi T, Yamaguchi Y, Okuma T, Kawasuji M
Outcome of histologically node-negative esophageal squamous cell carcinoma.
World J Surg. 2002 Dec;26(12):1446-51
163. Tanabe G, Nishi M, Kajis T, et al.
Analysis of lymph node metastases and surgical treatments for thoracic esophageal cancer: New method of the initial dissection of the cervix and abdomen.
Jpn J Gastroenterol Surg 1983; 16: 1890-6

164. Theunissen PH, Borchard F, Poortvliet DC
Histopathological evaluation of oesophageal carcinoma: the significance of venous invasion.
Br J Surg. 1991 Aug;78(8):930-2
165. Tonouchi H, Mohri Y, Tanaka K, Konishi N, Ohmori Y, Kobayashi M, Watanabe Y, Matsumura K, Takeda K, Kusunoki M
Lymphatic mapping and sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy for early cancer.
Dig Surg. 2003;20(5):421-7
166. Tytgat GN
Barrett's esophagus: is it all that bad? Review
Can J Gastroenterol. 1999 Jun;13(5):385-8
167. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M
Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma.
J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):305-13
168. Vaughan TL, Farrow DC, Hansten PD, Chow WH, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Rotterdam H, Dubrow R, Ahsan H, West AB, Blot WJ, Fraumeni JF Jr
Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998 Sep;7(9):749-56
169. van de Ven C, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Lerut T
Three-field lymphadenectomy and pattern of lymph node spread in T3 adenocarcinoma of the distal esophagus and the gastro-esophageal junction.
Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Jun;15(6):769-73
170. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP
A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma.
N Engl J Med. 1996 Aug 15;335(7):462-7. Erratum in: N Engl J Med 1999 Jul 29;341(5):384
171. Wang HH, Antonioli DA, Goldman H
Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: recent changes in type and frequency.
Hum Pathol. 1986 May;17(5):482-7
172. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW
Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity.
Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group.
Br J Surg. 1999 Apr;86(4):529-35

173. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM
Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate.
J Am Coll Surg. 2001 Jun;192(6):684-9; discussion 689-91
174. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L
Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma.
Cancer. 2003 Sep 1;98(5):940-8
175. Wu AH, Wan P, Bernstein L
A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States).
Cancer Causes Control. 2001 Oct;12(8):721-32
176. Xu Y, Guo Z
The number of lymph node with metastases influences survival in patients with cancer of the thoracic esophagus
Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2000 May;22(3):244-6
177. Yoo CH, Noh SH, Kim YI, Min JS
Comparison of prognostic significance of nodal staging between old (4th edition) and new (5th edition) UICC TNM classification for gastric carcinoma. International Union Against Cancer.
World J Surg. 1999 May;23(5):492-7; discussion 497-8
178. Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, Ueda T, Takai E, Mizutani K, Asoh H, Ichinose
Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer.
Ann Thorac Surg. 1996 Oct;62(4):1021-5

8 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Emre Yekebas gilt mein ganz besonderer Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets überaus freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Stephanie Gros, Dr. Björn-Christian Link und Dr. Paulus Schurr danke ich herzlich für die intensive und nette Betreuung und die vielen wertvollen Ratschläge bei Planung und Verfassung dieser Studie.

Danken möchte ich des weiteren Herrn Dr. Michael Bubenheim, der mir bei der statistischen Auswertung der Arbeit viel Kopfzerbrechen ersparte und tiefgehende Einblicke in den Bereich der statistischen Biometrie verschaffte.

Der Firma Eddicks & Onken, und hier ganz besonders Frau Christiane zum Brook danke ich herzlich für die kompetente und engagierte Erstellung der anatomischen Schaubilder.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern und Großeltern sowie bei meiner lieben Freundin Jana für ihre Liebe und Unterstützung bedanken.

9 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Florian Onken
Geburtstag: 27. Januar 1979
Geburtsort: Oldenburg (Oldb.)
Staatsangehörigkeit: deutsch, französisch

Schulbildung und Zivildienst

1985-1989 Grundschole Sandkrug
1989-1991 Orientierungsstufe Hatten-Sandkrug
1991-1998 Graf-Anton-Günther-Gymnasium Oldenburg
06/1998 Abitur
07/1998 - 08/1999 Malteser Hilfsdienst gGmbH Sandkrug
Arbeit in der ambulanten Pflege

Akademische Ausbildung

10/1999 - 11/2006 Studium der Medizin an der Universität Hamburg
09/2003 - 09/2004 Studium der Medizin an der Universität Victor
Segalen, Bordeaux
11/2006 Dritte Ärztliche Prüfung und Approbation

Praktisches Jahr

10/2005 - 02/2006 Terial Innere Medizin, Hämatologie und Tropen-
medizin, Hôpital St André, Bordeaux
03/2006 - 05/2006 Terialhälfte Gefäßchirurgie, Royal Infirmary,
Leicester
05/2006 - 07/2006 Terialhälfte Allgemeinohirurgie, Universitäts-
klinikum Hamburg-Eppendorf
07/2006 - 10/2006 Terial Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf

Hamburg, den 01.11.2006

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 01.11.2006

Unterschrift: