

Christiane Elisabeth Wiecha
Dr. med.

Neoadjuvante Chemotherapie im oberen Gastrointestinaltrakt bei Adenokarzinomen: Erfahrungen aus 25 Jahren mit 944 Patienten an zwei Zentren

Fach/ Einrichtung: Chirurgie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Katja Ott

Für Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des ösophago-gastralen Übergangs ist die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit eine chirurgische Resektion des Tumors. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren werden derzeit in Europa standardmäßig neoadjuvante (und/oder adjuvante) [Radio-]Chemotherapien durchgeführt um die R0-Resektionsrate zu erhöhen, Mikrometastasen zu eliminieren und somit sowohl die Rezidivgefahr zu mindern als auch die Prognose zu verbessern. In mehreren Phase-III-Studien und Metaanalysen konnten bereits signifikante Überlebensunterschiede bei der Behandlung von Patienten mit neoadjuvanten Chemotherapien oder Radiochemotherapien im Vergleich zu primär operierten Patienten gezeigt werden.

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden 944 Patienten eingeschlossen, die an Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erkrankt waren. Alle Patienten wurden neoadjuvant chemotherapiert und der Tumor wurde reseziert. Die angewendeten Chemotherapeutika wurden fünf Gruppen zugeordnet: Cisplatin/5-FU, Oxaliplatin/5-FU, Platin/5-FU/Epirubicin, Platin/5-FU/Taxan und Sonstige. Die klinische Response auf die Therapien wurde nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie mittels CT, Endoskopie und teilweise durch Endosonographie entsprechend publizierter Daten im Vergleich zum Primärstaging ermittelt. Als Ansprechen wurde eine Abnahme der Tumorgroße von 50% im Durchmesser im CT und endoskopisch ein endoluminaler Tumorrückgang von 75% definiert. Diese Kriterien sind seit 1987 konstant. Die chirurgische Resektion erfolgte mittels der OP-Standardmethoden für Magenkarzinome [totale, subtotale, transhiatale Gastrektomie mit Anastomosierung nach Billroth I und II sowie Roux-Y] mit D2-Lymphadenektomie und für Ösophaguskarzinome [Ösophagektomie mit Magenhochzug mit zervikaler oder intrathorakaler Anastomose] mit 2-Feld-Lymphadenektomie. Die histopathologische Aufarbeitung erfolgte nach UICC 7th ed. bzw. wurde für die davor klassifizierten Resektate umklassifiziert. Die Beurteilung des Regressionsgrades erfolgte nach Becker. Patienten mit Regressionsgrad 1a/b [weniger als 10% Residualtumor] wurden als Responder definiert.

Endpunkte der retrospektiven explorativen Analyse waren Assoziationsanalysen klinikopathologischer Faktoren mit dem Ansprechen (klinisches und histopathologisches Ansprechen) und die Ermittlung von Prognosefaktoren in einem großen, homogenen, gut charakterisierten Patientengut mit Langzeitfollow-up. Die klinische und die histopathologische Response waren jeweils mit einem signifikant verbesserten medianen Überleben assoziiert [$p < 0,001$]. Die klinische Response war signifikant [$p < 0,001$] mit der Tumorentität, mit dem Differenzierungsgrad [$p = 0,006$], der Laurén-Klassifikation [$p = 0,003$], dem Vorliegen einer Siegelringzellhistologie [$p = 0,002$] und dem Faktor Therapiekomplettierung [$p < 0,001$] assoziiert. Die histopathologische Regression war ebenfalls mit den oben genannten Faktoren assoziiert.

Auch die angewendeten Scores, welche präoperative Patientencharakteristika enthielten, waren mit der Response assoziiert. Der Lorenzen-Score [enthält Tumorentität, Laurén-Klassifikation und Differenzierungsgrad] war signifikant [$p < 0,001$] mit der klinischen Response und der Wiecha-Score [enthält Tumorentität, Laurén-Klassifikation und Differenzierungsgrad] mit der pathologischen Regression [$p = 0,013$] assoziiert. Beide Scores

dienen der Prognoseschätzung von Patienten mit Ösophagus- oder Magenkarzinomen basierend auf prätherapeutischen Faktoren. Allerdings müssen die Scores prospektiv an einem unabhängigen Patientenkollektiv validiert werden um dann zur prätherapeutischen Patientenstratifizierung verwendet werden zu können.

Kein Chemotherapie-Regime wies eine signifikant höhere klinische oder pathologische Responderate als die anderen Therapien auf. Auch die potenziell wirkungsvolleren 3er-Regime Therapien mit Epirubicin oder Taxan konnten das Überleben der Patienten nicht signifikant verbessern, wobei ein Trend zu einer erhöhten klinischen Response [$p=0,078$] und einem besseren medianen Überleben [$p=0,068$] unter Taxantherapie beobachtet werden konnte, ohne dass die Komplikationsrate anstieg. Zudem war die Rate an Therapiekompletierungen unter 3er-Regime Therapie signifikant gegenüber den 2er-Regime Therapien erhöht [$p=0,030$], was aber auch durch eine Selektionsbias von fitteren Patienten für die 3-fachen Therapieregimes begründet sein könnte.

In der Subgruppenanalyse der AEGs und Magenkarzinome wurde ersichtlich, dass Patienten mit AEG unter Taxantherapie ein signifikant [$p=0,037$] besseres medianes Überleben sowie einen Trend zu einer erhöhten klinischen Response [$p=0,070$] aufwiesen, als bei Behandlung mit den nicht taxanhaltigen Therapien A-C [Cisplatin/5-FU, Oxaliplatin/5-FU, Epirubicin]. Auch in der Subgruppenanalyse der Magenkarzinompatienten zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten pathologischen Regression [$p=0,074$] unter Taxantherapie, allerdings ohne prognostischen Vorteil.

In der multivariaten Analyse konnten die Faktoren Altersgruppen (Alter >70 Jahre), Laurén-Klassifikation, Klinische Response, Komplikationsrate, ypTNM-Kategorien und histopathologische Regression als unabhängige Prognosefaktoren des Gesamtkollektivs ermittelt werden.

Die Doktorarbeit konnte am großen neoadjuvant therapierten Kollektiv etablierte Prognosefaktoren bestätigen und neue Parameter generieren. Besondere Bedeutung könnte der prätherapeutische Score besitzen, da dadurch gegebenenfalls eine gezielte Therapiestratifizierung der Patienten möglich ist. Die optimale Chemotherapie kann definitiv nur in randomisierten prospektiven Studien geklärt werden. Retrospektiv scheinen die AEG-Tumoren aber von einer taxanhaltigen Therapie zu profitieren.