

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

**Retrospektive Untersuchung des Therapieerfolges der Komplettierung der perioperativen Chemotherapie im Anschluss an Ösophagusresektionen neoadjuvant vorbehandelter Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Jakob Wilhelm Stuhlfelder  
aus Haßfurt, Deutschland

Hamburg 2022

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

**06.09.2022**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:**

**PD Dr. Hanno Ehlken**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:**

**PD Dr. Matthias Reeh**

## Inhaltsverzeichnis:

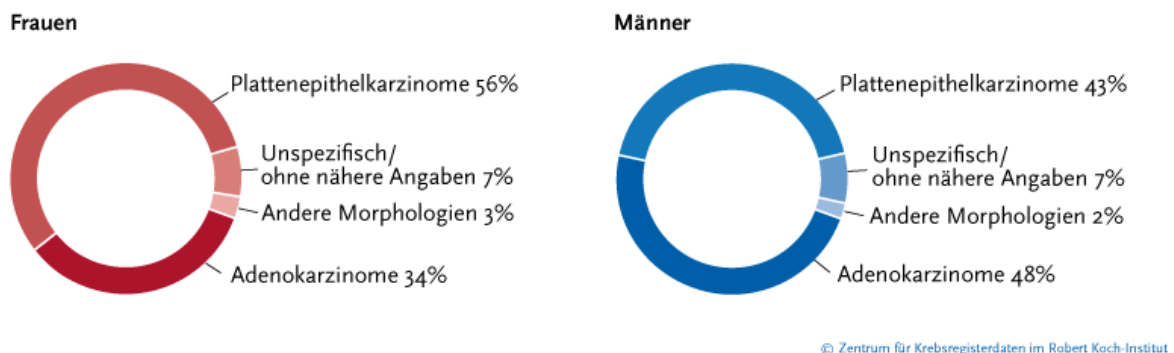
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIE DER ADENOKARZINOME DES ÖSOPHAGUS .....	4
1.2 RISIKOFAKTOREN DES ADENOKARZINOMS .....	5
1.2.1 Barrett-Metaplasie .....	5
1.2.2 Nikotinabusus .....	6
1.2.3 Übergewicht/Adipositas .....	6
1.2.4 Achalasie .....	7
1.3 SYMPTOME/ KLINIK .....	7
1.4 TUMORKLASSIFIKATIONEN UND STADIENEINTEILUNG.....	8
1.5 DIAGNOSTIK UND STAGING VON ÖSOPHAGUSKARZINOMEN .....	11
1.6 THERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS.....	14
1.7 NACHSORGE .....	19
1.8 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER DISSERTATION .....	20
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV .....	21
2.2 DATENERHEBUNG .....	21
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	22
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>
3.1 UNTERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIV UND ANALYSE VON KLINISCHEN, PATHOLOGISCHEN UND DEMOGRAPHISCHEN PARAMETERN .....	23
3.2 EINFLUSS DER PERIOPERATIVEN CHEMOTHERAPIE NACH FLOT SCHEMA AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN .....	27
3.3 EINFLUSS DER PERIOPERATIVER CHEMOTHERAPIE NACH DEM FLOT SCHEMA AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DES THERAPIEANSPRECHENS .....	30
3.4 EINFLUSS VON CHIRURGISCHEN KOMPLIKATIONEN UND CHEMOTHERAPIE-ASSOZIIERTEN KOMPLIKATIONEN AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN .....	32
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>34</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>36</b>
<b>6. ABSTRACT</b> .....	<b>37</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>38</b>
<b>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>45</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>47</b>
<b>10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>47</b>
<b>11. DANKSAGUNG</b> .....	<b>48</b>
<b>12. LEBENS LAUF</b> .....	<b>49</b>
<b>13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>50</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie der Adenokarzinome des Ösophagus

Das Ösophaguskarzinom lässt sich grundsätzlich in zwei voneinander zu differenzierende histologische Gewebetypen einteilen: das Plattenepithelkarzinom, welches maligne aus Oberflächenepithelien entartet, und das Adenokarzinom, welches seinen Ursprung im Drüsengewebe des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the esophagogastric junction, kurz AEG) findet. Nur selten entstehen dort auch andere Entitäten, wie Melanome, Lymphome oder Leiomyosarkome (Enzinger and Mayer, 2003).

Adenokarzinome sind meist im distalen Ösophagus (unteres Drittel der Speiseröhre) lokalisiert (Lordick et al., 2016). In der westlichen Welt, insbesondere in den USA, dominiert die Anzahl an Adenokarzinomen im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen (Zhang et al., 2012, Malhotra et al., 2017). Auch die asiatische Bevölkerung erkrankt aufgrund von vermehrter Adipositas und einem damit einhergehend erhöhten Body-Mass-Index (BMI) zunehmend an Adenokarzinomen (Yang et al., 2020). In Deutschland steigt die Prävalenz des Adenokarzinoms gegenüber dem Plattenepithelkarzinom ebenfalls weiter, sodass beide Entitäten inzwischen etwa gleich häufig vorkommen (Hoepfner et al., 2017).



**Abbildung 1: Verteilung der malignen Entitäten nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2015-2016 entnommen aus (Robert Koch-Institut, 2021).**

Geschlechterspezifische Unterschiede des Speiseröhrenkrebs werden vom Robert Koch-Institut für das Jahr 2018 angegeben. 1840 Frauen stehen rund dreimal so vielen neu erkrankten Männern (5710) gegenüber (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Epidemiologie des Ösophaguskarzinom in Deutschland, Stand 2018 entnommen aus (Robert Koch-Institut, 2021).**

	2018	
	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	1.840	5.710
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1</sup>	2,4	9,3
Sterbefälle	1.358	4.278
standardisierte Sterberate <sup>1</sup>	1,6	6,8
5-Jahres-Prävalenz	3.300	10.300
10-Jahres-Prävalenz	4.800	14.800
relative 5-Jahres-Überlebensrate*	24 %	26 %
relative 10-Jahres-Überlebensrate*	21 %	21 %

<sup>1</sup> je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard

\* berechnet nach Periodenmethode für 2017 / 2018

Deutschlandweit ist im Bundesland Hamburg die Inzidenz der an Speiseröhrenkrebs erkrankten Frauen und Männer am höchsten (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019). Die schlechte Prognose erklärt, dass nur 24 % bzw. 22 % aller am Ösophaguskarzinom erkrankten Frauen und Männer fünf Jahre überleben und sich die Inzidenzwerte und Mortalitätsraten ähneln. Das liegt vor allem an der häufig erst späten Diagnosestellung und der dadurch oft fortgeschrittenen Krebserkrankung mit Befall der regionären Lymphknoten oder bereits entstandenen Fernmetastasen (Zhang, 2013).

## **1.2 Risikofaktoren des Adenokarzinoms**

Die Ätiologie des Ösophaguskarzinoms ist multifaktoriell bedingt. Im Folgenden werden insbesondere die Risikofaktoren zur Entstehung eines Adenokarzinoms näher beschrieben.

### **1.2.1 Barrett-Metaplasie**

Die im distalen Ösophagus auftretende metaplastische Umwandlung des mehrschichtig-unverhornten Plattenepithels in ein hochprismatisches Zylinderepithel

wird als Barrett-Metaplasie bezeichnet und stellt den am besten untersuchten Risikofaktor für ein Adenokarzinom des Ösophagus dar (Umar, 2008). Diese Metaplasie kann sich über ein *carcinoma in situ* in ein invasives Karzinom entwickeln (Dong and Thrift, 2017). Ursächlich für die Entstehung eines Barrett-Ösophagus ist die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD). In einer Studie von Lada *et al.* gaben 64 % der Patienten mit diagnostiziertem Adenokarzinom präoperativ Symptome einer GERD an (Lada *et al.*, 2013). Auch die steigende Häufigkeit des Wiederauftretens der Symptome Sodbrennen und saures Aufstoßen begünstigt die Entstehung eines Adenokarzinoms (Rubenstein and Taylor, 2010, Cook *et al.*, 2014).

### **1.2.2 Nikotinabusus**

Schon vor vielen Jahren konnte durch diverse Studien belegt werden, dass Rauchen ein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms darstellt. Gammon *et al.* konnten bereits 1997 nachweisen, dass sowohl ehemalige Raucher als auch aktive Raucher doppelt so oft an Adenokarzinomen erkranken wie Nichtraucher (Gammon *et al.*, 1997). Plattenepithelkarzinome konnten ebenfalls mit Rauchen in Verbindung gebracht werden (Freedman *et al.*, 2007). Auch hier ist das Risiko signifikant erhöht, bei ehemaligen Rauchern sogar mehr als doppelt so hoch. Am häufigsten treten die Läsionen im mittleren Drittel des Ösophagus auf (Lee *et al.*, 2007). Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Anzahl an *pack years* (*py*) und dem Erkrankungsrisiko. Je mehr *py*, desto höher das Risiko einer plattenepithelialen Entartung (Pandeya *et al.*, 2008).

### **1.2.3 Übergewicht/Adipositas**

Bei beiden Geschlechtern besteht ein wissenschaftlich erwiesener Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und der Kanzerogenese eines Adenokarzinoms im Ösophagus. Die Aussagekraft der Korrelation steigt mit dem BMI, sodass adipöse Frauen und Männer mit einem BMI von  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu übergewichtigen (BMI  $25 \text{ kg/m}^2 - 28 \text{ kg/m}^2$ ) ein nochmals deutlich erhöhtes Risiko der Erkrankung haben (Kubo and Corley, 2006). Des Weiteren besteht der Verdacht, dass vor allem die viszerale Adipositas (im Vergleich zur subkutanen Adipositas) für das erhöhte Risiko eines ösophagealen Adenokarzinoms zu verantworten ist (Steffen *et al.*, 2015).

### 1.2.4 Achalasie

Die Achalasie ist gekennzeichnet durch eine Motilitätsstörung des Ösophagus. Die physiologisch vorhandene Motilität ist für den regelrechten Ablauf des Schluckaktes elementar. So ermöglicht die fortlaufend reflektorische Kontraktion der Ringmuskulatur, gemeinsam mit der Senkung des intraluminalen Druckes, den Nahrungstransport. Liegt eine Tonusminderung der Muskulatur vor, führt dies bei bis zu 90 % der Betroffenen im distalen Ösophagus zur Dysphagie, welche das Leitsymptom der Erkrankung ist. Des Weiteren können Regurgitation von unverdauten Nahrungsbestandteilen, retrosternale Schmerzen, Sodbrennen und Gewichtsverlust auftreten (Francis and Katzka, 2010). Die unspezifischen Symptome sind häufig der Grund für eine späte Diagnosestellung der Achalasie, sodass das Risiko für die Krebsentstehung besteht (Torres-Aguilera and Remes Troche, 2018). Laut einer Langzeitstudie aus den Niederlanden und der Technischen Universität München (TU München) wurde erst nach 24, respektive 32 Jahren nach Symptombeginn der Achalasie ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert (Leeuwenburgh et al., 2010, Brücher et al., 2001). In einer Kohorten-Studie von Zendejdel *et al.* wurden 2896 Patienten mit diagnostizierter Achalasie der Gesamtbevölkerung in Schweden gegenübergestellt. Die Berechnung des standardisierten Inzidenzverhältnisses (SIR) ergab für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ein 11-faches Risiko (SIR 11,0; 6,0 - 18,4) und für die eines Adenokarzinoms ein 10,4-faches Risiko (SIR 10,4; 3,8 - 22,6) (Zendejdel et al., 2011).

### 1.3 Symptome/ Klinik

Das Ösophaguskarzinom zeigt sich insbesondere in frühen Stadien meist asymptomatisch. Die Diagnose wird außerdem durch die unspezifischen Symptome, wie Dysphagie oder Gewichtsverlust, erschwert und auch durch das verspätete Aufsuchen eines Arztes seitens des Patienten verzögert (Ojala et al., 1982). Die folgende Tabelle 2 zeigt die Symptome der Häufigkeit nach geordnet (n = 3466):

Tabelle 2: Symptome des Ösophaguskarzinoms nach (Daly et al., 2000).

Symptom	Prävalenz (%)
Dysphagie	74
Gewichtsverlust	57,3

Sodbrennen	20,5
Odynophagie	16,6
Kurzatmigkeit	12,1
Chronischer Husten	10,8
Heiserkeit	6,1
Hämatemesis	5,6
Zervikale Lymphknotenschwellung	5,5
Hämoptysen	3,6

Die häufigste Kombination an Symptomen ist die Dysphagie und der Gewichtsverlust, den 16,0 % (n = 556) der Patienten angegeben haben (Daly et al., 2000). Aufgrund der unspezifischen Symptome ist die regelmäßige endoskopische Überwachung von Risikopatienten sinnvoll und führt erwiesenermaßen zu einer höheren Prävalenz früherer Tumorstadien des ösophagealen Adenokarzinoms (Siewert and Stein, 1996).

#### 1.4 Tumorklassifikationen und Stadieneinteilung

Die im Folgenden aufgeführte klinische Klassifikation und Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome und der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs erfolgt nach der aktuell gültigen TNM-Klassifikation der UICC (*Union for International Cancer Control*) (Tabelle 3 und 4, Abbildung 2).

**Tabelle 3: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation entnommen aus (Wittekind, 2010).**

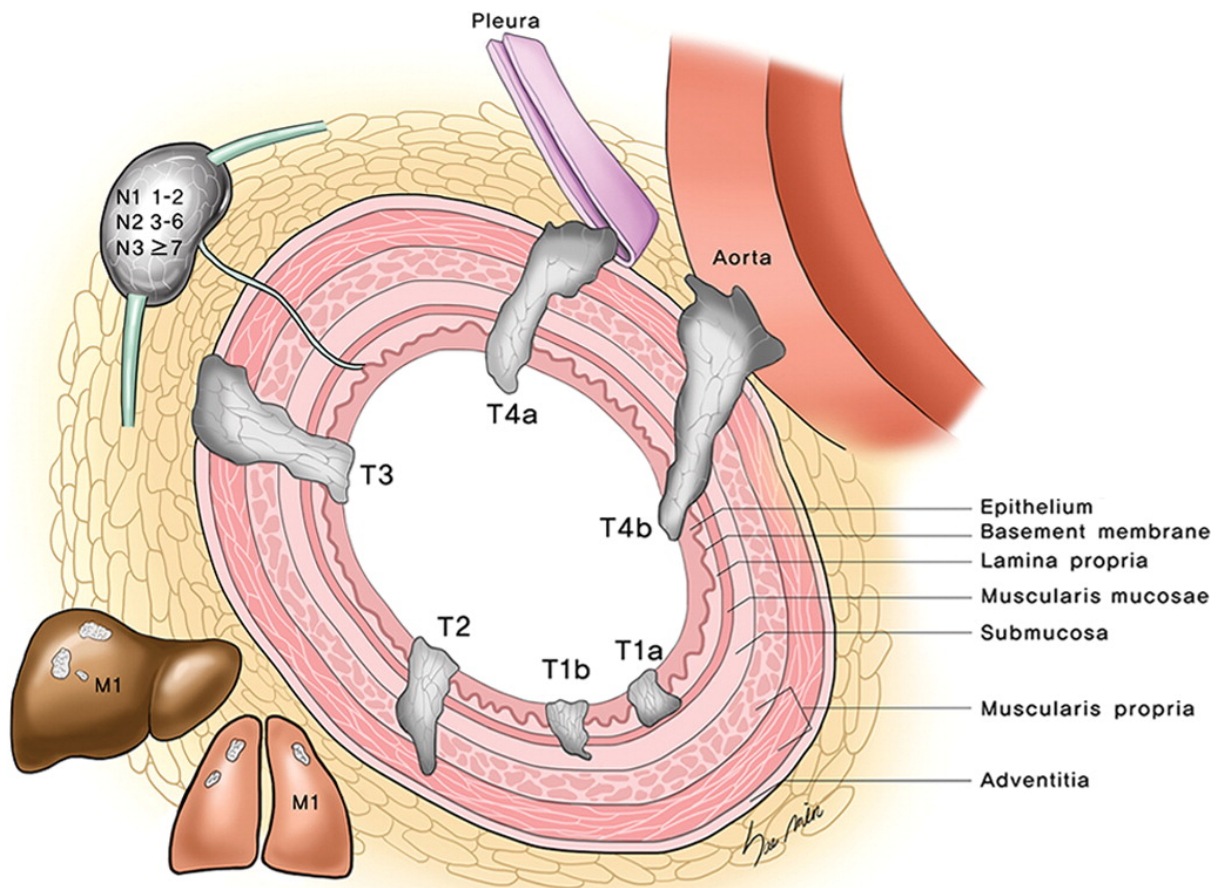
<b>T - Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor infiltrierte Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
<b>T1a</b>	Tumor infiltrierte Lamina propria, Muscularis mucosae
<b>T1b</b>	Tumor infiltrierte Submukosa
<b>T2</b>	Tumor infiltrierte Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor infiltrierte Adventitia
<b>T4</b>	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen



<b>T4a</b>	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
<b>N - Regionäre Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M - Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

**Tabelle 4: Stadieneinteilung der Karzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs nach UICC Stadien entnommen aus (Wittekind, 2010).**

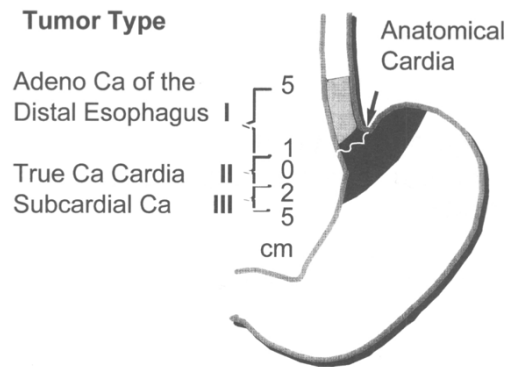
<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T1, T2	N1	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T4	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T3	N2	M0
<b>Stadium IIIC</b>	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der TNM-Klassifikation entnommen aus (Hong et al., 2014).**

Adenokarzinome im Bereich des ösophagogastralen Übergangs, die 5 cm oral oder aboral der Kardia zu liegen kommen, werden unter dem Begriff Adenokarzinome des ösophogogastralen Übergangs (AEG) geführt (Siewert and Stein, 1998). Die anatomische Region der Kardia ist als Übergang zwischen der zweischichtigen Ösophagasmuskelwand zur dreischichtigen Muskulatur der Magenwand zu verstehen und ist für die Klassifikation der AEG-Tumore von Bedeutung (Rüdiger Siewert et al., 2000). Zur Orientierung wird dabei das häufig zu identifizierende Tumorzentrum verwendet (Abbildung 3 und 4).

- Das Zentrum des AEG Typ I Karzinoms liegt oral der Kardia
- Das Zentrum des AEG Typ II Karzinoms liegt auf Höhe der Kardia
- Das Zentrum des AEG Typ III Karzinoms ist unterhalb der Magenschleimhautfalten lokalisiert



**Abbildung 3: Schematische AEG-Klassifikation entnommen aus (Siewert and Stein, 1996).**



**Abbildung 4: AEG-Klassifikation anhand anatomischer Lokalisation entnommen aus (Siewert et al., 1987).**

### 1.5 Diagnostik und Staging von Ösophaguskarzinomen

Das späte Auftreten von Symptomen eines Ösophaguskarzinoms erschwert die rechtzeitige Diagnosestellung, was ein Grund für die schlechte Prognose ist. Laut dem Robert Koch-Institut wird die Diagnose nur in einem Drittel aller Fälle in einem frühen Stadium (UICC I/II) gestellt (Robert Koch-Institut, 2021). Während lokal begrenzte Tumoren (T1/T2) nur selten symptomatisch werden, treten Symptome wie Dysphagie erst bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Läsionen, die das Lumen des Ösophagus um 50 % reduzieren, häufiger auf (Behrens et al., 2011, Aymaz et al., 2011). Weitere Anhaltspunkte für die Erkrankung sind gastrointestinale Blutungen,

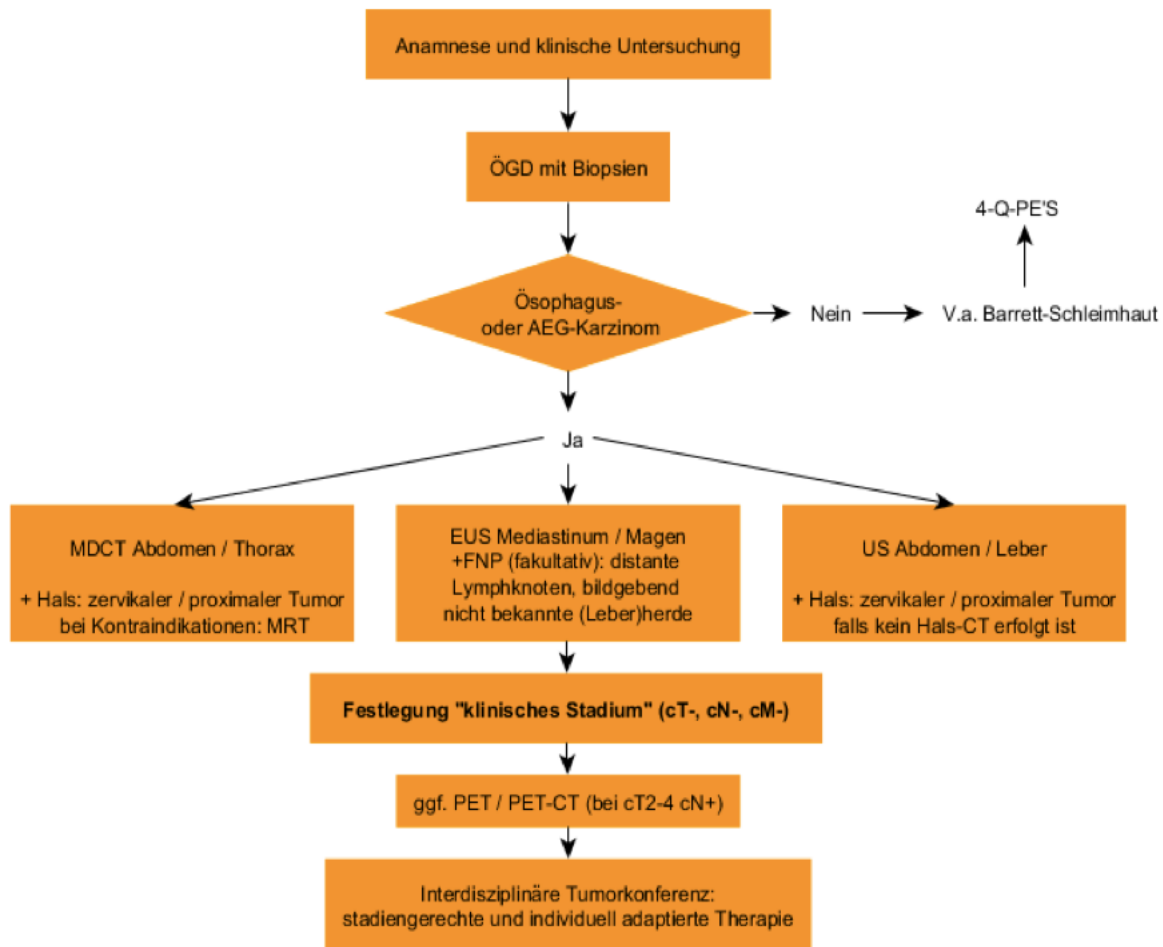
Gewichtsverlust, rezidivierende Aspiration, Erbrechen und Inappetenz. Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ist bei Auftreten dieser Symptome unerlässlich (Lordick et al., 2016). Außerdem sollte bei dieser von jeder suspekten Läsion eine Biopsie entnommen und histo-pathologisch untersucht werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Während eine minimale Anzahl an Biopsien dabei nicht vorgeschrieben ist, muss die Diagnose anhand der Präparate gestellt werden. Die ÖGD bietet die höchste Sensitivität und Spezifität für Nachweise von neoplastischen Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt und kann bei stenosierenden Tumoren auch mit dünneren Endoskopen durchgeführt werden, um Komplikationen zu minimieren und die Tumoren zu passieren (Behrens et al., 2013). Auch spezielle Techniken, wie zum Beispiel die Chromoendoskopie mit Lugol'scher Lösung, die virtuelle Chromoendoskopie (Qumseya et al., 2013) oder das digitale Narrow-Band-Imaging (Chung et al., 2016, Uedo et al., 2011), führen zu bemerkenswerten Verbesserungen der diagnostischen Ausbeute einer ÖGD und finden immer mehr Anwendung, insbesondere bei Risikopatienten. Im Rahmen der ÖGD ist es dabei essenziell die sogenannte Z-Linie bzw. den ösophagogastralen Übergang zweifelsfrei zu identifizieren, um Tumoren der o.g. Klassifikation zuzuordnen.

Das Staging bei einem Ösophaguskarzinom ist nicht nur für die Prognose von großer Bedeutung, sie legt auch die Therapiestrategie fest. Um die Tumordinfiltrationstiefe (T) und den Grad der lymphatischen Aussaat (N) genauer bestimmen zu können, sollte zunächst ein endoskopischer Ultraschall (EUS) veranlasst werden. Ist die Tumorstenose so groß, dass diese nicht mit dem Ultraschallendoskop passierbar ist, kann von einem fortgeschrittenen Tumorstadium ( $\geq T3$ ) ausgegangen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Ist die Stenose passabel, liegt die Spezifität und Sensibilität für die korrekte Erhebung der Tumordinfiltrationstiefe (T) bei 94 % bis 97 % beziehungsweise bei 81 % bis 92 %, in der N-Kategorie fallen die Werte niedriger aus (Lordick et al., 2016). Die nodale Staging-Präzision kann erhöht werden, indem EUS gesteuerte Feinnadel-Biopsien (FNB) Anwendung finden (Puli et al., 2008, Meves et al., 2015). So können vor allem tumorferne Lymphknotenmetastasen gefunden werden.

Im Vergleich zu einer Computertomographie (CT) hat der EUS eine erhöhte Genauigkeit im Hinblick auf die T- und N-Kategorie (Krill et al., 2019). Um Fernmetastasen (M1 Stadium) auszuschließen, ist die CT hingegen obligat und gilt

neben dem EUS als Standard im Stagingverfahren (Botet et al., 1991, Lordick et al., 2016). Lebermetastasen, gefolgt von Lungen-, Knochen- und Gehirnmastasen, sind die am häufigsten auftretenden hämatogenen Fernmetastasen des Ösophaguskarzinoms (Ai et al., 2017). Nicht nur für die Detektion von Metastasen ist eine CT prognoserelevant, sondern auch für eine multiaxiale Rekonstruktion der Tumorinvasion und die Erhebung des Lymphknotenstatus. Handelt es sich um ein fortgeschrittenes Tumorstadium (cT 2 - 4 und cN+), besteht die Möglichkeit, eine CT mit einer Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zu kombinieren. Das Fusionsbild der PET-CT verbessert die Beurteilung von Fernmetastasen (Karaosmanoglu and Blake, 2011) und sollte gemäß der aktuellen Leitlinie Anwendung finden, sofern die Indikation durch eine therapeutische Konsequenz zu rechtfertigen ist. Ebenso kann eine PET-CT nach einer neoadjuvanten Therapie zum Re-Staging eingesetzt werden (Bruzzi et al., 2007).

Damit ein möglichst verlässliches klinisches Staging erfolgen kann, sollten die zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel miteinander kombiniert werden. Dazu gehört auch die Sonografie, die vor allem initial als bildgebendes Verfahren im cervikalen sowie abdominellen Bereich verwendet wird. Unter Verwendung von Kontrastmittel (engl. *contrast-enhanced ultrasound*, CEUS) können in der Sonographie Lebermetastasen besser dargestellt werden (Oldenburg and Albrecht, 2008). Auch Lymphknotenmetastasen können ähnlich zuverlässig, wie bei einer CT, mit einer externen Ultraschalluntersuchung gefunden werden (Schreurs et al., 2008). Handelt es sich um ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG), kann eine diagnostische Laparoskopie im cT3 bis cT4 Stadium indiziert sein. Dadurch kann der Nachweis einer bislang okkulten Leber- oder peritonealen Metastasierung ermöglicht und so die Therapieentscheidung beeinflusst werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Laut der 4. St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference wird die diagnostische Laparoskopie für AEG Typ II und Typ III Karzinome empfohlen (Lutz et al., 2019) (Abbildung 5).



**Abkürzungen:**

AEG = Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (adenocarcinoma of esophagogastric junction);  
 CT = Computertomographie; EUS = endoskopischer Ultraschall; FNP = Feinnadel Biopsie; MDCT = Multi-detector Computed Tomography;  
 MRT = Magnetresonanztomographie; ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie; PET = Positronen-Emissions-Tomographie;  
 US = Ultraschall; 4-Q-PE'S = 4- Quadranten Probeexzisionen

**Abbildung 5: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinom gemäß der S3 Leitlinie zur Therapie des Ösophaguskarzinoms. Entnommen aus (AWMF, 2021).**

## 1.6 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Ziel ist die Umsetzung einer stadiengerechten, patientenspezifischen Therapie, die im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz beschlossen wird. Grundsätzlich stehen dabei die endoskopische Therapie, die chirurgische Resektion, die Chemotherapie, die Strahlentherapie, die Kombination dieser Verfahren sowie palliative Maßnahmen zur Verfügung.

Laut der aktuellen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) Leitlinie ist die Indikation für eine endoskopische Resektion (ER), die mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR) oder endoskopischer Submukosadisektion (ESD)

durchgeführt wird, ein frühes Tumorstadium (pTis, pT1a, ausgewählte oberflächliche pT1b mit V0 und L0) mit einem guten bis mäßigen Differenzierungsgrad (< G3) oder eine dysplastische Vorläuferläsion in Form eines Barrett-Ösophagus (NCCN, 2020). In einer Studie mit 2026 Teilnehmern, in der 1.000 mit mukosalem Adenokarzinom mittels ER therapiert wurden, konnte eine Langzeitremission bei 93,8 % der Patienten erreicht werden. Die Tumor-assoziierte Todesrate lag bei nur 0,2 % (Pech et al., 2014). Eine R0 en-bloc Resektion sollte bei der ER angestrebt werden, sodass der Pathologe in der Lage ist, eine präzise Diagnose nach Beurteilung des Differenzierungsgrades der Neoplasie, dessen Tiefeninfiltration und einer potenziellen Gefäßinvasion zu stellen, um im Zweifel die Indikation zur nachträglichen chirurgischen Therapie zu rechtfertigen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Der Vergleich von EMR und ESD lässt die Behauptung zu, dass die ESD zur Behandlung von oberflächlichen Karzinomen geeigneter ist und die Rezidivrate als auch die kurative sowie en-bloc Resektionsraten und Rezidivraten besser sind (Guo et al., 2014).

Handelt es sich um eine leichtgradige intraepitheliale Neoplasie (LGIEN) im Barrett-Ösophagus, die endoskopisch nicht zu identifizieren ist, stellt die Radiofrequenzablation (RFA) eine sinnvolle Alternative zur Verlaufskontrolle dar (Phoa et al., 2014).

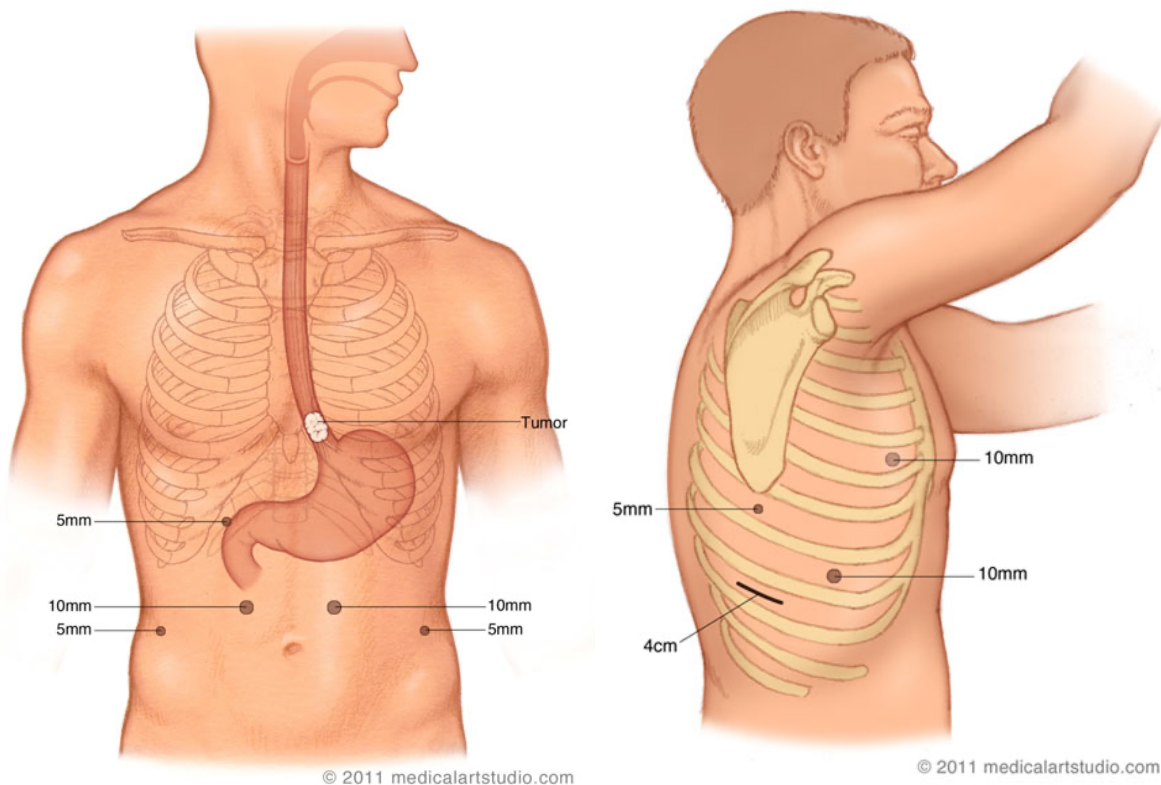
Ziel der chirurgischen Resektion ist die vollständige Entfernung des Tumors samt den regionären Lymphknoten. Davor sind die Risikofaktoren des Patienten abzuwägen, um eine Irresektabilität aus technischen Gründen sowie eine Inoperabilität aus gesundheitlichen Gründen auszuschließen (Steyerberg et al., 2006, Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Während laut der TNM-Klassifikation T4b Karzinome mit Infiltration der Aorta, Wirbelkörper oder Trachea als irresektabel gelten, bilden Karzinome mit der Tumorgröße T1 bis T4a den Indikationsbereich der chirurgischen Resektion (Wittekind, 2010). Vorhandene Fernmetastasen, die einem UICC Stadium IV/B entsprechen, schließen die Resektion aus (NCCN, 2020). Die Einteilung von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs anhand der Siewert Klassifikation ist für das Ausmaß der Resektion ausschlaggebend (Siewert et al., 1987).

Die Ösophagektomie kann sowohl offen als auch minimalinvasiv in Form eines laparoskopischen und thorakoskopischen Zugangs oder im Hybridverfahren, also einer Kombination der Varianten, durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie,



2018). Zu den drei bewährtesten Operationstechniken gehören die Ösophagektomie nach Ivor Lewis, die Ösophagektomie nach McKeown und die transhiatale Ösophagektomie (Wright, 2005). Die erstmals 1938 durchgeführte transthorakale subtotale Ösophagektomie nach Ivor Lewis mit hoch-intrathorakaler Anastomosierung ist bis heute eine etablierte Technik (Lewis, 1945). Die Operation beginnt mit der Formung eines Magenschlauches, welcher an der großen Kurvatur vaskularisiert ist, und der abdominalen Lymphknotenausräumung. Anschließend wird mittels eines rechts-thorakalen Zugangs der proximale Ösophagusstumpf mit dem Magenschlauch hoch-intrathorakal anastomosiert und die thorakal gelegenen Lymphknoten entfernt (Schmidt, 2017). Neben dieser offenen Operationstechnik gibt es, ebenfalls nach Ivor Lewis, das Hybridverfahren und die total laparoskopisch (minimalinvasiv) geführte Operation, die beide im Vergleich zur offenen Variante zu signifikant geringeren postoperativen Komplikationen führen (Biere et al., 2012, Mariette et al., 2015). Als Hybridverfahren gilt die Kombination einer Laparotomie mit einer Thorakoskopie oder die einer Laparoskopie mit einer Thorakotomie (Schmidt, 2017). Die folgenden Abbildungen zeigen den transabdominalen Zugang bei einer total minimal-invasiven (laparoskopisch-thorakoskopisch) transthorakaler Ösophagektomie nach Ivor Lewis (Abbildung 6).





**Abbildung 6: Minimal-invasiver Zugang bei der Ösophagektomie nach Ivor Lewis entnommen aus (Stanford Health Care, 2020) © 2011 medicalartstudio.com.**

Die bis heute verwendete und 1961 entwickelte Operationstechnik von McKeown lässt sich in drei Stufen unterteilen. Im ersten Schritt, der den abdominalen Teil der Operation bildet, wird der Magen unter Erhalt seiner Blutzufuhr mobilisiert. Nach Umlagerung des Patienten auf die linke Seite wird eine rechtsseitige Thorakotomie durchgeführt, um die Darstellung des Ösophagus und der Lymphknoten zu gewährleisten. Nach radikaler Entfernung des betroffenen Ösophagusareals und der Lymphadenektomie wird im letzten Teil der Operation über einen links-cervikalen Zugang die Anastomose des Ösophagusstumpfes mit dem Magen erzeugt (McKeown, 1976). Um den thorakalen Zugang, der bei Ivor Lewis und McKeown notwendig ist, zu umgehen, hat Dr. Orringer die transhiatale Ösophagektomie in den 1980er Jahren populär gemacht (Orringer and Sloan, 1978, Orringer, 1986, Yannopoulos et al., 2009). Die Operation beschränkt sich auf einen links-cervikalen und abdominalen Zugang, um vor allem pulmonale Komplikationen zu verringern. Ähnlich wie bei McKeown erfolgt die Anastomosenbildung zwischen Ösophagus und Magen im cervikalen Bereich (Nottingham, 2021). Durch den fehlenden thorakalen Zugang ist die Lymphadenektomie erschwert möglich, sodass die transhiatale Ösophagektomie häufig nur bei benignen Indikationen verwendet wird (Schmidt, 2017). Neben der primär operativen Resektion existieren für das Ösophaguskarzinom und AEG-Tumoren noch weitere Therapiemöglichkeiten, die seit der richtungsweisenden MAGIC-Studie neu definiert wurden. Ein Fünf-Jahres-Überlebensvorteil von 13 Prozent ( $p = 0,009$ ) gegenüber alleiniger Operation konnte durch die perioperative Chemotherapie des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus respektive ösophagogastralen Übergangs erzielt werden. In drei präoperativen und drei postoperativen Zyklen wurden den Patienten 5-FU ( $200\text{mg}/\text{m}^2$ ), Cisplatin ( $60\text{mg}/\text{m}^2$ ) und Epirubicin ( $50\text{mg}/\text{m}^2$ ) verabreicht (Cunningham et al., 2006). Abgesehen von der perioperativen Chemotherapie finden bei Abwesenheit von Fernmetastasen und nach Ausschluss von Kontraindikationen, abhängig vom histopathologischen Befund und des Stagings, mit einer kurativen Intention eine präoperative Radiochemotherapie und bei Plattenepithelkarzinomen eine definitive Radiochemotherapie Anwendung. Handelt es sich hierbei um Karzinome der Kategorie T2, ist die multimodale Therapie mit einer perioperativen Chemotherapie bei Adenokarzinomen und einer präoperativen Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen laut der Leitlinie

umstritten und „kann“ angewendet werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei operablen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (cT3 - T4 oder cN1 - 3, M0) hingegen ist eine perioperative Chemotherapie bei Adenokarzinomen und eine präoperative Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Standard (Lordick et al., 2016), um eine R0-Resektion zu ermöglichen und die Überlebensrate zu verbessern (Sjoquist et al., 2011, Kranzfelder et al., 2011, Ychou et al., 2011). Häufig wird die Radiochemotherapie bei Karzinomen der Kategorie T3 und resektablen T4 Tumoren als Kombination aus 5-FU/Cisplatin und einer Gesamtstrahlendosis von 41,4 bis 50,4 Gy, fraktioniert in 1,8 bis 2,0 Gy pro Behandlungssitzung, durchgeführt (Lordick et al., 2016, NCCN, 2020). Weitere Regime sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5: Chemotherapeutische Regime des Ösophaguskarzinom mit Erweiterung um das FLOT Regime modifiziert nach (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).**

<b>Protokoll</b>	<b>Medikamente</b>
<b>5-FU/Cisplatin</b>	5-Fluorouracil Cisplatin
<b>Carboplatin/Paclitaxel</b>	Carboplatin Paclitaxel
<b>FOLFOX</b>	Oxaplatin Folinsäure 5-Fluorouracil
<b>FLOT</b>	5-FU Folinsäure Oxaliplatin Docetaxel

Das Ergebnis der seit 2010 an 38 deutschen Zentren durchgeführten randomisierten FLOT-Studie definiert mittlerweile einen neuen Standard für die perioperative Chemotherapie des Magen- und AEG-Karzinoms. Im Vergleich zum Behandlungsregime mit Epirubicin und Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) (ECF-Schema) oder mit Capecitabin (ECX-Schema) überzeugt die FLOT-Gruppe durch ein signifikant erhöhtes medianes Überleben (35 vs. 50 Monate; HR 0,77) und signifikant häufigere R0-Resektionen (78 % vs. 85 %) (Al-Batran et al., 2019). Auch

für die Therapie von Adenokarzinomen des distalen Ösophagus ist das FLOT-Protokoll von Bedeutung, denn von 398 Patienten mit AEG-Karzinomen sind 165 mit einem AEG I Karzinom betroffen, welches laut Einteilung von Sievert zu den distalen Adenokarzinomen gehört (Siewert et al., 1987). Die im Jahr 2012 publizierte CROSS Studie, die eine präoperative Radiochemotherapie (RCT) mit einer alleinigen chirurgischen Resektion vergleicht, erwies sich für Adeno- und Plattenepithelkarzinome als wegweisend. Mit einem medianen Überleben von 49,9 versus 24 Monate und einem 5-Jahres Überleben von 47 % versus 34 % signifikant zugunsten der präoperativen Therapie (HR 0,657, 95 % CI 0,495-0,871) legt die Studie einen neuen Standard fest (van Hagen et al., 2012, Shapiro et al., 2015).

Handelt es sich um einen irresektablen Tumor, lehnt der Patient die Operation ab, oder bestehen Kontraindikationen, die eine operative Resektion ausschließen, besteht, unabhängig von der Histologie, die Möglichkeit der definitiven Radiochemotherapie. Das Management eines fernmetastasierten Ösophaguskarzinoms oder eines AEG-Tumors (M1) hingegen richtet sich nach dessen Entität und nach Symptomen. Während eine palliative Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs zur Lebenszeitverlängerung indiziert ist, lässt die Datenlage zu Plattenepithelkarzinomen diesbezüglich keine Aussage zu (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Für *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)-positive AEG-Karzinome führt die Kombination des monoklonalen Antikörpers gegen HER2, Trastuzumab, in Verbindung mit Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin zu einer Lebenszeitverlängerung (Bang et al., 2010). Um bestehende Beschwerden wie beispielsweise die Dysphagie zu lindern, kann im Sinne einer palliativen Therapie, je nach Ermessen, die Radio(chemo)therapie, die Brachytherapie und die Applikation eines selbstexpandierenden Stents eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

## **1.7 Nachsorge**

Leitliniengemäß erfolgt die Nachsorge von Patienten mit Ösophaguskarzinom, die operiert wurden oder einer (Radio)-Chemotherapie zugeführt wurden, symptomorientiert. So sollen funktionelle Störungen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, erkannt werden. Das Nachsorgeprogramm beinhaltet neben der Anamnese, die klinische Untersuchung samt bildgebender Verfahren wie CT Thorax, ÖGD und Sonographie. Innerhalb der ersten sechs Monate ist die Kontrolle des

Ernährungszustands und eine Diätberatung vorgesehen. Der Erhalt der Muskelmasse der Patienten wird durch Ausdauer- und Muskeltraining gewährleistet (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

### **1.8 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation**

Gemäß aktuellen Leitlinien ist in den meisten Fällen (> T2, N+) ein multimodales Behandlungskonzept bei Ösophaguskarzinomen indiziert. Auf die der kurativen Operation vorausgehenden neoadjuvanten Therapie folgt die Komplettierung der Behandlung im Sinne einer adjuvant fortgesetzten Chemotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018, Lordick et al., 2016, NCCN, 2020). Es ist jedoch umstritten, welche perioperative Therapie wirksamer ist (Burmeister et al., 2011, Hoepfner et al., 2016, Hoepfner et al., 2014). Während sich die Strahlentherapie hauptsächlich auf die lokale/lokoregionale Krankheitskontrolle stützt, kann die systemische Chemotherapie Mikrometastasen eliminieren und theoretisch das Risiko einer Metastasierung nach der Operation verringern. Mehrere wegweisende Studien haben gezeigt, dass die neoadjuvante oder perioperative Chemostrahlung oder Chemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen das Gesamtüberleben verbessert (Cunningham et al., 2006, van Hagen et al., 2012, Ychou et al., 2011, Al-Batran et al., 2019).

Diese Dissertation untersucht, mit besonderem Augenmerk auf den Regressionsgrad, den Therapieerfolg der Chemotherapie im Anschluss an Ösophagusresektionen von neoadjuvant vorbehandelten Patienten, die zwischen 2012 und 2019 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) an einem Adeno- oder AEG-Karzinom operiert wurden und vergleicht diesen mit Patienten, die keiner neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden. Einerseits soll das Langzeitüberleben der Patienten untersucht werden. Andererseits wird untersucht, ob Patienten mit minimaler oder gar keiner Tumorregression (die sich in den postoperativen histopathologischen Befunden zeigt) von der Komplettierung der Chemotherapie profitieren, was bisher als unklar gilt (Cunningham et al., 2006).

Darüber hinaus wird der Einfluss von unerwünschten Ereignissen aufgrund von Chemotherapie und chirurgischen Komplikationen auf das Gesamtüberleben untersucht.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In dieser retrospektiven Studie wurde ein Patientenkollektiv erfasst, das im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2019 an einem Karzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs am UKE operiert wurde. Die ICD-Kodierung für bösartige Neubildungen des Ösophagus lautet: C15.0 bis C15.9, je nach anatomischer Bezeichnung und Einteilung nach Drittel. Es wurden nur Patienten mit histologisch bestätigten Adenokarzinomen eingeschlossen, die für eine Operation in Frage kamen. Patienten mit Fernmetastasen und mit Strahlentherapie behandelte Patienten wurden von dieser Studie ausgeschlossen. In der Gruppe „nur chirurgische Resektion“ wurden Patienten mit frühen Karzinomen (pT1, pT2 und pN0) zur besseren Vergleichbarkeit ausgeschlossen, da nur Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen für eine perioperative Chemotherapie in Betracht gezogen wurden. Insgesamt wurden daher 124 Patienten in die Studie eingeschlossen. 53 (42,7 %) Patienten wurden nur operiert, während 71 (57,3 %) Patienten eine perioperative Chemotherapie nach dem FLOT-Protokoll erhielten. Die Nachsorge erfolgte durch Einsichtnahme in die elektronische Krankenakte unserer Einrichtung, wenn die Patienten zuletzt hier behandelt wurden. War dies nicht der Fall, wurde die örtliche Krankenversicherungsakte zu Hilfe genommen und bei fehlendem Ergebnis der Hausarzt der Patienten telefonisch kontaktiert.

### **2.2 Datenerhebung**

Die retrospektive Datenerhebung der Patientenakten erfolgte am UKE anhand des elektronischen Zentralarchivs Soarian (Siemens Medical Solutions GSD GmbH), welche die Grundlage der statistischen Aufarbeitung darstellt und Werte zu den folgenden Überpunkten beinhaltet:

- Epidemiologie (Personalien, Geschlecht, Geburtsdatum)
- Anamnese (ASA-Klassifikation, Komorbiditäten (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes Mellitus, koronare Herzkrankheit), Nikotinkonsum, Einnahme von Medikamenten (Marcumar, Acetylsalicylsäure (ASS), direkte orale Antikoagulantien (DOAK))
- Krankenhausaufenthalt (Aufnahme- und Entlassungsdatum, Verweildauer auf der Intensivstation)

- Präoperative Diagnostik (CT- und ÖGD/EUS- Datum, CT-basiertes Tumorstaging und -grading)
- Operation (OP-Datum, OP-Technik (laparoskopisch, konventionell oder hybrid), OP-Zugang (cervical, thorakoabdominell))
- Tumor (Lokalisation, Entität, Sievert-Klassifikation)
- Postoperativer Verlauf (Klassifikation nach Clavien-Dindo (CDK), operationspezifische Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz, Krankenhaus Mortalität)
- Perioperative Daten (neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie, Tumorstaging, Regressionsgrad nach Becker, adjuvante Therapie)
- Follow-up (Follow-up Mortalität)

### 2.3 Statistische Auswertung

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurden Patienten mit perioperativer Chemotherapie (FLOT-Gruppe) mit nur chirurgisch resezierten Patienten verglichen. Anschließend wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt. Die FLOT-Gruppe wurde in zwei Gruppen eingeteilt: Abschluss der Chemotherapie und vorzeitiger Abbruch der Therapie. Auch das FLOT-Kollektiv wurde gemäß dem histopathologischen Tumorregressions-Grading-System von Becker *et al.* in die Gruppen „gutes Ansprechen“ und „minimales oder kein Ansprechen“ eingeteilt und so die Quantität des Residualtumorgewebes im Verhältnis zum gesamten Tumorkörper prozentual bemessen (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Bewertung des Regressionsgrad und pathologisches Ansprechen nach (Becker et al., 2003).**

<b>Regressionsgrad</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Pathologisches Ansprechen</b>
<b>1a</b>	Kein Residualtumorgewebe pro Tumorbett (komplett)	Gutes Ansprechen
<b>1b</b>	< 10 % Residualtumorgewebe pro Tumorbett (subtotal)	
<b>2</b>	10 - 50 % Residualtumorgewebe pro Tumorbett (partiell)	

3	> 50 % Residualtumorgewebe pro Tumorbett (minimal)	Minimales / kein Ansprechen
---	--	-----------------------------

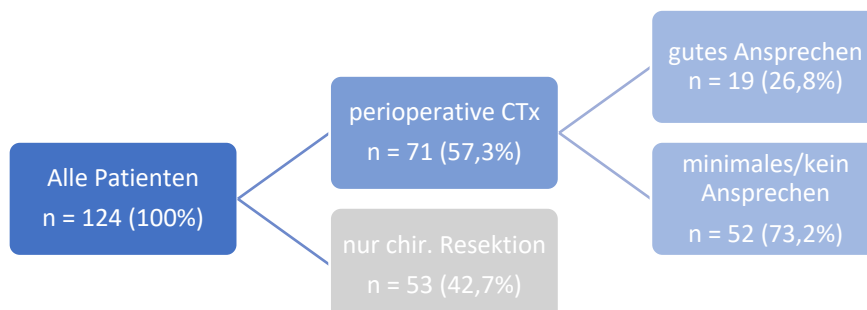
Der Effekt von unerwünschter Arzneimittelwirkung der Chemotherapie und chirurgische Komplikationen wurden ebenfalls analysiert. Primärer Endpunkt für alle Subgruppenanalysen war das Gesamtüberleben.

Die Durchschnittswerte werden als Median mit Minimum und Maximum als Spannweite angegeben. Die Überlebensintervalle wurden vom Zeitpunkt der Operation bis zum Zeitpunkt des krankheitsbedingten Todes berechnet. Der Gruppenvergleich wurde unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven wurden erstellt, um das Überleben zu schätzen, und ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um Überlebensvariablen in der univariaten Analyse zu vergleichen. Die Daten wurden mit der Software SPSS Version 25 (IBM) analysiert und zuvor mit Microsoft Excel Version 16.37 verwaltet. Alle verwendeten Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Unterteilung des Patientenkollektiv und Analyse von klinischen, pathologischen und demographischen Parametern

Insgesamt wurden 124 Patienten (22 weiblich und 102 männlich) mit einem mittleren Alter von 63 Jahren (Bereich 27 - 88 Jahre) in die Analyse eingeschlossen. Von den insgesamt 124 Patienten erhielten 53 (42,7 %) Patienten eine alleinige Operation, während 71 (57,3 %) Patienten eine perioperative FLOT erhielten (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Übersicht über eingeschlossene Patienten, deren Gruppenzugehörigkeit sowie das Ansprechen auf die Chemotherapie.**

Von der letztgenannten Gruppe erhielten 57 (80,3 %) Patienten das vollständige FLOT-Therapieschema perioperativ, während 14 (19,7 %) Patienten die

Chemotherapie nach der Operation nicht abschlossen. Beim Vergleich der klinischen Daten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit reiner chirurgischer Resektion und der perioperativen FLOT-Gruppe bezüglich der T- und N-Kategorie ( $p = 0,020$  bzw.  $p = 0,002$ ), was auf weniger lokal fortgeschrittene Tumoren in der letztgenannten Gruppe hindeutet. In einem Subgruppenvergleich zwischen Patienten mit gutem oder minimalem/keinem Ansprechen auf die FLOT-Therapie und der Gruppe nur mit Operation blieben diese Unterschiede bei Patienten mit gutem Ansprechen signifikant ( $p < 0,0001$  bzw.  $p < 0,0001$ ). Patienten mit minimalem oder keinem Ansprechen zeigten eine reduzierte Lymphknotenbeteiligung ( $p = 0,011$ ). Das Geschlecht der Patienten spielte keine Rolle in Bezug auf das Ansprechen auf eine perioperativ durchgeführte Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Vergleich von demographischen, klinisch-pathologischen Parametern innerhalb der Subgruppen.**

Variablen	Gesamt	Nur chir. Resektion	Perioperative CTx	p-Wert*	Perioperative CTx: gutes Ansprechen	p-Wert*	Perioperative CTx: minimales/kein Ansprechen	p-Wert*
<b>Patienten</b>	124 (100 %)	53 (42,7 %)	71 (57,3 %)		19 (26,8 %)		52 (73,2 %)	
<b>Alter (Jahre)</b>								
≤ 60	42 (33,9 %)	13 (24,5 %)	29 (40,8 %)	0,058	7 (36,8 %)	0,304	22 (42,3 %)	0,053
> 60	82 (66,1 %)	40 (75,5 %)	42 (59,2 %)		12 (63,2 %)		30 (57,7 %)	
<b>Geschlecht</b>								
Männlich	102 (82,3 %)	44 (83,0 %)	58 (81,7 %)	0,848	16 (84,2 %)	0,905	42 (80,8 %)	0,765
Weiblich	22 (17,7 %)	9 (17,0 %)	13 (18,3 %)		3 (15,8 %)		10 (19,2 %)	
<b>T Kategorie</b>								
pT0	5 (4,0 %)	0 (0,0 %)	5 (7,0 %)	0,020	5 (26,3 %)	< 0,0001	0 (0,0 %)	0,136
pT1	8 (6,5 %)	0 (0,0 %)	8 (11,3 %)		4 (21,1 %)		4 (7,7 %)	
pT2	21 (16,9 %)	9 (17,0 %)	12 (16,9 %)		6 (31,6 %)		6 (11,5 %)	
pT3	75 (60,5 %)	38 (71,7 %)	37 (52,1 %)		4 (21,1 %)		33 (63,5 %)	
pT4	15 (12,1 %)	6 (11,3 %)	9 (12,7 %)		0 (0,0 %)		9 (17,3 %)	
<b>N Kategorie</b>								
0	29 (23,4 %)	5 (9,4 %)	24 (33,8 %)	0,002	12 (63,2 %)	< 0,0001	12 (23,1 %)	0,011
I	37 (29,8 %)	22 (41,5 %)	15 (21,1 %)		6 (31,6 %)		9 (17,3 %)	
II	27 (21,8 %)	9 (17,0 %)	18 (25,4 %)		1 (5,3 %)		17 (32,7 %)	
III	31 (25,0 %)	17 (32,1 %)	14 (19,7 %)		0 (0,0 %)		14 (26,9 %)	
<b>R Kategorie</b>								



0	109 (87,9 %)	46 (86,8 %)	63 (88,7 %)	0,743	19 (100,0 %)	0,095	44 (84,6 %)	0,750	
1	15 (12,1 %)	7 (13,2 %)	8 (11,3 %)		0 (0,0 %)		8 (15,4 %)		
<b>AEG</b>									
I	47 (37,9 %)	23 (43,4 %)	24 (33,8 %)	0,285	7 (36,8 %)	0,689	17 (32,7 %)	0,252	
II	71 (57,3 %)	29 (54,7 %)	42 (59,2 %)		11 (57,9 %)		31 (59,6 %)		
III	6 (4,8 %)	1 (1,9 %)	5 (7,0 %)		1 (5,3 %)		4 (7,7 %)		
<b>ASA</b>									
1	1 (0,8 %)	1 (1,9 %)	0 (0,0 %)	0,081	0 (0,0 %)	0,315	0 (0,0 %)	<b>0,201</b>	
2	26 (21,0 %)	11 (20,8 %)	15 (21,1 %)		4 (21,1 %)		11 (21,2 %)		
3	79 (63,7 %)	29 (54,7 %)	50 (70,4 %)		14 (73,7 %)		36 (69,2 %)		
4	18 (14,5 %)	12 (22,6 %)	6 (8,5 %)		1 (5,3 %)		5 (9,6 %)		
<b>Clavien Dindo</b>									
0	25 (20,2 %)	2 (3,8 %)	23 (32,4 %)	<b>&lt; 0,0001</b>	7 (36,8 %)	<b>0,009</b>	16 (30,8 %)	<b>&lt; 0,0001</b>	
1	5 (4,0 %)	1 (1,9 %)	4 (5,6 %)		0 (0,0 %)		4 (7,7 %)		
2	32 (25,8 %)	10 (18,9 %)	22 (31,0 %)		4 (21,1 %)		18 (34,6 %)		
3	24 (19,4 %)	16 (30,2 %)	8 (11,3 %)		3 (15,8 %)		5 (9,6 %)		
4	36 (29,0 %)	22 (41,5 %)	14 (19,7 %)		5 (13,9 %)		9 (17,3 %)		
5	2 (1,6 %)	2 (3,8 %)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)		0 (0,0 %)		
<b>Operationsart</b>									
offen	82 (66,1 %)	39 (73,6 %)	43 (60,6 %)	0,100	8 (42,1 %)	<b>0,010</b>	35 (67,3 %)	0,408	
laparoskopisch	33 (26,6 %)	9 (17,0 %)	24 (33,8 %)		10 (52,6 %)		14 (26,9 %)		
hybrid	9 (7,3 %)	5 (9,4 %)	4 (5,6 %)		1 (5,3 %)		3 (5,8 %)		
<b>Anastomosen- insuffizienz</b>									
nein	98 (79,0 %)	42 (79,2 %)	56 (78,9 %)	0,960	13 (68,4 %)	0,341	43 (82,7 %)	0,653	
ja	26 (21,0 %)	11 (20,8 %)	15 (21,1 %)		6 (31,6 %)		9 (17,3 %)		

\* im Vergleich zur Gruppe „Nur chirurgische Resektion“

Patienten mit Metastasen (M1) wurden ausgeschlossen. Ein Tumor-Grading war nur in der Gruppe mit ausschließlich chirurgischer Resektion möglich (G2: n=17 (32,1%); G3: n=36 (67,9%)). Signifikante Werte sind mit Fettschrift gekennzeichnet.

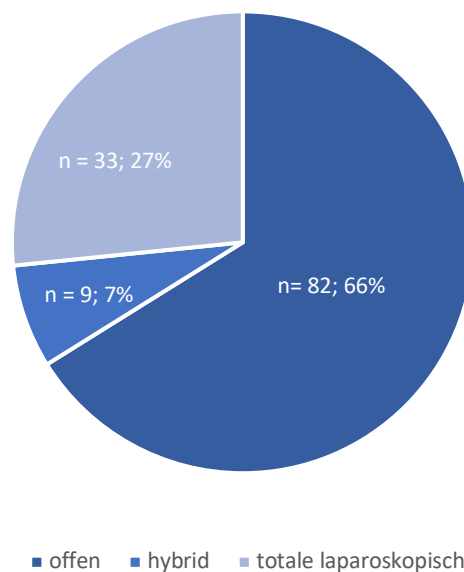
Adenokarzinome wurden gemäß der Siewert-Klassifikation in AEG I-III unterteilt. Befand sich das Tumorzentrum ein bis fünf Zentimeter oberhalb der Z-Linie, handelte es sich um einen AEG I Tumor (37,9 %). Ein AEG II Tumor wurde festgelegt, sobald sich das Tumorzentrum einen Zentimeter oberhalb bis zwei Zentimeter unterhalb der Z-Linie befand (57,3 %). Tumorzentren, die zwei bis fünf Zentimeter unterhalb der Z-Linie zu liegen kamen, entsprachen AEG Typ III (4,8 %) (Siewert and Stein, 1998).

Zur Einteilung der Patienten bezüglich ihres körperlichen Zustandes wurde die von der American Society of Anaesthesiologists (ASA) vorgeschlagene Klassifikation zur Hilfe genommen (Daabiss, 2011). ASA I beschreibt einen normalen, sonst gesunden Patienten. In dieser Klasse befindet sich 1 Patient der Studie (0,8 %). 26 Patienten mit leichten Allgemeinerkrankungen wurden in ASA II eingeteilt (nur chir. Resektion: 11 (20,8 %); perioperative CTx: 15 (21,1 %)). ASA III spiegelt Patienten wider, die an schweren Allgemeinerkrankungen leiden. Diese Klasse ist mit 79 Patienten vertreten (nur chir. Resektion: 29 (54,7 %); perioperative CTx: 50 (70,4 %)). 18 Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt, wurden in ASA IV eingeteilt (nur chir. Resektion: 12 (22,6 %); perioperative CTx: 6 (8,5 %)). Anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDK) wurde der Schweregrad von postoperativen Komplikationen bestimmt. Die folgende Tabelle zeigt die Beschreibung der einzelnen Grade kombiniert mit der Häufigkeit deren Auftreten in den jeweiligen Gruppen (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (Clavien et al., 2009) in Abhängigkeit von der gewählten Therapie und dem Ansprechen auf das FLOT-Schema.**

<b>CDK</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Nur chir. Resektion (n = 124)</b>	<b>Perioperative CTx (n = 53)</b>	<b>Gutes Ansprechen (n = 19)</b>	<b>Minimales/kein Ansprechen (n = 52)</b>
<b>Grad 0</b>	Keine Komplikationen	2 (3,8 %)	23 (32,4 %)	7 (36,8 %)	16 (30,8 %)
<b>Grad 1</b>	Geringgradige konservative Therapie	1 (1,9 %)	4 (5,6 %)	0 (0,0 %)	4 (7,7 %)
<b>Grad 2</b>	Höhergradige konservative Therapie	10 (18,9 %)	22 (31,0 %)	4 (21,1 %)	18 (34,6 %)
<b>Grad 3</b>	Intervention/Reoperation	16 (30,2 %)	8 (11,3 %)	3 (15,8 %)	5 (9,6 %)
<b>Grad 4</b>	Intensivmedizinische Betreuung	22 (41,5 %)	14 (19,7 %)	5 (13,9 %)	9 (17,3 %)
<b>Grad 5</b>	Tod des Patienten	2 (3,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Schwere Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation wurden in der ausschließlich operativ behandelten Gruppe häufiger beobachtet als in der perioperativen FLOT-Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied blieb in den Subgruppenanalysen signifikant, in denen Patienten mit einem guten und einem minimalen oder keinem Ansprechen mit der Gruppe ohne perioperativer FLOT-Chemotherapie verglichen wurden ( $p = 0,009$  und  $p < 0,0001$ ). Alle Patienten erhielten entweder eine offene Ösophagektomie (66,1 %;  $n = 82$ ), eine hybride Ösophagektomie (7,2 %;  $n = 9$ ) oder eine totale laparoskopische (26,6 %;  $n = 33$ ) Ösophagektomie nach Ivor-Lewis mit radikaler Zweifeld-Lymphadenektomie (Abbildung 8).



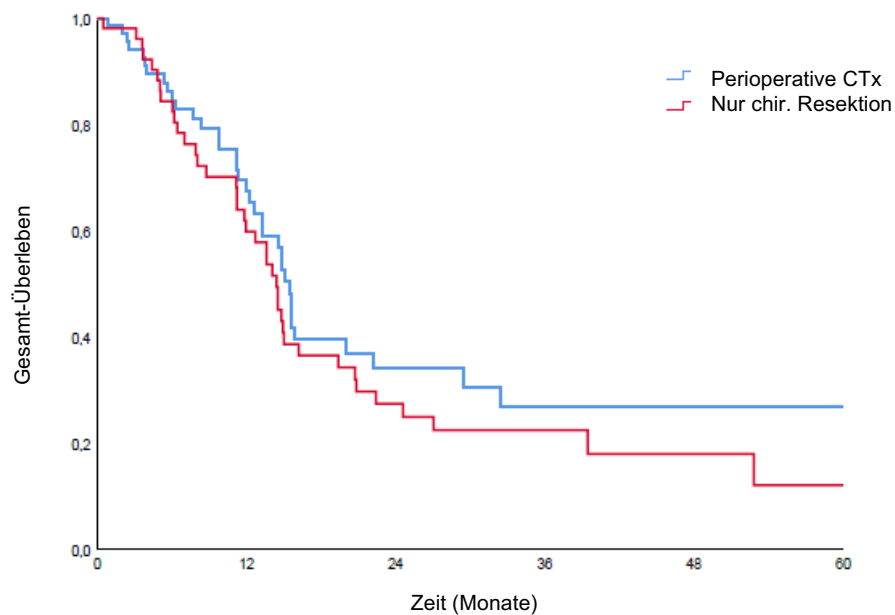
**Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Operationsverfahren im Patientenkollektiv.**

Bemerkenswert ist, dass signifikant mehr Patienten mit einem guten Ansprechen auf die FLOT-Therapie eine totale laparoskopische Ösophagektomie erhielten, als in der Gruppe nur mit Operation ( $p = 0,010$ ). Von einer Anastomoseninsuffizienz im postoperativen Verlauf waren insgesamt 26 Patienten betroffen. Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten beträgt 28,0 Tage (Bereich: 2 - 146 Tage) von denen im Mittel 14,3 Tage (Spanne: 1 - 95 Tage) auf der Intensivstation verbracht wurden.

### **3.2 Einfluss der perioperativen Chemotherapie nach FLOT-Schema auf das Gesamtüberleben**

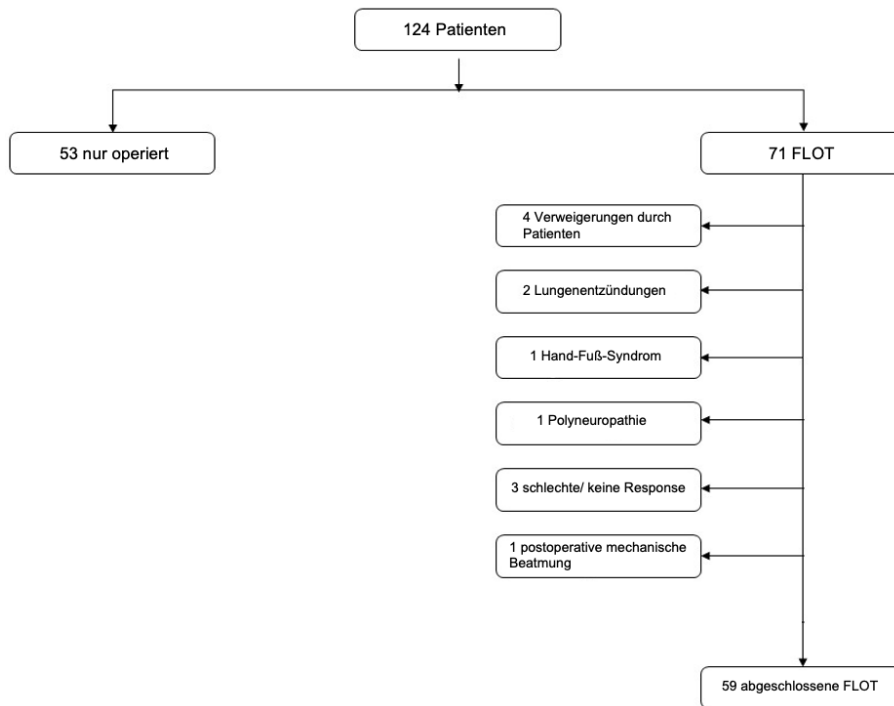
Beim Vergleich aller Patienten, die nur operiert wurden, mit Patienten, die das FLOT-Schema erhalten hatten, unabhängig von Therapieabbruch oder Ansprechen auf die

Therapie, zeigte die FLOT-Gruppe ein längeres Gesamtüberleben mit einem Median von 15,5 Monaten (Spanne: 14,6 – 16,3 Monate) im Vergleich zur Nur-Resektions-Gruppe mit einer medianen Überlebensdauer von 14,4 Monaten (Spanne: 12,4 – 16,4 Monate). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,307$ ) (Abbildung 9).

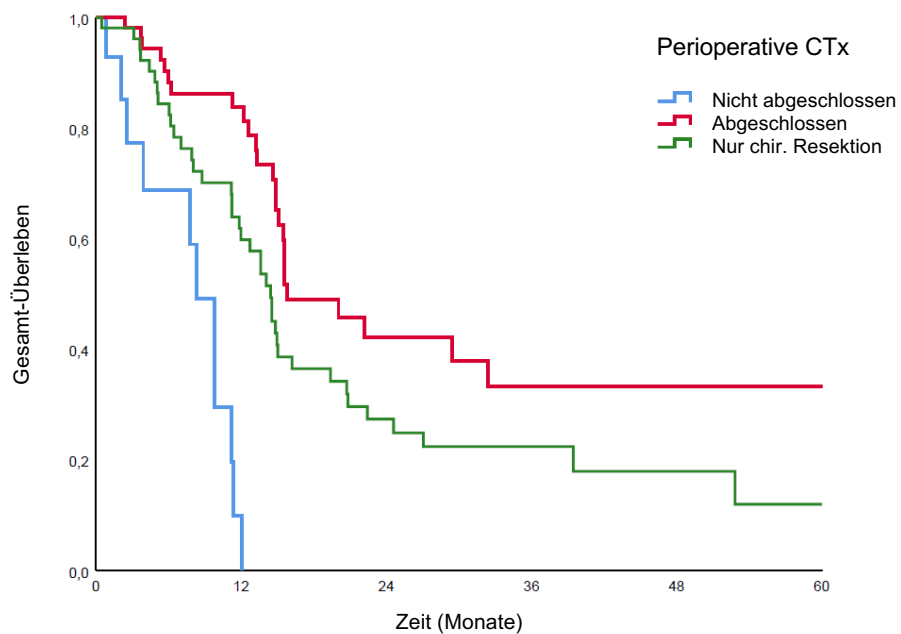


**Abbildung 9: Gesamt-Überlebensanalyse der Patienten, die nur operativ und operativ in Kombination mit perioperativer FLOT behandelt wurden.**

Wir führten eine Subgruppenanalyse durch und analysierten die Wirkung der Komplettierung der perioperativen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben. Von den mit FLOT behandelten Patienten wurde bei 19 (26,8 %) ein „gutes Ansprechen“ und bei 52 (73,2 %) ein „minimales oder kein Ansprechen“ festgestellt. Eine Zusammenfassung der Gründe für den Therapieabbruch ist in Abbildung 10 dargestellt.



**Abbildung 10: Komposition der analysierten Gruppen und Gründe für den Abbruch der FLOT-Therapie.**



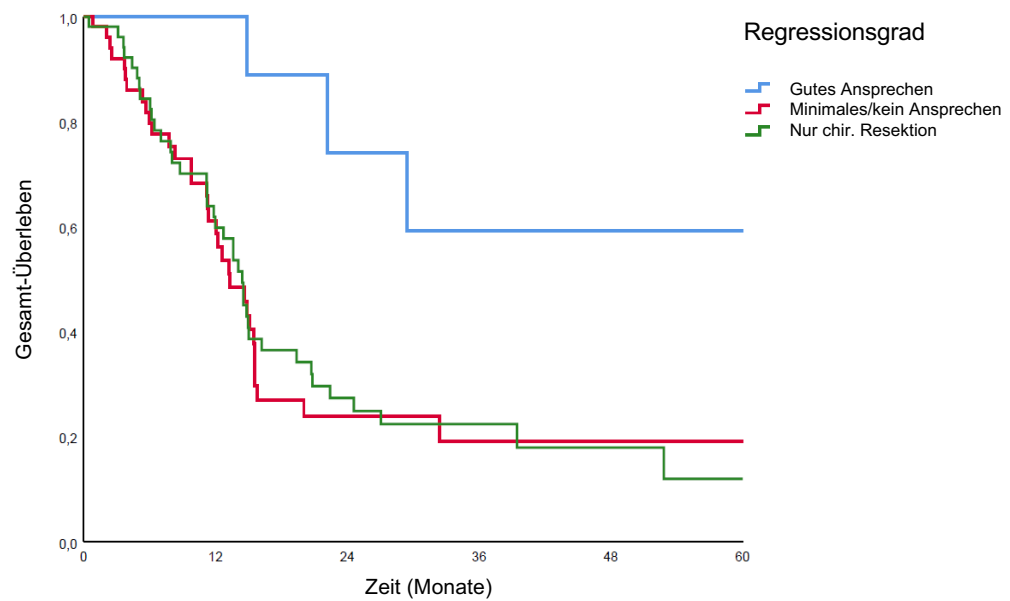
**Abbildung 11: Gesamt-Überlebensvergleich von Patienten mit abgeschlossener und nicht abgeschlossener FLOT-Behandlung.**

Patienten, die das FLOT-Schema abgeschlossen hatten, zeigten ein signifikant ( $p < 0,001$ ) längeres Gesamtüberleben mit einem Median von 15,8 Monaten (Spanne: 9,8

– 21,8 Monate) im Vergleich zu Patienten, die die Chemotherapie nicht abschlossen, mit einer medianen Überlebenszeit von 8,3 Monaten (Spanne: 6,3 – 10,4 Monate). Außerdem zeigte die Gruppe, die das FLOT-Schema vollständig absolvierte, ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben ( $p = 0,036$ ) im Vergleich zu Patienten, die nur eine Operation mit einem Median von 14,4 Monaten (Spanne: 12,4 – 16,4 Monate) erhalten hatten ein signifikant ( $p < 0,001$ ) schlechteres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zur Gruppe mit ausschließlicher Operation (Abbildung 11).

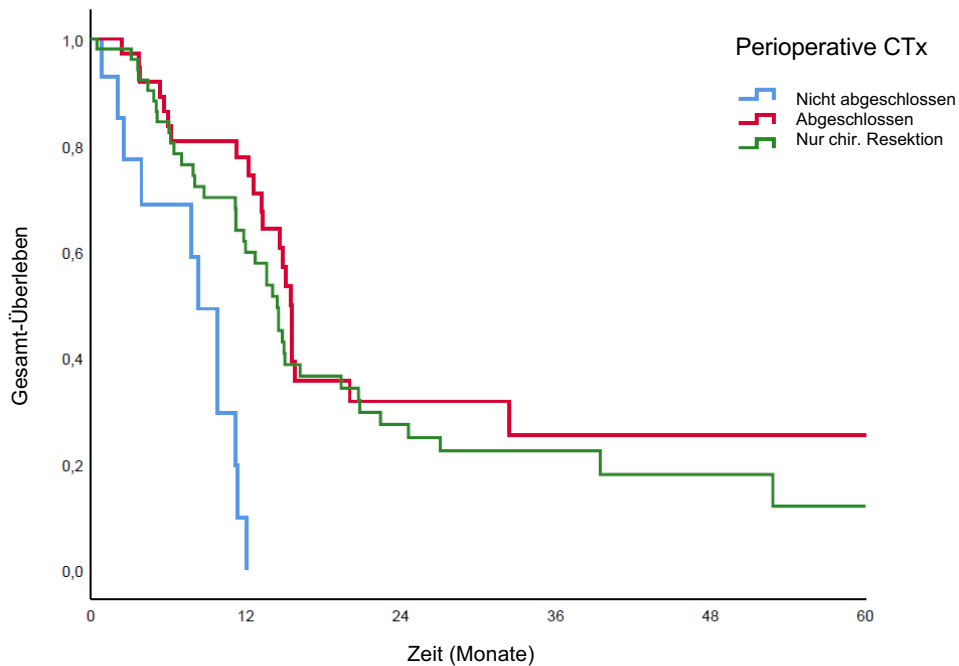
### **3.3 Einfluss der perioperativer Chemotherapie nach dem FLOT Schema auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Therapieansprechens**

Bei der Durchführung einer Subgruppenanalyse der FLOT-Gruppe nach dem histopathologischen Ansprechen auf die Chemotherapie wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet. Patienten in der Gruppe „gutes Ansprechen“ zeigten einen signifikanten ( $p = 0,004$ ) Gesamtüberlebensvorteil von 52,9 Monaten (Spanne 34,6 – 71,3 Monate) gegenüber „minimal/kein Ansprechen“ mit einer mittleren Überlebenszeit von 25,6 Monaten (Spanne 16,1 – 35,2 Monate) und eine signifikant ( $p = 0,003$ ) verbesserte mittlere Überlebenszeit gegenüber der einzigen Operationsgruppe mit einer medianen Überlebenszeit von 24,9 Monaten (Bereich 16,5 – 33,3 Monate). Es wurde kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen der Gruppe „minimal/kein Ansprechen“ und der Gruppe mit der einzigen Operation beobachtet ( $p = 0,840$ ) (Abbildung 12).



**Abbildung 12: Gesamt-Überlebensvergleich nach Kaplan-Meier von Patienten mit gutem und minimalem oder keinem Ansprechen auf die FLOT-Behandlung.**

Bemerkenswert ist, dass Patienten, die minimal oder gar nicht auf die perioperative Chemotherapie ansprechen, einen signifikanten ( $p = 0,032$ ) Überlebensvorteil mit durchschnittlich 38,1 Monaten (Spanne: 26,9 – 49,3 Monate) zeigten, wenn sie ihr FLOT-Regime nach der Operation beendeten, verglichen mit Patienten, die ihre adjuvante Chemotherapie nicht beendeten (mittleres Überleben 7,6 Monate, Spanne 5,4 – 9,8 Monate) (Abbildung 13).

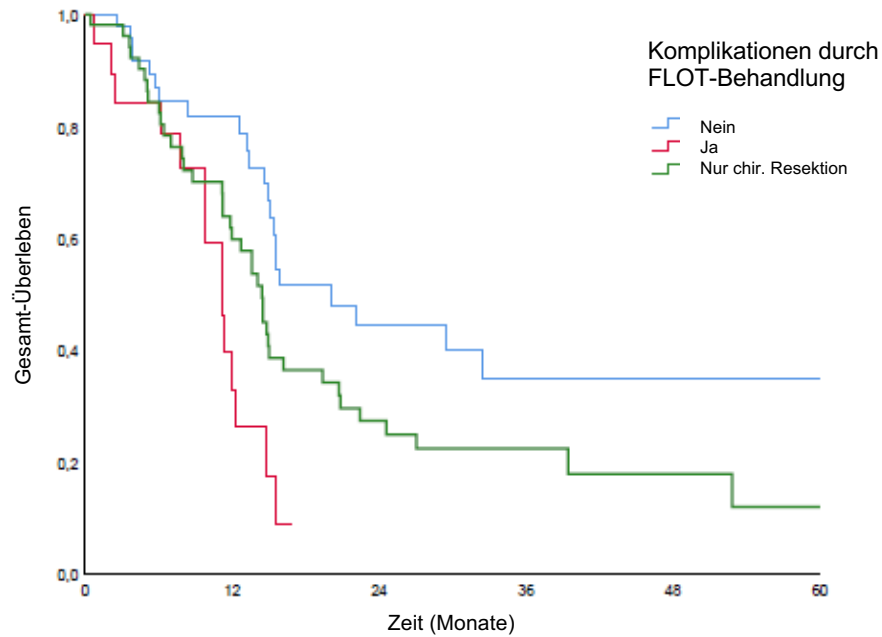


**Abbildung 13: Überlebensvergleich von Patienten mit „minimalem oder keinem Ansprechen“ auf die Chemotherapie mit oder ohne Abschluss der vollständigen FLOT-Behandlung.**

### **3.4 Einfluss von chirurgischen Komplikationen und Chemotherapie-assoziierten Komplikationen auf das Gesamtüberleben**

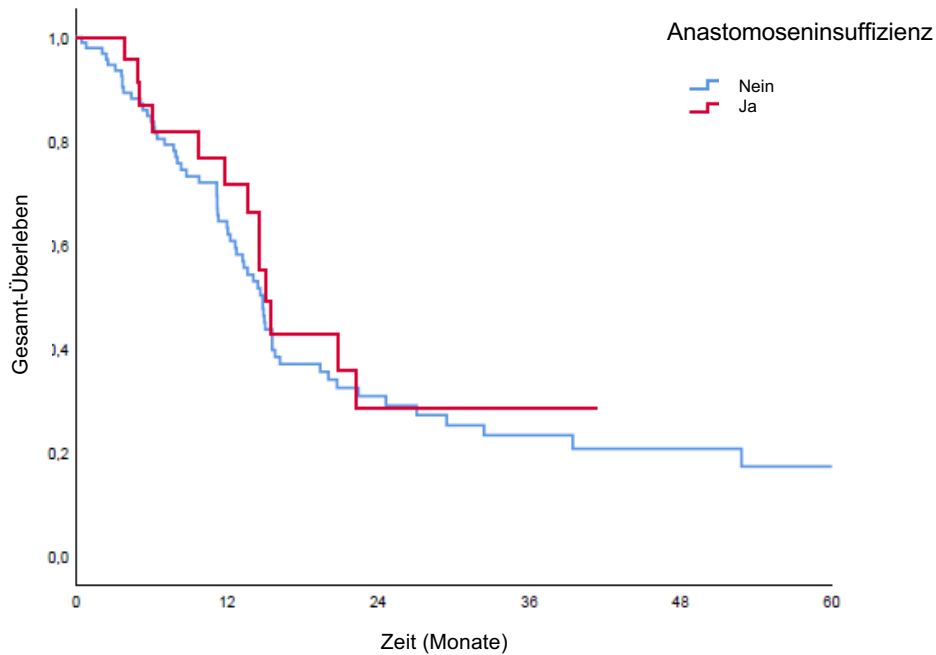
Beim Vergleich von chirurgischen Komplikationen und unerwünschten Ereignissen durch die FLOT-Therapie können wir beobachten, dass Patienten mit Komplikationen im Zusammenhang mit einer Chemotherapie ein signifikant ( $p = 0,040$ ) kürzeres Gesamtüberleben aufwiesen (Median 11,2 Monate, Spanne 9,3 – 13,2 Monate) im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie ohne Nebenwirkungen erhielten (Median 20,0 Monate, Bereich 13,1 – 26,9 Monate), wie in Abbildung 14 gezeigt.





**Abbildung 14: Überlebensvergleich von Patienten mit Komplikationen im Zusammenhang mit der FLOT-Behandlung.**

Als schwerste chirurgische Komplikation wurde die Anastomoseninsuffizienz innerhalb der Subgruppen analysiert. Wir konnten zeigen, dass diese Komplikation das Gesamtüberleben nicht signifikant beeinflusste ( $p = 0,632$ ). Patienten mit Anastomoseninsuffizienz hatten eine mediane Überlebenszeit von 14,4 Monaten (Spanne 11,8 – 17,1 Monate) im Vergleich zu Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz mit einer medianen Überlebenszeit von 14,9 Monaten (Spanne: 14,1 – 15,8 Monate) (Abbildung 15).



**Abbildung 15: Überlebensvergleich von Patienten mit Anastomosensuffizienz.**

#### 4. Diskussion

Die MAGIC-Studie zeigte, dass die perioperative Chemotherapie nach dem ECF-Schema (Epirubicin, Cisplatin und infundiertes Fluorouracil) die Tumorgöße und das Tumorstadium verringerte und das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Operation signifikant verbesserte (Cunningham et al., 2006). Die Ergebnisse der AIO-FLOT-Studie zeigten, dass sich das Gesamtüberleben der mit FLOT behandelten Patienten im Vergleich zu ECF signifikant verbesserte. Mehr als 40 % der mit perioperativer FLOT behandelten Patienten zeigten jedoch entweder ein minimales oder kein pathologisches Ansprechen auf diese Behandlung (Al-Batran et al., 2019). In unserer Gruppe zeigten fast 75 % der mit FLOT behandelten Patienten entweder minimales oder kein histopathologisches Ansprechen. Wir identifizierten jedoch eine signifikant reduzierte lokale Tumorausdehnung und Lymphknotenbeteiligung in der mit FLOT behandelten Gruppe. Dies könnte durch das erreichte Downstaging der lokalen Tumormasse erklärt werden.

Bemerkenswert ist, dass Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie und vollständigem perioperativem Therapieverlauf das beste Langzeitüberleben aller Patienten zeigten. Im Gegensatz dazu hatten Patienten, bei denen die Chemotherapie nicht komplettiert wurde, selbst im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Operation ein

schlechteres Ergebnis. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie mit 302 Patienten berichtet, die eine neoadjuvante Chemotherapie und Bestrahlung wegen Adenokarzinomen der Speiseröhre erhielten. In dieser Analyse zeigten nur Patienten mit einem guten histopathologischen Ansprechen ( $< 10\%$  vitale Resttumorzellen) eine verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate, die unabhängig vom chirurgischen Zugang war (Hölscher et al., 2014, Schneider et al., 2005). Interessanterweise zeigten in unserer Kohorte sogar Patienten mit minimalem oder keinem Ansprechen auf die Chemotherapie (Tumorregressionsgrad 2 und 3) ein verbessertes Gesamtüberleben, wenn die Chemotherapie nach der Operation abgeschlossen wurde. Tatsächlich profitierten nur Patienten, die den gesamten Verlauf der FLOT-Therapie abgeschlossen hatten, überhaupt von der Therapie. Daher sollte die perioperative Chemotherapie nach Möglichkeit abgeschlossen werden.

Komplikationen während einer FLOT-Therapie oder einer Operation treten jedoch häufig auf und können den Verlauf der perioperativen Chemotherapie verändern. Daher analysierten wir behandlungsbedingte Nebenwirkungen. Wir identifizierten signifikant mehr schwere Komplikationen (gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation) in der Gruppe, die ohne vorausgegangene FLOT-Systemtherapie operiert wurde, verglichen mit der Gruppe, die eine perioperative FLOT-Therapie erhielt. Dies könnte durch ein fehlendes Downstaging mit folglich technisch schwierigerer chirurgischer Resektion in der ausschließlich chirurgisch behandelten Gruppe erklärt werden, da die Reduktion der lokalen Tumorgröße, die durch eine neoadjuvante Chemotherapie erreicht wird, ggf. zu weniger ausgedehnten Resektionen führen könnte. Darüber hinaus wurden in der ausschließlich chirurgisch therapierten Gruppe mehr offene Ösophagusresektionen durchgeführt, die bekanntermaßen mit einer größeren Anzahl pulmonaler und kardiovaskulärer Komplikationen einhergehen, die weitere Interventionen erforderlich machten (Yibulayin et al., 2016). Außerdem wurden mehr Patienten mit einer höheren ASA-Klassifikation in der nicht neoadjuvant vorbehandelnden Gruppe gefunden, was die Wahrscheinlichkeit perioperativer Komplikationen erhöht.

Darüber hinaus weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass Nebenwirkungen der Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant reduzierten. Im Gegensatz dazu hatte die schwerwiegende chirurgische Komplikation einer Anastomosensuffizienz keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Unsere Ergebnisse könnten

möglicherweise dadurch erklärt werden, dass chirurgische Komplikationen zwar eine adjuvante Chemotherapie durch Verlängerung des postoperativen Krankenhausaufenthalts hinauszögern, unerwünschte Ereignisse der Chemotherapie jedoch zu einer Unterbrechung oder einem vollständigen Abbruch der Therapie führen können. Dies steht im Einklang mit einer aktuellen Studie, die bei 1539 Patienten zeigte, dass Anastomoseninsuffizienzen das kurzfristige Outcome, nicht aber das langfristige Überleben beeinflussten (Hagens et al., 2021). Allerdings sind unsere Daten retrospektiv und die untersuchten Gruppen insbesondere bei mit FLOT-Schema behandelten Patienten relativ klein. Daher sind weitere prospektive multizentrische Studien erforderlich, um unsere Ergebnisse zu validieren.

## **5. Zusammenfassung**

Mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von kaum über 20 % zählt das Ösophaguskarzinom zu den Tumorarten mit sehr ungünstigen Überlebenschancen. Die Diagnostik und Therapie erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Radiologen und Chirurgen, um eine zielführende und stadiengerechte Behandlung zu gewährleisten. Auch die häufig begleitenden Risikofaktoren, wie beispielsweise Adipositas, Alkoholkonsum oder Achalasie und die damit einhergehenden Begleiterkrankungen erschweren die Therapie. Die Wirksamkeit der perioperativen FLOT-Therapie für Karzinome > T2, N+ ist bis heute nicht ausreichend untersucht. Insbesondere fehlen Daten zu Patienten mit einem schlechten Regressionsgrad, also diejenigen, die nicht oder nur geringfügig auf die Vorbehandlung angesprochen haben. Unsere, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführte retrospektive Studie beinhaltet insgesamt 124 Patienten, die zwischen 2012 und 2019 operiert wurden. Die Patienten wurden zunächst in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe erhielt ausschließlich eine chirurgische Resektion, während die andere Gruppe eine chirurgische Resektion mit perioperativer Chemotherapie nach dem FLOT-Schema erhielt. Letztere wiederum wurde erneut in Subgruppen nach ihrem Ansprechen auf die perioperative Chemotherapie untergliedert. Wir konnten zeigen, dass das abgeschlossene perioperative FLOT-Regime das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Operation signifikant erhöht. Patienten mit guter Tumorregressions-Grading-Therapie zeigten die besten Gesamtüberlebensraten. Wir konnten dabei zeigen, dass es wichtig ist, dass die

FLOT-Therapie vollständig perioperativ durchgeführt wird und sowohl neoadjuvant als auch adjuvant verabreicht wird. Unsere Daten zeigen, dass die perioperative FLOT-Therapie unabhängig vom Grad der Tumorregression nach der Operation fortgesetzt werden sollte. Patienten, die das Therapieregime nicht abschließen, profitieren nicht von den Therapieerfolgen im Vergleich zu Patienten mit vollständiger FLOT-Therapie. Erstaunlicherweise zeigten selbst Patienten mit minimaler Tumorregression ein verbessertes Gesamtüberleben nach Abschluss der FLOT-Chemotherapie.

Chirurgische Komplikationen haben keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Unerwünschte Ereignisse einer Chemotherapie reduzierten in dieser untersuchten Kohorte jedoch die Gesamtüberlebensrate, möglicherweise aufgrund der Tatsache, dass sie zum Abbruch der Chemotherapie führen und dazu führen, dass die Zieldosis nicht erreicht werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Daten stark auf eine positive Wirkung der FLOT-Chemotherapie bei der Behandlung von Speiseröhrenkrebs hinweisen.

## **6. Abstract**

With relative 5-year survival rates of barely over 20 %, esophageal cancer is one of the tumor types with very unfavorable survival rates. Diagnosis and treatment require close interdisciplinary cooperation to ensure targeted and stage-appropriate treatment. The frequently accompanying risk factors, including obesity, alcohol consumption, or achalasia and the associated concomitant diseases, also complicate therapy. The efficacy of perioperative FLOT chemotherapy for carcinomas > T2, N+ has not been adequately studied to date. In particular, there is a lack of data on patients with a poor regression grade, i.e., those who did not respond or showed poor response to pretreatment. In our retrospective study conducted at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf a total of 124 patients who underwent surgery between 2012 and 2019 were enrolled. Patients were initially divided into two groups: One group received only surgical resection and the other group received additional perioperative chemotherapy. The latter was again subdivided into subgroups according to their response to perioperative chemotherapy. We demonstrated that the completed perioperative FLOT regimen significantly increased overall survival in these patients compared to patients who did not receive perioperative chemotherapy. Patients with good tumor regression grading therapy showed the best overall survival rates. We also

found out that it is important that FLOT therapy is administered completely perioperatively and be administered both neoadjuvantly and adjuvantly. Regardless of the degree of tumor regression, perioperative FLOT therapy should be continued after surgery. Patients who did not complete the therapy regimen did not benefit from the therapeutic outcomes compared to patients with completed FLOT therapy. Interestingly, even patients with minimal tumor regression show improved overall survival after completion of FLOT therapy.

Surgical complications have no negative impact on overall survival. Adverse events of chemotherapy reduce overall survival, possibly due to the fact that they lead to discontinuation of chemotherapy and result in failure to reach the target dose.

In conclusion, these data strongly suggest a beneficial effect of FLOT chemotherapy in the treatment of esophageal cancer.

## 7. Literaturverzeichnis

- AI, D., ZHU, H., REN, W., CHEN, Y., LIU, Q., DENG, J., YE, J., FAN, J. & ZHAO, K. 2017. Patterns of distant organ metastases in esophageal cancer: a population-based study. *Journal of thoracic disease*, 9, 3023-3030.
- AL-BATRAN, S. E., HOMANN, N., PAULIGK, C., GOETZE, T. O., MEILER, J., KASPER, S., KOPP, H. G., MAYER, F., HAAG, G. M., LULEY, K., LINDIG, U., SCHMIEGEL, W., POHL, M., STOEHLMACHER, J., FOLPRECHT, G., PROBST, S., PRASNIKAR, N., FISCHBACH, W., MAHLBERG, R., TROJAN, J., KOENIGSMANN, M., MARTENS, U. M., THUSS-PATIENCE, P., EGGER, M., BLOCK, A., HEINEMANN, V., ILLERHAUS, G., MOEHLER, M., SCHENK, M., KULLMANN, F., BEHRINGER, D. M., HEIKE, M., PINK, D., TESCHENDORF, C., LÖHR, C., BERNHARD, H., SCHUCH, G., RETHWISCH, V., VON WEIKERSTHAL, L. F., HARTMANN, J. T., KNEBA, M., DAUM, S., SCHULMANN, K., WENIGER, J., BELLE, S., GAISER, T., ODUNCU, F. S., GÜNTNER, M., HOZAEEL, W., REICHART, A., JÄGER, E., KRAUS, T., MÖNIG, S., BECHSTEIN, W. O., SCHULER, M., SCHMALENBERG, H. & HOFHEINZ, R. D. 2019. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 393, 1948-1957.
- AWMF. 2021. *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus* [Online]. Available: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version\\_3/LL\\_OesophagusCa\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_3/LL_OesophagusCa_Langversion_3.0.pdf) [Accessed 21.11.2021 2021].
- AYMAZ, S., HUEGLE, U., MUELLER-GERBES, D. & DORMANN, A. J. 2011. Maligne Obstruktion im Gastrointestinaltrakt. *Der Gastroenterologe*, 6, 387-393.
- BANG, Y. J., VAN CUTSEM, E., FEYEREISLOVA, A., CHUNG, H. C., SHEN, L., SAWAKI, A., LORDICK, F., OHTSU, A., OMURO, Y., SATOH, T., APRILE, G., KULIKOV, E., HILL, J., LEHLE, M., RUSCHOFF, J. & KANG, Y. K. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced

- gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376, 687-97.
- BECKER, K., MUELLER, J. D., SCHULMACHER, C., OTT, K., FINK, U., BUSCH, R., BÖTTCHER, K., SIEWERT, J. R. & HÖFLER, H. 2003. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98, 1521-30.
- BEHRENS, A., LABENZ, J., SCHULER, A., SCHRÖDER, W., RÜNZI, M., STEINMANN, R. U., DE MAS, C. R., KREUZMAYR, A., BARTH, K., BAHR, M. J., BURMESTER, E., ERCKENBRECHT, J. F., FRIELING, T., DUMOULIN, F. L., PFAFFENBACH, B., SCHEPP, W., SCHNEIDER, A., KLEBER, G., MEIBORG, M., BÖHM, S., DIETRICH, C., DIETRICH, C. F., GOTTSCHALK, U. & ELL, C. 2013. [How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK)]. *Z Gastroenterol*, 51, 432-6.
- BEHRENS, A., PECH, O., GRAUPE, F., MAY, A., LORENZ, D. & ELL, C. 2011. Barrett's adenocarcinoma of the esophagus: better outcomes through new methods of diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*, 108, 313-319.
- BIERE, S. S. A. Y., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., MAAS, K. W., BONAVIDA, L., ROSMAN, C., GARCIA, J. R., GISBERTZ, S. S., KLINKENBIJL, J. H. G., HOLLMANN, M. W., DE LANGE, E. S. M., BONJER, H. J., VAN DER PEET, D. L. & CUESTA, M. A. 2012. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 379, 1887-1892.
- BOTET, J. F., LIGHTDALE, C. J., ZAUBER, A. G., GERDES, H., URMACHER, C. & BRENNAN, M. F. 1991. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology*, 181, 419-25.
- BRÜCHER, B. L. D. M., STEIN, H. J., BARTELS, H., FEUSSNER, H. & SIEWERT, J. R. 2001. Achalasia and Esophageal Cancer: Incidence, Prevalence, and Prognosis. *World Journal of Surgery*, 25, 745-749.
- BRUZZI, J. F., MUNDEN, R. F., TRUONG, M. T., MAROM, E. M., SABLOFF, B. S., GLADISH, G. W., IYER, R. B., PAN, T.-S., MACAPINLAC, H. A. & ERASMUS, J. J. 2007. PET/CT of Esophageal Cancer: Its Role in Clinical Management. *RadioGraphics*, 27, 1635-1652.
- BURMEISTER, B. H., THOMAS, J. M., BURMEISTER, E. A., WALPOLE, E. T., HARVEY, J. A., THOMSON, D. B., BARBOUR, A. P., GOTLEY, D. C. & SMITHERS, B. M. 2011. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*, 47, 354-60.
- CHUNG, C. S., LO, W. C., LEE, Y. C., WU, M. S., WANG, H. P. & LIAO, L. J. 2016. Image-enhanced endoscopy for detection of second primary neoplasm in patients with esophageal and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E2343-9.
- CLAVIEN, P. A., BARKUN, J., DE OLIVEIRA, M. L., VAUTHEY, J. N., DINDO, D., SCHULICK, R. D., DE SANTIBAÑES, E., PEKOLJ, J., SLANKAMENAC, K., BASSI, C., GRAF, R., VONLANTHEN, R., PADBURY, R., CAMERON, J. L. & MAKUUCHI, M. 2009. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250, 187-96.
- COOK, M. B., CORLEY, D. A., MURRAY, L. J., LIAO, L. M., KAMANGAR, F., YE, W., GAMMON, M. D., RISCH, H. A., CASSON, A. G., FREEDMAN, N. D., CHOW, W. H., WU, A. H., BERNSTEIN, L., NYREN, O., PANDEYA, N., WHITEMAN, D. C. & VAUGHAN, T. L. 2014. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled

- analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*, 9, e103508.
- CUNNINGHAM, D., ALLUM, W. H., STENNING, S. P., THOMPSON, J. N., VAN DE VELDE, C. J., NICOLSON, M., SCARFFE, J. H., LOFTS, F. J., FALK, S. J., IVESON, T. J., SMITH, D. B., LANGLEY, R. E., VERMA, M., WEEDEN, S., CHUA, Y. J. & PARTICIPANTS, M. T. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355, 11-20.
- DAABISS, M. 2011. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian journal of anaesthesia*, 55, 111-115.
- DALY, J. M., FRY, W. A., LITTLE, A. G., WINCHESTER, D. P., MCKEE, R. F., STEWART, A. K. & FREMGEN, A. M. 2000. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons patient care evaluation study11No competing interests declared. *Journal of the American College of Surgeons*, 190, 562-572.
- DONG, J. & THRIFT, A. P. 2017. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 31, 509-517.
- ENZINGER, P. C. & MAYER, R. J. 2003. Esophageal cancer. *N Engl J Med*, 349, 2241-52.
- FRANCIS, D. L. & KATZKA, D. A. 2010. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology*, 139, 369-74.
- FREEDMAN, N. D., ABNET, C. C., LEITZMANN, M. F., MOUW, T., SUBAR, A. F., HOLLENBECK, A. R. & SCHATZKIN, A. 2007. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*, 165, 1424-33.
- GAMMON, M., SCHOENBERG, J., AHSAN, H., RISCH, H. A., VAUGHAN, T., CHOW, W., ROTTERDAM, H., WEST, A. B., DUBROW, R., STANFORD, J., MAYNE, S., FARROW, D., NIWA, S., BLOT, W. & FRAUMENI, J. 1997. 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 JFTobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 89: 1277-1284. *Journal of the National Cancer Institute*, 89, 1277-84.
- GUO, H. M., ZHANG, X. Q., CHEN, M., HUANG, S. L. & ZOU, X. P. 2014. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*, 20, 5540-7.
- HAGENS, E. R. C., REIJNTJES, M. A., ANDEREGG, M. C. J., ESHUIS, W. J., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I. & GISBERTZ, S. S. 2021. Risk Factors and Consequences of Anastomotic Leakage After Esophagectomy for Cancer. *Ann Thorac Surg*, 112, 255-263.
- HOEPPNER, J., GLATZ, T., CLAUS, R., FISCHER, A., KRAYWINKEL, K. & BRUNNER, T. 2017. Das Adenokarzinom des Ösophagus – Bestandsaufnahme einer drastisch zunehmenden Erkrankung. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 142, 1453-1460.
- HOEPPNER, J., LORDICK, F., BRUNNER, T., GLATZ, T., BRONSERT, P., RÖTHLING, N., SCHMOOR, C., LORENZ, D., ELL, C., HOPT, U. T. & SIEWERT, J. R. 2016. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*, 16, 503.
- HOEPPNER, J., ZIRLIK, K., BRUNNER, T., BRONSERT, P., KULEMANN, B., SICK, O., MARJANOVIC, G., HOPT, U. T. & MAKOWIEC, F. 2014. Multimodal treatment of locally advanced esophageal adenocarcinoma: which regimen should we choose?



- Outcome analysis of perioperative chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiation in 105 patients. *J Surg Oncol*, 109, 287-93.
- HÖLSCHER, A. H., BOLLSCHWEILER, E., BOGOEVSKI, D., SCHMIDT, H., SEMRAU, R. & IZBICKI, J. R. 2014. Prognostic impact of neoadjuvant chemoradiation in cT3 oesophageal cancer - A propensity score matched analysis. *Eur J Cancer*, 50, 2950-7.
- HONG, S. J., KIM, T. J., NAM, K. B., LEE, I. S., YANG, H. C., CHO, S., KIM, K., JHEON, S. & LEE, K. W. 2014. New TNM staging system for esophageal cancer: what chest radiologists need to know. *Radiographics*, 34, 1722-40.
- KARAOSMANOGLU, A. & BLAKE, M. 2011. Applications of PET-CT in patients with esophageal cancer. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 18, 171-82.
- KRANZFELDER, M., SCHUSTER, T., GEINITZ, H., FRIESS, H. & BÜCHLER, P. 2011. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*, 98, 768-83.
- KRILL, T., BALISS, M., ROARK, R., SYDOR, M., SAMUEL, R., ZAIBAQ, J., GUTURU, P. & PARUPUDI, S. 2019. Accuracy of endoscopic ultrasound in esophageal cancer staging. *Journal of thoracic disease*, 11, S1602-S1609.
- KUBO, A. & CORLEY, D. A. 2006. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 872-8.
- LADA, M. J., NIEMAN, D. R., HAN, M., TIMRATANA, P., ALSALAH, O., PEYRE, C. G., JONES, C. E., WATSON, T. J. & PETERS, J. H. 2013. Gastroesophageal reflux disease, proton-pump inhibitor use and Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: Trends revisited. *Surgery*, 154, 856-64; discussion 864-6.
- LEE, C. H., WU, D. C., LEE, J. M., WU, I. C., GOAN, Y. G., KAO, E. L., HUANG, H. L., CHAN, T. F., CHOU, S. H., CHOU, Y. P., HO, C. K. & WU, M. T. 2007. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer*, 120, 1755-62.
- LEEUWENBURGH, I., SCHOLTEN, P., ALDERLIESTEN, J., TILANUS, H. W., LOOMAN, C. W., STEIJERBERG, E. W. & KUIPERS, E. J. 2010. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*, 105, 2144-9.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE, D. K., DEUTSCHE KREBSHILFE, AWMF, 2018. (2018) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 021/023OL.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE, D. K., DEUTSCHE KREBSHILFE, AWMF, 2021. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus.
- LEWIS, I. 1945. Carcinoma of Lower End of OEsophagus. Radical Resection with OEsophagogastrostomy by a Left Transpleural Approach. *Proc R Soc Med*, 38, 482-3.
- LORDICK, F., MARIETTE, C., HAUSTERMANS, K., OBERMANNOVA, R., ARNOLD, D. & COMMITTEE, E. G. 2016. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27, v50-v57.
- LUTZ, M. P., ZALCBERG, J. R., DUCREUX, M., ADENIS, A., ALLUM, W., AUST, D., CARNEIRO, F., GRABSCH, H. I., LAURENT-PUIG, P., LORDICK, F., MÖHLER, M., MÖNIG, S., OBERMANNOVA, R., PIESSEN, G., RIDDELL, A., RÖCKEN, C., ROVIELLO, F., SCHNEIDER, P. M., SEEWALD, S., SMYTH, E., VAN CUTSEM, E., VERHEIJ, M., WAGNER, A. D. & OTTO, F. 2019. The 4th St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference:

- Controversial issues in the multimodal primary treatment of gastric, junctional and oesophageal adenocarcinoma. *European Journal of Cancer*, 112, 1-8.
- MALHOTRA, G. K., YANALA, U., RAVIPATI, A., FOLLET, M., VIJAYAKUMAR, M. & ARE, C. 2017. Global trends in esophageal cancer. *J Surg Oncol*, 115, 564-579.
- MARIETTE, C., MEUNIER, B., PEZET, D., DALBAN, C., COLLET, D., THOMAS, P.-A., BRIGAND, C., PERNICENI, T., CARRERE, N., BONNETAIN, F. & PIESSEN, G. 2015. Hybrid minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicenter, open-label, randomized phase III controlled trial, the MIRO trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 5-5.
- MCKEOWN, K. C. 1976. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg*, 63, 259-62.
- MEVES, V., BEHRENS, A. & POHL, J. 2015. Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin*, 31, 315-318.
- NCCN 2020. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers.
- NOTTINGHAM, J. M. M., D.G. 2021. Transhiatal Esophagectomy. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- OJALA, K., SORRI, M., JOKINEN, K. & KAIRALUOMA, M. 1982. Symptoms of carcinoma of the oesophagus. *Med J Aust*, 1, 384-5.
- OLDENBURG, A. & ALBRECHT, T. 2008. Sonografische Leberdiagnostik bei Tumorpatienten ohne und mit Kontrastmittel. *Ultraschall in Der Medizin - ULTRASCHALL MED*, 29, 488-498.
- ORRINGER, M. B. 1986. Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for carcinoma of the esophagus. *Adv Surg*, 19, 1-49.
- ORRINGER, M. B. & SLOAN, H. 1978. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 76, 643-54.
- PANDEYA, N., WILLIAMS, G. M., SADHEGI, S., GREEN, A. C., WEBB, P. M. & WHITEMAN, D. C. 2008. Associations of duration, intensity, and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Epidemiol*, 168, 105-14.
- PECH, O., MAY, A., MANNER, H., BEHRENS, A., POHL, J., WEFERLING, M., HARTMANN, U., MANNER, N., HUIJSMANS, J., GOSSNER, L., RABENSTEIN, T., VIETH, M., STOLTE, M. & ELL, C. 2014. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 146, 652-660 e1.
- PHOA, K. N., VAN VILSTEREN, F. G., WEUSTEN, B. L., BISSCHOPS, R., SCHOON, E. J., RAGUNATH, K., FULLARTON, G., DI PIETRO, M., RAVI, N., VISSER, M., OFFERHAUS, G. J., SELDENRIJK, C. A., MEIJER, S. L., TEN KATE, F. J., TIJSSEN, J. G. & BERGMAN, J. J. 2014. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *Jama*, 311, 1209-17.
- PULI, S. R., REDDY, J. B., BECHTOLD, M. L., ANTILLON, D., IBDAH, J. A. & ANTILLON, M. R. 2008. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*, 14, 1479-90.
- QUMSEYA, B. J., WANG, H., BADIE, N., UZOMBA, R. N., PARASA, S., WHITE, D. L., WOLFSEN, H., SHARMA, P. & WALLACE, M. B. 2013. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1562-70 e1-2.
- ROBERT KOCH-INSTITUT, Z. F. K. 2021. *Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom)* [Online]. Available:

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html) [Accessed].

- RUBENSTEIN, J. H. & TAYLOR, J. B. 2010. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 32, 1222-7.
- RÜDIGER SIEWERT, J., FEITH, M., WERNER, M. & STEIN, H. J. 2000. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Annals of surgery*, 232, 353-361.
- SCHMIDT, H. M. G. C. 2017. Transthorakale Ösophagektomie mit radikaler Lymphadenektomie. *Medizin Forum*. Zürich, Schweiz.
- SCHNEIDER, P. M., BALDUS, S. E., METZGER, R., KOCHER, M., BONGARTZ, R., BOLLSCHWEILER, E., SCHAEFER, H., THIELE, J., DIENES, H. P., MUELLER, R. P. & HOELSCHER, A. H. 2005. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg*, 242, 684-92.
- SCHREURS, L. M., VERHOEF, C. C., VAN DER JAGT, E. J., VAN DAM, G. M., GROEN, H. & PLUKKER, J. T. 2008. Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Radiol*, 67, 105-11.
- SHAPIRO, J., VAN LANSCHOT, J. J. B., HULSHOF, M., VAN HAGEN, P., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., WIJNHOFEN, B. P. L., VAN LAARHOVEN, H. W. M., NIEUWENHUIJZEN, G. A. P., HOSPERS, G. A. P., BONENKAMP, J. J., CUESTA, M. A., BLAISSE, R. J. B., BUSCH, O. R. C., TEN KATE, F. J. W., CREEMERS, G. M., PUNT, C. J. A., PLUKKER, J. T. M., VERHEUL, H. M. W., BILGEN, E. J. S., VAN DEKKEN, H., VAN DER SANGEN, M. J. C., ROZEMA, T., BIERMANN, K., BEUKEMA, J. C., PIET, A. H. M., VAN RIJ, C. M., REINDERS, J. G., TILANUS, H. W., STEYERBERG, E. W. & VAN DER GAAST, A. 2015. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 16, 1090-1098.
- SIEWERT, J. R., HÖLSCHER, A. H., BECKER, K. & GÖSSNER, W. 1987. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg*, 58, 25-32.
- SIEWERT, J. R. & STEIN, H. J. 1996. Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Diseases of the Esophagus*, 9, 173-182.
- SIEWERT, J. R. & STEIN, H. J. 1998. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 85, 1457-9.
- SJOQUIST, K. M., BURMEISTER, B. H., SMITHERS, B. M., ZALCBERG, J. R., SIMES, R. J., BARBOUR, A. & GEBSKI, V. 2011. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 12, 681-92.
- STANFORD HEALTH CARE. 2020. *Types of Esophagectomies* [Online]. Available: <https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/e/esophagectomy/types/minimally-invasive-esophagectomy.html> [Accessed March 22, 2021].
- STEFFEN, A., HUERTA, J. M., WEIDERPASS, E., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., MAY, A. M., SIERSEMA, P. D., KAAKS, R., NEAMAT-ALLAH, J., PALA, V., PANICO, S., SAIIEVA, C., TUMINO, R., NACCARATI, A., DORRONSORO, M., SÁNCHEZ-CANTALEJO, E., ARDANAZ, E., QUIRÓS, J. R., OHLSSON, B., JOHANSSON, M., WALLNER, B., OVERVAD, K.,

- HALKJAER, J., TJØNNELAND, A., FAGHERAZZI, G., RACINE, A., CLAVEL-CHAPELON, F., KEY, T. J., KHAW, K. T., WAREHAM, N., LAGIOU, P., BAMIA, C., TRICHOPOULOU, A., FERRARI, P., FREISLING, H., LU, Y., RIBOLI, E., CROSS, A. J., GONZALEZ, C. A. & BOEING, H. 2015. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 137, 646-57.
- STEYERBERG, E. W., NEVILLE, B. A., KOPPERT, L. B., LEMMENS, V. E., TILANUS, H. W., COEBERGH, J. W., WEEKS, J. C. & EARLE, C. C. 2006. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol*, 24, 4277-84.
- TORRES-AGUILERA, M. & REMES TROCHE, J. M. 2018. Achalasia and esophageal cancer: risks and links. *Clinical and experimental gastroenterology*, 11, 309-316.
- UEDO, N., FUJISHIRO, M., GODA, K., HIRASAWA, D., KAWAHARA, Y., LEE, J. H., MIYAHARA, R., MORITA, Y., SINGH, R., TAKEUCHI, M., WANG, S. & YAO, T. 2011. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc*, 23 Suppl 1, 58-71.
- UMAR, S. B. F., D.E. 2008. Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 5, 517-26.
- VAN HAGEN, P., HULSHOF, M. C., VAN LANSCHOT, J. J., STEYERBERG, E. W., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., WIJNHOFEN, B. P., RICHEL, D. J., NIEUWENHUIJZEN, G. A., HOSPERS, G. A., BONENKAMP, J. J., CUESTA, M. A., BLAISSE, R. J., BUSCH, O. R., TEN KATE, F. J., CREEMERS, G. J., PUNT, C. J., PLUKKER, J. T., VERHEUL, H. M., SPILLENAAR BILGEN, E. J., VAN DEKKEN, H., VAN DER SANGEN, M. J., ROZEMA, T., BIERMANN, K., BEUKEMA, J. C., PIET, A. H., VAN RIJ, C. M., REINDERS, J. G., TILANUS, H. W. & VAN DER GAAST, A. 2012. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 366, 2074-84.
- WITTEKIND, C. 2010. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*, 31, 331-2.
- WRIGHT, C. D. 2005. Esophageal cancer surgery in 2005. *Minerva Chir*, 60, 431-44.
- YANG, S., LIN, S., LI, N., DENG, Y., WANG, M., XIANG, D., XIANG, G., WANG, S., YE, X., ZHENG, Y., YAO, J., ZHAI, Z., WU, Y., HU, J., KANG, H. & DAI, Z. 2020. Burden, trends, and risk factors of esophageal cancer in China from 1990 to 2017: an up-to-date overview and comparison with those in Japan and South Korea. *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 146.
- YANNOPOULOS, P., THEODORIDIS, P. & MANES, K. 2009. Esophagectomy without thoracotomy: 25 years of experience over 750 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 394, 611-6.
- YCHOU, M., BOIGE, V., PIGNON, J. P., CONROY, T., BOUCHÉ, O., LEBRETON, G., DUCOURTIEUX, M., BEDENNE, L., FABRE, J. M., SAINT-AUBERT, B., GENÈVE, J., LASSER, P. & ROUGIER, P. 2011. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 29, 1715-21.
- YIBULAYIN, W., ABULIZI, S., LV, H. & SUN, W. 2016. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 14, 304.
- ZENDEHDEL, K., NYREN, O., EDBERG, A. & YE, W. 2011. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol*, 106, 57-61.

ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN, R. K. I. 2019. Speiseröhre — C15.

ZHANG, H. Z., JIN, G. F. & SHEN, H. B. 2012. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer*, 31, 281-6.

ZHANG, Y. 2013. Epidemiology of esophageal cancer. *World journal of gastroenterology*, 19, 5598-5606.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
ASA	<i>American Society of Anaesthesiologists</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CDK	Clavien-Dindo-Klassifikation
CEUS	<i>Contrast-enhanced ultrasound</i>
CT	Computertomografie
CTx	Chemotherapie
DOAK	Direkte orale Antikoagulationen
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ER	Endoskopische Resektion
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FNB	Feinnadelbiopsie
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GY	Gray
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
ICD	<i>International Classification of Disease</i>
MDCT	Multidetektor-Computertomografie
N	Lymphatische Aussat

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PY	<i>Pack years</i>
RCT	Radiochemotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
SIR	Standardisiertes Inzidenzverhältnis
T	Tumordinfiltrationstiefe
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie des Ösophaguskarzinom in Deutschland, Stand 2018 entnommen aus (Robert Koch Institut, 2021). .....	5
Tabelle 2: Symptome des Ösophaguskarzinoms nach (Daly et al., 2000). .....	7
Tabelle 3: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation entnommen aus (Wittekind, 2010). .....	8
Tabelle 4: Stadieneinteilung der Karzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs nach UICC Stadien entnommen aus (Wittekind, 2010). .....	9
Tabelle 5: Chemotherapeutische Regime des Ösophaguskarzinom mit Erweiterung um das FLOT Regime modifiziert nach (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). .....	18
Tabelle 6: Bewertung des Regressionsgrad und pathologisches Ansprechen nach (Becker et al., 2003). .....	22
Tabelle 7: Vergleich von demographischen, klinisch-pathologischen Parametern innerhalb der Subgruppen. ....	24
Tabelle 8: Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (Clavien et al., 2009) in Abhängigkeit von der gewählten Therapie und dem Ansprechen auf das FLOT Schema. ...	26

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der malignen Entitäten nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2015-2016 entnommen aus (Robert Koch Institut, 2021). .....	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung der TNM-Klassifikation entnommen aus (Hong et al., 2014). .....	10
Abbildung 3: Schematische AEG-Klassifikation entnommen aus (Siewert and Stein, 1996). ..	11
Abbildung 4: AEG-Klassifikation anhand anatomischer Lokalisation entnommen aus (Siewert et al., 1987). .....	11
Abbildung 5: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinom gemäß der S3 Leitlinie zur Therapie des Ösophaguskarzinoms. Entnommen aus (AWMF, 2021). .....	14
Abbildung 6: Minimal-invasiver Zugang bei der Ösophagektomie nach Ivor Lewis entnommen aus (Stanford Health Care, 2020) © 2011 medicalartstudio.com. ....	17
Abbildung 7: Übersicht über eingeschlossene Patienten, deren Gruppenzugehörigkeit sowie das Ansprechen auf die Chemotherapie. ....	23
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Operationsverfahren im Patientenkollektiv. ....	27
Abbildung 9: Gesamt-Überlebensanalyse der Patienten, die nur operativ und operativ in Kombination mit perioperativer FLOT behandelt wurden. ....	28
Abbildung 10: Komposition der analysierten Gruppen und Gründe für den Abbruch der FLOT Therapie. ....	29
Abbildung 11: Gesamt-Überlebensvergleich von Patienten mit abgeschlossener und nicht abgeschlossener FLOT-Behandlung. ....	29
Abbildung 12: Gesamt-Überlebensvergleich nach Kaplan-Meier von Patienten mit gutem und minimalem oder keinem Ansprechen auf die FLOT-Behandlung. ....	31
Abbildung 13: Überlebensvergleich von Patienten mit „minimalem oder keinem Ansprechen“ auf die Chemotherapie mit oder ohne Abschluss der vollständigen FLOT-Behandlung. ....	32
Abbildung 14: Überlebensvergleich von Patienten mit Komplikationen im Zusammenhang mit der FLOT-Behandlung. ....	33
Abbildung 15: Überlebensvergleich von Patienten mit Anastomoseninsuffizienz. ....	34

## **11. Danksagung**

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Björn-Ole Stüben, der stets ein offenes Ohr hatte, mir seinen Arbeitsplatz zur Verfügung stellte und mir insbesondere bei der Datensammlung und bei der Erstellung der Arbeit enorm weiterhelfen konnte.

Auch meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Matthias Reeh möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas und seine große Hilfestellung danken. Bei Herrn PD Dr. Karl Frederick Karstens bedanke ich mich für die statistische Auswertung und die ausführliche Erläuterung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Dr. Daniel J. Smit, meinem Bruder Luis, meinen Eltern Roswitha und Wilhelm und meinem Freund Hedi für die Korrektur der Arbeit bedanken.



## **12. Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

### **13. 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.

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

Unterschrift: .....