

Leila Sisic
Dr. med.

Klinisch-pathologische Prognosefaktoren beim Ösophaguskarzinom

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. K. Ott

Das Ösophaguskarzinom gehört zu den zehn häufigsten malignen Neoplasien weltweit. Die zwei mit Abstand häufigsten histopathologischen Subtypen, Adeno- und Plattenepithelkarzinome, unterscheiden sich hinsichtlich Pathogenese, Epidemiologie und Tumorlokalisation, so dass auch unterschiedliche Therapiestrategien erforderlich sind. Trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie, die zu einer Verbesserung der Überlebensraten geführt haben, bleibt die Prognose insgesamt schlecht. Circa 80% der Ösophaguskarzinome werden in lokal fortgeschrittenen und/oder nodal positiven Tumorstadien diagnostiziert. In diesem Fall stellt die neoadjuvante Therapie den aktuellen Standard in der Therapie des Ösophaguskarzinoms dar (Evidenzlevel Ia). Sie soll durch ein Downsizing und Downstaging die Chancen auf eine vollständige Resektion erhöhen und frühzeitig zu einer verbesserten lokalen und systemischen Tumorkontrolle führen. Es ist mittlerweile allgemein akzeptiert, dass nicht alle Patienten von einer neoadjuvanten Therapie profitieren, sondern nur diejenigen, die auf die neoadjuvante Therapie ansprechen. Unklar bleibt jedoch nach wie vor, welche Faktoren ein Ansprechen oder fehlendes Ansprechen beeinflussen, so dass prätherapeutisch nicht abgeschätzt werden kann, welche Patienten von der neoadjuvanten Therapie profitieren. Valide Methoden zur frühzeitigen Responsebeurteilung und -prädiktion existieren im klinischen Alltag bisher nicht.

Ziel dieser Arbeit war es klinisch-pathologische Prognosefaktoren bei Ösophaguskarzinom zu evaluieren und festzustellen, ob anhand prätherapeutisch evaluierbarer Faktoren eine Prognoseabschätzung und Therapieplanung möglich ist. Außerdem sollte der Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf perioperative Morbidität und Mortalität, die Response und die Prognose untersucht werden. Des Weiteren sollte überprüft werden, welche Faktoren möglicherweise mit einem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie assoziiert sind. Da es sich um unterschiedliche Tumorentitäten handelt, sollten in dieser Arbeit insbesondere auch Unterschiede zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus herausgearbeitet werden.

Dazu wurden die Daten von 264 Patienten, die auf Grund eines histologisch gesicherten AEG oder SCC des Ösophagus in der chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg von 2001 bis 2009 operiert wurden, retrospektiv analysiert. Aus den Krankenakten wurden prätherapeutische, therapiebezogene und postoperative klinisch-pathologische Faktoren erfasst und ein Follow-Up zu diesen 264 Patienten erhoben. Die Faktoren wurden nach Kaplan-Meier (log-rank Test) sowie in einer univariaten und multivariaten Analyse (Cox-Regressionsmodell) auf ihre prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben überprüft.

Bereits bekannte Unterschiede zwischen AEG und SCC hinsichtlich Epidemiologie und Lokalisation beruhend auf den verschiedenen Ätiologien konnten in dieser Arbeit bestätigt werden, so dass auch in unserem Kollektiv bei den beiden histologischen Subtypen unterschiedliche neoadjuvante und chirurgische Therapiekonzepte angewandt wurden. Es zeigte sich kein prognostischer Unterschied zwischen AEG und SCC, jedoch waren in den beiden Kollektiven unterschiedliche Prognosefaktoren relevant.

Ein Überlebensvorteil durch die neoadjuvante Therapie konnte in unserem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass es sich um ein nicht randomisiertes Patientengut handelt, so dass nur bedingt Schlüsse aus diesem Ergebnis gezogen werden können. Responder hatten jedoch eine signifikant bessere Prognose als Nonresponder. Die histopathologische Response erwies sich hierbei als dominierender Prognosefaktor unter den neoadjuvant therapierten Patienten. In dieser Arbeit konnten keine prätherapeutisch evaluierbaren Faktoren identifiziert werden, die mit einer vermehrten histopathologischen Response in Zusammenhang stehen, so dass eine prätherapeutische Responseprädiktion anhand einfach evaluierbarer Parameter nicht möglich scheint. Lediglich die Art der neoadjuvanten Therapie scheint das Ansprechen zu beeinflussen, wobei die kombinierte RCTx im Vergleich zur alleinigen CTx durch einen zusätzlichen lokalen Effekt zu einer Verbesserung der Responderate führt. Gleichzeitig zeigte sich jedoch ein Trend zu einer erhöhten

postoperativen Morbidität und Mortalität nach R(C)Tx im Vergleich zu alleiniger CTx und primärer OP, statistisch signifikante Unterschiede konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Assoziation der histopathologischen Response mit einer günstigeren ypT-, ypN- und R-Kategorie weist auf eine verbesserte Resektabilität durch stattgehabtes Downstaging hin. Die histopathologische Response gilt als Goldstandard der Responsebeurteilung, kann jedoch erst nach erfolgter Resektion bestimmt werden. Die klinische Response ist allem für AEG bedeutsam und spielt bei den SCC eine untergeordnete prognostische Rolle, möglicherweise da eine zuverlässige klinische Beurteilung des Ansprechens nach stattgehabter RCTx schwieriger ist als nach CTx.

In den meisten Studien werden lediglich posttherapeutische Prognosefaktoren untersucht, die somit nicht für eine prätherapeutische Abschätzung der Prognose geeignet und nicht weiter beeinflussbar sind. In dieser Arbeit konnte für einige prätherapeutisch evaluierbare und therapiebezogene Faktoren eine prognostische Relevanz nachgewiesen werden. Insbesondere die klinische Unterscheidung von lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Tumoren zeigte sich prognostisch bedeutsam. Eine exakte Bestimmung der T-Kategorie durch CT und EUS bleibt für manche Tumorkategorien schwierig. Die simple Klassifizierung zwischen cT1/2 vs. cT3/4 ist allerdings unabhängiger Prognosefaktor in drei der R0-resezierten Kollektive. Hierbei scheint die cT-Kategorie für die neoadjuvant therapierten Patienten eine untergeordnete Rolle zu spielen, da diese durch Downstaging und Downsizing im Laufe der neoadjuvanten Therapie verändert wird. Insbesondere bei den SCC hatte außerdem die Komorbidität als weiterer prätherapeutischer Faktor sowie die Reintubation als perioperativer Faktor prognostische Bedeutung. Dies betont die enorme Wichtigkeit einer sorgfältigen präoperativen Patientenselektion sowie die enorme Bedeutung eines guten perioperativen Managements mit Frühextubation, Frühmobilisation, intensiver Atemtherapie und suffizienter Analgesie, um pulmonale Komplikationen insbesondere für dieses Patientenkollektiv zu verhindern. Unter den postoperativen Faktoren ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten von außerordentlicher Bedeutung, was auch in der neuen TNM-Klassifikation berücksichtigt wird. Indirekt zeigt dies auch die Wichtigkeit einer angemessenen Lymphadenektomie, ebenfalls repräsentiert durch den Lymphknoten-Quotienten, da nur durch eine ausreichende Anzahl entfernter Lymphknoten eine „echte R0-Resektion“ und ein korrektes Lymphknotenstaging erreicht werden kann. Als klassischer Prognosefaktor konnte die pM-Kategorie bestätigt werden. Es ist fraglich, ob Patienten bei vorhandenen Fernmetastasen von einer Resektion profitieren, da ihre Prognose trotz erfolgter R0-Resektion überaus schlecht ist.

Die Prognose beim Ösophaguskarzinom wird durch viele patienten-, therapie- und tumorbezogene Faktoren beeinflusst. Besondere Bedeutung haben diejenigen Faktoren, die durch die Therapie beeinflusst werden können, sowie diejenigen, die eine prätherapeutische Abschätzung der Prognose erlauben. Eine möglichst exakte prätherapeutische Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung erlauben die Anwendung individueller Therapiestrategien, die auf das individuelle Risikoprofil des einzelnen Patienten zugeschnitten sind, damit Patienten aus den vorhandenen therapeutischen Optionen maximalen Nutzen ziehen können. Ebenso wichtig ist eine frühzeitige Evaluation der Wirksamkeit der Therapie, um gegebenenfalls eine entsprechend frühzeitige Änderung der Therapiestrategie in die Wege leiten zu können. Hierfür fehlen noch prätherapeutisch evaluierbare Faktoren, die Einfluss auf das Ansprechen haben, oder aber Untersuchungsmethoden, die frühzeitig durchführbar sind und zuverlässig Response und Nonresponse voneinander unterscheiden können.

Ziel ist es letztlich, jedem Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen, um damit die insgesamt schlechte Prognose beim Ösophaguskarzinom zu verbessern.