

Adenokarzinome des Ösophagus:

Neoadjuvante Radiochemotherapie und radikale Operation

Strahlenklinik Erlangen, Prof. Dr. Fietkau, betreut durch
Prof. Dr. Gerhard G. Grabenbauer, Strahlentherapie Coburg

Der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr.med.

vorgelegt von

Stephanie Vitz

Als Dissertation genehmigt von der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Vorsitzender des Promotionsorgans:

Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachter/in:

Prof. Dr. Gerhard G. Grabenbauer

Prof. Dr. Luitpold Distel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Zusammenfassende Darstellung der Publikation.....	1-3
II. Einleitung – Einordnung in den fachwissenschaftlichen Kontext.....	3-17
III. Originalpublikation: Adenocarcinoma of the oesophagus: neoadjuvant chemoradiation and radical surgery Long-term results.....	18-29
IV. Anhang: Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Neoadjuvant Radiochemotherapy and Radical Surgery - Early Results and Toxicity.....	30-37
V. Danksagung.....	38
VI. Lebenslauf.....	39-40

I. Zusammenfassende Darstellung der Publikation

Adenokarzinome des Ösophagus: Neoadjuvante Radiochemotherapie und radikale Operation

Hintergrund und Ziele:

Dies ist eine retrospektive Auswertung der langfristigen Behandlungsergebnisse von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Speiseröhre und des gastro-ösophagealen Übergangs nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender radikaler Operation.

Patienten und Methoden:

Im Zeitraum von 2005 bis 2015 wurden insgesamt 102 konsekutive Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus und einem Durchschnittsalter von 64 Jahren (Spanne: 44-86 Jahre) ausgewertet. Von diesen Patienten erhielten 84 Patienten eine komplette Radiochemotherapie.

Insgesamt 51 dieser Patienten wurden in neoadjuvanter Intention behandelt mit nachfolgender radikaler Operation. Während der neoadjuvanter Radiochemotherapie wurde meist eine Gesamtdosis (GD) von 50,4Gy erreicht bei simultaner wöchentlicher Chemotherapie mit 5-FU und Paclitaxel. Nach 6-8 Wochen erfolgte dann die transthorakale Ösophagus- und Magenresektion.

Mögliche prognostische Faktoren wurden durch den Long-Rank-Test bewertet sowie durch eine Cox-Regressionsanalyse. Nach Kaplan-Meier wurden die Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben (NED) berechnet.

Ergebnisse und Beobachtungen:

Für die überlebenden Patienten betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 48 Monate (Spanne: 4-134 Monate). Nach 5 Jahren waren die Gesamt- und NED-Überlebensraten der Studiengruppe mit 51 Patienten 40% und 32%. Als marginal unabhängige prognostische Variablen mit Auswirkung auf das Überleben konnten drei Variablen identifiziert werden: Alter($p=0,04$), ypT-Kategorie($p=0,1$) und die Entwicklung von Fernmetastasen($p=0,05$).

Die mediane Überlebenszeit betrug 45+/-18 Monate (95%, CI 9-81 Monate) für die Patienten der Studiengruppe($n=51$). Eine R0-Resektion wurde bei 46 von 51 Patienten erzielt.

33% der Patienten hatten eine vollständige Regression, 41% eine Regression mit vereinzelt residuellen Tumorzellen und 10% eine Regression mit einer höheren Anzahl von residuellen Tumorzellen, aber weiterhin überwiegender Fibrose.

Im Hinblick auf die Rezidivmuster zeigten sich Lokalrezidive mit Fernmetastasierung in 2 von 51(4%) Fällen, ein regionäres Rezidiv allein in 2 von 51(4%) Fällen und Fernmetastasen allein bei 27 von 51 (53%) der Patienten.

Schlussfolgerungen:

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus ist die neoadjuvant durchgeführte Radiochemotherapie mit nachfolgender radikaler thorakoabdomineller Operation ein lokal sehr effektives Konzept. Aufgrund

der hohen Rate an Fernmetastasen sind weitere Studien bezüglich einer effektiver systemischer Therapien sinnvoll. Die signifikante Tumorregression bei fast 75% der Patienten kann zu prospektiven Studien hinsichtlich des Verzichts auf eine Operation bei inoperablen und älteren Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko anregen.

II. Einleitung – Einordnung in den fachwissenschaftlichen Kontext

Mit 456.000 neuen Fällen in der globalen Inzidenz ist das Ösophaguskarzinom die acht häufigste Krebserkrankung weltweit [1]. Mit 52.000 Fällen stellt das Adenokarzinom des Ösophagus und des gastro-ösophagealen Übergangs eine Untergruppe dar, welche in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen hat. Besonders in Ländern mit hohem Einkommen und für Männer zeigen die globalen Schätzungen der Oesophaguskarzinom-Inzidenz eine deutliche Zunahme [2,3].

Aufgrund positiver Daten aus mehreren Meta-Analysen [4,5] wird operablen Patienten meistens ein multimodaler Ansatz empfohlen. Insbesondere die perioperative Chemotherapie soll okkulte Mikrometastasen behandeln. Gute Argumente für die Radiochemotherapie sind die zu erwartende komplette pathologische Remission und dadurch die Chance auf eine ebenfalls komplette chirurgische Resektion mit deutlich vermindertem Risiko eines Lokalrezidivs.

In neuerer Zeit gibt es einen anhaltenden Trend zur Verbesserung der Ergebnisse, insbesondere in Kliniken mit einem hohen Patientenaufkommen

[6-10]. Der derzeitige Standard für das 5-Jahres-Überleben bei Patienten, welche in kurativer Intention behandelt wurden, liegt im Bereich von 35-50% [11-13] und postoperative Todesfälle werden mit 4% als selten angegeben [14]. Der Zweck dieser Veröffentlichung ist eine kritische Überprüfung unserer Langzeit-Ergebnisse an einer unselektierten Patientengruppe mit Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastro-ösophagealen Übergangs, welche mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und radikaler Operation behandelt wurden.

In unserer Klinik besteht seit 2007 ein multidisziplinäres Team aus erfahrenen Klinikern der Fachbereiche Chirurgie, Radioonkologie, Radiologie, Pathologie und Gastroenterologie. Es finden wöchentliche Tumorkonferenzen mit Falldiskussionen unter Einbeziehen von bildgebenden Verfahren statt. Diese werden regelmäßig nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft überprüft.

Die Staging-Untersuchungen werden mittels Endoskopie, Biopsie, endoskopischem Ultraschall und Computertomografien von Thorax und Abdomen mit und ohne intravenösem Kontrastmittel durchgeführt worden.

Zwischen 2005 und 2015 wurden insgesamt 102 aufeinanderfolgende Patienten mit neu diagnostiziertem und nicht metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus und des gastro-ösophagealen Übergangs für die multidisziplinäre Evaluation ausgewählt. Eine Gruppe von 18 Patienten wurde davon ausgeschlossen, da eine palliative Behandlung indiziert war. Insgesamt wurden 84 Patienten für eine aggressive Radiochemotherapie geplant, davon erhielten 16 Patienten diese als postoperative Therapie und bei weiteren 17 Patienten konnte aufgrund schwerer Komorbiditäten

und/oder bei fortgeschrittenem Alter keine radikale Operation des Tumorgebietes durchgeführt werden.

Eine Gruppe von 51 Patienten konnte in neoadjuvanter Intention mit nachfolgender Operation behandelt werden. Diese bildete dann die Studiengruppe.

Die Behandlungsplanung wurde mit Hilfe eines Spiral-CT (Somatom 64, Siemens, Forchheim, Deutschland) in 3 mm Schichtung durchgeführt. Das Planungszielvolumen (PTV) wurde ausgehend vom makroskopischen Tumolvolumen mit einem zirkulären Sicherheitsraum von 1,5 cm sowie 3 und 5 cm Sicherheitssaum für die proximale und distale Ausdehnung bestimmt. Die Dosis wurde nach den Richtlinien der ICRU 50 spezifiziert, die Einzeldosis betrug 1,8 Gy und die Gesamtdosis 50,4 Gy für die D50 (Pinnacle Version 9; Philips Medical Systems, N.A, Bothell, Washington and Eclipse, Version 13.6, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

Für Risikoorgane bestand eine Dosis Einschränkung von V20Gy von weniger als 20% für beide Lungen und V25Gy von weniger als 10% für das Herz. Die Strahlentherapie wurde mit Hilfe einer standardisierten, segmentreduzierten IMRT (Primus, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt und mit einer Volumen angepassten Arc-Therapie (Truebeam, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

Vor der Radiochemotherapie wurden alle Patienten auf eine ausreichende Nieren-, Leber-, Knochen- und Knochenmarkfunktion überprüft. Die simultane Chemotherapie wurde meist nach dem Protokoll von Ajani et al. [15] mit wöchentlich Taxol (45mg/m²/4d) und FU (300mg/m²/d als 120-h-Dauerinfusion) bei 37/51 (73%) Patienten gegeben oder aber mit Cisplatin/ 5-FU bei 14/51 (27%).

Die supportive Therapie während und nach der Radiochemotherapie beinhaltete eine frühe enterale Ernährung mit wöchentlichen Gewichtskontrollen, die lokale Therapie von behandlungsbedingter Mukositis und Dermatitis, sowie die antiemetische Therapie nach den bestehenden Leitlinien [16].

Chirurgie und Pathologie

Alle Patienten unterzogen sich einer explorativen Laparoskopie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose und erhielten einen zentralen venösen Zugang (Port-a-cath, Ambix Intraport, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) und einer perkutanen endoskopischen Jejunostomie. Nach einem Zeitraum von 6-8 Wochen nach Abschluss der kompletten Radiochemotherapie wurde die transthorakale subtotale Ösophagus- und proximale Magenteilresektion mit intrathorakaler Anastomose durchgeführt [17]. Dies wurde mit einer Lymphadenektomie der mediastinalen und abdominalen Lymphknoten, sowie des Truncus coeliacus und des Pankreas (Ivor-Lewis-Verfahren) kombiniert. Die Anastomose zwischen Ösophagusstumpf und Magen wurde durch eine laufende Submukosanaht an der Magenwand und einer vollständig transmuralen Naht an der Ösophaguswand durchgeführt. Alle Ränder (proximal, distal und Umgebung) wurden beurteilt bezüglich der Tumordifferenzierung, der lymphovaskulären Invasion und der perineuralen Invasion. Ein Tumor innerhalb 1 mm Tiefe des operierten Randes wurde als R1 bezeichnet. Das Ausmaß des Resttumors in der Probe wurde nach Mandard et al. klassifiziert [18]: Tumorregressionsgrad (TRG) 1 repräsentiert eine vollständige Remission, TRG 2 steht für vereinzelte Resttumorzellen in der Fibrose, TRG 3 repräsentiert vermehrt

Resttumorzellen in der Fibrose und TRG 4 stellt Resttumorzellen ausserhalb der Fibrose dar, TRG 5 ist die fehlende Regression.

Adjuvante Behandlung

Eine adjuvante systemische Behandlung wurde insgesamt bei 12/51(24%) der Patienten gegeben. Unter diesen waren 3 Patienten mit unvollständigen Resektionsrändern oder peritonealen Metastasen bei der Operation.

Die restlichen 9 Patienten hatten folgenden weiteren Krankheitsverlauf: Kein Hinweis auf Rezidiv (6 Patienten) nach 1,4,4,4,5 und 6 Jahren, Fernmetastasen (2 Patienten) nach 2 und 3 Jahren und 1 Patient verstarb an septischen Komplikationen unter der Chemotherapie.

Folgende Chemotherapie-Schemata wurden gegeben: Folfox 4 (n=6), FLOT (n=3), FU/ Cisplatin (n=2), FU/LU (n=1).

Follow-up und statistische Analyse

Alle Patienten wurden im ersten Jahr vierteljährlich zur klinischen Untersuchung mit Computertomographie von Thorax/ Abdomen und Becken gesehen, später dann alle 6 Monate. Darüber hinaus wurde alle 6 Monate eine Ösophagogastroskopie durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Untersuchung war das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der histologischen Diagnosestellung bis zum Tod aufgrund des Tumorprogress oder eines Rezidivs. Rezidive sowie akute und spätere Therapienebenwirkungen wurden nach den CTC-Kriterien erfasst. Überlebenskurven für das Gesamtüberleben und das NED-Überleben wurden nach Kaplan-Meier beschrieben und mögliche Prognosefaktoren wurden durch den Log-rank-Test sowie einer Cox-Regressionsanalyse erfasst. Ein p-Wert<0,05 wurde

als signifikant gewertet. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software IBM SPSS (PASW Statistics 18) kalkuliert.

Ergebnisse

Bei 46/51 (92%) Patienten wurde eine R0-Resektion erzielt. Die Tumorregression entsprechend TRG1, 2 und 3 wurden mit 33% (17/51), 41% (21/51), und 10% (5/51) angegeben.

Rezidive und Gesamtüberleben

Insgesamt zeigten sich Lokalrezidive bei 4% (2/51), regionale Rezidive bei 4% (2/51) und Fernmetastasen bei 53% (27/52) der Patienten. Die mittlere Zeit bis zum Rezidiv betrug 10 Monate (Spanne: 2-44 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patienten betrug 30+/- 7,5 Monate (95%-CI: 15-44 Monate). Die mediane Überlebenszeit für Patienten der Studiengruppe (n=51) betrug 45 +/- 18 Monate (95%-CI: 9-81 Monate), für Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie betrug die mediane Überlebenszeit 26+/-6 Monate (95%-CI: 14-37 Monate). Die Gesamtüberlebensrate für alle 84 Patienten war 47% nach 3 Jahren und 36% nach 5 Jahren.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen mit neoadjuvanter versus (vs.) postoperativer Radiochemotherapie zeigt entsprechende Überlebensraten von 55% gegenüber 35% nach 3 Jahren und 40% gegenüber 27% nach 5 Jahren ($p=0,44$).

Die Gesamtüberlebensrate und NED-Überlebensrate für Patienten der Studiengruppe (n=51) betrugen 40% und 32% nach 5 Jahren.

Prognostische Faktoren mit marginale Auswirkung auf das Gesamtüberleben waren das Tumorstadium ypT0 im Vergleich zu ypT1-4 mit 5 Jahres-Überlebensraten zwischen 55% und 34% ($p=0,07$), sowie das Patientenalter bei Diagnosestellung. Waren die Patienten jünger als 64 Jahre zeigte sich eine Überlebensrate von 50%, bei älteren Patienten nur eine von 30% ($p=0,07$). Der einzig wichtige Vorhersagefaktor für das Gesamtüberleben war das Auftreten von Fernmetastasen. Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten waren 70% vs. 42% und 57% vs. 26% für Patienten ohne und mit Fernmetastasen ($p=0,02$). Tabelle 3 gibt einen Überblick der Überlebensraten in Abhängigkeit von den klinischen Parametern. Nach der Cox-Regressionsanalyse konnten das Alter ($p=0,04$), die ypT-Kategorie ($p=0,1$) und die Entwicklung von Fernmetastasen ($p=0,05$) als unabhängige Variablen mit marginaler Auswirkung auf das Überleben identifiziert werden.

Behandlungsbedingte Toxizität

Eine maximale hämatologische Toxizität von CTC Grad 2 trat in 33 Fällen (65%), von Grad 3 in 12 Fällen (23%) und von Grad 4 in 6 Fällen (12%) auf. Es wurde kein Fall von febriler Neutropenie oder von Begleitinfektion festgestellt. Die maximale gastrointestinale Toxizität zeigte sich mit einer Dysphagie vom CTC-Grad 1 bei 24%, von Grad 2 bei 24% der Patienten und von Grad 3 bei 5% der Patienten. Alle Patienten erhielten eine enterale Nahrungsergänzung mittels PEJ, angepasst an den jeweiligen Grad der Dysphagie und den Gewichtsverlust. Eine parenterale Ernährung wurde in Fällen mit fehlender Compliance oder bei bestehenden Kontraindikationen gegen die enterale Ernährung eingeleitet.

Zu den wichtigsten Komplikationen nach der Operation gehörten das Auftreten einer Pneumonie/Pneumonitis in 4(8%) Fällen, eine ösophageale

Fistel in 4 (8%) Fällen, eine Anastomoseninsuffizienz in 7(14%) der Fälle bei einer Krankenhaus-Mortalität von 7(14%) Fällen. Die postoperative Sterblichkeitsrate war 0% für Patienten unter 60 Jahren, erhöhte sich auf 17% für Patienten zwischen 61 und 70 Jahren und erreichte 31% für Patienten über 70 Jahre.

Diskussion

Dies ist eine retrospektive Analyse einer Kohorte von weitgehend unselektierten Patienten mit Adenkarzinomen des Ösophagus und des gaströsophagealen Übergangs, welche mit einem aggressiven Ansatz aus neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von radikaler Operation therapiert wurde. Die mediane Überlebenszeit betrug 45+/-18 Monate und die Gesamtüberlebensraten waren 55% und 40% nach 3 und 5 Jahren. Aus den hier dargestellten Daten können sich einige kontroverse Fragen ergeben.

Evidenz der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus

Die POET-Studie, welche die Überlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie [13] nachzuweisen versuchte, randomisierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs auf die Therapie mit neoadjuvanter Cisplatin/FU- Chemotherapie über 15 Wochen gefolgt von der Operation oder auf die Therapie mit 12,5-wöchiger Induktionschemotherapie mit Cisplatin/FU gefolgt von der Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid, (30 Gy in 15 Fraktionen), und anschließender radikaler Operation. Der primäre

Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben nach 3 Jahren. Die langfristigen Ergebnisse aus dem Jahre 2017 [12] zeigten dass das lokale progressionsfreie Überleben nach der Tumorresektion signifikant verbessert war durch die Radiochemotherapie (HR 0,37;0,16-0,85, $p=0,01$). Im Vergleich waren 20 vs. 12 Patienten auch nach 5 Jahren frei von einer lokalen Tumorprogression ($p=0,03$). Trotz der höheren Rate der postoperativen Mortalität nach Radiochemotherapie (10% vs. 4%, $p=0,26$) waren nach 3 (46,7%) und 5 Jahren (39,5%) mehr Patienten am Leben als mit alleiniger Chemotherapie (3 Jahre 26,1%, 5 Jahre 24,4%). Das Gesamtüberleben zeigt einen Trend zugunsten der präoperativen Radiochemotherapie (HR=0,65, 0,42-1,01, $p=0,055$).

Ein weiteres multizentrisches Protokoll [19] aus Schweden und Norwegen rekrutierte 181 Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs als Kandidaten für eine kurative Behandlung. Der primäre Endpunkt war die pathologisch-komplette Remission (pCR) nach neoadjuvanter Behandlung, was, wie sich gezeigt hat, mit einem erhöhten Langzeitüberleben korreliert. Die Studienteilnehmer wurden auf eine Chemotherapie oder Radiochemotherapie randomisiert, gefolgt von der Operation mit Lymphonodektomie. In beiden Armen wurden drei Zyklen mit Platin/FU verabreicht, im Radiochemotherapie-Arm simultan dazu 40 Gy. Eine pCR wurde bei 28% der Patienten nach der Radiochemotherapie und in 9% nach der alleinigen Chemotherapie ($p=0,002$) erzielt. Lymphknotenmetastasen wurden in 62% der Fälle in der Chemotherapie-Gruppe gesehen, in der Radiochemotherapie-Gruppe in 35% der Fälle ($p=0,001$). Die R0-Resektionsrate betrug 74% für die Chemotherapie-Gruppe

und 87% nach Radiochemotherapie. Insgesamt gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben beider Arme.

In ihrer Metaanalyse haben Ronnellenfitsch et al. [4] 14 Studien mit insgesamt 2422 Patienten untersucht. Dort zeigte sich ein Trend für einen Überlebensvorteil nach Radiochemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie, sowohl bei Ösophaguskarzinomen als auch bei Tumoren des gastro-ösophagealen Übergangs. In Übereinstimmung mit diesen Daten wurde in einer zweiten Metaanalyse [5] das Gesamtüberleben genauer untersucht und es zeigten sich folgende Daten: HR 0,75(95% CI 0,65-0,86, $p < 0,001$) für die präoperative Radiochemotherapie und 0,83(95% CI 0,67-1,01, $p = 0,065$) für die präoperative Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation. Im direkten Vergleich zwischen präoperativer Radiochemotherapie und Chemotherapie resultierte eine HR 0,71 (95%- CI: 0,45-1,12, $p = 0,146$).

Eine "propensity score-matched Analyse" [20] sowie eine aktuelle bevölkerungsbasierte Auswertung [21] versuchte, die Ergebnisse nach perioperativer Chemotherapie gegen eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei Ösophagustumoren und solche des gastro-ösophagealen Übergangs miteinander zu vergleichen. Ein pCR war nach Radiochemotherapie häufiger zu beobachten (18% vs.11%, $p = 0,149$). Beide Strategien führten zu vergleichbaren Ergebnissen bei den 3-Jahres Überlebensraten (46%vs.55% $p = 0,344$) und dem Gesamtüberlebensraten (49% vs.50%). Im 3- Jahres-Follow-up traten in der Radiochemotherapie-Gruppe weniger lokoregionäre Rezidive auf (19% vs. 37%, $p = 0,024$). Interessanterweise bestätigen die Daten des Münchner Krebsregister, dass lokoregionäre Rezidive nach

Chemotherapie mit 32,8% (95%- CI: 18,0- 48,4%) signifikant häufiger auftraten als nach Radiochemotherapie 7,4% (95%-CI : 2,3-16,5, p=0,007).

Eine Kohorte von Plattenepithelkarzinomen (SCC) und Adenokarzinomen (AC) wurde in die randomisierte Phase III Studie "CROSS" eingeschlossen, welche die Radiochemotherapie in der präoperativen Therapie des Ösophaguskarzinoms etablierte [22]. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit alleiniger Operation oder mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und nachfolgender Operation behandelt. Die Behandlung erfolgte mit wöchentlichem Carboplatin (AUC2) und Paclitaxel (50mg/m²) und gleichzeitiger Bestrahlung mit 41,4 Gy in 23 Fraktionen. Die mediane Gesamtüberlebenszeit stieg von 24 auf 49 Monate bei Patienten nach der trimodalen Behandlung, die R0-Resektionsraten verbesserten sich ebenso wie die pCR-Raten, ein Vorteil der auch in der Langzeit-Nachuntersuchung persistierte [11]. Patienten mit SCC schnitten mit einer mittleren Überlebenszeit von 81 Monaten deutlich besser ab als die Patienten mit AC mit nur 43 Monaten. Das ist natürlich ein Argument für die Befürworter der alleinigen Chemotherapie bei AC. Die Daten sind insgesamt nicht überzeugender als die der MAGIC-Studie [23]. In der AC-Gruppe der CROSS-Studie war das 5.Jahres-Gesamtüberleben für Patienten nach Radiochemotherapie und Operation 47% verglichen mit 33% in der allein chirurgischen Gruppe [11]. Dies entspricht einem Gewinn von 13% für die Chemotherapie-Gruppe, wie in der MAGIC-Studie. Klare Einschränkungen dieser Studie betreffen die relativ geringe Anzahl von Patienten mit AC des Ösophagus und des gastro-ösophagealen Übergangs (25%) und auch die sehr schlechte Überlebensrate bei Patienten aus der chirurgischen Gruppe (23%).

In letzter Zeit ist es allgemein akzeptiert, daß die Art der neoadjuvanten Therapie keinen Einfluss hat auf die postoperative Mortalität. Nach einer aktuellen Meta-Analyse von Kumagai et al. [5] besteht statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied zwischen präoperativer Behandlung und alleiniger Operation oder präoperativer Radiochemotherapie und Chemotherapie bezüglich der postoperativen Morbidität und Mortalität. Darüber hinaus berichteten spezialisierte Zentren [14,24] von einer Krankenhaussterblichkeit von 1990 bis 2003 von 4,4% bis 6,7% mit einer deutlichen Verringerung auf nur 1,7% in der Zeit danach. Die hier berichteten Sterblichkeitsraten einer unselektierten Patientengruppe zeigen vielleicht „real world data“ mit schnell zunehmenden Risiken für ältere Patienten. Die Sterblichkeitsraten für Patienten unter 60 Jahren waren 0%, erhöhten sich auf 17% für Patienten zwischen 61 und 70 Jahren und erreichten 31% für Patienten über 70 Jahren. Camerlo et al. geht speziell der Frage der postoperativen Mortalität in der älteren Patientenpopulation mit AC des Ösophagus nach [25]. Retrospektiv wurden drei Gruppen verglichen: Gruppe I (Alter < 70 Jahre, neoadjuvante Behandlung mit nachfolgender Operation n=66), Gruppe II (Alter ≥ 70 Jahre, alleinige Operation n=32), Gruppe III (Alter ≥ 70 Jahre, neoadjuvante Behandlung und Operation n=20). Bei 90%, 50% und 65% der Patienten wurde die Lewis-Santý Ösophagektomie angewandt. Die 90-Tage Mortalität war 8%, 15% und 15% in den jeweiligen Gruppen und zeigt somit ein deutlich höheres postoperatives Risiko in der älteren Patientenpopulation.

Begründung für die Intensivierung der systemischen Therapie

Lagarde et al. analysierten Daten von 704 Patienten, welche mit neoadjuvanter Therapie und Ösophagektomie behandelt wurden, um

prognostische Untergruppen mit einem höheren Risiko für Fernmetastasen zu identifizieren [26]. Die 5-Jahres Überlebensraten waren 62,7% für Patienten im N0 Stadium, 44,9% für Patienten ohne extrakapsulärer Lymphknoten- Ausbreitung und 14% bei Patienten mit extrakapsulären Lymphknoten-Metastasen ($p < 0,001$). Multivariable Analysen zeigten das Vorhandensein von extrakapsulären Lymphknoten als unabhängigen prognostischen Faktor.

Trotz pathologischer Komplettremission nach Radiochemotherapie waren in unserer Studie die 5-Jahres-Überlebensraten immer noch relativ niedrig mit 50% in der Gruppe der ypT0-Patienten. Es stellt sich die Frage ob einige Patienten, durch das Fehlen von PET-CT's, anfänglich kein ausreichendes Staging hatten. Es scheint gut möglich, daß manche pulmonale, mediastinale Fernmetastasen und paraaortale Fernmetastasen ausschließlich im PET-CT zu sehen gewesen wären. Allerdings waren alle Patienten zu Beginn durch die explorative Laparoskopie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose untersucht worden. Zusätzlich muss gesagt werden, dass aus heutiger Sicht ein intensiveres Chemotherapie-Regime mit FLOT im Vergleich zu FU/Paclitaxel ggf. das Potential hätte, die Überlebensrate zu verbessern. In einem Versuch, prognostische Faktoren zu identifizieren untersuchte Agoston und Kollegen eine Gruppe von 93 Patienten mit pCR nach neoadjuvanter Therapie und fanden 3 signifikante Faktoren in einer vorherbestimmten Reihe von 8 klinisch-pathologischen Variablen [27]: die vollständige histologische Untersuchung des Tumorbettes war der wichtigste Prädiktor für ein günstiges Ergebnis bezüglich eines Rezidives (HR=0,42, 0,21-0,82 $p=0,011$) und der tumorspezifischen Mortalität (HR=0,40, 0,22-0,70 $p < 0,01$). Das Vorhandensein eines höheren Gradings in der Ersthistologie

(HR=2,19, 1,22-3,94 $p<0,01$) war verbunden mit einer höheren tumorbedingten Mortalität und eine Beteiligung des gastro-ösophagealen Übergangs (HR=2,37, 1,11-5,05 $p=0,026$) war mit einer höheren Rezidivrate verbunden. Es liegen keine klaren Daten aus randomisierten Studien vor, welche eine adjuvante Therapie nach stattgefundenener neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation rechtfertigen würden. In Phase-2 Studien [28] wurde die Möglichkeit solcher adjuvanter systemischer Behandlungen aufgezeigt. Kürzlich fand eine Analyse des Amerikanischen Tumorregisters über Patienten statt, welche die Diagnose eines AC des distalen Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium T1N1-3M0 oder T2-4N0-3M0 zwischen 2006 und 2013 erhielten [29]. Alle Patienten wurden mit präoperativer Radiochemotherapie und kurativer Operation behandelt. Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten (n=732) wurden verglichen mit Patienten, welche nur eine postoperative Nachkontrolle erhielten (n=3660). Die adjuvante Chemotherapie war mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Das mediane Gesamtüberleben betrug 40 Monate (95%- CI: 36-46 Monate) vs. 34 Monate (95%- CI: 32-35 Monate). Die Gesamt-Überlebensraten nach 1,3 und 5 Jahren waren 88%, 47% und 34% in der Beobachtungsgruppe und 94%, 54% und 38% in der adjuvanten Chemotherapie-Gruppe. Eine Übersicht der wichtigsten Studien in den letzten Jahren zeigt Tabelle 1.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus mit nachfolgender thorakoabdomineller Operation ein lokal sehr wirksames, wenn gleich auch potenziell toxisches Konzept ist. Die signifikante Tumorregression in fast 75% der Fälle könnte prospektive

Studien anregen, welche bei älteren Patienten mit hohem postoperativem Mortalitätsrisiko den Verzicht auf die radikale Chirurgie untersuchen. Aufgrund der hohen Rate an Fernmetastasen sind weitere Untersuchungen zu einer effektiven systemischen Therapie gerechtfertigt.

Literatur: s. Originalpublikation: Adenocarcinoma of the oesophagus: neoadjuvant chemoradiation and radical surgery - Long-term results

Vergleich von wichtigen randomisierten Studien der letzten Jahre

Autor (Studie)	Design Einschlusskriterien	Überlebensrate nach 5 Jahren		
		OP allein	CT+OP	RCT+OP
Cunningham et al. N Engl J Med 2006 (MAGIC-Trial)	OP vs. CT + OP Adeno-Ca dist.Ösoph./GEJ/Magen	23% (N=250)	36% (N=253) p=0,009	
Ychou et al. J Clin Oncol 2011 (FFCD, ACCORD-07)	OP vs. CT+OP Adeno-Ca dist. Ösoph/GEJ/Magen	24% (N=111)	38% (N=113) p=0,02	
Stahl et al. (Essen) J Clin Oncol 2009 (POET-Trial)	CT+OP vs. RCT+OP Adeno-Ca uT3-4 dist. Ösph./GEJ		3J-OS 28% (N=59)	3J-OS 48% (N=60), p=0,07
Van Hagen et al. N Engl J Med 2012	OP vs. RCT + OP Adeno-Ca (75%) oder PE-Ca Ganzer Ösoph./GEJ	34% (N=161)		47% (N=161) p=0,003
Eigene Resultate	RCT + OP Adeno-Ca (100%)			40% (N=51)

Tab. 1

Hauptpublikation:

**Adenocarcinoma of the oesophagus: neoadjuvant
chemoradiation and radical surgery**

Stephanie Vitz, Holger Göbel, Bernhard Leibl, Thomas Aigner,
Gerhard G. Grabenbauer

Strahlentherapie und Onkologie, 5.06.2018, Springer Verlag

Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics

ISSN 0179-7158

Strahlenther Onkol

DOI 10.1007/s 00066-018-1320-4

Publikation:

**Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction:
Neoadjuvant Radiochemotherapy and Radical Surgery**

Early Results and Toxicity

Bernhard J. Leibl, Stephanie Vitz, Wolfgang Schäfer, Martin Alfrink,
Andreas Gschwendtner, Gerhard G. Grabenbauer

Strahlenther Onkol 2011/ No.4; 187:231-7 Springer Verlag

DOI 10.1007/s 00066-011-2171-4

IV. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Grabenbauer für seine aufrichtige Kritik und pausenlose Ansprechbarkeit sowie für die wissenschaftliche Betreuung bedanken.

Insbesondere danke ich ihm für die Überlassung des Promotionsthemas.

Ich danke Stephanie Scheler und Lara Dehler für die Hilfe bei sprachlichen Feinheiten und das kritische Begutachten des Manuskripts.

Für die Bearbeitung der Abbildungen und die Hilfestellung bei der Formatierung danke ich Jens Meyer.

Für die unermüdliche Motivation danke ich besonders meiner Freundin Stephanie Schelhorn.

Ich möchte außerdem natürlich meinen Eltern, Jutta und Georg Vitz, für ihre moralischen Mühen und die finanzielle Unterstützung danken, ohne die ich dieses Studium überhaupt nicht hätte durchführen können.

Zuletzt gilt ein großer Dank meinen Kindern für ihre Geduld und ihre Rücksichtnahme.