

Benjamin Panzram
Dr. med.

Analyse von Faktoren zur Prognose und Responseprädiktion nach neoadjuvanter Chemotherapie beim Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs Typ 1 (AEG I) unter besonderer Berücksichtigung des VEGF 936C>T Polymorphismus im Rahmen der Responsefrühevaluation.

Promotionsfach: Chirurgie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Katja Ott

Die perioperative Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus gilt in Europa derzeit als Standard. Patienten, die auf die Chemotherapie ansprechen, haben einen signifikanten Prognosevorteil. Eine Möglichkeit der Prädiktion, sowohl der klinischen als auch der histopathologischen Response, bietet die FDG-PET bereits 2 Wochen nach Beginn der Chemotherapie. Molekulare Marker, die eine Response mit ausreichender Sicherheit vorhersagen können, existieren nicht.

Ziel dieser Arbeit war die Analyse von Faktoren zur Prädiktion von Reponse und Prognose bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs Typ I (AEG I) mit neoadjuvanter Chemotherapie. Untersucht wurden clinicopathologische Faktoren, das klinische, histopathologische und metabolische Ansprechen sowie der VEGF 936 C>T Polymorphismus.

In dieser Arbeit wurden 232 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen AEG I neoadjuvant vorbehandelt. Von den insgesamt 225 operierten Patienten konnten 179 (79,5%) R0 reseziert werden. Das mediane Follow up für die noch lebenden Patienten betrug 34,7 Monate. Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 46,7 Monaten mit einem geschätzten 1- bzw. 2- und 5-Jahresüberleben von 81%, 67,7% und 44,7%. Von den komplett resezierten Patienten betrug das mediane Überleben 143,7 Monate mit respektivem 1- bzw. 2- und 5-Jahresüberleben von 81,2%, 70,9% und 50,1%.

Als unabhängige Prognoseparameter konnten sowohl die ypT als auch die ypM Kategorie von den bereits etablierten Faktoren des ypTNM-Systems bestätigt werden. Hinsichtlich der Lymphknotenkategorie scheint, im Gegensatz zur reinen ypN-Kategorie, der Lymphknotenquotient für die Prognoseabschätzung überlegen, da dieser die Anzahl der resezierten Lymphknoten mit einbezieht. Des Weiteren zeigte sich die Lymphangiosis

carcinomatosa als unabhängiger Prognosefaktor, sodass diese im Rahmen der histologischen Aufarbeitung des Operationsresektates erfasst werden sollte.

Es wurden 130 Patienten transthorakal (TTÖ) und 77 Patienten transmediastinal (TMÖ) ösophagektomiert. Die Komplikationsrate war mit 51% versus 75% bei der TTÖ signifikant geringer ($p=0,001$), bedingt durch die niedrigere Insuffizienzrate der intrathorakalen im Vergleich zur cervicalen Anastomose ($p<0,001$). Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine Tendenz ($p=0,06$) und im R0 Kollektiv ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die TTÖ ($p=0,02$). Vor allem Patienten mit mehr als 8 positiven Lymphknoten in der histopathologischen Aufarbeitung schienen von der radikaleren transthorakalen Operation, bei der signifikant mehr Lymphknoten (TTÖ 28 versus TMÖ 23, $p=0,003$) entfernt wurden, zu profitieren.

Insgesamt wurden 137 Patienten vor bzw. 14 Tage nach Beginn der Chemotherapie mittels FDG-PET im Rahmen der Responsefrühevaluation untersucht. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen metabolischer Response und dem klinischen bzw. histopathologischen Ansprechen nach erfolgter Chemotherapie gezeigt werden ($p<0,001$), jedoch keine Assoziation mit der Prognose, was durch die Heterogenität der eingeschlossenen Studienkollektive erklärt werden kann. Mit einer Spezifität von 67% und einer Sensitivität von 86% bzw. einem positiv prädiktiven Wert von 48% und einem negativ prädiktiven Wert von 93% konnte das spätere histopathologische Ansprechen vorhergesagt werden.

Aus 102 Blutproben des MUNICON I Kollektivs konnte der von uns untersuchte VEGF 936 C>T Polymorphismus bestimmt werden. Dieser zeigte sich für das AEG I prädiktiv für die Prognose ($p=0,04$), nicht jedoch für das metabolische ($p=0,83$), klinische ($p=0,34$) bzw. histopathologische Ansprechen ($p=0,34$). Es wurde weder eine Korrelation hinsichtlich der Aufnahme des FDG-Tracers vor Beginn der Chemotherapie bzw. nach 14 Tagen, noch bezüglich der prozentualen Abnahme nach 14 Tagen Induktionschemotherapie ermittelt (prätherapeutisch: 0,51, Tag 14: $p=0,93$, Abfall nach 14 Tagen: $p=0,65$). Das mediane eventfreie Überleben (EFS) der Patienten mit CT/TT Genotypen war mit 11,7 Monaten signifikant kürzer als das der Patienten mit CC Wildtyp mit 29,3 Monaten. Weiterhin erlaubte uns die Kombination aus den VEGF Genotypen mit dem FDG-PET nach 2 Wochen die Definition von drei prognostisch unterschiedlichen Patientenkollektiven, die Grundlage zur weiteren Therapiestratifizierung sein könnten (**A:** CC+R, EFS= n.e.; **B:** CC+NR, EFS= 19,1M oder CT/TT+R, EFS=20,1M; **C:** CT/TT+NR).

Somit konnte im Rahmen dieser Doktorarbeit neben den etablierten Prognosefaktoren, wie dem ypT Stadium, der ypM Kategorie und dem Lymphknotenquotient auch die

Lymphangiogenesis carcinomatosa und der VEGF 936 C>T Polymorphismus als Prognosefaktor ermittelt werden, welcher nach prospektiver Evaluierung ggf. eine prätherapeutische Therapiestratifizierung ermöglichen könnte. Auch die Resektionsverfahren beeinflussen die Prognose. Patienten mit mehr als 8 positiven Lymphknoten scheinen von der transthorakalen Ösophagektomie zu profitieren, die eine radikalere Lymphadenektomie ermöglicht. Die metabolische Response zeigte sich prädiktiv für das klinische sowie das histopathologische Ansprechen. Die prätherapeutische Individualisierung der Therapie, basierend auf Faktoren zur Prädiktion von Response und Prognose, bleibt die Herausforderung der Zukunft.