

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Einfluss strukturierter Nachsorge bei
Patient*innen nach kurativ intendierter Operation
bei Ösophaguskarzinom**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Friederike Helga Bähr
aus Hamm

promoviert am 26. November 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. Th. Zander
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Bludau

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. Thomas Zander
Frau Dr. rer. nat. Johanna Teloh-Benger

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Das Patient*innenkollektiv, welches für diese Auswertung herangezogen wurde, stammt aus bereits zuvor bestehenden Datenlisten der Klinik I für Innere Medizin und der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie. Die Liste wurde mir zum einen von Frau Christina Moritz zu Verfügung gestellt, zum anderen von Herrn Prof. Dr. med. Florian Gebauer und Herrn PD Dr. med. Alexander Damanakis. Die Listen wurden durch mich fusioniert, jede Patient*innenakte wurde aufgerufen und der Datensatz um die für mich relevanten Daten ergänzt.

Die statistische Auswertung und die Darstellung der Ergebnisse wurden nach Beratung von Frau Dr. rer. nat. Johanna Teloh-Benger, Herrn Prof. Dr. med. Thomas Zander und Frau Helen Kaul durch mich selbstständig ausgeführt. Das Manuskript für den veröffentlichten Artikel habe ich selbst geschrieben, korrigiert wurde der Artikel von den Co-Autor*innen.

Bei der Behandlung und Nachsorge der Patient*innen, sowie bei der Kontaktaufnahme mit diesen, hatte ich keinerlei Anteil.

Die Dissertationsschrift habe ich selbstständig verfasst, korrigiert wurde sie von Frau Dr. rer. nat. Johanna Teloh-Benger und von Herrn Prof. Dr. med. Thomas Zander.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.05.2025

Unterschrift:

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Zander für die Möglichkeit meine Promotion bei ihm zu absolvieren, für die Idee für das Projekt, für die sehr gute Betreuung und die Zusammenarbeit bedanken. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Ich möchte mich außerdem bei meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Johanna Teloh-Benger für die wunderbare und freundschaftliche Zusammenarbeit, ständige Erreichbarkeit in allen Lebenslagen und Hilfe bedanken. Ohne sie hätte ich die Täler der Tränen nicht so gut überwinden und die Freudenberge nicht so gut feiern können.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Alexander Damanakis für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Danke an Frau Dr. med. Friederike Zanke für das Vermitteln und Erweitern der Doktorfamilie.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für die jahrelange stetige Unterstützung auf allen Ebenen, ebenso meinen Großeltern. Ohne ihre Unterstützung wäre eine Promotion neben dem Studium und Beruf kaum möglich gewesen.

Als letztes danke ich Elisa, für das gemeinsame meistern von Promotion und Studium seit dem ersten Tag.

Für meine Eltern, Großeltern und Tante Elke

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Anatomie des Ösophagus	10
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren von Ösophaguskarzinomen	11
2.3. Symptome	11
2.4. Metastasierung	11
2.5. Diagnostik	11
2.6. Stadieneinteilung	12
2.7. Therapie	15
2.7.1. Multimodale Therapiekonzepte	15
2.7.2. Operative Therapie	15
2.8. Nachsorge	16
2.8.1. Strukturiertes Nachsorgeschema an der Universitätsklinik Köln	16
2.9. Rezidive	18
2.10. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	18
3. PUBLIKATION BAEHR ET AL. SURG ONCOL, 2025 FEB; 58:102184	19
4. DISKUSSION	28
5. LITERATURVERZEICHNIS	33
6. ANHANG	36
6.1. Abbildungsverzeichnis	36
6.2. Tabellenverzeichnis	36

Abkürzungsverzeichnis

BE	Blutentnahme
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIO	Centrum für Integrierte Onkologie
cm	Zentimeter
CROSS	Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N), Metastasen (M) Stadium
EC	Ösophaguskarzinom und Karzinom des Ösophagogastralen Übergangs
ENSURE	
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FLOT	Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel
Gy	Gray
NAT	Neoadjuvante Therapie
NSNG	Nicht überwachte strukturierte Nachsorge Gruppe
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PFS	Progression Free Survival
pTNM	pathologisches Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N), Metastasen (M) Stadium
RöThx	Röntgen Thorax
SARONG	Surveillance After Resection of Oesophageal aNd Gastric cancer
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SNG	Strukturierte, überwachte Nachsorge Gruppe
Sono	Sonographie
TM	Tumormarker
TNM	Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N), Metastasen (M)
UICC	Union internationale contre le cancer
UKK	Universitätsklinik Köln

1. Zusammenfassung

Das Ösophaguskarzinom (EC) und das Karzinom des ösophagogastralen Überganges sind Erkrankungen mit einer schlechten Prognose. Die Therapieoptionen sind in den letzten Jahren deutlich besser geworden, jedoch gibt es wenig Evidenz für eine strukturierte Nachsorge von Patient*innen nach kurativ intendierter Therapie.

Die Inzidenz des EC ist steigend und ein großer Teil der Patient*innen ist mit einem Rezidiv der Erkrankung konfrontiert, was die Notwendigkeit einer evidenzbasierten Therapie und Nachsorge verdeutlicht.

In der hier durchgeföhrten retrospektiven Studie wurden 1128 Patient*innen inkludiert, welche an einem EC litten und an der Universitätsklinik Köln (UKK) zwischen den Jahren 2012 und 2021 operiert wurden. Die Patient*innen wurden retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt: Patient*innen, welche an einer überwachten strukturierten Nachsorge teilgenommen haben (SNG, n=635) und Patient*innen, welche nicht in der strukturierten Nachsorge überwacht wurden oder an überhaupt keiner Nachsorge teilgenommen haben (NSNG, n=493).

In der SNG wurden 292 (46%) Rezidive beobachtet, in der NSNG 66 (13%) Rezidive.

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) zeigte sich nicht signifikant verlängert in der SNG, jedoch konnte ein positiver Trend beobachtet werden. Das Progressions-freie Überleben (progression free survival, PFS) zeigte signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. Fast ein Drittel der Rezidive in der SNG waren auf eine singuläre Lokalisation begrenzt. Circa 35% der Rezidive in der SNG wurden mittels Operation oder Radiotherapie, teils in Kombination mit Chemotherapie als Unterstützung zur Radiotherapie, lokal behandelt oder waren für eine lokale Behandlung vorgesehen.

Die Korrelation der Zeit zwischen Rezidiv Diagnose und Todeszeitpunkt war in der NSNG stärker als in der SNG.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass eine strukturierte Nachsorge zur Detektion von mehr Patient*innen mit einem noch lokal begrenztem Rezidiv führte als in der Kontrollgruppe ohne strukturierte Nachsorge, jedoch ohne signifikanten Gesamtüberlebensvorteil. Die Begrenzung des Rezidivs auf lokale Strukturen ermöglicht eine lokale Therapie, die gegenüber einer Systemtherapie bei Vorhandensein von Fernmetastasen weniger Nebenwirkungen und mit einer besseren Prognose einhergehen könnte.

2. Einleitung

Das Ösophaguskarzinom (EC) zählt weltweit zu den aggressivsten malignen Erkrankungen mit hoher Mortalität. Jährlich werden weltweit über 500.000 neue Fälle diagnostiziert, so dass es die elft häufigste Krebserkrankung ausmacht und zur siebt häufigsten krebsbedingten Todesursache zählt¹. In Deutschland werden jährlich etwa 5.700 Neuerkrankungen bei Männern und ca. 1.700 bei Frauen verzeichnet². Die Prognose für Patient*innen mit Ösophaguskarzinom bleibt trotz multimodaler Therapieansätze, einschließlich chirurgischer Resektion, (neo)adjuvanter Chemotherapie und Radiotherapie, ungünstig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Frauen in Deutschland 24%, bei Männern 25%².

Ein bedeutendes Problem stellt einerseits die meist späte Diagnose in bereits fortgeschrittenen Tumorstadien^{2,3}, andererseits die hohe Rezidivrate dar; fast 40% der Patient*innen entwickeln nach kurativ-intendierter Therapie ein Rezidiv^{4,5}. Während für die Primärtherapie standardisierte Leitlinien existieren, ist die Evidenzbasis für die postoperative Nachsorge begrenzt.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf Ösophaguskarzinomen mit kurativer Behandlungsintention, da ausschließlich diese Patient*innengruppe für die durchgeführten Analysen herangezogen wurde.

Zur Vereinfachung wird im Folgenden, wenn nicht explizit anders erwähnt, nur die Bezeichnung Ösophaguskarzinom verwendet, gemeint sind hiermit auch Karzinome des gastroösophagealen Übergangs.

2.1. Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein muskulärer Schlauch von circa 25-30cm Länge. Er verbindet den Larynx mit dem Magen. Der Ösophagus wird in drei Abschnitte eingeteilt: *Pars cervicalis*, *Pars thoracica* und *Pars abdominalis*. *Pars cervicalis* beginnt circa auf Höhe des sechsten bis siebten Halswirbels. Nach Übertritt in die Brusthöhle verläuft die *Pars thoracica* im hinteren Mediastinum und tritt an dem *Hiatus oesophageus* durch das Zwerchfell in die Bauchhöhle ein und wird dann als *Pars abdominalis* bezeichnet⁶.

Die Gefäßversorgung wird für die *Pars cervicalis* durch *Rami oesophagei* aus der *Arteria thyroidea inferior* gewährleistet, die *Pars thoracica* wird durch direkte Äste der rechten Interkostalarterien und der Aorta versorgt und die *Pars abdominalis* durch die *Arteria gastrica sinistra* und *Arteria phrenica inferior sinistra*⁷.

Der Lymphabfluss ist besonders relevant für die Metastasierungswege des Ösophaguskarzinoms. Der Lymphabfluss der *Pars cervicalis* erfolgt über die *Nodi lymphatici cervicales profundi*, der der *Pars thoracica* über die *Nodi lymphatici paratracheales* und

tracheobronchiales. Die Lymphe der *Pars abdominalis* wird über die *Nodi lymphatici gastrici sinistri* drainiert⁷.

Die Wandschichten des Ösophagus unterscheiden sich je nach Abschnitt, während alle Abschnitte eine *Mukosa*, eine *Submukosa* und *Muskularis* haben, ist nur die *Pars abdominalis* von *Serosa* überzogen³. *Pars thoracica* und *Pars cervicalis* sind dagegen von *Adventitia* überzogen⁸.

Der Übergang von *Mukosa* des Ösophagus in die *Mukosa* des Magens wird als Z-Linie beschrieben. Sie liegt in der Regel bei 36-40cm ab Zahnreihe, circa in Höhe des *Hiatus oesophageus*⁶.

2.2. Ätiologie und Risikofaktoren von Ösophaguskarzinomen

Histopathologisch gibt es vor allem Plattenepithel- und Adenokarzinome³. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms zählen für beide Entitäten das Rauchen, eine Achalsie und Stenosen nach Laugen- oder Säureverätzungen. Für das Adenokarzinom spielen zudem Adipositas, gastroösophagealer Reflux und ein Barrett-Ösophagus eine Rolle.

Risikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom sind der Konsum von Alkohol, Strahlentherapie im Hals- und Thorax-Bereich und synchrone oder metachrone Kopf-/Halstumore⁹.

2.3. Symptome

Das häufigste Symptom bei Ösophaguskarzinomen sind Schluckbeschwerden. Diese treten zunächst bei festen Speisen auf, im Verlauf auch bei flüssiger Nahrung. Weitere Symptome können Reflux, schmerzhafte Verkrampfungen des Ösophagus, Schmerzen, Heiserkeit und Gewichtsverlust sein¹⁰.

Meist treten die Symptome jedoch erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf, wenn die Speiseröhre tumorbedingt bereits verengt ist³.

2.4. Metastasierung

Da bei den oberen Abschnitten des Ösophagus vor Durchtritt durch das Diaphragma der *Serosa*überzug fehlt, kommt es einerseits zu einer frühen lymphogenen Metastasierung, andererseits zur Infiltration benachbarter Strukturen³. Eine hämatogene Metastasierung erfolgt insbesondere in die Leber, die Lunge und in die Knochen. Dies geschieht jedoch im Krankheitsverlauf zu einem relativ späten Zeitpunkt³.

2.5. Diagnostik

Zur Primärdiagnostik wird bei allen Patient*innen eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) empfohlen. Hier sollten aus allen suspekten Läsionen zur histopathologischen Sicherung Biopsien entnommen werden.

Zum Staging wird der TNM-Status erhoben, hiernach richtet sich die weitere Therapieplanung. Es sollte zur Bestimmung der lokalen Tumorinfiltrationstiefe (T-Kategorie) und dem Lymphknotenstatus (N-Kategorie) ein endoskopischer Ultraschall (EUS) durchgeführt werden. Des Weiteren wird in der aktuellen Leitlinie eine Multidetektor-Computertomographie von Hals/Thorax und Abdomen inklusive intravenösem Kontrastmittel empfohlen. Dies ermöglicht zum einen ein adäquates T-Staging, zum anderen ergänzt sie das N-Staging und ermöglicht die Detektion einer metastasierten Situation (M-Kategorie)^{3,9}.

2.6. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms erfolgt gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC)⁹. Die TNM-Klassifikation beinhaltet die Kategorien Infiltrationstiefe des Primärtumors (T-Kategorie), den lokalen Lymphknotenbefall (N-Kategorie) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Kategorie) (Tabelle 1).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC). Das TNM-Stadium kann sowohl als klinisches (cTNM) und als pathologisches (pTNM) Stadium angegeben werden. pM0 und pMX sind hierbei nicht anwendbar, ein pN0 Stadium umfasst normalerweise die histopathologische Untersuchung von mindestens sieben Lymphknoten⁹. Modifiziert nach Wittekind 2020¹¹.

T- Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration von Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Infiltration von Lamina propria und Muscularis mucosae
T1b	Infiltration bis in Submukosa
T2	Infiltration von Muscularis propria
T3	Infiltration von Adventitia
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen
T4a	Infiltration von Pleura, Perikard, V.azygos, Diaphragma oder Peritoneum
T4b	Infiltration anderer Nachbarstrukturen wie Trachea, Aorta oder Wirbelkörper
N- Regionale Lymphknoten (LK)	
NX	regionäre LK nicht beurteilbar
N0	keine regionären LK Metastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären LK
N2	Metastasen in 3-6 regionären LK
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären LK
M – Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Anhand der präoperativ durchgeführten Diagnostik lässt sich ein klinisches TNM-Stadium (cTNM) festlegen, welches entscheidend für die Therapieplanung ist (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Stadien der TNM-Klassifikation von Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. Dargestellt wird die Stadieneinteilung nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC) im Zusammenhang mit der TNM-Klassifikation des klinischen Tumorstadiums. Modifiziert nach Wittekind 2020¹¹.

Stadium	T	N	M
Plattenepithelkarzinome			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IVA	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Adenokarzinome			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
IVA	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Postoperativ kann anhand des Operationsresekts eine histopathologische Untersuchung vorgenommen und ein pathologisches TNM-Stadium festgelegt werden, dieses ist wichtig für die Prognose⁹ (Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadieneinteilung der pathologischen TNM-Klassifikation von Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. Dargestellt ist die Zuordnung des *Union internationale contre le cancer* (UICC)-Stadiums zu Adeno- und Plattenepithelkarzinomen anhand des vorliegenden pathologischen TNM-Stadiums. Modifiziert nach Wittekind 2020¹¹.

Stadium	Pathologisches T	Pathologisches N	M
Plattenepithelkarzinome			
0	pTis	pN0	M0
IA	pT1a	pN0	M0
IB	pT1b	pN0	M0
	pT2	pN0	M0
IIA	pT2	pN0	M0
IIB	pT1	pN1	M0
	pT3	pN0	M0
IIIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
IIIB	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1, pN2	M0
	pT4a	pN0, pN1	M0
IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1
Adenokarzinome			
0	pTis	pN0	M0
IA	pT1a	pN0	M0
IB	pT1b	pN0	M0
IIA	pT2	pN0	M0
IIB	pT1a, pT1b	pN1	M0
IIIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1, pN2	M0
	pT3, pT4a	pN0	
Stadium IIIB	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1, pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1

2.7. Therapie

Die Entscheidung über das Therapiekonzept sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden. Das Staging, Komorbiditäten und der Patientenwille sollten in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden. Es kommen je nach Erkrankungsstadium kurative und palliative Behandlungskonzepte in Frage⁹.

2.7.1. Multimodale Therapiekonzepte

Für das Ösophaguskarzinom kommen laut Leitlinie sowohl ein neoadjuvantes Therapiekonzept als auch eine perioperative Chemotherapie⁹ in Frage. Die neoadjuvante Therapie erfolgt in der Regel nach dem Schema der „Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study“ (CROSS). Dieses umfasst die Bestrahlung mit 41.4 Gy in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel¹². Das FLOT Regime ist der Standard für die perioperative Chemotherapie und umfasst eine Therapie mittels Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel¹³.

Aktuell empfiehlt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom bei operablen Patient*innen mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion⁹. Für operable, lokal fortgeschrittene Adenokarzinome wird entweder eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie empfohlen⁹.

In multiplen Studien wurde der Gesamtüberlebens Vorteil für Patient*innen, welche neoadjuvant nach dem CROSS Schema behandelt wurden, im Vergleich zu den Patient*innen, welche ausschließlich operiert wurden, bereits beschrieben^{12,14,15}.

Aktuelle Studien zeigen jedoch einen weiteren Gesamtüberlebensvorteil für Patient*innen mit resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus, welche mittels FLOT Regime perioperativ behandelt wurden, im Vergleich zu Patient*innen, welche nach CROSS Schema behandelt wurden¹⁶.

2.7.2. Operative Therapie

Ziel einer chirurgischen Resektion des Ösophaguskarzinoms ist die vollständige Tumorentfernung und der regionären Lymphknoten. Je nach Lokalisation des Tumors kommen eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion, eine transhiatale abdomino-cervicale subtotale Ösophagektomie und eine transthorakale (sub)totale Ösophagektomie in Frage^{9,17}. Die Rekonstruktion erfolgt entweder mit einer End-zu-Seit Ösophagojejunostomie Roux-Y-Anastomose, mit Magenhochzug oder mittels Koloninterponat.

Die Ösophagektomie und Rekonstruktion sollten minimal invasiv oder als Hybrid-Technik mit Kombination mit einem offenen Verfahren erfolgen⁹.

2.8. Nachsorge

Bis zur Überarbeitung der Leitlinie Ösophaguskarzinom im Jahr 2023 wurde lediglich eine symptomorientierte Nachsorge empfohlen¹⁸. In der aktualisierten Version von 2023 wird als konsensbasiert angegeben, dass Patient*innen mit kurativ behandeltem Ösophaguskarzinom eine strukturierte Nachsorge angeboten werden sollte, falls sich eine Therapieentscheidung aus dieser ableiten lassen könnte. Diese ist jedoch nicht näher definiert⁹. In allen anderen Fällen wird weiterhin die symptomorientierte Nachsorge empfohlen.

Die kürzlich veröffentlichte ENSURE-Studie analysierte das Gesamtüberleben und die Lebensqualität bei Patient*innen, welche an einem strukturierten Nachsorgeprogramm teilnahmen¹⁹. In der Studie wurde insgesamt kein Überlebensvorteil für die Gesamtheit der Patient*innen festgestellt, jedoch profitierte die Untergruppen der Patient*innen in (y)pT Stadien (Tis-2) und Patient*innen, welche ausschließlich operiert wurden, von der intensiven Nachsorge¹⁹.

Aktuell rekrutiert die randomisiert kontrollierte SARONG Studie Patient*innen, welche kurativ intendiert behandelt wurden, mit dem Ziel das Gesamtüberleben und gesundheitsassoziierte Lebensqualität zu analysieren²⁰.

2.8.1. Strukturiertes Nachsorgeschema an der Universitätsklinik Köln

Patient*innen, welche an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der UKK bei Ösophaguskarzinomen mittels einer Ösophagektomie oder einer Ösophagusresektion in kurativer Intention operiert werden, erhalten bei ihrer Entlassung aus dem stationären Aufenthalt die Empfehlung, sich einer strukturierten Nachsorge zu unterziehen, welche sowohl hausintern in Kooperation mit der Klinik I für Innere Medizin der UKK, als auch extern durchgeführt werden kann. Seit November 2019 gibt es an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie eine Nachsorgemanagerin, welche zum einen die Aufgabe hat, die intern durchgeföhrten Nachsorgeuntersuchungen für die Patient*innen zu koordinieren und dokumentieren. Zum anderen bearbeitet die Mitarbeiterin die externen Befunde jener Patient*innen, welche die Nachsorgeuntersuchungen extern durchführen lassen. Diese werden von der Mitarbeiterin in den elektronischen Patient*innenakten hinterlegt. Des Weiteren gehen auch an anderen Stellen der Uniklinik Befunde von externen Quellen ein, wie beispielsweise bei den CIO-Lotsenmanager*innen oder in den Sekretariaten der Klinik und Poliklinik für Allgemein-,

Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, welche die Befunde ebenfalls in den elektronischen Patient*innenakten hinterlegen.

Die an der Uniklinik Köln durchgeführte strukturierte Nachsorge sieht in regelmäßigen zeitlichen Abständen Nachsorgeuntersuchungen bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom vor. Die Nachsorgeuntersuchungen umfassen eine körperliche Untersuchung und eine symptomorientierte Anamnese zu jedem Termin, sowie Röntgenaufnahmen des Thorax (RöThx), Sonografien (Sono) des Abdomens, Blutentnahmen (BE) inklusive der Tumormarker carcinoembryonales Antigen (CEA), Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) und das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC), Computertomographien (CT) von Thorax und Abdomen und Ösophagogastroduodenoskopien (ÖGD) zu festgelegten Zeitpunkten über den Zeitraum von fünf Jahren (Abbildung 1).

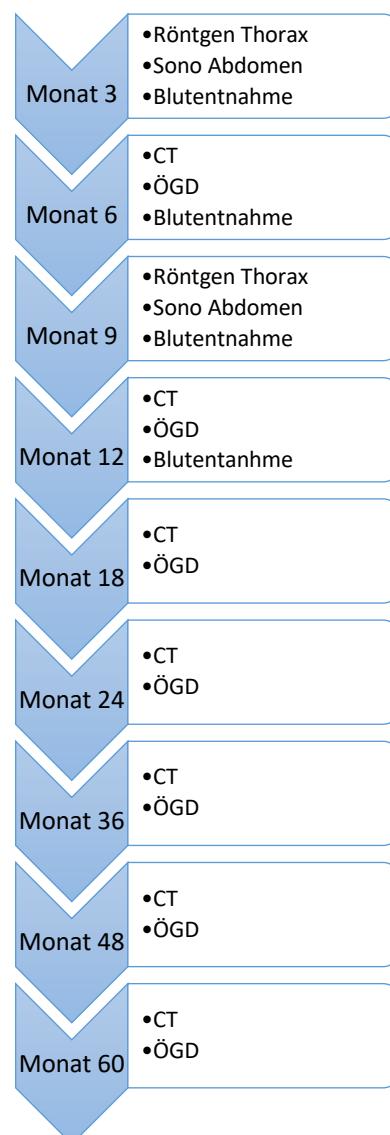


Abbildung 1: Schema der strukturierten Nachsorge an der Uniklinik Köln für Patienten mit Ösophaguskarzinom. CT: Computertomographie; ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie

2.9. Rezidive

Das Risiko eines Rezidivs nach kurativ intendierter Therapie ist trotz einer angemessenen Nachsorge hoch, fast 40% der Patient*innen erleiden im Verlauf ein Rezidiv^{4,5}. Rezidive treten lokal, regional und als Fernmetastasen auf²¹. Regionale Rezidive beziehen sich auf zervikale, mediastinale und abdominelle Lymphknoten. Fernmetastasen treten zumeist in der Leber, der Lunge, ossär, cerebral, renal und adrenal oder peritoneal auf²¹.

2.10. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die für die vorliegende Dissertation durchgeführte retrospektive Studie hatte das Ziel, einen möglichen Überlebensvorteil bei Patient*innen, die an dem in 1.8.1. beschriebenen strukturierten Nachsorgeschema teilgenommen haben, gegenüber solchen Patient*innen, die nicht an dem strukturierten Nachsorgeschema teilgenommen haben, beziehungsweise nicht durch die UKK gemonitort wurden, zu untersuchen. Ferner schlossen sich die Forschungsfragen an, ob ein Rezidiv des Ösophaguskarzinoms in der Gruppe der Patient*innen der strukturierten Nachsorge im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert wird, und falls ja, ob die Diagnose in einem früheren Stadium geschieht und dadurch bedingt lokale Therapieoptionen mit einer besseren Prognose möglich werden.

3. **Publikation Baehr *et al.* Surg Oncol, 2025 Feb; 58:102184**



Impact of structured surveillance of patients with esophageal cancer following surgical resection with curative intent



Friederike Baehr^{a,b}, Johanna Teloh-Benger^b, Alexander Damanakis^{b,c}, Florian Gebauer^{c,d}, Hans Schrößer^{b,c,e}, Wolfgang Schroeder^{b,c}, Christiane J. Bruns^{b,c}, Alexander Quaas^{b,f}, Thomas Zander^{a,b,*}

^a Department of Internal Medicine, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine of University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937, Cologne, Germany

^b CIO Cologne, University Hospital Cologne, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Düsseldorf (CIO ABCD), Kerpener Str. 62, 50937, Cologne, Germany

^c Department of General, Visceral, Cancer and Transplantation Surgery, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine of University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937, Cologne, Germany

^d Department of General, Visceral and Oncological Surgery, University Hospital Wuppertal, University of Witten-Herdecke, Heusnerstraße 40, 42283, Wuppertal, Germany

^e Center for Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine of University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937, Cologne, Germany

^f Department of Pathology, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine of University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937, Cologne, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Esophageal neoplasms
Esophagogastric junction
Esophagectomy
Recurrence
Survival analysis
Aftercare

ABSTRACT

Background: Esophageal cancer (EC) is a disease with a poor prognosis. While treatment options have been improved, there is no consensus for surveillance strategies following therapy with curative intent. As the incidence of EC is rising and a large fraction of patients will experience disease recurrence, the need for evidence-based treatment and optimal surveillance is evident.

Study design: Included were 1128 patients with esophageal and gastroesophageal junction cancer (squamous cell/adenocarcinoma) that underwent surgical resection at the University Hospital Cologne (UHC) between 2012 and 2021. Patients were retrospectively split into two groups: monitored structured surveillance at the center (n = 635) (MSS) and not monitored surveillance (n = 493) (NMS).

Results: In the MSS group, we identified 292 (45.98 %) cases of recurrence while 66 (13.39 %) cases of recurrence were identified in the NMS group. Overall survival (OS) was not significantly longer in MSS than in NMS, yet a positive trend can be seen ($p = 0.108$). Progression free survival (PFS) was significantly different between groups ($p \leq 0.05$). Almost a third of recurrences diagnosed in MSS were limited to a singular location. About 35 % of recurrences in MSS were treated or were intended to be treated with local treatment options like surgery or curative intended radiotherapy, by times in combination with sensitizing chemotherapy. The correlation of time of recurrence and time of death was stronger within NMS than in MSS.

Conclusions: Structured surveillance leads to detection of more patients with singular recurrence but no clear sign of prolonged survival. Further prospective trials are warranted to define the clinical benefit of structured surveillance.

1. Introduction

Esophageal cancer (EC) has a high incidence worldwide, although differing regarding age, sex, and a country's level of development [1]. In 2020, the age-standardized rate of EC was 6.3 per 100,000 [2]. EC shows

a high mortality at a worldwide age-standardized rate of 5.6 per 100,000 in 2020 [2]. Which is issued in the facts that most patients with EC are diagnosed in advanced tumor stages [2] and more than half of the patients treated with curative intended therapy are confronted with recurrence [3]. Meanwhile the care for EC has significantly improved

* Corresponding author. Department: Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine of University of Cologne, University Hospital Cologne, Kerpener Str. 62, 50937, Cologne, Germany

E-mail addresses: friederike.baehr@uk-koeln.de (F. Baehr), johanna.teloh-benger@uk-koeln.de (J. Teloh-Benger), alexander.damanakis@uk-koeln.de (A. Damanakis), florian.gebauer@helios-gesundheit.de (F. Gebauer), hans.schloesser@uk-koeln.de (H. Schrößer), wolfgang.schroeder@uk-koeln.de (W. Schroeder), christiane.bruns@uk-koeln.de (C.J. Bruns), alexander.quaas@uk-koeln.de (A. Quaas), thomas.zander@uk-koeln.de (T. Zander).

and a broad spectrum of therapeutic options has been implemented. While there is an evidence-based tumor stage dependent consensus for the primary treatment of EC, evidence for structured surveillance is poor and usually based on expert opinions defined in national and international guidelines (evidence level 5) [4,5]. The recently published ENSURE study [6] characterizes the impact of different postoperative surveillance approaches across Europe in patients with EC and cancer of the esophagogastric junction, who underwent surgery. No benefit of an intensified surveillance was observed for the whole group of resected patients, although a significant advantage for patients who underwent solely surgery and those with lower pathological tumor stages (y)pTis-2 could be seen. The ongoing Surveillance After Resection of Esophageal aNd Gastric cancer (SARONG) study is a multi-center randomized controlled trial, investigating the value of different surveillance programs. The study is still recruiting patients, but is promising to provide reliable data [7]. The present retrospective study was drafted to systematically analyze overall survival (OS), progression-free survival (PFS) as well as the pattern of recurrence of patients that had undergone surgical resection at a high-volume center for esophageal cancer in Germany, who consecutively either participated in a suggested monitored structured surveillance program (MSS) coordinated at a high-volume center for esophageal cancer or were not monitored at the center (NMS).

2. Methods

2.1. Data collection

This retrospective analysis was approved by the Medical Ethics Committee of the University of Cologne (13811D1) and is in accordance

with the principles of the Declaration of Helsinki. Between January 01, 2012 and July 15, 2021, a total of 1419 patients that received surgical therapy of esophageal cancer or cancer of the gastroesophageal junction were enrolled. The analysis was jointly conducted by the Department of Internal Medicine I and the Department of General, Visceral, Cancer and Transplantation Surgery at University Hospital of Cologne (UHC). Data collection with consecutive analysis was conducted between August 01, 2021 and November 30, 2022.

2.2. Surveillance program

The German oncology guideline for treatment of EC suggests a symptom-oriented surveillance after surgical resection in curative intent [4]. This includes symptom-oriented questions and physical examination, but no pre-scheduled endoscopies or imaging. In contrast, patients treated at high-volume center UHC in curative intent are suggested a structured surveillance (Fig. 1). Patients can participate in this program either at UHC, in external hospitals or physicians in private practice. In 2019 a dedicated nurse was recruited for managing the surveillance program at UHC to improve adherence to the protocol.

Patients were selected in either group solemnly based upon their documented participation, meaning those patients who failed to provide any external information on MSS were selected into NMS.

2.3. Patient characteristics

Only patients with an adenocarcinoma (AC) or squamous cell carcinoma (SCC) were included. Further exclusion criteria were definitive endoscopic resection or definitive (radio)chemotherapy, distant metastases, R1 status after operation, simultaneous or later diagnosis of

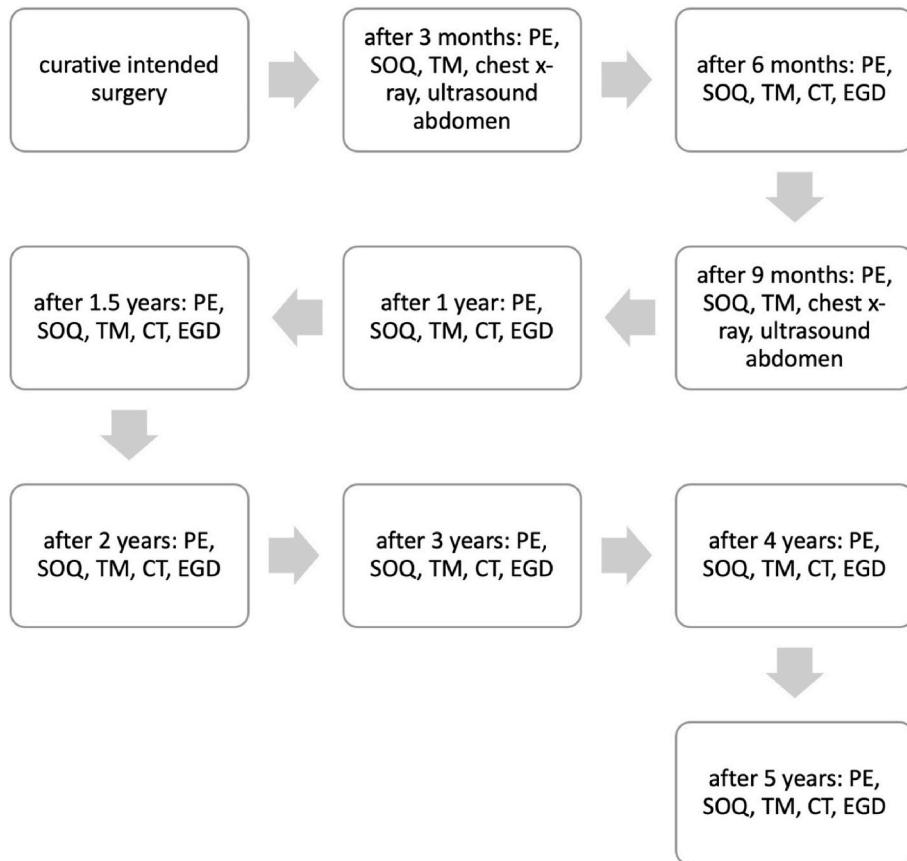


Fig. 1. Monitored structured surveillance program at University Hospital of Cologne. PE: physical exam; SOQ: symptom-oriented questionnaire; TM: tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA 19-9) and squamous cell carcinoma antigen (SCC); CT: computed tomography thoracoabdominal; EGD: esophagastroduodenoscopy.

another primary, recurrence or death before first surveillance appointment, leaving 1128 patients for further analysis (Table 1). Patients who missed more than two following appointments and did not return to the MSS were categorized into NMS.

2.4. Statistical analysis

The data was collected in Microsoft Excel and was analyzed using GraphPad Prism 10 and SPSS Statistics 29.0.0.0 by IBM.

Univariate comparisons between MSS and NMS were performed using Fisher's exact test for categorial variables and t tests for continuous variables, which is the basis for multivariate Cox regression, therefore those variables have been dichotomized (Table 1).

OS and PFS were analyzed with Log-rank tests. OS analysis was performed on MSS and NMS, as well as subgroup analysis on patients with Union International contre le cancer (UICC) pStage smaller than III and patients who did not receive neoadjuvant therapy (NAT). In a multivariate analysis hazard ratio was calculated using Cox regression for overall survival, including those covariables, previously identified as differentially distributed between the groups NMS and MSS in univariate analysis (Table 1), in addition, the important prognostic factors pUICC and (y)pN status were included into the multivariate Cox regression (Table 2). The correlation of time of recurrence and time of death was analyzed for both groups with the Spearman correlation test after being tested for normal distribution. Afterwards both Spearman r values were analyzed with Fisher's z. A p-value ≤ 0.05 was considered significant.

3. Results

3.1. Patient cohort

The data analyzed comprised of a total of 1128 patients diagnosed with either SCC (n = 248), AC (n = 877) or mixed histology of both (n = 3) of the esophagus or gastroesophageal junction. These patients underwent transthoracic esophagectomy (TTE) or transhiatal extended gastrectomy (THE). The analysis focused on comparing two distinct groups after all patients had received surgery: those who actively participated in MSS (n = 635) and those who either did not participate on purpose or failed to provide external results, making their participation status uncertain (NMS) (n = 493).

3.2. Overall survival

The MSS includes 635 patients of which 274 (43.15 %) passed away. The median survival is 82.1 months (Fig. 2). In contrast, NMS includes 493 patients and 250 (50.71 %) deaths resulting in a median survival of 64 months. OS is not significantly different between MSS and NMS ($p = 0.108$). In MSS, the 5-year-survival-rate is 54.36 %, while in NMS it is 51.57 % (Fig. 2).

An OS subgroup analysis of patients with UICC Stage lower than III (n = 626) was conducted, revealing no significant benefit for MSS (n = 351, median survival not reached) or NMS (n = 275, median survival 115.2 months) ($p = 0.24$). A second subgroup analysis was performed on patients, who did not receive NAT (n = 223). This analysis showed no significant difference in OS between MSS (n = 110, median survival not reached) and NMS (n = 113, median survival 90.5 months) ($p = 0.07$). A third subgroup analysis was performed on patients, who were locally treated (n = 124). No significant difference in OS between MSS (n = 103, median survival 32.98 months) and NMS (n = 21, median survival 39.74 months) could be seen ($p = 0.66$).

In the multivariate analysis the patients' age at date of operation shows only a minimal higher hazard ratio for death for those being older (Table 2). Patients treated with neoadjuvant (radio)chemotherapy have a 35 % higher hazard ratio for death compared to those, who did not receive NAT. Patients who underwent TTE seem to have a higher hazard

Table 1

Characteristics of patients who underwent either monitored structured surveillance (MSS) or not monitored structured surveillance (NMS). Dichotomized characteristics have been tested with Fisher's exact test, if not declared otherwise.

Characteristic	MSS	NMS	MSS + NMS	Performed statistical test and result
n	635 (56.29 %)	493 (43.71 %)	1128 (100 %)	
Sex				
female	123 (19.37 %)	97 (19.68 %)	220 (19.50 %)	$p = 0.9396$
male	512 (80.63 %)	396 (80.32 %)	908 (80.50 %)	
Median age at date of operation (range)	62 (27–87)	64 (37–91)		Mann Whitney test: $p < 0.0001$
Histology type				
AC	505 (79.53 %)	372 (75.46 %)	877 (77.75 %)	$p = 0.0960$
SCC	128 (20.16 %)	120 (24.34 %)	248 (21.99 %)	
Mixed AC + SCC	2 (0.31 %)	1 (0.20 %)	3 (0.27 %)	not tested
Operation method				
at least TTE	611 (96.22 %)	489 (99.19 %)	1100 (97.52 %)	$p = 0.0015$
THE	24 (3.78 %)	4 (0.81 %)	28 (2.48 %)	
Clinical T Status				
cT1/2	136 (21.42 %)	107 (21.70 %)	243 (21.54 %)	$p = 0.7678$
cT3/4	453 (71.34 %)	341 (69.17 %)	794 (70.39 %)	
cT unknown	46 (7.24 %)	45 (9.13 %)	91 (8.07 %)	not tested
Clinical N Status				
cN0	67 (10.55 %)	58 (11.76 %)	125 (11.08 %)	$p = 0.1641$
cN+	403 (63.46 %)	261 (52.94 %)	664 (58.87 %)	
cN unknown	165 (25.98 %)	174 (35.29 %)	339 (30.05 %)	not tested
Clinical UICC Status				
cUICC 0/II	60 (9.45 %)	49 (9.94 %)	109 (9.66 %)	$p = 0.3467$
cUICC III/IV	399 (62.83 %)	268 (54.36 %)	667 (59.13 %)	
cUICC unknown	176 (27.72 %)	176 (35.70 %)	352 (31.21 %)	not tested
HER2 Status				
HER2 negative	232 (36.54 %)	154 (31.24 %)	386 (34.22 %)	$p = 0.6560$
HER2 positive	68 (10.71 %)	40 (8.11 %)	108 (9.57 %)	
HER2 status unknown	335 (52.76 %)	299 (60.65 %)	634 (56.21 %)	not tested
Pathological T Status				

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Characteristic	MSS	NMS	MSS + NMS	Performed statistical test and result
(y)pT0	149 (23.46 %)	101 (20.49 %)	250 (22.16 %)	p = 0.2479
(y)pT > 0	486 (76.54 %)	392 (79.51 %)	878 (77.84 %)	
Pathological N Status				
(y)pN0	372 (58.58 %)	306 (62.07 %)	678 (60.11 %)	p = 0.2446
(y)pN+	263 (41.42 %)	187 (37.93 %)	450 (39.89 %)	
Pathological UICC Status				
pUICC 0, I, II	351 (55.28 %)	275 (55.78 %)	626 (55.50 %)	p = 0.9039
pUICC III, IV ^a	284 (44.72 %)	218 (44.22 %)	502 (44.50 %)	
NAT regime				
CROSS	382 (60.16 %)	246 (49.90 %)	628 (55.67 %)	p = 0.1090
FLOT	118 (18.58 %)	99 (20.08 %)	217 (19.24 %)	
Other (radio) chemotherapy/ unknown	25 (3.94 %)	35 (7.10 %)	60 (5.32 %)	not tested
NAT yes	525 (82.68 %)	380 (77.08 %)	905 (80.23 %)	p = 0.0197
NAT no	110 (17.32 %)	113 (22.92 %)	223 (19.77 %)	
UICC Grading				
G1/2	306 (48.19 %)	217 (44.02 %)	523 (46.37 %)	p = 0.7394
G3/4	238 (37.48 %)	177 (35.90 %)	415 (36.79 %)	
unknown	91 (14.33 %)	99 (20.08 %)	190 (16.84 %)	not tested
Responder Type				
Complete Responder (ypT0, ypN0)	129 (20.31 %)	92 (18.66 %)	221 (19.59 %)	p = 0.9369
Non-Complete Responder	375 (59.06 %)	263 (53.35 %)	638 (56.56 %)	
unknown Responder Type	21 (3.31 %)	25 (5.07 %)	46 (4.08 %)	not tested
CRG				
1/2	250 (39.37 %)	161 (32.66 %)	411 (36.44 %)	p = 0.2385
3/4	254 (40.00 %)	194 (39.35 %)	448 (39.72 %)	
unknown CRG	21 (3.31 %)	25 (5.07 %)	46 (4.08 %)	not tested
Year of Operation				
Before 2019	413 (65.04 %)	434 (88.03 %)	847 (75.09 %)	p < 0.0001
After 2019	222 (34.96 %)	59 (11.97 %)	281 (24.91 %)	

AC: adenocarcinoma; SCC: squamous cell carcinoma; TTE: transthoracic esophagectomy; THE: transhiatal extended gastrectomy; cT: clinical tumor status; cN: clinical nodal status; UICC: Union International contre le cancer; HER2:

human epidermal growth factor receptor 2; (y)pT: (neoadjuvant treated) pathological tumor status; (y)pN: (neoadjuvant treated) pathological nodal status; NAT: neoadjuvant therapy CROSS: weekly administration of Carboplatin, Paclitaxel and concurrent radiotherapy [8]; FLOT: Docetaxel, Oxaliplatin, Leucovorin, and 5-Fluorouracil; CRG: Cologne Regression Grade.

^a only UICC IVa without distant metastasis.

Table 2

Characteristics analyzed with multivariate Cox regression for overall survival and results including hazard ratio, confidence interval and p-value.

Included characteristics	Hazard ratio	Confidence interval	p-value
Median age at date of operation	1.018	1.009–1.027	<0.001
NAT yes/no	1.348	1.063–1.710	0.014
Method of operation: TTE/other	1.309	0.672–2.550	0.429
UICC pStage 0, I, II/III, IV ^a	0.582	0.468–0.725	<0.001
(y)pN0 yes/no	0.397	0.319–0.493	<0.001
MSS/NMS	0.868	0.729–1.034	0.112

NAT: neoadjuvant therapy; TTE: transthoracic esophagectomy; UICC: Union International contre le cancer; pStage: pathological stage.

^a only UICC IVa without distant metastasis.

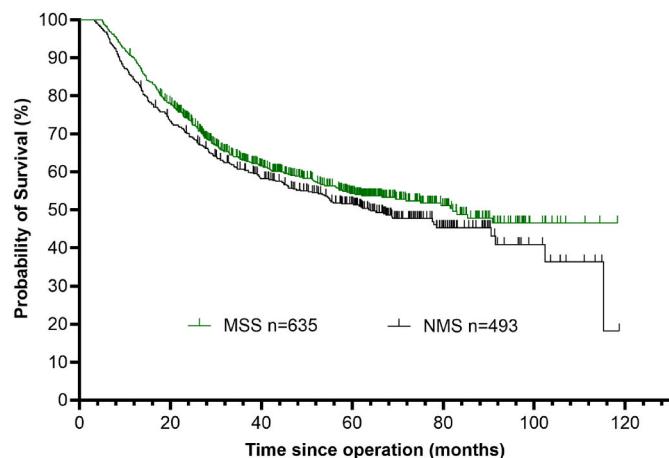


Fig. 2. Overall Survival of patients who participated the monitored structured surveillance (MSS) in comparison to those who were not monitored or did not participate (NMS).

ratio for death compared to those who were solely treated with THE, although not significantly. There was no significant difference in the hazard ratio for death between patients who participated MSS and those who did not. The UICC pStage being smaller than III as well as (y)pN0 status have a positive impact on OS.

3.3. Recurrence of disease

MSS shows 292 cases of recurrence (45.98 %) (Fig. 3). In NMS 66 cases of recurrence (13.39 %) were documented. PFS was significantly different between groups ($p \leq 0.05$). In MSS median PFS was 52.8 months and in NMS 46.6 months. PFS of MSS remains continuously below PFS of NMS within the first 34.6 months. The median timespan in which contact with the patient is documented for MSS is 26.8 months, for NMS 3.5 months.

Most cases of recurrence within MSS were diagnosed during surveillance appointments ($n = 206$, 70.55 %), whereas 59 recurrences were diagnosed between surveillance appointments due to acute medical conditions (20.21 %) (missing data in 27 cases, 9.25 %). The cases identified at surveillance appointments were mostly diagnosed with a CT scan (77.67 %), followed by elevation of tumor markers (8.25 %), abdominal ultrasound (5.83 %), esophagogastroduodenoscopy (3.88 %), MRI (1.94 %) and chest x-ray (1.46 %) (missing data in 2 cases, 0.97 %). In

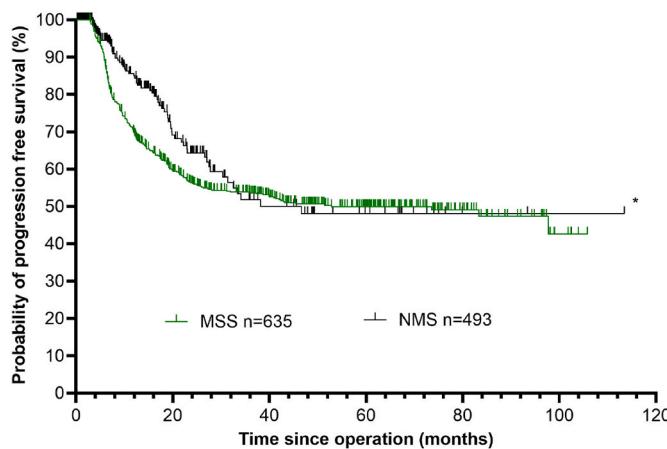


Fig. 3. Progression free survival of patients who participated in the monitored structured surveillance program (MSS) in comparison to those who were not monitored or did not participate structured surveillance (NMS). * ≤ 0.05 .

cases of recurrence, the distribution was as follows: 36.30 % affecting multiple organs, 34.59 % affecting one organ(system), and 28.42 % were limited to a single location (0.68 % missing data). Suggested by interdisciplinary tumor board conference or undertaken therapy included systemic therapy options in 57.88 % (n = 169) of cases, local therapy options such as surgery and radio(chemo)therapy with curative intent in 35.27 % (n = 103) of cases, and no further information was provided for 6.85 % (n = 20) of cases.

3.4. Correlation of time of recurrence and time of death

Out of 292 individuals with recurrence in the MSS group, 230 (78.77 %) patients have died (Spearman r 0.6628 [CI 0.5809–0.7314]) (Fig. 4). Out of 66 individuals with recurrence in the NMS group, 58 (87.88 %) patients have died (Spearman r 0.8133 [CI 0.6986–0.8872]). Analyzing both r values with Fisher's z indicates both correlations being significantly different ($z = -2.2550$; $p \leq 0.05$).

4. Discussion

OS is not significantly higher for those patients who participated in the structured surveillance at the center (MSS), although showing a positive trend (Fig. 2). The lack of statistical significance may be due to various factors. Mainly, it is likely that some patients, who did not undergo structured surveillance at the center (NMS) have participated in some kind of external surveillance by local oncologist especially

including regular CT scans, resulting in a dilution of the effect MSS might have. Unfortunately, with the presented data, it was not possible to determine how many patients might have contributed to a dilution. As structured surveillance was intensified in 2019 still a substantial number of patients are censored within the first years. The ENSURE study [6], analyzing surveillance after EC treated with surgery, described an insignificant advantage for OS among all patients but a significant advantage for patients who underwent solely surgery and those with lower pathological tumor stages (y)pTis-2. This significant OS advantage in these subgroups observed in the ENSURE study could not be supported by the data collected here. The ENSURE study also shows disadvantages of intense surveillance in a way that patients participated in intense surveillance have shown greater anxiety, but similar health-related quality of life. Therefore, patients should be actively asked about anxiety by health care professionals and the option of intense surveillance needs to be openly discussed with the patient, resulting in shared decision making. The fact that patients treated with neoadjuvant (radio-)chemotherapy show a 35 % higher hazard ratio for death compared to those who did not receive NAT could be explained by the differential stage distribution in these two groups as patients with earlier UICC stages typically do not undergo neoadjuvant therapy but are instead primarily resected. Thus, it is more likely that the advanced UICC stage negatively impacts survival rather than the neoadjuvant therapy itself.

The PFS curves are significantly different for both groups. Within the first 34.6 months MSS PFS curve is significantly below the NMS curve, indicating that potential recurrence is getting diagnosed earlier (Fig. 3), especially within the first three years when surveillance is more intense. According to literature, recurrence occurs mainly in the first three years after initial therapy [3], which is supported by the present results (first year: 64.38 % in MSS, 43.94 % in NMS; second year: 25.68 % in MSS, 39.39 % in NMS; third year: 4.45 % in MSS, 13.64 % in NMS; Fig. 3).

The correlation between time until recurrence and time until death differs significantly between MSS and NMS (Fig. 4). This correlation is stronger in the NMS group indicating that once recurrence is diagnosed, occurrence of death happens faster than in the cases observed in the MSS group. There are multiple possible explanations for this observation. First, recurrence is diagnosed earlier in MSS. Early diagnosis allows additional available treatment options. Depypere et al. [9] describe a significantly improved OS compared to supportive therapy when local therapy is possible in well-selected cases of patients with locoregional recurrence or solitary solid organ metastasis.

Reviewing the patients treated with local therapy options at UHC together with the findings of Depypere et al., a multidisciplinary discussion of patients with recurrence is important to identify possible candidates for local therapy options including surgery.

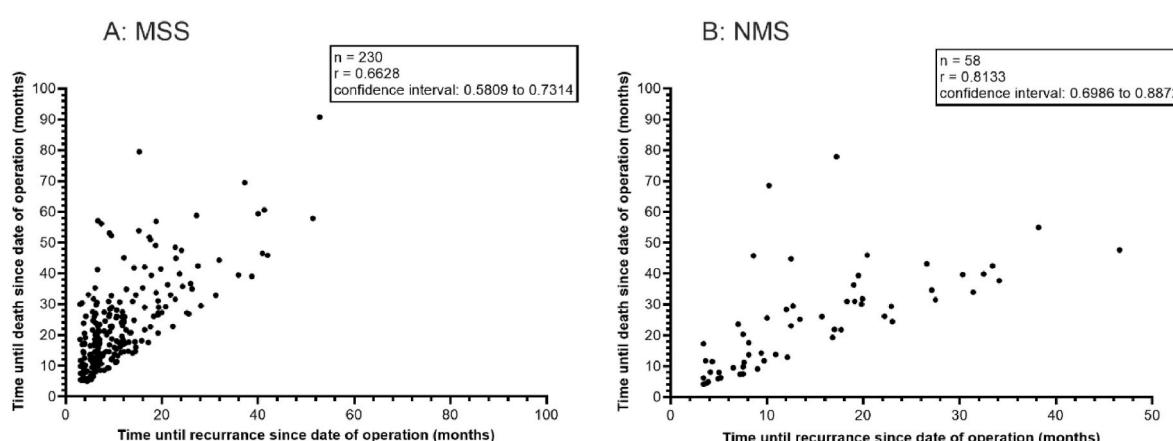


Fig. 4. Correlation of time of recurrence of disease and time until death in patients who (A) participated the monitored structured surveillance program (MSS) and (B) those who were not monitored or did not participate (NMS).

The fact that most cases of recurrence were diagnosed with a CT scan in the present analysis shows the importance of imaging in this context. This importance was also described for subclinical recurrence by Lou et al. [10]. Takeuchi et al. [11] describe the need for different CT intervals for different pStages, suggesting CT scans every four or five months for patients with pStage 4 disease and for patients with pStages 1-3 disease every six months. There were only few cases of recurrence in MSS diagnosed with esophagogastrectomy at scheduled surveillance appointments which were not triggered by symptoms ($n = 8$), which was similarly described by Lou et al. [10]. Those cases highly likely would have also been identified by CT scans, which were not initially performed solely because they were not scheduled yet. But after initially diagnosing recurrence of disease with other methods than a CT scan, a CT scan is almost always needed for further therapy planning. This leads to the conclusion, that chest x-rays and scheduled esophagogastrectomy are dispensable. If decision for active surveillance is made CT scans have the highest probability to identify early recurrence, but survival benefit could not be demonstrated in our dataset. This concludes to the need of adapting the intense surveillance program at UHC taking the patients well-being as well as financial aspects into consideration. The year of surgery before and after 2019, which was the date of hiring a qualified employee for coordinating the surveillance program, appeared to be distributed differently in MSS and NMS, which may have led to a bias. Significantly more patients have participated in MSS since then, which could have led to a bias. First, an additional point of contact seems to be important for the patients regarding the participation in the surveillance program. Second, the quality and quantity of information regarding further treatment or disease progression has significantly improved since then.

A group of nine patients with recurrence of disease have survived for at least five years after diagnosis of recurrence of disease was identified. Out of those nine patients six participated in the surveillance program at the center (MSS). All those patients were initially diagnosed with AC, six received NAT. Six patients had a recurrence of disease limited to a singular location, three were disseminated within one organ. The recurrence was located either in lymphatic node(s) ($n = 4$), the lung ($n = 3$), the adrenal gland ($n = 1$) or locally ($n = 1$). Six recurrences were diagnosed with a CT scan, one with a PET CT, one with ultrasound and one patient did not provide information. Seven patients were treated locally, one systemically and one did not provide information. Currently new therapy options for patients with recurrence of disease are on the rise [12,13]. Checkpoint inhibitors are more and more commonly used and request further investigation of their potential beneficial use regarding OS, as our data used here does not provide enough information for further analysis.

A limitation of this study is its retrospective design as well as the lack of randomization. The median follow-up time of NMS group was shorter than of MSS group resulting in different quality of information, making a comparison between the cases of recurrence within the two groups difficult. In addition, disease specific survival was not analyzed in this study, leaving the cause of death in most cases out of consideration.

In conclusion, the obtained results in the present analysis are promising and should be evaluated within a prospective study design with randomization, which would offer more evidence to support or refute the described positive trend in OS for patients in the MSS program. The ongoing SARONG trial uses this study design and is therefore expected to give reliable evidence [7]. This is not only important for the patients' individual health and survival but the hospitals' strategies treating esophageal cancer and recurrence, which finally has also a financial impact upon the health care system.

CRediT authorship contribution statement

Friederike Baehr: Writing – original draft, Visualization, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Johanna Teloh-Benger:** Writing – review & editing, Writing – original draft,

Supervision, Project administration. **Alexander Damanakis:** Writing – review & editing, Validation, Investigation, Data curation. **Florian Gebauer:** Investigation, Data curation. **Hans Schröder:** Writing – review & editing, Data curation. **Christiane J. Bruns:** Data curation. **Alexander Quaas:** Writing – review & editing, Data curation. **Thomas Zander:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Project administration, Investigation, Data curation, Conceptualization.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of interest statement

Hans Schröder declares the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Funding for Research by Astra Zeneca and Tabby therapeutics, SABs for BMS.

Johanna Teloh-Benger declares the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Novartis (oral presentation).

Thomas Zander declares the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Roche, Novartis, BMS, MSD (advisory board).

All other authors declare that they do not have any competing interests.

Acknowledgements

We are greatly indebted to Prof. Dr. Arnulf Hoelscher, who has operated and taken care of patients at surveillance appointments as director of the Department of General, Visceral and Cancer Surgery at University Hospital of Cologne before 2016 and to Christina Moritz for the management of the structured surveillance program since 2019. We would also like to thank Verena Raters for her support with the curation of data and Helen Kaul for her statistical advice.

References

- [1] F. Kamangar, et al., The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 5 (6) (2020) 582–597.
- [2] E. Morgan, et al., The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020, *Gastroenterology* 163 (3) (2022) 649–658.e2.
- [3] D. Schizas, et al., The role of surgical treatment in isolated organ recurrence of esophageal cancer—a systematic review of the literature, *World J. Surg. Oncol.* 16 (1) (2018) 55.
- [4] Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. Awmf, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus [cited 10.11.2023]; Langversion 3.1; [Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>, 2022.
- [5] R. Obermannová, et al., Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* (2022) 2022, 10.
- [6] J.A. Elliott, et al., An international multicenter study exploring whether surveillance after esophageal cancer surgery impacts oncological and quality of life outcomes (ENSURE), *Ann. Surg.* 277 (5) (2023) e1035–e1044.
- [7] Markar, S. R., et al., Surveillance After Resection of Oesophageal and Gastric cancer (SARONG) Trial. [cited 30.11.2024]; [Available from: <https://sarong.octru.ox.ac.uk/>].
- [8] P. van Hagen, et al., Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer, *N. Engl. J. Med.* 366 (22) (2012) 2074–2084.
- [9] L. Depypere, et al., Isolated local recurrence or solitary solid organ metastasis after esophagectomy for cancer is not the end of the road, *Dis. Esophagus* 30 (1) (2016) 1–8.
- [10] F.S.C. Lou, P.S. Adusumilli, M.S. Bains, I.S. Sarkaria, V.W. Rusch, N.P. Rizk, Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance, *J. Thorac. Oncol.* 8 (12) (2013) 1558–1562.

- [11] M. Takeuchi, et al., The usability of intensive imaging surveillance after esophagectomy in patients with esophageal cancer, *Ann. Surg Oncol.* 30 (4) (2023) 2190–2197.
- [12] Y.Y. Janjigian, et al., First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet* 398 (10294) (2021) 27–40.
- [13] S.Y. Rha, et al., Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 24 (11) (2023) 1181–1195.

4. Diskussion

In der hier durchgeföhrten retrospektiven Studie war das Progressions-freie Überleben bei den Patient*innen der strukturierten Nachsorge signifikant kürzer. Dies ist darauf zurückzuföhren, dass potenzielle Rezidive aufgrund der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen früher und effektiver erkannt werden. Innerhalb der ersten 34,6 Monate verläuft die Kaplan-Meier-Kurve des Progressions-freien Überlebens der SNG unterhalb der NSNG (Figure 3).

In den ersten drei Jahren ist die Nachsorge am intensivsten. In dieser Zeit treten laut Literatur ein Großteil der Rezidive auf²², dies konnte durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden (erstes Jahr: 64,38% in SNG, 43,94% in NSNG; zweites Jahr: 25,68% in SNG, 39,39% in NSNG; drittes Jahr: 4,45% in SNG, 13,64% in NSNG; Figure 3).

Die Korrelation der verstrichenen Zeit zwischen der Rezidivdiagnose und dem Todeszeitpunkt war signifikant stärker in der NSNG (Figure 4). Daraus folgt, dass der Tod nach Diagnose eines Rezidivs in der NSNG schneller eintrat als in der SNG. Dies ist zum einen darauf zurückzuföhren, dass Rezidive in der SNG signifikant eher diagnostiziert werden, zum anderen darauf, dass ein früher Diagnosezeitpunkt andere Therapieoptionen bieten kann. Depypere *et al.*²³ beschreiben einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil bei gut selektierten Patient*innen mit einem lokoregionärem Rezidiv oder einer soliden singulären Organmetastase wenn diese lokal therapiert werden, im Gegensatz zu systemisch supportiv behandelten Patient*innen.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Patient*innen, welche an der UKK eine lokal begrenzte Tumortherapie erhielten, mit denen von Depypere *et al.* beschriebenen Ergebnissen, sollte die interdisziplinäre Tumorkonferenz die Rezidive kritisch auf lokale Therapieoptionen prüfen.

In der hier durchgeföhrten Studie wurden die meisten Rezidive in der SNG, welche an einem Nachsorgertermin diagnostiziert wurden (n=206), mittels CT diagnostiziert (77,67%, n=160). Dies zeigt die Bedeutung dieser Untersuchungsmethode, welche auch insbesondere in Bezug auf subklinische Rezidive von Lou *et al.* beschrieben wurde²⁴. Takeuchi *et al.*²⁵ beschreiben die Notwendigkeit unterschiedlicher, an das Tumorstadium angepasster, CT Intervalle. Die Autor*innen schlugen CT-Untersuchungen alle vier oder fünf Monate für Patient*innen mit pathologischem Tumorstadium 4 und für Patient*innen mit pathologischem Tumorstadium 1-3 alle sechs Monate vor. An der UKK erhalten alle Patient*innen unabhängig von dem Primärstadium die gleichen Nachsorge Intervalle: im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten Jahr halbjährlich und danach jährlich bis fünf Jahre nach der initialen Operation. Insgesamt wurden 59 Rezidive von den insgesamt 292 Rezidiven in der SNG außerhalb von Nachsorterminen diagnostiziert, da die Patient*innen sich mit einer neuauftretenen

Symptomatik zwischen den Nachsorgerterminen vorstellten. Bei den restlichen Patient*innen mit Rezidiv (n=27) ließ sich nicht endgültig ermitteln, ob das Rezidiv im Rahmen der Nachsorge diagnostiziert wurde, oder aufgrund von Symptomen.

Nur einige wenige Rezidive in der SNG (n=8) wurden mittels ÖGD, welche nicht aufgrund von aufgetretenen Symptomen, sondern aufgrund des vorgesehenen Termins im strukturierten Nachsorgeschema durchgeführt wurde, diagnostiziert. Diese Beobachtung wurde in einer ähnlichen Größenordnung von Lou *et al.* beschrieben²⁴. Lediglich ein Rezidiv wurde initial mit einem Röntgen Thorax festgestellt. Dieses wurde zunächst als pulmonale Verschattung bei dem ersten Nachsorgertermin beschrieben und im Verlauf mittels einer CT als pulmonales Rezidiv diagnostiziert. Mit großer Wahrscheinlichkeit wären diese Fälle ebenfalls in einer CT aufgefallen, welche nur aus dem Grund nicht initial durchgeführt worden ist, weil sie im Nachsorgeschema nicht terminiert gewesen sind. In der Regel wird jedoch nach dem endoskopischen Nachweis eines Rezidivs eine CT zur weiteren Therapieplanung nötig. Hieraus lässt sich schließen, dass sowohl auf die ÖGD ohne bestehende klinische Hinweise als auch auf das Röntgen Thorax im Rahmen des standardisierten Nachsorgeschemas verzichtet werden könnte. Die ÖGD bietet zudem auch Risiken, wie eine allergische Reaktion auf das Medikament zur Sedierung, Störungen der Kreislauffunktion unter Sedierung, das Risiko der Perforation, einer Blutung oder einer Infektion, sodass sorgfältig zwischen den Risiken und dem Nutzen abgewogen werden sollte. Dieses Verhältnis scheint im Rahmen der strukturierten Nachsorge ungünstig zu sein, neben den ökonomischen Auswirkungen, die diese Untersuchung mit sich bringt.

Im Rahmen der strukturierten Nachsorge ist die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen mit einer CT am höchsten, auch wenn sich aus den hier vorliegenden Daten kein signifikanter Überlebensvorteil ableiten lässt.

Im Bereich der Praxen sind Röntgen Untersuchungen niederschwelliger durchzuführen als die Bildgebung mittels einer CT. Dies würde für die Anbindung der Nachsorge an der UKK sprechen.

Von den 1128 analysierten Patient*innen wurde eine Gruppe von neun Patient*innen, welche mindestens fünf Jahre nach Rezidiv Diagnose überlebten und somit als kurativ behandelt gelten, identifiziert. Sechs der Patient*innen stammten aus der SNG. Alle neun wurden initial mit einem Adenokarzinom diagnostiziert, drei der Patient*innen wurden primär operiert. Sechs Patient*innen hatten ein lokal begrenztes Rezidiv innerhalb eines Organes, bei drei Patient*innen breitete sich das Rezidiv innerhalb eines Organes disseminiert aus. Die betroffenen Organe waren die Lymphknoten (n=4), die Lunge (n=3), die Nebenniere (n=1) bzw. ein Lokalrezidiv (n=1). Sechs der Rezidive wurden mittels CT diagnostiziert, eines mittels PET/CT, eines mittels Sonografie und ein/e Patient*in lieferte keine weiteren Informationen. Sieben der Patient*innen wurden lokal therapiert, eine/r erhielt systemische Therapie und

eine/r lieferte keine weiteren Informationen. Dies legt nahe, dass nach Diagnose eines Rezidivs die Durchführung einer lokalen Therapie im Gegensatz zu einer systemischen Therapie Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens bietet und in wenigen Fällen dies als kurativer Ansatz betrachtet werden kann. Bisher empfiehlt die Leitlinie nur bei umschriebenem Lokalrezidiv oder Lymphnotenmetastasen einen kurativen Behandlungsansatz⁹. Diese hier diskutierten Fälle zeigen jedoch auch die Möglichkeit einer kurativen Therapie, auch wenn es sich nicht um ein Lokalrezidiv handelt.

In der ENSURE Studie¹⁹, in der untersucht wurde, ob Nachsorge nach Ösophaguskarzinom Operation einen Einfluss auf das onkologische Outcome und das Outcome der Lebensqualität hat, wurde kein signifikanter Überlebensvorteil für das Gesamtkollektiv der Patient*innen beschrieben, welche an einer regelmäßigen, intensiven Nachsorge teilgenommen haben. Jedoch wurde ein signifikanter Vorteil für die Patient*innen beobachtet, welche ausschließlich eine operative Therapie erhielten und für die Patient*innen mit geringeren Tumorstadien (y)pTis-2¹⁹. Dieser Überlebensvorteil konnte anhand der Ergebnisse der hier durchgeführten Studie nicht belegt werden, was ebenfalls daran liegen könnte, dass in der NSNG möglicherweise auch einige Patient*innen an einer Form einer Nachsorge teilgenommen haben, ohne an das Zentrum angebunden zu sein und der Unterschied dementsprechend weniger signifikant ist als zu erwarten wäre.

Des Weiteren wurde in der ENSURE Studie die Lebensqualität und das psychische Wohlbefinden der Patient*innen analysiert. Patient*innen mit intensiver Nachsorge zeigten überraschenderweise eine höhere gesundheitsbezogene Ängstlichkeit, jedoch insgesamt eine gleich hohe Lebensqualität¹⁹.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Vor- und Nachteile eines intensiven Nachsorgeprogrammes mit der Patientin oder dem Patienten individuell besprochen werden sollten und die Entscheidung nach dem „shared-decision-making“ Konzept erfolgen sollte. Bei diesem Konzept werden Therapie- und Diagnoseentscheidungen von Behandler*innen und Patient*innen gemeinsam getroffen. Aktuell findet bei den Nachsorgeterminen an der UKK keine strukturierte Analyse der gesundheitsassoziierten Lebensqualität der Patient*innen statt. Hierfür könnten, analog der ENSURE Studie¹⁹, speziell für diese Situation entwickelte Fragebögen verwendet werden. Der „EORTC QLQ-C30“ Fragebogen, richtet sich an Patient*innen mit Krebs allgemein²⁶; der Fragebogen „EORTC QLQ-OES18“ richtet sich speziell an Patient*innen mit Ösophaguskarzinom²⁷.

In Deutschland liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei 24-25%², bei den hier vorliegenden Daten lebten nach fünf Jahren noch 33% der Patient*innen, zusätzlich sind einige der Fälle vorzeitig censored, da der Operationszeitpunkt noch keine fünf Jahre zurückliegt. Die im Gegensatz zum bundesdeutschen Durchschnitt besseren 5-Jahres-Überlebenszahlen

könnten damit zusammenhängen, dass die UKK ein Exzellenzzentrum für Ösophaguschirurgie ist²⁸. Es wurde bereits in multiplen Studien beschrieben, dass die Therapie von Ösophaguskarzinomen in Zentren mit hohen Fallzahlen eine bessere Prognose aufweist, als in solchen mit geringerem Patientenaufkommen²⁹⁻³¹.

Die durchgeführte retrospektive Studie konnte zwar keinen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil für Patient*innen, die an der strukturierten Nachsorge teilgenommen haben zeigen, jedoch wurde ein positiver Trend im Gesamtüberleben deutlich (Figure 2). Mehrere Faktoren könnten das Ergebnis beeinflusst haben. Es ist unklar, wie viele Patient*innen in der NSNG doch extern an einer strukturierten Nachsorge in irgendeiner Form teilgenommen haben, ohne Befunde einzusenden. Die Patient*innen und Hausärzt*innen werden zwar um Weiterleitung der externen Befunde gebeten, jedoch ist dies vermutlich nicht immer der Fall. Hier könnte ein aktives Kontaktieren der Patient*innen oder der weiterbehandelnden Ärzt*innen im Verlauf hilfreich sein. Dazu ist es wichtig, bei der Patient*innen Aufnahme auf eine Aktualisierung der Kontaktdaten zu achten. Außerdem fällt auf, dass auch in der SNG einige zensierte Fälle innerhalb der ersten Jahre, trotz guter Nachsorge Adhärenz, zu finden sind (Figure 2). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Nachsorge erst seit 2019 durch die Mitarbeiterin der Uniklinik koordiniert wird und die Datenerhebung zwischen 2021 und 2023 erfolgte. Somit wurden auch Patient*innen inkludiert, welche erst im Jahr 2021 operiert wurden. Dementsprechend ist die Beobachtungszeit zum Teil erst einige Monate bis wenige Jahre. Die unterschiedliche Verteilung in den beiden Gruppen SNG und NSNG ab dem Jahr 2019 (Table 1) ist wie oben bereits beschrieben darauf zurückzuführen, dass ab diesem Jahr die Mitarbeiterin der UKK sich um das Terminmanagement und die verbesserte Dokumentation der Nachsorge kümmerte. Es scheint, als sei für viele Patient*innen eine zusätzliche Kontaktperson mit der Klinik motivierend, regelmäßig Nachsorgetermine wahrzunehmen. Jedoch kann die Einbeziehung von Daten, die sowohl vor als auch nach der Einstellung der Nachsorgemanagerin erhoben wurden, zu einem Bias in der Auswertung geführt haben, da die zur Analyse herangezogenen Daten nach der Einstellung der Nachsorgemanagerin in deutlich besserer Qualität und mehrheitlich in ausreichender Menge vorhanden waren.

Schlussfolgerung

Durch die hier erhobenen Daten und Ergebnisse wurde deutlich, dass die strukturierte Nachsorge nicht zu einem klaren und signifikanten Überlebensvorteil führt, jedoch zu einer Verkürzung der rezidivfreien Zeit. Klinisch inapparente Rezidive wurden fast ausschließlich in einer CT identifiziert. In einigen Fällen können frühe Rezidive, wenn sie lokal begrenzt sind, gut lokal behandelt werden. Daher ist es wichtig, Vor- und Nachteile einer strukturierten

Nachsorge mit den betroffenen Patient*innen individuell zu besprechen. Weitere Daten zur Lebensqualität der Patient*innen wären wünschenswert, um eine bessere Beratung der Patient*innen zu ermöglichen. Darüber hinaus sollte die Bedeutung von Röntgen Thorax, Sono-Abdomen und Endoskopie zur Rezidivsuche bei asymptomatischen Patient*innen sehr kritisch evaluiert werden. Intern hat die durch die vorliegenden Ergebnisse angestoßene Diskussion bereits zur Streichung dieser Untersuchungen zu den Nachsorgeterminen in Monat drei und neun geführt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben demnach zu einer Abänderung des strukturierten Nachsorgeschemas geführt.

5. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today, Oesophagus. 2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf> (Zuletzt abgerufen am 20.02. 2025).
2. Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland, Speiseröhrenkrebs. 30.12.2024. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html (Zuletzt abgerufen am 20.02. 2025).
3. Herold, Gerd; Beckers, Heinz; Lehmann, Karsten. Innere Medizin. Ösophaguskarzinom. 2025.
4. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol* 2013; **8**(12): 1558-62.
5. Lindner K, Kneifel F, Müller AK, Palmes D, Senninger N, Hummel R. Rezdivauftreten des Ösophaguskarzinoms nach kurativer Ösophagusresektion. *Z Gastroenterol* 2016; **54**(08): KV433.
6. Block BS, Guido; Schmidt, Hartmut. Der Gastroskopie-Trainer, Schritt-für-Schritt-Anleitungen für die Ösophago-, Gastro- und Duodenoskopie. 2., aktualisierte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
7. Messmann H. Klinische Gastroenterologie. 3.1 Anatomie und Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
8. Welsch UK, Wolfgang; Deller, Thomas. Histologie - Lehrbuch und Atlas - Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatimie. München, Deutschland: Elsevier GmbH; 2022.
9. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).
10. Stahl M. Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom - Symptome. 15.12.2020 2020. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/speiseroehrenkrebs/symptome.html> (Zuletzt abgerufen am 20.02. 2025).
11. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2020.
12. Hagen Pv, Hulshof MCCM, Lanschot JJ, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**(22): 2074-84.
13. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. 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. *The Lancet* 2019; **393**(10184): 1948-57.
14. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol* 2021; **39**(18): 1995-2004.
15. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**(9): 1090-8.
16. Hoeppner J, Brunner T, Schmoor C, et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2025; **392**(4): 323-35.
17. Jung MK, Schmidt T, Chon S-H, et al. Current surgical treatment standards for esophageal and esophagogastric junction cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2020; **1482**(1): 77-84.
18. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSeVD. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adeno- karzinome des Ösophagus, Langversion 2.0. 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> (Zuletzt abgerufen am 04.05.2025).
19. Elliott JA, Markar SR, Klevebro F, et al. An International Multicenter Study Exploring Whether Surveillance After Esophageal Cancer Surgery Impacts Oncological and Quality of Life Outcomes (ENSURE). *Annals of Surgery* 2023; **277**(5): e1035-e44.
20. Prof. Sheraz R. Markar DAG, Ms. Laura Lloyd Jones, Ms. Amy Taylor. Surveillance After Resection of Oesophageal aNd Gastric cancer (SARONG) Trial. <https://sarong.octru.ox.ac.uk/> (Zuletzt abgerufen am 30.11.2024).
21. Mariette C, Balon JM, Piessen G, Fabre S, Van Seuningen I, Triboulet JP. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer* 2003; **97**(7): 1616-23.
22. Schizas D, Lazaridis, II, Moris D, et al. The role of surgical treatment in isolated organ recurrence of esophageal cancer-a systematic review of the literature. *World J Surg Oncol* 2018; **16**(1): 55.
23. Depypere L, Lerut T, Moons J, et al. Isolated local recurrence or solitary solid organ metastasis after esophagectomy for cancer is not the end of the road. *Dis Esophagus* 2016; **30**(1): 1-8.
24. Lou F SC, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, Rizk NP. Esophageal Cancer Recurrence Patterns and Implications for Surveillance. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; **8**(12): 1558-62.

25. Takeuchi M, Kawakubo H, Matsuda S, Fukuda K, Nakamura R, Kitagawa Y. The Usability of Intensive Imaging Surveillance After Esophagectomy in Patients with Esophageal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2023; **30**(4): 2190-7.
26. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**(5): 365-76.
27. Lagergren P, Fayers P, Conroy T, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-OG25, to assess health-related quality of life in patients with cancer of the oesophagus, the oesophago-gastric junction and the stomach. *Eur J Cancer* 2007; **43**(14): 2066-73.
28. Universitätsklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie - Zertifizierte Qualität. 2025. <https://viszeral-tumorchirurgie.uk-koeln.de/klinik/zertifizierte-qualitaet/> (Zuletzt abgerufen am 22.02. 2025).
29. Salfity H, Timsina L, Su K, Ceppa D, Birdas T. Case Volume-to-Outcome Relationship in Minimally Invasive Esophagogastrectomy. *Ann Thorac Surg* 2019; **108**(5): 1491-7.
30. Fujita H, Ozawa S, Kuwano H, Ueda Y, Hattori S, Yanagawa T. Esophagectomy for cancer: clinical concerns support centralizing operations within the larger hospitals. *Dis Esophagus* 2010; **23**(2): 145-52.
31. Chang AC. Centralizing Esophagectomy to Improve Outcomes and Enhance Clinical Research: Invited Expert Review. *Ann Thorac Surg* 2018; **106**(3): 916-23.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der strukturierten Nachsorge an der Uniklinik Köln für Patienten mit Ösophaguskarzinom.....	19
Figure 1: Monitored structured surveillance program at University Hospital of Cologne.....	22
Figure 2: Overall Survival of patients who participated the monitored structured surveillance (MSS) in comparison to those who were not monitored or did not participate (NMS).....	24
Figure 3: Progression free survival of patients who participated in the monitored structured surveillance program (MSS) in comparison to those who were not monitored or did not participate structured surveillance (NMS).....	25
Figure 4: Correlation of time of recurrence of disease and time until death since operation in patients who (A) participated the monitored structured surveillance program (MSS) and (B) those who were not monitored or did not participate (NMS).....	25

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach der <i>Union internationale contre le cancer</i> (UICC).....	14
Tabelle 2: Klinische Stadien der TNM-Klassifikation von Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.....	15
Tabelle 3: Stadieneinteilung der pathologischen TNM-Klassifikation von Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.....	16
Table 1: Characteristics of patients who underwent either monitored structured surveillance (MSS) or not monitored structured surveillance (NMS).....	23f
Table 2: Characteristics analyzed with multivariate Cox regression for overall survival and results including hazard ratio, confidence interval and p-value.....	24

7. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Baehr F, Teloh-Benger J, Damanakis A, Gebauer F, Schloesser H, Schroeder W, Bruns CJ, Quaas A, Zander T, Impact of structured surveillance of patients with esophageal cancer following surgical resection with curative intent. Surg Oncol, 2025 Feb; 58:102184