

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jakob R. Izbicki

Vergleich der 8. Edition der TNM Klassifikation für Ösophaguskarzinome gegenüber der TNM Klassifikation der Magenkarzinome bei Karzinomen des gastroösophagealen Überganges

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin an der medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sahar Sawez-Nauroz

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.02.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Dean Bogoevski

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Waldemar Wilczak

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Allgemein	4
1.2. Anatomische Grundlagen	5
1.3 Einteilung/ Siewert-Klassifikation	5
1.4 Inzidenz und Risikogruppen	7
1.5 Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren	9
1.6 Klinik, Diagnostik, Staging und Pathologie.....	11
1.6.1 Klinik und Primärdiagnostik	11
1.6.2. Staging	12
1.6.3. TNM-Klassifikation.....	14
1.6.4 Histopathologie.....	17
1.7 Klassifikation nach der UICC	21
1.8. Therapie kurativ.....	23
1.8.1. Endoskopische Resektion (ER)	23
1.8.2. Chirurgische Therapie	23
1.9. Therapie palliativ	26
1.10. Nachsorge	27
1.11. Zielsetzung und Fragestellung.....	28
2. Patientenkollektiv und Methoden	29
2.1. Auswertung und Statistik	32
3. Ergebnisse	33
4. Diskussion.....	41
5. Zusammenfassung.....	46
Abstract.....	47
6. Abkürzungsverzeichnis	48
7. Literaturverzeichnis	49
8. Abbildungsverzeichnis.....	59
9. Tabellenverzeichnis.....	60
10. Danksagung	61
11. Lebenslauf.....	62
12. Eidesstaatliche Erklärung	63

1. Einleitung

1.1 Allgemein

Die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) wurden in den letzten Jahrzehnten unterschiedlich therapiert. In Abhängigkeit von der Beziehung zur Z-Linie wurden AEGs entweder den Ösophagus- oder den Magenkarzinomen zugeordnet. Bis zum Jahr 2009 wurden die AEG Typ II und III zu den Magenkarzinomen gezählt und entsprechend als chirurgische Therapie eine erweiterte Gastrektomie durchgeführt. Ab dem Jahre 2010 wurden diese jedoch mit Einführung der 7. Edition der TNM-Klassifikation den Ösophaguskarzinomen zugeordnet und mittels einer thorakoabdominellen Ösophagogastrektomie therapiert. Seit dem Jahre 2017 werden die AEG Typ II und III getrennt klassifiziert.

Weltweit kommen Plattenepithelkarzinome des Ösophagus häufiger vor als die Adenokarzinome. Vor allem im sogenannten „asiatischen Ösophaguskarzinomgürtel“ kommen 75% aller Plattenepithelkarzinome der Welt vor^{1,2}. Das Vorkommen der Adenokarzinome des Ösophagus hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich gesteigert^{3,4} und unterliegt starken Schwankungen im internationalen Vergleich. Sie macht bei weißen US-Amerikanern mehr als 70% aller Ösophaguskarzinome aus, während es in Deutschland etwa 30% der Ösophaguskarzinome darstellt⁵.

Das Auftreten von Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Magens hingegen ist im Allgemeinen deutlich gesunken⁶ und noch stärker dessen Letalität⁷. Dieses gilt jedoch nicht für die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs^{6,8,9}.

Einig ist man sich im internationalen Dialog, dass die AEG-Tumore bezüglich der Prognose eine eigene Entität¹⁰ und weder mit dem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, noch mit dem Magenkarzinom gleichgesetzt werden können¹¹. Trotzdem

werden AEG-Tumore nach der 8. TNM-Klassifikation den Ösophaguskarzinomen zugeordnet. Die Besonderheit der Lokalisation und der Histologie von AEG-Karzinomen bringt somit großen Forschungsbedarf mit sich.

1.2. Anatomische Grundlagen

Der Ösophagus ist ein circa 25 cm messender, langer Muskelschlauch, der distal des Ringknorpels auf Höhe des 6.-7. Halswirbel beginnt und mit dem Ostium cardiacum ca. 1 - 4 cm unterhalb des Zwerchfells in den Magen mündet. Es lässt sich in eine Pars cervicalis, Pars thoracica und Pars abdominalis einteilen¹². Der Magenmund, die Kardia, liegt somit ca. 39 - 42 cm entfernt von der oberen Zahnreihe. Der Ösophagus und der Magen werden durch die histologisch unterschiedlichen Epithelien an der Z-Linie getrennt. Dabei geht das Plattenepithel des Ösophagus in das Zylinderepithel der Kardia über. Die Z-Linie, auch genannt Ora serrata, liegt ca. 2 – 3 cm oberhalb der anatomischen Kardia¹³. Der Magen ist ein muskulöses Hohlorgan von ca. 25 - 30 cm Länge, welcher in vier Magenabschnitten unterteilt wird: Die Kardia, Fundus gastricus, Corpus gastricus und der Pars pylorica¹⁴.

1.3 Einteilung/ Siewert-Klassifikation

Karzinome am Übergang vom Ösophagus in den Magen wurden initial als Übergangskarzinome bezeichnet. Aufgrund dieses undefinierten und breit gefassten Begriffs schlug Prof. Dr. Jörg Siewert im Jahre 1987 eine anatomisch-topographische Klassifikation der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) vor¹⁵. In Abhängigkeit zum Bezug zur Z-Linie werden diese unterteilt in AEG Typ I, AEG Typ II und AEG Typ III. Das Tumorzentrum beim AEG Typ I befindet sich dabei 1 – 5 cm oral der Z-Linie, das des AEG Typ II bzw. des eigentlichen Kardiakarzinoms 1

cm oral bis 2 cm aboral der Z-Linie sowie beim AEG Typ III 2 – 5 cm aboral der Z-Linie¹⁵. Diese Einleitung der ösophagogastralen Adenokarzinome wurde von der International Gastric Cancer Association (IGCA) und International Society For Diseases (ISDE) als gültige Klassifizierung empfohlen.

AEG-Typ	Topographie
AEG I	1 – 5 cm oral der Z-Linie
AEG II	1 cm oral bis 2cm aboral der Z-Linie
AEG III	2 – 5 cm aboral der Z-Linie

Tabelle 1: Übersicht der einzelnen AEG-Typen und ihrer Lokalisation

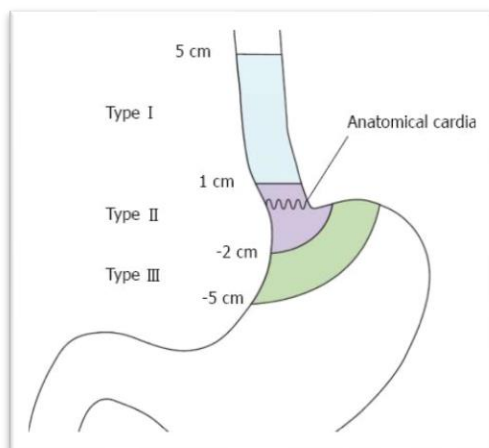


Abbildung 1: Die Klassifikation der Tumore am gastroösophagealen Überganges nach Siewert. ¹⁶

Die Z-Linie kann im Rahmen der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) durch eine Metaplasie des ösophagealen Plattenepithels (auch genannt Barrett-Metaplasie) nach proximal verlagert werden. International bestehen unterschiedliche Ansätze bei der genauen Festlegung der Höhe der Z-Linie. Meist wird bei Reflux Patienten endoskopisch das proximale Ende der obersten Magenfalte als Referenzpunkt genommen^{17,18}. In Japan dahingehend wird das untere Ende der Palisadenvenen als

Definition des gastroösophagealen Überganges vorgeschlagen¹⁹. Auch werden von manchen Autoren physiologische Grenzen als Referenz genommen, um die endgültige Aussage zu treffen^{20,21}. Die endgültige Einteilung kann und soll jedoch nur histologisch erfolgen²².

1.4 Inzidenz und Risikogruppen

Im Jahr 2011 erkrankten in Deutschland 260 000 Männer und 230 000 Frauen an einer malignen Erkrankung²³. Krebserkrankungen sind nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland²⁴. Dabei erkrankten im Jahr 2011 mit sinkender Tendenz 6.453 Frauen und 9.573 Männer an einem Magenkarzinom und es starben 4399 Frauen und 5961 Männer an den Folgen. Im Vergleich erkrankten im selben Jahr 1.371 Frauen und 4.881 Männer an einem Ösophaguskarzinom. Insgesamt sind mit steigender Tendenz 1.172 Frauen und 3.966 Männer an den Folgen des Ösophaguskarzinoms verstorben²³.

Laut Maxwell et al.²⁵ stehen Ösophaguskarzinome an achter Stelle der häufigsten Karzinome weltweit. Histologisch kann man sie in Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome unterteilen, welche sich ätiologisch, epidemiologisch und tumorbiologisch stark unterscheiden. Während das Plattenepithelkarzinom häufiger im sog. „asiatischen Gürtel“ vorkommt¹, sind Adenokarzinome eher eine Erscheinung in der westlichen Welt²⁶.

Die Inzidenz der Adenokarzinome am gastroösophagealen Übergang steigt stetig an²⁷. Eines der weitläufigsten Studien bezüglich des Adenokarzinoms des Ösophagus als auch des Magens wurde von Zheng im Jahre 1993 veröffentlicht²⁸. Dabei wurde

die Inzidenz im distalen Ösophagus, als auch am ösophagogastralen Übergang zwischen 1955 – 1989 in dem US-amerikanischen Staat Connecticut untersucht und ausgewertet. Dabei stieg die Inzidenz der AEG-Tumore bei den Männern von 0.6/100.000 Personen auf 3.9/100.000 Personen in dem Zeitraum von 1955 bis 1959 an. Auch die Inzidenz bei den Frauen ist von 0.1/100.000 Personen auf 0.6/100.000 Personen gestiegen.

Andere Studien zeigen hier ähnliche Ergebnisse in weiteren westlichen Ländern²⁹. Es wurden Daten zwischen 1970 – 2004 aus Schweden analysiert. Bei den Männern fand sich ein durchschnittlicher jährlicher Zuwachs um 4.9% und bei den Frauen wurde eine Zunahme um 3.9% ermittelt. In der deutschen Bevölkerung zeigt sich eine ähnliche Tendenz³⁰. Die Gründe hierfür sind aktuell noch unklar.

Interessanterweise wurde in Japan trotz der Anpassung der Lebensweise an die westliche Welt, kein Anstieg der Inzidenz festgestellt. In einer Studie aus Fukushima wurden Daten über eine Periode von 70 Jahren analysiert. Insgesamt stieg hier die Rate an Krebserkrankungen an, jedoch traten AEG-Tumore nicht häufiger auf³¹.

Zu den Risikogruppen für Adenokarzinome des Ösophagus und der Kardia gehören vor allem hellhäutige Männer. In den USA sind Afroamerikaner und Hispanoamerikaner im Vergleich zur weißen Bevölkerung signifikant häufiger vom Plattenepithelkarzinom betroffen als vom Adenokarzinom³². Frauen sind mit einem Verhältnis von 1 zu 7 wesentlich seltener betroffen^{6,33}.

Für das Adenokarzinom im Ösophagus und am ösophagogastralen Übergang zeigt sich eine Häufung zwischen dem 55 und 65. Lebensjahr³⁴. Ab dem 65. Lebensjahr steigt die Inzidenz für das Adenokarzinom am gastroösophagealen Übergang nochmals um 60% an⁸.

Mehrere Studien haben eine familiäre Häufung mit einem um das 2- bis 3-fach erhöhte Risiko nachgewiesen^{35,36,37}. Auch Patienten mit einem Lynch-Syndrom haben ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko ein Magenkarzinom zu entwickeln³⁸.

1.5 Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren

Die malignen Tumore des Ösophagus werden eingeteilt in epitheliale Tumoren (PECA und AC) und mesenchymale Tumoren (Leiosarkome).

Das Plattenepithelkarzinom (PECA) kann in allen Bereichen der Speiseröhre entstehen. Für sie ist keine primäre Läsion verantwortlich³⁹. Das Adenokarzinom hingegen tritt fast ausschließlich im distalen Drittel auf, bei der das für den Ösophagus typische Plattenepithel durch Zylinderepithel ersetzt wird und eine Metaplasie-Neoplasie-Karzinom-Sequenz folgt. Die Entwicklung reicht von einer intestinalen Metaplasie über eine intraepitheliale Low-grade- bzw. High-grade-Neoplasie bis hin zum Karzinom³⁹. Weitere Unterschiede sind histologischer Art wie die des Wachstumsmusters, welches beim PECA exulzierend und submukös infiltrativ ist und beim AC eher ein exophytisches Wachstumsmuster aufweist.

Zu der Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus können mehrere ätiologische Wege führen. Die gastroösophageale Refluxkrankheit (**GERD**) ist ein wichtiger Risikofaktor, auf dessen Grundlage der Barrett-Ösophagus entstehen kann und somit auch mit dem Adenokarzinom im Ösophagus assoziiert wird^{40,41}. In einer schwedischen Studie aus dem Jahr 1999 lag das Chancenverhältnis (OR = Odds Ratio) bei Patienten mit rezidivierenden Refluxsymptomen für ein Adenokarzinom bei 7.7 im Vergleich zu Patienten ohne Refluxsymptome. Dieses Risiko korreliert mit der

Häufigkeit und Stärke der Symptomatik; bei schwerem Reflux sogar mit einer Odds Ratio von 43.5⁴². Eine weitere Studie aus den USA zeigte ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein Karzinom bei Patienten mit Refluxsymptomen und ein 8-fache erhöhtes Risiko, wenn eine Hiatushernie und Refluxsymptome vorliegen⁴³.

Die ausschlaggebende Präkanzerose ist der **Barrett-Ösophagus (BE)**, der zwar in Folge einer GERD auftritt nicht jedoch als Komplikation zusehen ist, sondern eine typische Form der Ausheilung von Epitheldefekten des Plattenepithels darstellt⁴⁴. Dabei kommt es zur Metaplasie des Plattenepithels zum intestinalen Zylinderepithel, aus dem sich wiederum ein Adenokarzinom entwickeln kann⁴⁵. In einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 11.028 Patienten mit diagnostiziertem BE von 1992 bis 2009 in Dänemark, wurden diese von Hvid-Jensen et al. in einem Zeitintervall von 5,2 Jahren nachverfolgt. Es ergab sich ein 11-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms als bei der Normalbevölkerung. Das jährliche Risiko betrug jedoch nur 0.12%. Wieso die Barrett Metaplasie jedoch nur bei einer Minderheit der von GERD betroffenen Patienten auftritt bleibt unklar⁴⁶.

Eine weitere Studie aus den USA zeigte eine positive Korrelation zwischen der Länge der BE sowie dem jährlichen Karzinomrisiko (≤ 3 cm: 0.3 %; 4-6 cm: 0.97 %; 7-9 cm: 1.26 %; 10-12 cm: 1.64 %; ≥ 13 cm: 2.4 %)⁴⁷.

Weitere Risikofaktoren sowohl für das PEC als auch dem AC sind das Rauchen und verstärkter Alkoholkonsum^{48,49}. Im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom ist das Rauchen beim Adenokarzinom ein schwacher Risikofaktor. Das Risiko bleibt jedoch auch bis zu 30 Jahre nach dem Einstellen des Rauchens erhalten^{50,51}. Ein vorhandener Reflux führt zu einem noch größeren Risiko bei Nikotin- und Alkoholabusus⁵². Der Alkoholkonsum wirkt sich signifikant bei der Entstehung von

Plattenepithelkarzinomen aus⁵³. Bei den AEGs und den Adenokarzinomen des Ösophagus war das Risikopotential des Alkohols meist zu vernachlässigen⁵¹ oder gar umstritten^{54 55}.

Viele Studien belegen, dass Übergewicht eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Adenokarzinomen in der Speiseröhre und am ösophagogastralen Übergang spielt. Studien untersuchten die Korrelation zwischen dem BMI und der Prävalenz des BE und der Metaplasie der Kardia und stellten somit eine Beziehung zwischen dem Gewicht und den Vorläufern des Adenokarzinoms dar⁵⁶. Ryan et al. haben in Irland im Rahmen einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie ebenfalls das Risikopotential eines hohen BMIs im Zusammenhang zum Adenokarzinom belegt und fanden dies ausschließlich bei den männlichen Personen⁵⁷.

Anzunehmen ist, dass die steigende Inzidenz des Adenokarzinoms im Ösophagus sowie der AEGs in der westlichen Welt mit der allgemeinen Zunahme des BMIs dieser Regionen zusammenhängt^{4,58}.

In einer großen Langzeitstudie (n=448) zwischen 1975 und 2006 konnte die Achalasie als weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus identifiziert werden⁵⁹.

1.6 Klinik, Diagnostik, Staging und Pathologie

1.6.1 Klinik und Primärdiagnostik

Aufgrund eines relativ langen asymptomatischen Intervalls wird die Diagnose des Ösophaguskarzinoms häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium

festgestellt⁶⁰. Leitsymptom ist die Dysphagie sowie die B-Symptomatik⁶¹. Das Ausmaß des Gewichtsverlustes korreliert mit einer schlechten Prognose des Krankheitsverlaufs⁶². Etwa 17% der Patienten klagen über eine Odynophagie^{61,63}. Weitere Symptome können retrosternale Schmerzen, Hämatemesis sowie Melena sein. Lymphadenopathie, Hepatomegalie und vorhandene Pleuraergüsse können Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums sein⁶³.

Neben einer körperlicher Untersuchung und routinemäßiger Laboruntersuchung ist die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖDG) der Goldstandard in der Primärdiagnostik⁶⁴. Bei bereits diagnostiziertem Plattenepithelkarzinomen im Mund-Nasen-Rachenraum oder Risikopatienten führt die Chromoendoskopie zu einer verbesserten Diagnostik⁶⁵. Neue endoskopische Verfahren wie die Endozytoskopie versprechen durch ihre genauere Bilddarstellung und höhere Auflösung gleiche Ergebnisse zu erreichen wie bei einer konventionellen Histologie⁶⁶. Aufgrund der unklaren Studienlage können bezüglich der neueren Techniken keine Empfehlungen gegeben werden.

1.6.2. Staging

Durch die Staginguntersuchung soll die epitheliale Infiltrationstiefe, der Lymphknotenstatus sowie eventuelle Metastasen erfasst werden. Ziel ist es eine TNM-Klassifikation und schließlich ein UICC-Stadium zu definieren²⁶. Durch die genaue Stadieneinteilung ist die Festlegung der weiteren Strategie (kurativ vs. palliativ) möglich. Die Staginguntersuchung ist nach Vorlage des histologischen Befundes durchzuführen. Die Probenentnahme erfolgt im Rahmen einer ÖGD. In gleicher Sitzung kann eine Endosonographie (EUS) zur sonographischen Bestimmung der epithelialen Infiltrationstiefe und des regionalen Lymphknotenstatus durchgeführt

werden. Eine EUS-gesteuerte Feinnadelbiopsie der regionalen Lymphknoten verbessert die Erfassung des Lymphknotenstatus⁶⁷. Vor Etablierung der Computertomographie (CT) waren die Röntgen-Thorax-Untersuchungen und die Röntgen-Kontrast-Darstellung des Ösophagus die einzigen präoperativen, diagnostischen Möglichkeiten⁶⁸. Aktuell ist eine sehr genaue Staginguntersuchung mittels Kontrastmittel-gestützter CT-Thorax und -Abdomen-Untersuchung möglich. Bei Kontraindikationen zur Verwendung von Kontrastmittel, wie z.B. Kontrastmittelallergie oder chronische Niereninsuffizienz, kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax und Abdomens erfolgen, welche vergleichbare Ergebnisse wie die CT zeigt^{69,70}. Lymphknoten- und Lebermetastasen können zudem mittels Abdomensonographie festgestellt werden⁷¹.

Diagnostische Maßnahme	Fragestellung
<i>Obligate Diagnostik</i>	
Endoskopie und Biopsie	Tumorausbreitung und histologische Sicherung
Hochauflösende CT des Mediastinums; evtl. Röntgenbreischluck	Abklärung der Lagebeziehung zum Tracheobronchialsystem
CT Thorax und Abdomen	Ausschluss von Fernmetastasen
<i>Zusätzliche Diagnostik in bestimmten Situationen</i>	
Endoskopischer Ultraschall	Festlegung der T-Kategorie des Tumors
Diagnostische Laparoskopie	Beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des distalen Ösophagus: Ausschluss einer Lebermetastasierung oder Peritonealkarzinose
Tracheobronchoskopie und Biopsien des Tracheobronchialsystems	Bei enger Lagebeziehung von Ösophaguskarzinom und Tracheobronchialsystem: Ausschluss einer Infiltration des Tracheobronchialsystems
Stützlaryngoskopie	Bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms: Ausschluss eines Zweitkarzinoms der oberen Luftwege

Tabelle 2: Diagnostisches Vorgehen beim Ösophaguskarzinom⁷²

1.6.3. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation zur Einteilung von malignen Tumoren wurde zwischen 1943 und 1952 von Pierre Denoix entwickelt⁷³. Seit 1950 wird sie von der UICC (Union international contre cancer), mit 276 Mitgliedsorganisationen in 86 Ländern, weiterentwickelt. 1958 wurden dann die ersten Empfehlungen zur Einteilung des klinischen Stadiums für Mamma- und Larynxkarzinome veröffentlicht⁷⁴. In den nächsten 10 Jahren wurden die Veröffentlichungen ergänzt und überarbeitet. Im Jahre 1969 erschien dann das *Livre du Poche (TNM pocket book)*, welches ein zusammengesetztes Band mit detaillierten Empfehlungen, basierend auf statistischen Untersuchungen und mit angegebenen Überlebensraten, zusammenfasste⁷⁵. Erst nach der vierten Herausgabe dieses Bandes und nach der Vereinigung der Klassifikationen der UICC und AJCC (American Joint Committee for Cancer) wurde eine einheitliche TNM-Klassifikation angestrebt und erarbeitet. 1993 wurde das *TNM supplement* veröffentlicht mit der Absicht eine einheitliche TNM-Klassifikation einzuführen⁷⁶. Seitdem dient die TNM-Klassifikation als weltweit einheitlicher Standard. Zwischen 2002 und 2010 galt die 6. Auflage der TNM-Klassifikation. Bis 2017 wurde die 7. Auflage verwendet. Die achte und somit aktuellste Auflage erschien im Januar 2017.

Die TNM-Klassifikation dient als Kurzschrift zur Beschreibung des Tumors in den drei Kategorien:

- **T** (Tumor) = Größe des Tumors in parenchymatösen Organen bzw. epitheliale Infiltrationstiefe in Hohlorganen
- **N** (Nodus) = Vorhandensein oder Fehlen von regionalen Lymphknotenmetastasen
- **M** (Metastasen) = Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen

Durch bestimmte Kennzeichnungen vor den jeweiligen Buchstaben werden Besonderheiten bei der Erhebung der Daten gekennzeichnet:

- c = klinisches Stadium
- p = pathologisches bzw. histologisches Stadium (präziser als das cTNM)
- y = Stadieneinteilung nach Radiotherapie oder Chemotherapie
- r = Stadieneinteilung nach Rezidiv
- m = Vorliegen von mehreren Primärtumoren
- i = Untersuchung von Lymphknoten mittels immunhistologischer Techniken
- sn = Bestimmung des N-Stadiums nach der Sentinel-Methode

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N- Regionale Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M- Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pTNM: Pathologische Klassifikation	
pM1	Fernmetastasen
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 7 oder mehr Lymphknoten.
<i>Anmerkung: pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien.</i>	
Tabelle 3: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome einschließlich der Karzinome des GÖÜ nach der 7. TNM- Edition	

In den letzten drei Auflagen der TNM-Klassifikation wurden die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs entweder dem Magen oder dem Ösophagus zugeschrieben. In der sechsten Auflage der TNM-Klassifikation wurden AEGs wie Magenkarzinome klassifiziert. In der siebten Auflage wurden AEGs jedoch den Ösophaguskarzinomen zugeschrieben. Seit der achten Auflage bzw. seit dem Jahr 2017 werden Siewert I, II dem Ösophagus zugeordnet und Siewert III dem Magen.

	6. Edition	7. Edition	8. Edition
Siewert I	Magenkarzinom	Ösophaguskarzinom	Ösophaguskarzinom
Siewert II	Magenkarzinom	Ösophaguskarzinom	Ösophaguskarzinom
Siewert III	Magenkarzinom	Ösophaguskarzinom	Magenkarzinom

Tabelle 4: Einteilung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs im Laufe der 6. – 7. – 8. Edition

1.6.4 Histopathologie

Das Epithel des Gastrointestinaltrakts besteht aus der Mukosa, Submukosa, der Muscularis sowie der Serosa. Die Tunica Mucosa kann in weitere Schichten unterteilt werden. Wichtig ist dabei die unter der Basalmembran gelegene Lamina Propria, welche Blut- und Lymphgefäße enthält und somit bei Tumorinfiltration eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung ermöglichen kann. Zur histologischen Klassifizierung des Tumors wird die Entität sowie der Differenzierungsgrad (Grading) bestimmt. Das *Grading* gibt die Differenzierung zur Ursprungszelle an, wobei ein höheres Grading eine geringere Differenzierung bedeutet (Tabelle 7). Immunhistochemische Untersuchungen können zur weiteren Tumorcharakterisierung durchgeführt werden.

Skala	Kennzeichen
4-Stufige Skala	
G1 = Grad I	gut differenziert
G2 = Grad II	mäßig differenziert
G3 = Grad III	schlecht differenziert
G4 Grad IV	undifferenziert
2-Stufige Skala	
L = low grade	G1/G2
H = high grade	G3/G4
GX	Differenzierung kann nicht bestimmt werden

Tabelle 5: Grading von Karzinomen nach der WHO

Nach neoadjuvanter Chemo- oder Radiotherapie wird zusätzlich der *Tumorregression-Score* bestimmt⁷⁷. Beim Plattenepithelkarzinom wird das System nach Mandard verwendet, bei der das Verhältnis residueller Tumorzellen zum Ausmaß der Fibrose gesetzt wird und somit das Regressionscore festgelegt werden kann⁷⁸. Beim Adenokarzinom wird das 4-stufige System nach Becker (Tabelle 6) angewandt⁷⁹. In Deutschland ist, das zuletzt genannte am häufigsten verbreitet und im Vergleich zu anderen Systemen auch am besten reproduzierbar. International wird beim Adenokarzinom jedoch am häufigsten das System nach Wu benutzt⁸⁰.

Regressionsgrad	Definition
1a	Komplette Regression
1b	Subtotale Regression (1-<10% Residualtumor/ Tumorbett)
2	Partielle Regression (10 – 50% Residualtumor / Tumorbett)
3	Geringe/- keine Regression (>50% Residualtumor/ Tumorbett)

Tabelle 6: Tumorregressions-Score nach Becker et al.⁷⁹

Die *Residualtumorklassifikation* (R-Klassifikation) kann intraoperativ im Rahmen einer Schnellschnittuntersuchung bestimmt werden und gibt den Abstand von Tumorzellen

zum Gesunden an. Chirurgisch angestrebt wird die R0-Resektion und somit die ausreichende Resektion im Gesunden (Tabelle 7).

Stadium	Erklärung
RX	Vorhandensein oder Fehlen von Resttumor kann nicht bestimmt werden
R0	Weder mikroskopisch noch makroskopisch Resttumor nachweisbar
R1	mikroskopisch Resttumor nachweisbar (z.B. an Resektionsrändern)
R2	makroskopisch Resttumor nachweisbar

Tabelle 7: R-Klassifikation des Resektats

Die Tabelle 8 stellt zusammengefasst die zu Erhaltenden Informationen aus den jeweiligen Resektionsarten dar.

Operationsresektate	Lokale Resektate (nach endoskopischer Resektion)	Biopsieresektate
Größe der Läsion in 3D	Größe der neoplastischen Läsion in 3D	
Lokalisation des Tumorzentrums (nach Siewert)		
Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom) – insbesondere, ob ein Karzinom vorliegt (bei HGD/HGIEN: Klassifikation als pTis nach UICC)	Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom) – insbesondere, ob ein Karzinom vorliegt (bei HGD/HGIEN: Klassifikation als pTis nach UICC)	Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom), insbesondere ob ein invasives Karzinom vorliegt (bei HGD/HGIEN: Klassifikation am Biopsat als Tis nach UICC)
Bei Karzinomnachweis: Histologischer Typ nach aktueller WHO-Klassifikation	Bei Karzinomnachweis: Histologischer Typ nach WHO-Klassifikation	Bei Karzinomnachweis: Histologischer Typ nach WHO-Klassifikation
Differenzierungsgrad (Grading)	Grading	Grading
Maximale Tiefe der Infiltration (pT)	Maximale Tiefe der Infiltration: pT1a (m1, m2, m3, m4)/pT1b (sm1, sm2, sm3) plus Infiltrationstiefe in µm (oder höhere pT-Kategorie)	
Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion (L0 vs. L1, V0 vs. V1)	Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion (L0 vs. L1, V0 vs. V1)	
Resektionsränder: oral, aboral und zirkumferenziell: R0 vs. R1		
Lymphknotenstatus (pN)		
		Bei Läsionen im distalen Ösophagus: Vorhandensein Becherzell-haltige Barrett-Mukosa

Tabelle 8: Die zu erhaltenden histopathologischen Informationen in Abhängigkeit von der Resektionsart ⁶⁴

1.7 Klassifikation nach der UICC

Die UICC-Stadieneinteilung (Tabelle 9) wird von der TNM-Klassifikation abgeleitet und erlaubt eine Prognoseabschätzung für die Überlebensrate der Patienten⁶³.

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1,T2	N0	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 9: Die Stadiengruppierungen nach der UICC der 7. TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen der Tumore des gastroösophagealen Überganges

Zu empfehlen ist eine Kombination verschiedener Einteilungssysteme, um eine umfangreiche Prognose abzugeben (Stadieneinteilung, Histologie, Differenzierungsgrad, Residualtumorangabe). Tabelle 10 zeigt eine Gegenüberstellung der UICC-Stadien und die entsprechenden TNM-Werte des Magens und des Ösophagus nach der 8. TNM-Klassifikation.

8. Edition der UICC TNM-Klassifikation des Ösophagus				8. Edition der UICC TNM-Klassifikation des Magens			
Stadium 0	Tis	N0	M0	Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1a	N0	M0	Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T1b	N0	M0	Stadium Ib	T1	N1	M0
					T2	N0	M0
Stadium IIa	T2	N0	M0	Stadium IIa	T1	N2	M0
					T2	N1	M0
					T3	N0	M0
Stadium IIb	T1a, T1b	N1	M0	Stadium IIb	T1	N3a	M0
					T2	N2	M0
					T3	N1	M0
					T4a	N0	M0
Stadium IIIa	T1	N2	M0	Stadium IIIa	T2	N3a	M0
	T2	N1	M0		T3	N2	M0
	T3, T4a	N0	M0		T4a	N1, N2	M0
					T4b	N0	M0
Stadium IIIb	T2	N2	M0	Stadium IIIb	T1, T2	N3b	M0
	T3	N1, N2	M0		T3, T4a	N3a	M0
	T4a	N1	M0		T4b	N1, N2	M0
				Stadium IIIc	T3, T4a	N3b	M0
					T4b	N3a, N3b	M0
Stadium IVa	T4a	N2	M0	Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
	T4b	Jedes N	M0				
	Jedes T	N3	M0				
Stadium IVb	Jedes T	Jedes N	M1				

Tabelle 10. Vergleich der Stadiengruppierungen der Adenokarzinome des Ösophagus und des Magens in der 8. Edition der TNM-Klassifikation nach UICC

1.8. Therapie kurativ

1.8.1. Endoskopische Resektion (ER)

Standardverfahren bei einer hochgradig interepithelialen Neoplasie (Tis) oder einem mukosalem Karzinom im BE (T1a) ist die endoskopische Resektion (ER), welche in kurativer Intention erfolgt⁸². Die beiden Formen der endoskopischen Resektion sind die endoskopische Mukosaresektion (EMR) sowie die endoskopische Submukosadisektion (ESR). Die maximale Läsionsgröße für eine EMR beträgt 15 mm. Läsionen größer als 15mm werden mittels Piecemeal-Technik reseziert. Das Verfahren hat jedoch eine höhere Rezidivrate⁸³.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem pT1b / sm1- beträgt 84%⁸⁴. Im Falle einer R1-Resektion ist eine weitergehende chirurgische Resektion erforderlich.

Kontraindikationen sind eine tiefe Submukosainfiltration ($\geq 500\mu\text{m}$), der Befall von Lymph- (L1) oder Blutgefäßen (V1) sowie ein geringer Differenzierungsgrad ($G\geq 3$).

In diesen Fällen wird eine chirurgische Ösophagusresektion empfohlen.

Aufgrund einer relativ hohen Rezidivrate von ca. 30% sind engmaschige Kontrollen dringend erforderlich⁸⁵. Nach erfolgter ER ist die Radiofrequenzablation oder Argonplasma-Koagulation durchzuführen, um das auffällige Restepithel abzulösen⁸⁶.

1.8.2. Chirurgische Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie ist die en-Bloc-Resektion des Tumors im Gesunden mit anhängendem Lymphknotenpaket. Der Standardeingriff ist die offene oder laparoskopisch-assistierte, thorakoabdominelle Ösophagusresektion sowie die Rekonstruktion des Gastrointestinaltrakts mittels Magenhochzug. Gegebenenfalls bzw. vor allem bei voroperierten Patienten ist eine Koloninterposition erforderlich. Die 2-Feld-Lymphadenektomie bzw. thorakale und abdominelle Lymphadenektomie

erfolgt bei kurativer Therapieintention. Bei bereits vorhandener Metastasierung ist im Sinne einer palliativen Operation zur Erhaltung der Durchgängigkeit des Gastrointestinaltrakts eine limitierte Ösophagusresektion durchzuführen. Tabelle 11 stellt die empfohlenen chirurgischen Eingriffe und dessen Alternativen in Abhängigkeit ihrer Lokalisation dar.

Lokalisierung	Empfohlenes Vorgehen	Alternativer Eingriff
Zervikaler Ösophagus	Die Indikation zum chirurgischen Vorgehen im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie unter eingehendem Nutzen/Risikoabwägung erwägen Totale Ösophagektomie	Zervikale Ösophagusresektion über einen zervikalen Zugang mit oberer Sternotomie
Oberer thorakaler Ösophagus	Transthorakale subtotale Ösophagektomie + Wahrung des Sicherheitsabstandes nach oral (T4b Karzinome mit Infiltration von Aorta, Wirbelkörper oder Trachea werden als nicht resektabel eingestuft ⁸⁷⁾)	
Mittlerer und distaler thorakaler Ösophagus einschl. des AEG Typ I	Subtotale transthorakale Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens und Rekonstruktion mit Magenhochzug und hoch intrathorakaler Anastomose	Transhiatale (transmediastinale) stumpfe Ösophagusresektion mit zervikaler Ösophagogastrostomie (hierbei ist die LAD weniger radikal und geht einher mit einer schlechteren Prognose ⁸⁸⁾)
GÖÜ (AEG Typ II)	Transhiatale erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagektomie	Transthorakale subtotale Ösophagektomie und obere Magenresektion (indiziert, wenn die transhiatal erweiterte Exposition des Ösophagus nicht ausreicht, um eine sichere R0-Resektion zu erreichen oder der intraoperative Schnellschnitt am Ösophagusrand eine Infiltration zeigt)
GÖÜ mit ausgedehntem Magenbefall (AEG Typ III)	Transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion	
Fortgeschrittene Übergangstumore mit ausgedehnter Infiltration von Ösophagus und Magen	Totale Ösophago-Gastrektomie mit Rekonstruktion durch Koloninterposition	

Tabelle 11: Darstellung der empfohlenen chirurgischen Eingriffe in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung ⁶⁴

Der für die R0-Resektion erforderliche Sicherheitsabstand von 6 cm ist vor allem bei zervikalen Karzinomen aufgrund der Nähe zum Larynx schwierig einzuhalten. Bei den hier häufig anzutreffenden Plattenepithelkarzinomen ist eine Radiotherapie zu bevorzugen. Bei Adenokarzinomen des ösophagealen Überganges des Stadiums cT2 wird empfohlen eine perioperative Chemotherapie durchzuführen. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren verbessert sich um 12,5 % (36 % vs. 23%) nach der MAGIC-Studie ⁸⁹. Unterstützt wird die Empfehlung durch mehrere randomisierten Studien ^{90,91}. cT3- und cT4-Karzinome sollten mittels neoadjuvanter Radiochemotherapie einer chirurgischen Therapie zugänglich gemacht werden ⁹⁰. Bei primär operierten Patienten mit postoperativ festgestelltem Stadium pT3 oder pT4 sollte aufgrund eines erhöhten Rezidivrisikos eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden ⁹².

1.9. Therapie palliativ

Die palliative Therapie ist indiziert, wenn eine kurative Therapie nicht möglich ist. Diese kann chirurgisch oder nicht-chirurgisch erfolgen. Die chirurgische Therapie dient dem Erhalt der Kontinuität des Gastrointestinaltrakts.

Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom kann eine palliative Chemotherapie mit Cisplatin und Fluoropyrimidin angeboten werden⁹³. Aufgrund einer unzureichenden Datenlage ist ein lebensverlängernder Effekt nicht gesichert. Beim Adenokarzinom zeigt die Kombinationstherapie mit Cisplatin, Fluoropyrimidin sowie Docetaxel oder Epirubicin dagegen gute Ergebnisse⁹⁴.

HER2-positive Karzinome können mit Trastuzumab und einer Platin-basierten Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidin therapiert werden⁹⁵.

Im Rahmen einer Zweitlinientherapie können Adenokarzinome mit Einzelsubstanzen wie Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, VEGFR2-Antikörper Ramucirumab singular oder in Kombination mit Paclitaxel behandelt werden. Für das Plattenepithelkarzinom gibt es diesbezüglich keine verlässlichen Daten⁶⁴.

1.10. Nachsorge

Die Nachsorgeuntersuchungen sind wesentlicher Bestandteil des gesamten onkologischen Behandlungskonzepts. In definierten Zeitabständen erfolgen klinische und bildgebende Untersuchung zur rechtzeitigen Erkennung von Rezidiven. Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der durchgeführten Untersuchungen in den entsprechenden Intervallen.

Methode	Zeitfenster																			
	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr				4. Jahr				5. Jahr			
Monate	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Untersuchung	x	x	x	x		x		x		x		x				x				x
Blutbild	x	x	x	x		x		x		x		x				x				x
Serumwerte	x	x	x	x		x		x		x		x				x				x
Tumormarker	x	x	x	x		x		x		x		x				x				x
Oberbauchsonographie	x	x	x	x		x		x		x		x				x				x
CT Thorax/ Abdomen		x				x				x				x				x		
Knochenszintigraphie				x				x				x				x				x
Endoskopie	bei Beschwerden																			

Tabelle 12: Empfohlene Nachsorgeintervalle nach Tumorresektion eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs

1.11. Zielsetzung und Fragestellung

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) vom Typ II/III werden seit 2017 getrennt klassifiziert: Siewert Typ II wird zu den ösophagealen und Siewert Typ III zu den gastralen Karzinomen gezählt. Bis 2009 jedoch wurden beide als Magenkarzinome klassifiziert. Mit der Einführung der 7. Edition der TNM Klassifikation im Jahre 2010 wurden diese Karzinome den ösophagealen Adenokarzinomen zugeordnet.

Die jeweilige Zuteilung zum Magen- oder Ösophaguskarzinom hat jedoch unterschiedliche Therapiekonzepte zur Folge. Bis zum Jahre 2011 wurde bei diesen Patienten eine erweiterte Gastrektomie durchgeführt. Seit 2011 bzw. dem Erscheinen der 7. TNM-Klassifikation wird jedoch eine Ösophagogastrektomie durchgeführt.

In dieser klinischen Studie haben wir Patienten, die zwischen 2008 und 2014 am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf aufgrund eines AEG Typ II operiert worden sind, untersucht. Das Ziel war es das Ergebnis in Form von Überlebenszeit, lokalen Tumorrezidiven und Fernmetastasen auszuwerten und dabei festzustellen, welche Stadieneinteilung das bessere onkologische Ergebnis besitzt.

2. Patientenkollektiv und Methoden

Es wurden Daten von 246 Patienten erhoben, die zwischen 2008 und 2014 am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf aufgrund eines Ösophagus-/Magenkarzinoms operiert worden sind und bei denen anschließend histologisch ein AEG-II festgestellt wurde.

Eine systematische Aufbereitung des Operationsregisters der chirurgischen Klinik erfolgte über das Computerprogramm *opDis*. Patienten, die unter der Operationsbezeichnung „Magen“, „thorako-abdominal“, „Gastrektomie“, „Ösophagus“, „Merendino“ oder „erweiterte Gastrektomie“ eingeordnet worden sind, wurden in das Patientenkollektiv aufgenommen.

Über das Krankenhausinformationssystem *Soarian* wurden dann die histopathologischen Befunde ausgewertet und anhand der Lokalisation des Epizentrums des Tumors und dessen Entfernung zur Z-Linie, eine Einteilung in die AEG-Typen vorgenommen.

Einschlusskriterien:

- Adenokarzinom mit einem Epizentrum von bis zu 1 cm oberhalb und 2 cm unterhalb der Z-Linie)
- Keine erfolgte neoadjuvante Vorbehandlung
- Eine operativ erfolgte Tumorresektion mitsamt Lymphknotendissektion zwischen 01.01.2008 und dem 31.06.2014

Patienten mit AEG-I-Tumoren, Plattenepithelkarzinom sowie Magenkarzinomen wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Für die Auswertung der Überlebensrate erfolgte das Follow-Up in vier Schritten. Primär wurde das klinikinterne System *Soarian* genutzt, um in der Klinik ausgestellte Todesscheine oder durch den Hausarzt eingepflegte Arztbriefe einzusehen. Als zweiter Schritt wurden weiterbehandelten Onkologen oder Hausärzte der Patienten per Fax kontaktiert.

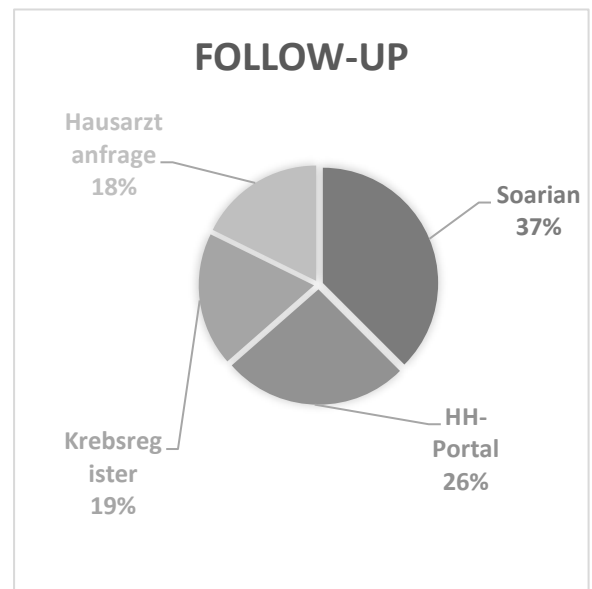


Abbildung 2: Schema zum Follow-up

Der Antwortbogen umfasste Informationen über den letzten Kontaktzeitpunkt zu dem Patienten bzw. Todesdatum. Im dritten Schritt wurden Patienten mit bekannter Adresse im Hamburger Portal (Hamburger Stadtregister für amtliche Auskünfte) gesucht und das Todesdatum ergänzt. Im letzten Schritt kooperierte das Hamburger Krebsregister und stellte noch ausstehende Vitalstatus zur Vervollständigung zur Verfügung. Stichtag des letzten Follow-Ups war der 27.04.2017. Alle Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfasst und anschließend mit der Statistiksoftware SPSS analysiert.

Anschließend wurden folgende Daten zu den Patienten ergänzt: *Name, Vorname, Geburtsdatum, Operationsdatum, Lokalisation des Tumors (genaue Beziehung zur Z-Linie), OP-Art, TNM-Stadium, Grading, Residualtumor, ggf. Klinikletalität mit Todesdatum und Name des Hausarztes*. Das Programm *orDis* wurde dann noch herangezogen für die Daten „Aufnahmedatum“, „Entlassungsdatum“, „Krankenhausaufenthalt“ und „Aufenthalt Intensivstation“.

Antwort bitte per Fax an 040 - 7410 564 000

Patient/in **geb. am**

Erfolgte eine postoperative Chemotherapie? Nein Ja

Präparat: _____

Erfolgte eine postoperative Bestrahlung? Nein Ja

Präparat: _____

Patient/in lebt, letzter Kontakt am _____. _____

ohne Hinweis auf Tumorwachstum

mit Tumorsymptomen

Rezidiv, diagnostiziert am _____ Lokalisation:

Metastase/n, diagnostiziert am _____ Lokalisation:

Zweitkarzinom, diagnostiziert am _____ Lokalisation:

Folgende OP ist erfolgt: _____

Patient/in verschollen, letzter Kontakt am _____. _____

Patient/in verstorben am _____. _____

tumorunabhängig. Todesursache _____

tumorbedingt

unbekannt

Bemerkungen

Bei Fragen bitte **diese** Telefonnummer anwählen: 0163 – 640 9133 (Fr. ~~Sawatz~~).

Abbildung 3: Fragebogen zur Hausarztanfrage

2.1. Auswertung und Statistik

Zur Analyse der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Version 22 verwendet. Die klinischen Parameter wurden nach Zustimmung der Patienten der Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf entnommen. Alle Daten wie histologische Klassifikation, Tumorinvasionstiefe, Lymphknotenmetastasierung und Erkrankungsstadium waren prospektiv dokumentiert. Die klinischen Daten im postoperativen Überwachungszeitraum wurden durch eine Befragung der Hausärzte, in der chirurgischen Poliklinik, aus den Patientenakten und dem regionalen Hamburger Krebsregister erhoben.

Als Sterbedatum für die Überlebensanalyse wurde der reelle Todestag oder das Datum des letzten erfolgten Follow-Up definiert, je nach dem was zuerst eintrat. Der Beginn des Überlebenszeitraums wurde als der Tag der Operation definiert. Patienten, die beim letzten Follow-Up noch ohne Rezidiv am Leben waren, wurden ebenfalls zensiert.

Die Überlebensanalysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und des Log-rank- Tests berechnet. Die Korrelationen zwischen den einzelnen klinischen und pathologischen Parametern wurden abhängig von den Größen der Subgruppen mit dem Chi-Quadratstest oder dem Exakten Test nach Fisher erstellt. Eine statistische Signifikanz galt ab einem p-Wert $< 0,05$. Für die multivariate Analyse zur Evaluation der verschiedenen Tumorklassifikationen wurde die Cox-Regressionsanalyse verwendet. Die Signifikanzgrenze wurde bei p-Werten $< 0,05$ im bidirektionalen Test gesetzt.

3. Ergebnisse

Variablen	N (%)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	Medianes Überleben; Monate, (CI 95%)	p-Wert
Summe	246	22.0	25.0 (21.91 – 28.09)	
Alter; median (Bereiche)	63 (28 – 89)	22.0	25.0 (21.91 – 28.09)	
Geschlecht				0.116*
Männlich	213 (86.6)	20.7	24.0 (20.66 – 27.34)	
Weiblich	33 (13.4)	33.3	33.0 (6.73 – 59.31)	
8.Edition der UICC				
pT				0.006*
1a	5 (2.0)	100	Not reached	
1b	69 (28.0)	27.5	41.8 (26.81 – 56.79)	
2	54 (22.0)	18.5	24.4 (18.72 – 30.14)	
3	96 (39.0)	17.7	18.0 (13.82 – 22.18)	
4a	19 (7.7)	15.8	22.0 (13.47 – 30.53)	
4b	3 (1.2)	0	20.0 (3.99 – 36.00)	
pN				<0.0001*
0	59 (24.0)	44.1	Not reached	
1 (1-2 LN)	62 (25.2)	29.0	45.3 (25.97 – 64.71)	
2 (3-6 LN)	63 (25.6)	11.1	16.0 (13.26 – 18.74)	
3 (>6 LN)	63 (25.6)	4.8	15.1 (10.28 – 19.82)	
3a (7-14 LN)	41 (16.7)	7.3	16.9 (14.39 – 19.45)	

3b (>14 LN)	23 (9.3)	0	11.0 (7.99 – 14.02)
M			
M1	19 (7.7)	0	8.0 (4.01 – 11.99)
Resektionsgrad			<0.0001*
R0	205 (83.3)	24.4	27.0 (21.26 – 32.74)
R1	37 (15.0)	10.8	15.0 (8.13 – 21.87)
R2	4 (1.6)	0	2.9 (1.65 – 4.05)
Operationsart			0.653*
Erweiterte Gastrektomie	73 (29.7)	30.1	26.7 (20.98 – 32.34)
Ivor-Lewis Ösophagoektomie	141 (57.3)	19.9	24.4 (20.20 – 28.66)
Ösophagogastrektomie	32 (13.0)	12.5	25.0 (13.93 – 36.07)
Grading			<0.0001*
G1	10 (4.1)	80.0	Not reached
G2	77 (31.3)	28.6	31.0 (15.19 – 46.81)
G3	159 (64.6)	15.1	21.0 (16.78 – 25.22)

Tabelle 13. Demografische Parameter und Überlebensanalyse * Log-rank Test

In Tabelle 13 sind alle Patienten nach Alter, Geschlecht, TNM der 8. Edition, Resektionsgrad, Operationsmethode und Grading zusammengefasst. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 63 mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 22%. 87% des Patientenkollektivs sind männlich und 13% weiblich, wobei hier die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Frauen bei 33% liegt und bei den Männern bei lediglich 21%. Die pT3-Tumore stellen den größten Anteil der Tumore dar mit 39%, gefolgt von pT1b-Tumoren mit 28%. Patienten mit einem pT1a-Tumor haben eine 5-Jahres-

Überlebensrate von 100%, wohingegen ein pT1b-Befund nur noch eine 27,5%ige 5-Jahres-Überlebensrate prognostiziert. Mit der TumorgroÙe sinkt die Überlebensrate. Die pN-Tumore sind mit jeweils pN0 24%, pN1 25%, pN2 26% und pN3 26% gleichmäÙig verteilt. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt gleichmäÙig zu der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Ist der Tumor M1-reseziert worden beträgt das durchschnittliche Überleben 8 Monate. 57% aller Patienten haben eine Ivor-Lewis-Ösophagektomie erhalten, 30% eine erweiterte Gastrektomie und 13% eine Ösophagogastrektomie. Die höchste 5-Jahres-Überlebensrate erbrachte die erweiterte Gastrektomie mit 30%.

	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1	Total
T1a	5	0	0	0	0	0	5
T1b	27	19	12	10	1	0	69
T2	12	12	15	6	1	0	46
T3	13	21	30	16	7	0	87
T4a	1	4	2	5	5	0	17
T4b	0	1	1	1	0	0	3
M1						19	19
Total	58	57	60	38	14	19	246

Tabelle 14. Verteilung des Patientenkollektivs nach TNM

Die oben aufgeführte Tabelle 14 zeigt die Verteilung der einzelnen T-Stadien im Verhältnis zu den befallenen regionalen Lymphknoten. Dabei ist auffällig, dass die am häufigsten operierten Patienten einen T3-Befund aufwiesen (n=87) und von denen

weisen die meisten einen N2-Befund (34%) auf. Am seltensten wurden die T4b-Fälle operiert (n=3), gefolgt von dem T1a-Befund. Der T1a-Befund ging als einziger T-Befund in keinem Fall mit einem nodulärem Befall einher. Der T1b-Befund hatte bei den meisten Patienten einen N0-Befund (39%). Ein T2-Befund war am dritt-häufigsten zu beobachten (n=46) und hatte in den meisten Fällen (33%) einen N2-Befund. Patienten mit einem T4a-Befund (insgesamt 7%) hatten am häufigsten mit 59% einen N3a/N3b-Befund. Nur 1% aller Patienten in unserem Datenpool wiesen ein pT4b-Stadium auf. Bei insgesamt 8% aller Patienten waren noch Fernmetastasen vorhanden.

TNM-EC									Total
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
TNM-GC									
IA	5	27	0	0	0	0	0	0	32
IB	0	0	12	4	0	0	0	0	16
IIA	0	0	0	28	24	0	0	0	52
IIB	0	0	0	0	1	37	9	0	47
IIIA	0	0	0	0	0	33	8	0	41
IIIB	0	0	0	0	0	2	24	0	26
IIIC	0	0	0	0	0	1	12	0	13
IV	0	0	0	0	0	0	0	19	19
Total	5	27	12	32	25	73	53	19	

Tabelle 15. Verteilung der UICC Stadien, TNM-EC gegenüber TNM-GC

Tabelle 15 stellt die Verteilung der untersuchten Patienten bezogen auf die TNM-Klassifikation des AEG-Tumors als Ösophaguskarzinom sowie des Magenkarzinoms dar. Die Tabelle ist eine direkte Gegenüberstellung der einzelnen/- sich entsprechenden Stadien mit der jeweiligen Anzahl der Patienten. Klassifiziert man alle Patienten nach einem Ösophaguskarzinom, dann befinden sich die meisten im Stadium IIIB (n=73), während man bei der Anwendung des Magen-TNM- Schemas die meisten Patienten im UICC-Stadium IIA (n=52) findet.

Bewertet man die Tumore nach der Magenklassifikation dann befinden sich von den 264 untersuchten Tumoren 32 Tumore im Stadium IA. Von diesen 32 Tumoren wären nur 5 Patienten auch im Stadium IA wenn man sie als Ösophaguskarzinom klassifizieren würde. Die anderen 27 Patienten sind als Stadium IB (TNM-EC) zu kategorisieren. Im Stadium IB (TNM-GC) erhalten wir 16 Patienten, von denen 12 nach TNM-EC sich im Stadium IIA und 4 sich schon im Stadium IIB befinden. Die meisten Patienten sind nach Verwendung der TNM-GC im Stadium IIA einzuordnen (n=52). Nach TNM-EC sind von den 52 Patienten, 28 im Stadium IIB und 24 im Stadium IIIA zu gruppieren. Stadium IIB (TNM-GC) beinhaltet 47 Patienten, von denen 1 im Stadium IIIA, 37 im Stadium IIIB und 9 im Stadium IVA nach TNM-EC eingeteilt werden. Insgesamt 41 Patienten der 264 sind im Stadium IIIA einzuordnen, davon 33 nach TNM-EC im Stadium IIIB und 8 im Stadium IVA. Im Stadium IIIB (TNM-GC) erhalten wir 26 Patienten, von welchen sich 2 auch nach TNM-EC im Stadium IIIB und 24 schon im Stadium IVA befinden. Das UICC-Stadium IIIC ist nur beim Magenkarzinom vorhanden und entspricht in unserem Datenpool n=13. Diese werden in TNM-EC zu dem Stadium IIIB (n=1) und IVA (n=12) gezählt. Das Stadium IV (TNM-GC) ist korrelativ mit dem Stadium IVB (TNM-EC) mit n=19.

Stadium	TNM-EC			TNM-GC		
	N	HR	95% CI	N	HR	95% CI
IA	5	1		32	1	
IB	27	2.21	(0.28 – 17.73)	16	1.32	(0.44 – 3.95)
IIA	12	2.01	(0.21 – 19.32)	52	3.19	(1.52 – 6.69)
IIB	32	4.84	(0.64 – 36.49)	47	6.09	(2.93 – 12.66)
IIIA	25	7.59	(1.01 – 57.23)	41	5.18	(2.47 – 10.85)
IIIB	73	9.96	(1.38 – 72.15)	26	6.65	(3.04 – 14.51)
IIIC				13	9.96	(4.19 – 23.66)
IV				19	26.09	(11.29 – 60.26)
IVA	53	18.98	(2.59 – 138.93)			
IVB	19	95.32	(12.25 – 742.02)			

Tabelle 16: Hazard ratio und Konfidenzintervall der UICC Stadien in Relation zum Stadium IA.

Tabelle 16 stellt das HR und das Vertrauensintervall (Confidence Interval) der jeweiligen UICC Stadien in Relation zum Stadium IA dar. Beim TNM-EC liegt das HR im Stadium IB bei 2,21, während sie nach der TNM-GC bei 1,32 liegt. Im Stadium IIA der jeweiligen Klassifikationen liegt der HR-Wert jedoch nach der TNM-EC bei 2,01 und somit niedriger als nach der TNM-GC (HR 3,19). Ebenso verhält es sich im Stadium IIB, indem mit 4,84 nach der TNM-EC der HR-Wert niedriger ist als nach der TNM-GC (6,09). Im Stadium III liegt der HR-Wert beim TNM-GC niedriger. Im Stadium IIIA liegt der HR-Wert TNM-EC bei 7,59 und beim TNM-GC 5,18. Im Stadium IIIB ist die höchste Differenz zwischen den HR-Werten zu verzeichnen. Hier liegt der Wert nach der TNM-EC bei 9,96 und nach der TNM-GC bei 6,65. Im Stadium IIIC nach der TNM-GC liegt der HR-Wert bei 9,96 und im letzten Stadium IV bei 26,09. Beim TNM-EC wird Stadium IV unterteilt in IVA (HR 19,89) und IVB (HR 95,32).

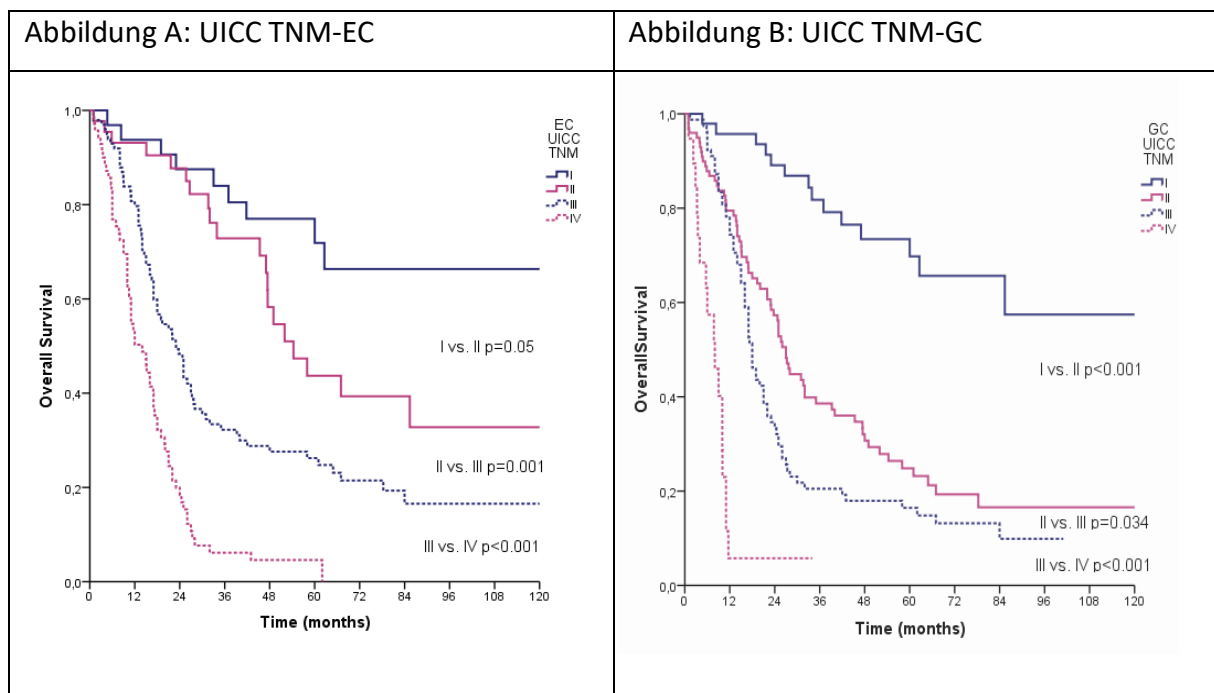


Abbildung 4: Overall Survival gegenüber Zeit (in Monaten) in den UICC Stadien nach TNM EC (Abbildung 4A) und nach TNM GC (Abbildung 4B)

In Abbildung 4 sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der TNM-EC (Abbildung 4A) und TNM-GC (Abbildung 4B) dargestellt. Die einzelnen Tumorstadien sind farbkodiert

(Stadium I: blau durchgehende Linie, Stadium II: rot durchgehende Linie, Stadium III blau gepunktete Linie; Stadium IV: rot gepunktete Linie). Dabei zeigt sich, dass Patienten im Stadium I der TNM-EC eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von mehr als 70% haben. Die Überlebensrate verschlechtert sich in den höhergradigen Stadien signifikant ($p < 0,05$). Diese beträgt im Stadium II unter 50%, im Stadium III unter 30% und im Stadium IV unter 10%. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien sind ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Auch die Unterschiede der einzelnen Stadien in der TNM-GC sind signifikant. Im Stadium I beträgt die 5-JÜR über 70%. Im Stadium II beträgt sie noch 25% mit einer Signifikanz von $p < 0,001$. Im Stadium III beträgt die 5-JÜR noch 18% mit einer Signifikanz von $p < 0,034$ zum Stadium II. Die Signifikanz von Stadium III zu Stadium IV beträgt $p > 0,001$. Die 5-Jahres-Überlebensrate der TNM-GC unterscheidet sich im Vergleich zur TNM-EC nicht wesentlich im Stadium I und beträgt auch über 70%. In Stadium II sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate jedoch deutlich und beträgt in der TNM-GC nur noch 25% im Vergleich zu über 70% in der TNM-EC. Dieser Unterschied setzt sich in den höhergradigen Stadien fort und beträgt im Stadium III bei der TNM-GC 18%, während sie bei der TNM-EC über 20% beträgt. Im Stadium IV beträgt die 5-JÜR 0% nach der TNM-GC.

4. Diskussion

Bis heute ist dies die erste Studie, in der AEG Typ II mit der 8. Edition von TNM-EC und TNM-GC analysiert wurde. Es zeigt einen geringfügigen Vorteil beim Staging mit der TNM-GC-Klassifizierung, da ein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen allen UICC-Stadien nur im Magenkrebsklassifizierungssystem beobachtet wurde. Die TNM-EC zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate zwischen der UICC Stadium I und II. Eine mögliche Ursache könnte die höhere Anzahl von metastasierenden Lymphknoten (N2 und N3a Stadien) und höhere T-Stadien (T3 und T4a) bei den UICC Stadium II Karzinomen im Vergleich zu den UICC I Karzinomen sein in der TNM-GC, welches zur niedrigeren Überlebensraten bei der UICC II Gruppe führt. Dagegen ordnet die TNM-EC die N2 oder T2 Gruppen in das UICC Stadium II während höhere T-Stadien und N-Stadien erst in den steigenden UICC-Stadien eingeordnet werden. Daher sind die Unterschiede in der lokoregionalen Ausdehnung des Tumors zwischen den frühen UICC-Stadien der TNM-GC im Vergleich zu TNM-EC größer. Unter Verwendung der 7. TNM-Klassifikation bei AEG-Tumoren des Typs II / III haben Hasegawa et al. ähnliche Überlebenskurven für alle UICC-Stadien zwischen beiden Klassifikationssystemen erhalten. In TNM-EC waren die Unterschiede zwischen Stadium II und III jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,204$), während in der TNM-GC sich alle Überlebenskurven signifikant unterschieden. Darüber hinaus stieg der HR-Wert für jede Stufe in TNM-EC nicht wie erwartet im Vergleich zu TNM-GC. Daher bevorzugten sie die Verwendung des TNM-GC-Systems für AEG Typ II / III ⁹⁶.

In unserer Kohorte fehlt ebenso ein stufenweiser Anstieg des HR zwischen der UICC IB und IIA Gruppe nach der TNM-EC Klassifizierung. Parallel dazu zeigt sich eine

reduzierte HR zwischen den Stadien IIB und IIIA in der TNM-GC Klassifizierung. Dies kann dadurch begründet werden, dass es eine Verteilung von ähnlich fortgeschrittenen Tumoren in den UICC Stadien IIA und IIIA nach der TNM-GC eine begrenzte Unterscheidung ausmacht und die geringfügigen Unterschiede in der Expansion der Tumore zwischen Stadium IIB und IIA nach TNM-EC. Daher war keines der Klassifizierungssysteme fehlerfrei bei der Klassifizierung von AEG Typ II.

Gertler et al. konnten auch keine Überlegenheit der Klassifizierungssysteme nachweisen. Sie untersuchten AEG Typ II / III mit der 7. TNM-Edition und fanden keine signifikanten Unterschiede im Überleben für UICC-Stufe IIA gegenüber IIB, IIB gegenüber IIIA und für IIA gegen IIIB bei TNM-EC sowie für UICC-Stufe IB gegenüber IIA, IIA gegen IIB, IIIA gegen IIIB und für IIIC gegen IV bei TNM-GC. Die letzteren Autoren folgerten daher, dass keines der Staging-Systeme für AEG Typ II / III perfekt war⁹⁷.

Im Gegensatz zu TNM-EC unterscheidet TNM-GC die N3-Kategorie in N3a und N3b, was einen signifikanten prognostischen Unterschied zwischen diesen Gruppen zeigt ($p = 0,045$). Insgesamt zeigten N3a-Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 16,9 Monaten (95% -KI: 14,39 - 19,45), während N3b-Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 11,0 Monaten aufwiesen (95% -KI: 7,99–14,02). In unserer Kohorte war die Überlebensrate von N3b-Patienten nahezu so schlecht wie die Überlebensrate bei Patienten mit einem M1-Status, die ein mittleres Überleben von 8 Monaten (95% -KI: 4,01 - 11,99) aufwiesen. Dies unterstreicht die Bedeutung einer genaueren Einteilung von Patienten mit einer hohen Anzahl von metastatischen Lymphknoten. Darüber hinaus ist eine gleichmäßige Verteilung der Patienten zwischen allen UICC Stadien erforderlich, um eine aussagekräftige Prognose in einem Klassifizierungssystem stellen zu können. Die TNM-EC weist jedoch die meisten N3

Patienten dem UICC Stadium IIIB und IVA zu, während die TNM-GC die N3 Tumore aufgrund der zusätzlichen Einteilung in N3a und N3b gleichmäßig über die Stadien IIB, IIIA, IIIB und IIIC verteilt. Nach der überarbeiteten 8. TNM-Edition sind ehemalige N3-Patienten der UICC-Stufe IIIC nun in Stufe IVA zusammengefasst. Der letztgenannte Befund stimmt damit mit den Ergebnissen zweier anderer Studien überein, in denen AEG II / III-Tumore gemäß der 7. TNM-Klassifikation analysiert wurden. Diese Studien führten eine Subgruppenanalyse von AEG-II-Tumoren durch, die eine Häufung von Patienten in der UICC-Stufe IIIC zeigten, während die Verteilung für TNM-GC in etwa gleich war ^{96,97}. Daher schlagen wir eine weitere Verteilung von N3-Patienten in Subgruppen vor, die der TNM-GC-Klassifizierung ähnlich sind, um den prognostischen Wert in zukünftigen TNM-EC-Klassifikationen zu verbessern.

Das eingeschränkte Überleben der untersuchten Patienten mit N3-Tumoren und insbesondere der N3b-Kategorie gemäß TNM-GC wirft die Frage nach einer ausreichenden Lymphadenektomie auf.

Bisher wurde keine klare Aussage über das Ausmaß der Lymphadenektomie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs getroffen ^{98,99}. In einer Meta-Analyse zum Vergleich der Drei- und Zwei-Feld-Lymphadenektomie bei Speiseröhrenkrebs wurde ein Überlebensvorteil für die erweiterte Drei-Feld-Lymphadenektomie gefunden. In der letzteren Gruppe waren jedoch mehr Anastomoseninsuffizienzen und Schäden am N. laryngeus recurrens, höchstwahrscheinlich aufgrund der aggressiveren Operation¹⁰⁰. In einer anderen Studie, die nur AEG Typ II untersuchte, wurde ein signifikanter Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten nach der Anzahl der präparierten Lymphknoten gesehen und es wurde eine Empfehlung für eine Resektion von mindestens 12 Lymphknoten gegeben¹⁰¹. Zur Bestätigung der letztgenannten Ergebnisse war das Ausmaß der Lymphadenektomie auch in einer neueren Analyse von prognostischem Wert ¹⁰².

Interessanterweise empfiehlt die aktuelle TNM-EC-Klassifizierung keine Anzahl resezierter Lymphknoten für ein korrektes Staging. Es wird jedoch angedeutet, dass "eine regionale Lymphadenektomieprobe normalerweise 7 oder mehr Lymphknoten enthält"¹⁰³. Wobei in der TNM-GC-Klassifizierung ein Minimum von 16 resezierten Lymphknoten für ein optimales Staging vorgeschlagen wird ¹⁰³. In unserer Analyse betrug der Durchschnittswert der resezierten Lymphknoten 23. Diese Zahl steht im Einklang mit anderen Studien, die darauf schließen lassen, dass mindestens 20 Lymphknoten reseziert werden sollten, um das Überleben bei Speiseröhrenkrebs zu verbessern ^{88,104} . Um eine radikale Lymphadenektomie durchzuführen, ist der chirurgische Ansatz (erweiterte Gastrektomie, Ivor-Lewis-Ösophagektomie und Ösophagogastrektomie) von großer Bedeutung. Die Ivor-Lewis-Ösophagektomie scheint optimale Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl der resezierten Lymphknoten sowie bei der Vermeidung perioperativer Komplikationen zu zeigen ^{88,101,105,106}. Folglich beeinflusst die Wahl des chirurgischen Ansatzes das Überleben des Patienten. In dieser Studie erhielt fast ein Drittel der Patienten keine erweiterte Lymphadenektomie des oberen mittleren Mediastinums, da nur eine erweiterte Gastrektomie durchgeführt wurde. Daher kann bei diesen Patienten aufgrund einer reduzierten Anzahl resezierter Lymphknoten ein Überlebens- oder Staging-Bias aufgetreten sein. Es wurde jedoch weder ein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten ($p = 0,087$) noch ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den chirurgischen Ansätzen beobachtet.

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass keines der beiden Staging-Systeme für AEG Typ II dem anderen eindeutig überlegen ist. Die TNM-GC-Klassifizierung muss jedoch bevorzugt werden, da der Unterschied zwischen den vier UICC-Hauptstadien signifikant war. Eine zusätzliche Diversion von Patienten mit N3-Gruppen hinsichtlich

der Anzahl positiver metastatischer Lymphknoten für die TNM-EC-Klassifikation analog der TNM-GC-Klassifikation sollte in zukünftigen Staging-Richtlinien in Betracht gezogen werden. Es werden jedoch mehr Daten aus anderen Ösophaguszentren benötigt, um diese Empfehlung zu bestätigen.

5. Zusammenfassung

Einführung

Das Ziel dieser Studie ist es zu bewerten, ob Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) besser als Krebserkrankungen der Speiseröhre (TNM-EC) oder des Magens (TNM-GC) gemäß der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation vom Dezember 2017 eingestuft werden. Diese Studie konzentriert sich insbesondere auf AEG Typ II, da diese Krebsarten aus der Schleimhaut der Speiseröhre oder des Magens entstehen können.

Methoden

Eine Single-Center-Kohorte von 246 Patienten, die für AEG Typ II operiert wurden, wurde gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation für Speiseröhren- und Magenkrebs klassifiziert. Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalyse wurden durchgeführt, um die Auswirkungen auf das Überleben beider Staging-Systeme zu untersuchen.

Ergebnisse

Bei AEG Typ II klassifizierte TNM-EC die meisten Patienten (n = 126; 51,2%) in Stadium IIIC und IVA, während TNM-GC die Patienten gleichmäßiger über die Stadien verteilte. Das HR stiegen schrittweise zwischen allen Stufen an, mit Ausnahme der Stufen IA und IIA für TNM-EC und zwischen Stufen IIB und IIIA für TNM-GC. Überlebenskurven für TNM-GC zeigten signifikante Werte zwischen allen vier Hauptstadien, während bei TNM-EC kein signifikanter Unterschied zwischen Stufe I und II festgestellt wurde.

Fazit

Weder das Ösophagus- noch das Magen-Staging-System ist bezüglich der Abschätzung der Prognose bei AEG Typ II überlegen. Der Vorteil der gleichmäßigeren Verteilung der Patienten über die TNM-GC-Stadien im Gegensatz zu TNM-EC liegt jedoch in der Einteilung der Kategorie N3 in N3a und N3b. Wir schlagen daher eine ähnliche Einteilung in zukünftige TNM-EC-Klassifizierungen vor, um deren Prognosewert zu verbessern.

Abstract

Background

The aim of this study is to evaluate whether adenocarcinomas of the esophagogastric junction (AEG) are better staged as cancers of the esophagus (TNM-EC) or stomach (TNM-GC) according to the 8th edition of the TNM classification. This study focuses on AEG type II since these cancers may as well arise from the mucosa of the esophagus or stomach.

Methods

A single-centre cohort of 246 patients operated on for AEG type II was staged according to the 8th edition of the TNM classification for esophageal and stomach cancer. Kaplan-Meier and Cox regression analysis were performed to investigate the impact on survival for both staging systems.

Results

For AEG type II TNM-EC classified most of the patients (n=126; 51.2%) to stage IIIC and IVA while TNM-GC more evenly distributed the patients over the stages. Hazard ratios increased in between all stages in a stepwise manner except between stage IA and IIA for TNM-EC and between stage IIB and IIIA for TNM-GC. Survival curves for TNM-GC demonstrated significant values between all four major stages, while in TNM-EC no significant difference between stage I and II was found.

Conclusion

Neither the esophageal nor the stomach staging system is flawless in predicting the survival in AEG type II. However, the advantage of the more evenly distribution of patients over stages in TNM-GC is based on the division of the N3 category into N3a and N3b as opposed to TNM-EC. We therefor suggest a similar division in future TNM-EC classifications to improve its prognostic value.

6. Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AC	Adenokarzinom
BE	Barrett-Ösophagus
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomografie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EC	Esophageal Cancer = Ösophaguskarzinom
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ER	endoskopische Resektion
ESD	endoskopische Submukosa-Dissektion
EUS	Endosonographie
GC	Gastric Carcinoma = Magenkarzinom
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
ggfs.	gegebenenfalls
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
H.pylori	Helicobacter pylori
HR	Hazard Ratio
i.R.	im Rahmen
IHC	Immunhistochemie
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAD	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
M	Metastasierung
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Lymphknotenbefall
n	Anzahl
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
ÖGÜ	Ösophagogastraler Übergang
OR	Odds Ratio
p.o.	orale Applikation
PEC	Plattenepithelkarzinom
Peg	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PG	Pepsinogen
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
RCT	Radiochemotherapie
RR	Relatives Risiko
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor (T); Nodus (N); Metastasen (M)
u.a.	Unter anderem
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs/ Union internationale contre le cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XP	Chemotherapiekombination Capecitabine und Cisplatin
5-FU	5-Fluoro-Uracil

7. Literaturverzeichnis

1. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res.* 2000;155:1–14.
2. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, u. a. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Ann Transl Med Vol 4, No 2 (January 2016) Ann Transl Med (Toward Precis Med Neurol Dis.* 2016. <http://atm.amegroups.com/article/view/8958>.
3. Bollschweiler E, Schneider P HA. Increased incidence of adenocarcinomas in the esophagus and cardia-effect of epidemiologic data on developments in surgery. . *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1997;114:372–374.
4. Brown, Linda Morris; Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin.* 2002;11(2):235–256.
5. GEKID Z für K. Speiseröhre (C15). In: *Beitrag zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krebs in Deutschland 2013/2014.* Berlin; 2017. doi:10.1016/0168-8510(91)90076-A
6. Blot WJ. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and nGastric Cardia. *JAMA J Am Med Assoc.* 1991;265(10):1287. doi:10.1001/jama.1991.03460100089030
7. Dietel M, Suttorp N ZM. Harrisons Innere Medizin. In: 19. Aufl. ; 2016:646–652.
8. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83(10):2049–2053. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10<2049::AID-CNCR1>3.0.CO;2-2
9. Gallo A, Cha C. Updates on esophageal and gastric cancers. *World J Gastroenterol.* 2006;12(20):3237–3242.
10. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg.* 2000;232(3):353–361. doi:10.1097/00000658-200009000-00007
11. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg.* 2006;95(4):260–269. doi:10.1159/000016920
12. Michael Schünke, Erik Schulte US. *Prometheus – Lernatlas der Inneren Organe.*

- Thieme Verlag; 2005.
13. Baenkler HW, Fritze D FH. Duale Reihe: Innere Medizin. In: *Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag; 2001:986.
 14. Schiebler TH. Schiebler Anatomie. In: *Schiebler Anatomie*. 9. Aufl. Springer Medizin Verlag; 2005:562–563.
 15. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K GW. Kardiakarzinom. Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurgie*. 1987;58:25–32.
 16. Mariette, Christophe; Piessen, Guillaume; Briez, Nicolas; Gronnier, Caroline; Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. 2010;12(3):296–305.
 17. Stein, H. J.; Rahden, B. H. A. von; Höfler, H.; Siewert JR. Karzinom des ösophagogastralen Übergangs und Barrett-Ösophagus. *Der Chir*. 2003;8:703–708.
 18. Sharma P, Dent J, Armstrong D, u. a. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C & M Criteria. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1392–1399. doi:10.1053/j.gastro.2006.08.032
 19. Matsubara H, President F, Ando N, u. a. *Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III*. Bd 14.; 2017. doi:10.1007/s10388-016-0556-2
 20. Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery*. 1998;123(4):432–439.
 21. Bollschweiler E, Baldus SE, Schroder W, Schneider PM, Holscher AH. Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? *J Surg Oncol*. 2006;94(5):355–363. doi:10.1002/jso.20569
 22. Chandrasoma, Parakrama; Makarewicz, Kathleen; Wickramasinghe, Kumari; Ma, Yanling; Demeester T. A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction. *Hum Pathol*. 2006;37(1):40–47.
 23. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS)*.; 2015.
 24. www.gbe-bund.de. Statistisches Bundesamt (2014) Todesursachenstatistik.
 25. Maxwell Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer

- burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94(2):153–156. doi:10.1002/ijc.1440
26. Siewert JR, Stein HJ, Sendler A FU. Ösophaguskarzinom. In: *Onkologische Chirurgie*. ; 2001:405–437.
 27. Wittekind C, Sobin L GM. *TNM : classification of malignant tumours.*; 2009.
 28. Zheng T, Mayne ST, Holford TR, Boyle P LW, Chen Y, Mador M FJ. The time trend and age-period-cohort effects on incidence of adenocarcinoma of the stomach in Connecticut from 1955-1989. *Cancer*. 1993;73:330–340.
 29. Falk J, Carstens H, Lundell L AM. Incidence of carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. Changes over time and geographical differences. *Acta Oncol*. 2007;(46):1070–1074.
 30. Bareiss D, Stabenow R, Müller R, Eisinger B, Stegmaier C, Däubler P, Zeitz M SH. Current epidemiology of carcinoma of the esophagus and cardia in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(25–26):1367–1374. doi:10.1055/s-2002-32375
 31. Honda M, Wong SL, Healy MA, Nakajima T, Watanabe M. *Journal of Cancer* Long-term Trends in Primary Sites of Gastric Adenocarcinoma in Japan and the United States. 2017;8. doi:10.7150/jca.19174
 32. Xiaocheng Wu. Vivien W. ChenPatricia A. AndrewsBernardo RuizPelayo Correa. Incidence of esophageal and gastric cancers among Hispanics, non-Hispanic whites and non-Hispanic blacks in the United States: subsite and histology differences. *Cancer Causes Control*. 2007;18(6):585–593.
 33. Powell J, McConkey CC, Walford Gillison E, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2002;102(4):422–427. doi:10.1002/ijc.10721
 34. Yang PC, Davis S. Incidence of cancer of the esophagus in the US by histologic type. *Cancer*. 1988;61(3):612–617. doi:10.1002/1097-0142(19880201)61:3<612::AID-CNCR2820610332>3.0.CO;2-Q
 35. Shin CM, Cheol Min MD; Kim, Nayoung MD ; Yang HJM. Stomach Cancer Risk in Gastric Cancer Relatives: Interaction Between Helicobacter pylori Infection and Family History of Gastric Cancer for the Risk of Stomach Cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(2):34–39.
 36. Gao Y, Hu N, Han X, u. a. Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer*. 2009;9(1):269. doi:10.1186/1471-2407-9-269

37. Möhler, M., Al-Batran, S-E. et al. S3 Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (Langversion). 2012.
38. Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF, et al. Risk and Epidemiological Time Trends of Gastric Cancer in Lynch Syndrome Carriers in The Netherlands. *Gastroenterology*. 2010;138(2):487–492. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.051
39. Behrens A, May A, Manner H, Pohl J, Ell C. Präkanzerosen im Ösophagus. *Internist (Berl)*. 2013;54(6):683–690. doi:10.1007/s00108-012-3212-5
40. Wild, Christopher P.; Hardie LJ. Reflux, Barrett's oesophagus and adenocarcinoma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(9):676–684.
41. Sharma P. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2548–2556.
42. Jesper Lagergren, M.D., Reinhold Bergström, Ph.D., Anders Lindgren, M.D., Ph.D., and Olof Nyrén, M.D. PD. SYMPTOMATIC GASTROESOPHAGEAL REFLUX AS A RISK FACTOR FOR ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA. *N Engl J Med*. 1999;340:825–831. doi:10.1056/NEJMoa012295
43. Wu AH, Tseng C-C, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003;98(5):940–948. doi:10.1002/cncr.11568
44. Siewert JR, Allgöwer M, Brauer RB, Stein HJ. *Chirurgie*.; 2012.
45. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL HJ, 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingam JD, Gurney MS et al. to RL, Hacker JF 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingam JD, Gurney MS, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1987;92(1):118–124.
46. Frederik Hvid-Jensen, M.D., Lars Pedersen, Ph.D., Asbjørn Mohr Drewes, M.D., Dr. Med. Sci., Henrik Toft Sørensen, M.D., Dr. Med. Sci., and Peter Funch-Jensen, M.D. DMS. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365(15):2545–2559. doi:10.1056/NEJMoa1402685
47. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. Association between length of barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1430–1436. doi:10.1016/j.cgh.2013.05.007
48. Katherine D. Crew AIN. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies.

- Semin Oncol.* 2004;31(4):450–464.
49. Lee CH, Wu DC, Lee JM, u. a. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(8):1755–1762. doi:10.1002/ijc.22324
 50. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, u. a. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(17):1277–1284. doi:10.1093/jnci/89.17.1277
 51. Lindblad, M., Rodríguez, L.A.G. & Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2005;16(3):285–294.
 52. Pandeya, N.; Webb, P. M.; Sadeghi, S.; Green, A. C.; Whiteman DC. Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer. *Gut.* 2010;59(01):31–38.
 53. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, u. a. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2011;129(10):2473–2484. doi:10.1002/ijc.25885
 54. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1215-1224.e2. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.052
 55. Tramacere I, La Vecchia C NE. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2011;22(3):344–349.
 56. Bu X, Ma Y, Der R, Demeester T, Bernstein L, Chandrasoma PT. Body mass index is associated with barrett esophagus and cardiac mucosal metaplasia. *Dig Dis Sci.* 2006;51(9):1589–1594. doi:10.1007/s10620-006-9118-0
 57. Ryan AM, Rowley SP, Fitzgerald AP, Ravi N, Reynolds J V. Adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: Male preponderance in association with obesity. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1151–1158. doi:10.1016/j.ejca.2005.12.024
 58. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, u. a. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):557–567. doi:10.1016/S0140-

6736(10)62037-5

59. Leeuwenburgh, I.; Scholten, P.; Alderliesten, J.; Tilanus, H. W.; Looman, C. W. N.; Steijgerberg, E. W.; Kuipers EJ. Long-Term Esophageal Cancer Risk in Patients With Primary Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2144–2149.
60. Stahl M, Wilke H, Eigler FW B V. Ösophaguskarzinom. In: *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie.* ; 2006:633–651.
61. Daly JM, Fry WA, Little AG, u. a. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons patient care evaluation study¹. *J Am Coll Surg.* 2017;190(5):562–572. doi:10.1016/S1072-7515(00)00238-6
62. Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P BM. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy. *Cancer.* 1985;15(56):2512-8.
<http://books.google.co.uk/books?id=h0NQECKu7Y4C&lpg=PA85&ots=wOnzGtfw8i&dq=Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction jaskowiak posner&lr&pg=PA328#v=onepage&q=Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction jaskowiak posne>.
63. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2241–2252. doi:10.1056/NEJMra035010
64. Onkologie Leitlinienprogramm. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- karzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 1.0 – September 2015 AWMF-Registernummer: 021/023OL ©. *S3-Leitlinie.* 2015;(September):1–149. doi:032-009OL
65. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, u. a. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett’s esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(12):1562. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.017
66. Kaise M, Kimura R, Nomura K, u. a. Accuracy and concordance of endocytoscopic atypia for the diagnosis of gastric cancer. *Endoscopy.* 2014;46(10):827–832. doi:10.1055/s-0034-1377524
67. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479–1490. doi:10.3748/wjg.14.1479

68. Mori S. Preoperative Assessment of Resectability for Carcinoma of the Thoracic Esophagus. 1975;3.
69. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, u. a. Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology. *Radiol Med.* 2009;114(7):1065–1079. doi:10.1007/s11547-009-0455-x
70. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1551–1557. doi:10.2214/ajr.174.6.1741551
71. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, u. a. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2006;12(11):1699–1706.
72. Jörg Rüdiger Siewert, Matthias Rothmund VS. Ösophaguskarzinom. In: *Praxis der Viszeralchirurgie.* 2. Auflage. Springer Medizin Verlag; 2006:410.
73. Denoix P. Nomenclature des cancers. *Bull Inst Nat Hyg.* 1944:69–73.
74. International Union Against Cancer (UICC) (Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics). Clinical Stage Classification and Presentation of Results, Malignant Tumours of the Breast and Larynx. Gehalten auf der: 1958.
75. (UICC) IUAC. TNM General Rules. Gehalten auf der: 1969.
76. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP et al. *TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use.* Heidelberg: Springer; 1993.
77. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, u. a. Pathologic Response after Neoadjuvant Therapy is the Major Determinant of Survival in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):1159–1167. doi:10.1245/s10434-009-0862-1
78. Mandard A-M, Dalibard F, Mandard J-C, u. a. Pathologic Assessment of Tumor Regression after Preoperative Chemoradiotherapy of Esophageal Carcinoma. *Cancer.* 1994;73(11):2680–2686.
79. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, u. a. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2003;98(7):1521–1530. doi:10.1002/cncr.11660
80. Wu T-T, Chirieac LR, Abraham SC, u. a. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in

- esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):58–64. doi:10.1097/01.pas.0000213312.36306.cc
81. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Holscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg.* 2011;254(1):67–72. doi:10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6
 82. Stein HJ, Feith M. Surgical strategies for early esophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(6):927–940. doi:https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.06.004
 83. Pech O, Behrens A, May A, u. a. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008;57(9):1200–1206. doi:10.1136/gut.2007.142539
 84. Manner H, Pech O, Heldmann Y, u. a. Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(6):630–635; quiz e45. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.040
 85. von Rahden BHA, Feith M, Stein HJ. [Limited surgical resection versus local endoscopic therapy of early cancers of the esophagogastric junction]. *Zentralbl Chir.* 2006;131(2):97–104. doi:10.1055/s-2006-921551
 86. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, u. a. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut.* 2011;60(6):765–773. doi:10.1136/gut.2010.229310
 87. Wittekind C. TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors. *Pathologe.* 2010;31(5):331–332. doi:10.1007/s00292-010-1341-y
 88. Kutup A, Nentwich MF, Bollschweiler E, Bogoevski D, Izbicki JR, Holscher AH. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Ann Surg.* 2014;260(6):1016–1022. doi:10.1097/SLA.0000000000000335
 89. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, u. a. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.*

- 2006;355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531
90. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715–1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
 91. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(18_suppl):4510. doi:10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4510
 92. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725–730. doi:10.1056/NEJMoa010187
 93. Grunberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res*. 2007;27(4C):2705–2714.
 94. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991–4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429
 95. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9742):687–697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
 96. Hasegawa S, Yoshikawa T, Aoyama T, et al. Esophagus or Stomach? The Seventh TNM Classification for Siewert Type II/III Junctional Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;(May):773–779. doi:10.1245/s10434-012-2780-x
 97. Gertler R, Stein HJ, Loos M, Langer R, Friess H, Feith M. How to Classify Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(10):1512–1522. doi:10.1097/PAS.0b013e3182294764
 98. Kurokawa Y, Hiki N, Yoshikawa T, et al. Mediastinal lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery*.

- 2015;157(3):551–555. doi:10.1016/j.surg.2014.08.099
99. Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Surgical Treatment of Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastric Cancer*. 2018;18(3):209–217. doi:10.5230/jgc.2018.18.e28
 100. Ma G-W, Situ D-R, Ma Q-L, u. a. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):18022–18030. doi:10.3748/wjg.v20.i47.18022
 101. Peng J, Wang W-P, Yuan Y, Hu Y, Wang Y, Chen L-Q. Optimal Extent of Lymph Node Dissection for Siewert Type II Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(1):263–269. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.02.075
 102. Yang Z-F, Wu D-Q, Wang J-J, u. a. Surgical approach for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: transthoracic or transabdominal? —a single-center retrospective study. *Ann Transl Med Vol 6, No 23 (December 2018) Ann Transl Med*. 2018. <http://atm.amegroups.com/article/view/22330>.
 103. Amin MB, Greene FL, Edge SB, u. a. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. doi:10.3322/caac.21388
 104. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, u. a. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. 2008;248(4):549–556. doi:10.1097/SLA.0b013e318188c474
 105. Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, u. a. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;246(6):991–992. doi:10.1097/SLA.0b013e31815c4037
 106. Duan X-F, Yue J, Tang P, Shang X-B, Jiang H-J, Yu Z-T. Lymph node dissection for Siewert II esophagogastric junction adenocarcinoma: A retrospective study of 3 surgical procedures. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(7):e6120–e6120. doi:10.1097/MD.00000000000006120

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die Klassifikation der Tumore am gastroösophagealen Überganges nach Siewert.¹⁶

Abbildung 2 Schema zum Follow-Up

Abbildung 3 Fragebogen zur Hausarztanfrage

Abbildung 4 Overall Survival gegenüber Zeit (in Monaten) in den UICC Stadien nach TNM EC (Abbildung 4A) und nach TNM GC (Abbildung 4B)

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht der einzelnen AEG-Typen und ihrer Lokalisation
Tabelle 2	Diagnostisches Vorgehen beim Ösophaguskarzinom ⁷²
Tabelle 3	Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome einschließlich der Karzinome des ÖGÜ nach der 7. TNM- Edition ⁸⁷
Tabelle 4	Einteilung der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs im Laufe der 6. – 7. – 8. Edition
Tabelle 5	Grading von Karzinomen nach der WHO
Tabelle 6	Tumorregressionscore nach Becker et al. ⁷⁹
Tabelle 7	R-Klassifikation des Resektats
Tabelle 8	Die zu erhaltenden histopathologischen Informationen in Abhängigkeit von der Resektionsart ⁶⁴
Tabelle 9	Die Stadieneinteilungen der 7. TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen der Tumore des ösophagogastralen Überganges
Tabelle 10	Vergleich der Stadiengruppierungen der Adenokarzinome des Ösophagus und des Magens in der 8. Edition der TNM-Klassifikation nach UICC
Tabelle 11	Darstellung der empfohlenen chirurgischen Eingriffe in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung
Tabelle 12	Empfohlene Nachsorgeintervalle nach einer Tumorresektion eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs
Tabelle 13	Demografische Parameter und Überlebensanalyse
Tabelle 14	Verteilung des Patientenkollektivs nach TNM
Tabelle 15	Verteilung der UICC Stadien, TNM-EC gegenüber TNM-GC
Tabelle 16	Hazard Ratio und Konfidenzintervall der UICC Stadien in Relation zum Stadium IA

10. Danksagung

Mein zutiefst empfundener Dank gilt als erstes meinen Eltern und ihren Opfern, die sie für ihre Kinder erbracht haben. Ohne euch wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin. Meinem Mann, der mir unermüdlich und in allem unterstützend und motivierend zur Seite steht und so den Fortschritt meiner Dissertation gesichert hat und meinem Sohn Kian, der allen meinen Anstrengungen Sinn verleiht.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Matthias Reeh der mich von Anfang bis zum Ende mit Ideen, Wegweisungen und konstruktiver Kritik das wissenschaftliche Arbeiten gelehrt hat. Bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Bogoevski bedanke ich mich für das freundliche Überlassen dieser interessanten Thematik. Und schlussendlich bedanke ich mich bei den Gutachtern, welche sich von Ihrer wertvollen Zeit ein gutes Stück für meine Dissertation abschneiden.

12. Eidesstaatliche Erklärung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Ort/ Datum

Sahar Sawez-Nauroz