

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie
und Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

Vorhersage des Tumorregressionsgrades und des Ausmaßes von Lymphknotenmetastasen bei gastroösophagealen Adenokarzinomen nach neoadjuvanter FLOT-Therapie durch Deep Learning anhand therapienaiver Biopsien

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

vorgelegt von
Xenia Ilsabe Beyerlein
aus Köln

promoviert am 23.02.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. Dipl.-Inf. F. Popp
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Quaas

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 beratende Unterstützung durch meinen Promotionsbetreuer Dr. med. Jin-On Jung und meinen Doktorvater PD Dr. med. Felix Popp erhalten.

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.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datenbank wurde selbständig aus dem Patienteninformationssystem Orbis der Uniklinik Köln von mir erstellt. Auch die Digitalisierung der HE-Schnitte und Erstellung der KI-Analyse zugrundeliegenden Bilddateien mittels eines NanoZoomer S360 und NZ Acquire wurde selbstständig von mir durchgeführt. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden KI-Analysen und statistischen Auswertungen wurden ohne meine Mitarbeit von Herrn Dr. med. Jin-On Jung durchgeführt.

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 30.06.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Felix Popp für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Arbeitsgruppe zu erstellen.

Herrn Dr. med. Jin-On Jung danke ich für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung sowie für die Durchsicht meiner Arbeit. Ich danke Ihm für seine Hilfsbereitschaft und dafür mir jederzeit bei Fragen zur Seite gestanden zu haben trotz einer hohen Belastung im Rahmen seiner Arbeit in der Klinik und der Forschung.

Herrn Prof. Dr. med. Alexander Quaas und Frau Wiebke Jeske aus dem Pathologischen Institut der Universitätsklinik Köln danke ich für die Unterstützung bei der Beschaffung der Biopsien sowie für die Anfertigung der HE-Schnitte.

Widmung: Ich möchte diese Arbeit meinen Eltern und meinem kleinen Bruder widmen, welche mich in allen Lebenslagen unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1 Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes	10
2.1.1 Epidemiologie und Mortalität	11
2.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren	14
2.1.3 Prognose	17
2.1.4 Klassifikation	19
2.1.5 Diagnostik	20
2.1.6 Therapie	23
2.2 Neoadjuvante und perioperative Therapie des Adenokarzinoms	28
2.2.1 Nutzen	28
2.2.2 Schema	32
2.2.3 Ansprechen auf neoadjuvante Therapie	33
2.3 Nutzung von künstlicher Intelligenz zur Analyse histologischer Bilder	35
2.4 Ziel der Arbeit	37
3. MATERIAL UND METHODEN	38
3.1 Ethikvotum	38
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	39
3.3 Patientenkollektiv	40
3.4 Datengewinnung	43
3.5 Digitalisierung von Biopsien	46
3.5.1 Scannen der Slides	46
3.5.2 Verarbeitung der Rohdaten	48
3.6 Auswertung mittels künstlicher Intelligenz	50
3.6.1 Technische Grundlagen und Rechenkapazität	50
3.6.2 Ablauf der KI-Analyse	51

4. ERGEBNISSE	56
4.1 Zusammenfassender Überblick der verwendeten Daten	56
4.2 Deep Learning und Auswertung mittels CNN	59
4.3 Nutzung von Heatmaps und Identifizierung relevanter Regionen	61
5. DISKUSSION	64
5.1 Stärken und Limitationen der Studie	65
5.2 Zusammenhang zwischen Chemotherapeutika und Histologie	66
5.3 Stellenwert von KI in der Onkologie	70
5.4 Perspektive	74
6. LITERATURVERZEICHNIS	75
7. ANHANG	82
7.1 Abbildungsverzeichnis	82
7.2 Tabellenverzeichnis	83
8. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	84

Abkürzungsverzeichnis

AEG	Karzinom des gastroösophagealen Übergangs
APC	Argon-Plasma-Coagulation
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
CNN	Convolutional neural network, konvolutionales neuronales Netz
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
EUS	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HE	Hämatoxylin-Eosin
HGIEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
KI	Künstliche Intelligenz
MIC	Minimalinvasive Chirurgie
MIL	Multiple instance learning
MRT	Magnetresonanztomographie
MSE	Mean square error, mittlerer quadratischer Fehler
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCTX	Radiochemotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
WSI	Whole slide image

1. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit der Vorhersage des Tumorregressionsgrades und des Ausmaßes von Lymphknotenmetastasen bei gastroösophagealen Adenokarzinomen nach neoadjuvanter FLOT-Therapie mittels sogenannten „deep learning“ Methoden auf Grundlage von therapienaiven Tumorbiopsien. Ziel der Studie war es, ein neuronales Netzwerk zu trainieren, welches anhand von klinischen Daten und digitalisierten therapienaiven Biopsien der Tumore ein gutes oder schlechtes Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem FLOT-Schema vorhersagen kann. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Studie. Die notwendigen Daten lagen alle bereits vor Studienbeginn vor.

Insgesamt wurden in die Studie 147 Patientinnen und Patienten eingeschlossen von welchen 227 digitalisierte histologische Bilder vorlagen. 78 Patient*innen gehörten zum Kollektiv aus der Universitätsklinik Köln und 59 Patient*innen wurden an der Universitätsklinik Heidelberg operiert und als externe Validierungskohorte des neuronalen Netzwerkes genutzt. Die Gesamtdatenmenge belief sich auf insgesamt 77,3 Gigabyte. Aus diesen Bildern konnten insgesamt 342.545 Kacheln (sog. „tiles“) für die KI-Analyse extrahiert werden. Als zusätzliche klinische Parameter wurden Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Gesundheitszustand, Krankheitsgeschichte und weitere Tumorinformationen genutzt. Das neuronale Netzwerk hatte die Grundarchitektur „Xception“ und wurde mit insgesamt 20.811.096 Parametern trainiert.

Das finale Prädiktionsmodell konnte bei den eingeschlossenen Patient*innen vorhersagen, ob der Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Therapie positiv (ypN+) oder negativ (ypN0) ist.

In der Kölner Gruppe war bei 33 Patient*innen (42,3%) der Lymphknotenstatus ypN0 und bei 45 Patient*innen (57,7%) war er ypN+. In der Heidelberger Gruppe war der Lymphknotenstatus bei 23 Patient*innen (39,0%) ypN0 und bei 36 (61,0%) ypN+. Es bestand somit kein signifikanter Unterschied zwischen der Trainings- und der Validierungskohorte mit einem entsprechenden p-Wert von 0,695.

Letztendlich hatte das neuronale Netzwerk nach 17.793 Trainingseinheiten in insgesamt drei Epochen eine Genauigkeit (engl. „accuracy“) von 92,1%. Die anschließende externe Validierung erreichte eine Area under the curve (AUC) von 69,8% ohne klinische Parameter und 72,6% mit Einschluss der klinischen Parameter.

Ein weiteres Modell wurde trainiert, um vorherzusagen, ob nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie mehr oder weniger als 50% vitaler Resttumor existierte. 43 Patient*innen (55,1%) in der Kölner Gruppe wiesen einen vitalen Resttumor von weniger

als 50% und dementsprechend einen Regressionsgrad von 1a, 1b oder 2 nach Becker auf und 35 Patient*innen (44,9%) hatten mehr als 50% vitalen Resttumor (entsprechend dem Regressionsgrad 3 nach Becker). In der Heidelberger Gruppe fand sich bei 34 Patient*innen (57,6%) weniger als 50% vitaler Resttumor und bei 25 Patient*innen (42,4%) fand sich ein vitaler Resttumor von mehr als 50%. Der p-Wert betrug in diesem Fall 0,955. Anhand dieses Modell konnte ein mittlerer quadratischer Fehler von 197,2 berechnet werden, was einer Abweichung von +/- 14% entspricht. Im Trainingsprozess wurden 29.655 Trainingseinheiten in insgesamt fünf Epochen durchlaufen. Die externe Validierung zeigte eine AUC von 60,4% ohne zusätzliche klinische Daten und 64,8% mit Nutzung der klinischen Daten.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Studienergebnisse schlussfolgern, dass ein Zusammenhang zwischen den visuellen Informationen aus den digitalisierten Biopsien der therapienaiven Ösophaguskarzinome und den untersuchten Outcome-Parametern wie dem Lymphknotenstatus oder dem Regressionsgrad besteht.

Weitergehende Untersuchungen sind notwendig, um die in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse zu festigen und ein Prädiktionsmodell zu erstellen, welches in der klinischen Realität Anwendung finden kann. Hierdurch könnten Patient*innen eine individualisierte Therapie erhalten. Entweder mit einer intensivierten neoadjuvanten Therapie im Falle eines guten vorhergesagten Ansprechens oder mittels einer vorgezogenen onkologischen Resektion im Falle eines schlechten vorhergesagten Ansprechens.

2. Einleitung

2.1 Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes

Da sich die hier vorliegende Arbeit mit gastroösophagealen Adenokarzinomen befasst, soll in den nachfolgenden Abschnitten das Krankheitsbild kurz näher dargestellt werden, um ein Grundverständnis für Erkrankungsentstehung und Relevanz der Erkrankung zu schaffen. Zu den Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes werden epitheliale maligne Neoplasien des Ösophagus, Magens und Zwölffingerdarms gezählt. Die beiden häufigsten histologischen Subtypen sind zum einen Plattenepithelkarzinome (PEC) und zum anderen Adenokarzinome. Der weltweit vorherrschende histologische Subtyp ist das Plattenepithelkarzinom während in den westlichen Ländern die Inzidenz des Adenokarzinoms zugenommen hat¹.

Bei beiden Subtypen gibt es verschiedene Risikofaktoren, welche für die Entstehung relevant sind und die regionalen Unterschiede in der Prävalenz erklären. Bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen spielen vor allem Nikotinabusus und Alkoholkonsum eine entscheidende Rolle. Symptomatischer Reflux und Barrett-Dysplasien des Ösophagus sind die relevantesten Faktoren beim Adenokarzinom². Auf die relevantesten Risikofaktoren wird in einem späteren Abschnitt noch genauer eingegangen.

Den beiden häufigsten Subtypen gemeinsam sind die vergleichsweise schlechte Prognose sowie die hohe Mortalität. Vor allem in den westlichen Industrienationen wird die Diagnose erst in fortgeschrittenen Tumorstadien gestellt. Die Patient*innen fallen in den meisten Fällen auf durch zunehmende Dysphagie oft in Verbindung mit Gewichtsabnahme.

2.1.1 Epidemiologie und Mortalität

Da es sich um eine statistisch relevante und häufige Tumorerkrankung handelt, wird im Folgenden näher auf die Epidemiologie und die Mortalität von gastroösophagealen Karzinomen eingegangen. Karzinome des Ösophagus sind weltweit auf Platz sieben der häufigsten Malignome und auf Platz sechs der durch Krebs bedingten Todesfälle³. Pro Jahr treten ungefähr 572.000 Neuerkrankungen sowie 508.000 Todesfälle auf. Je nach Region variieren die Inzidenz und die Mortalität stark (siehe **Abb. 1**). Am höchsten ist die Inzidenz in Ostasien mit 54% der weltweiten Erkrankungsfälle alleine in China. Auch die Mortalität korreliert mit den höheren Inzidenzen, so dass Ösophaguskarzinome in den Regionen mit hohen Fallzahlen unter den fünf häufigsten Ursachen für krebsbedingte Todesfälle zu finden sind. In den letzten Jahren lassen sich Änderungen in den regionalen Inzidenzen feststellen. So sieht man in Asien eine eher rückläufige Inzidenz, während in westlichen Regionen eine steigende Inzidenz beobachtet wird⁴.

Ungefähr 5,3% aller mit Krebs assoziierten Todesfälle werden jedes Jahr durch Ösophaguskarzinome verursacht. Die Mortalität ist beim Ösophaguskarzinom im Vergleich zu anderen Krebsarten signifikant erhöht durch die relativ späte Diagnosestellung. In den meisten Fällen wird die Diagnose erst in lokal fortgeschrittenen Stadien gestellt. Oft existieren bereits auch schon Fernmetastasen, welche einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patient*innen haben. Das 5-Jahres-Überleben der Patient*innen ist trotz der späten Diagnosestellung in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen. Während im Jahre 1975 die 5-Jahres-Überlebensrate bei maximal fünf Prozent lag, beträgt sie heutzutage mindestens 20 Prozent⁵.

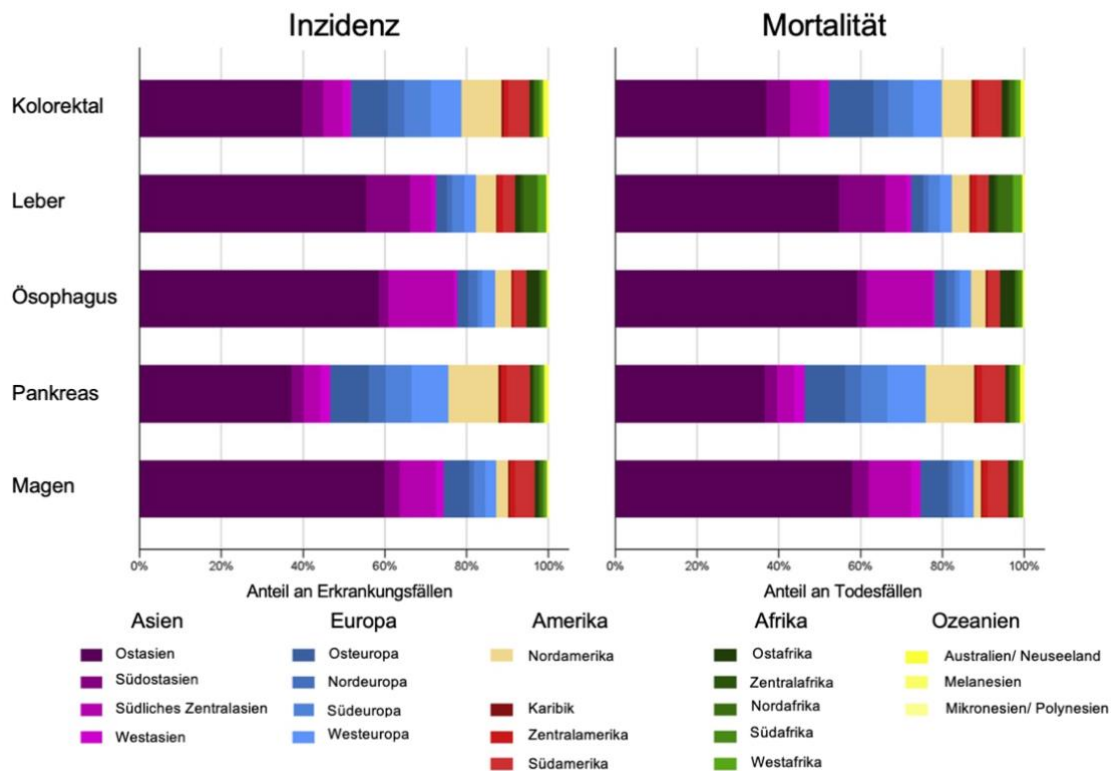


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität nach Region (nach Arnold et al., 2020)

Zwischen Männern und Frauen bestehen signifikante Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit. Im Vergleich zu Frauen sind das Erkrankungsrisiko und die Mortalität bei Männern um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Etwa siebzig Prozent aller Fälle treten bei Männern auf. Bei Männern aus Industrienationen tritt die Erkrankung signifikant häufiger auf als in Schwellenländern. Frauen erkranken in Schwellenländern und Industrienationen in etwa gleich häufig. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Männer öfter der Karzinomentstehung begünstigenden Risikofaktoren ausgesetzt sind³.

Vor allem ältere Menschen erkranken an einem Karzinom des Ösophagus. Nur ungefähr zwölf Prozent der Diagnosen entfallen auf die Altersgruppe unter 55 Jahre. In der Altersgruppe über 65 Jahre finden sich 60% der Fälle⁵.

Das Plattenepithelkarzinom findet sich bei Männern und Frauen gleich häufig. Mit 14% ist das Adenokarzinom der zweithäufigste weltweite Subtyp. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom finden sich hier geschlechterspezifische Unterschiede. Bei Männern tritt das Adenokarzinom signifikant häufiger auf als bei Frauen. Obwohl das PEC weltweit der führende histologische Subtyp ist, finden sich in den westlichen Industrieländern häufiger Adenokarzinome (siehe **Abb. 2**)¹. Dies ist darauf zurückzuführen,

dass der westliche Lebensstil die Grundlage von vielen gesicherten Risikofaktoren wie Adipositas und gastroösophagealem Reflux bildet. Auf die Risikofaktoren für beide Subtypen wird in einem späteren Abschnitt ausführlicher eingegangen.

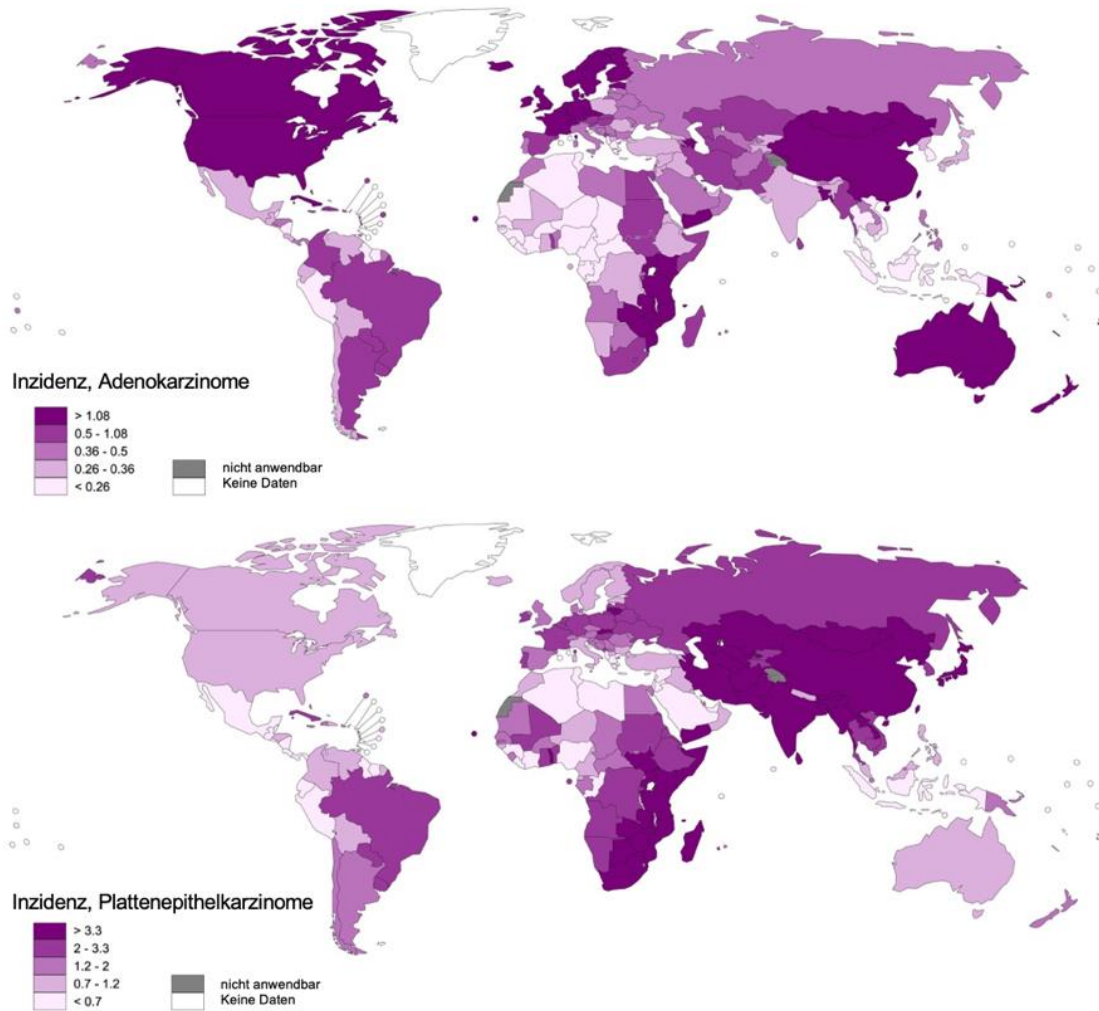


Abbildung 2: Inzidenz von PEC und Adenokarzinomen weltweit (nach WHO 2022)

2.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Im folgenden Abschnitt soll der Vollständigkeit halber kurz auf Risikofaktoren und Krankheitsentstehung der Karzinome des oberen GI-Traktes eingegangen werden. Auch erklärt sich dadurch die unterschiedliche Prävalenz der Erkrankung in verschiedenen Regionen der Welt. Sowohl die Entstehung eines ösophagealen Plattenepithelkarzinoms als auch die eines Adenokarzinoms ist multifaktoriell. Da sich die vorliegende Arbeit speziell auf ösophageale Adenokarzinome bezieht wird auf die Risikofaktoren für dessen Entstehung etwas ausführlicher eingegangen werden.

Der relevanteste gemeinsame Risikofaktor für beide Subtypen ist der Nikotinabusus. Durch die im Rauch enthaltenen Karzinogene steigt das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln. Im Vergleich zu Nichtrauchern ist das Risiko für ein Adenokarzinom um mindestens das Zweifache erhöht. Auch steigt das Risiko zunehmend mit der Dauer des Tabakkonsums. Nach dem Beenden des Nikotinabusus sinkt das Risiko wieder im Vergleich zu Personen, die aktuell rauchen, bleibt jedoch gegenüber lebenslangen Nichtrauchern immer noch erhöht⁶.

Im Vergleich zu Nichtrauchern haben Raucher ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko an einem ösophagealen Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Auch die Dauer des Nikotinabusus beeinflusst wie viel höher das Erkrankungsrisiko ist. Selbst zehn Jahre nachdem Patient*innen aufgehört haben zu rauchen ist das Risiko noch deutlich gegenüber Nichtrauchern erhöht⁷.

Plattenepithelkarzinome	Adenokarzinome
<ul style="list-style-type: none">- Tabakrauchen- Alkoholkonsum- Schlechte Mundhygiene- Thermische Schäden- Genetische Faktoren- Niedriger sozioökonomischer Status- Nährstoffmangel	<ul style="list-style-type: none">- Symptomatischer Reflux- Barrett Ösophagus- Adipositas- Rauchen- Niedriger Konsum von Früchten

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen

Neben Tabakrauchen ist für das PEC insbesondere Alkoholkonsum ein gesicherter Risikofaktor. Mit zunehmender Trinkmenge nimmt auch das Risiko für die Entstehung eines PEC zu und kann gegenüber der Normalbevölkerung bis zu siebenfach erhöht sein⁸. Der häufige Verzehr von heißen Getränken und Speisen ist ein ebenfalls ein Risikofaktor

für ein PEC. Durch die rezidivierenden thermischen Schäden an der Schleimhaut werden Schäden der DNA und so eine Karzinomentstehung begünstigt⁹. Auch fällt auf, dass Plattenepithelkarzinome in Bevölkerungsgruppen mit einem niedrigen Einkommen und einem damit verbundenen niedrigen sozioökonomischen Status gehäuft auftreten im Vergleich zu wohlhabenderen Bevölkerungsgruppen¹⁰.

Das Risikoprofil für die Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms unterscheidet sich bis auf das Tabakrauchen signifikant von dem des PEC. Hier spielen für die Entstehung vor allem Dysplasien des Ösophagusepithels sowie Adipositas eine Rolle.

Einer der bedeutsamsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinoms ist das Bestehen eines symptomatischen gastroösophagealen Refluxes. Patient*innen, welche mindestens einmal pro Woche Refluxsymptome wahrnehmen, haben ein bis zu achtmal höheres Risiko für ein Adenokarzinom im Vergleich zu Menschen, welche keine Symptome haben. Wenn die Symptome auch nachts bestehen, ist das Risiko im Vergleich zu symptomfreien Patient*innen sogar bis zu elffach erhöht. Es findet sich auch ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Symptome und der Erhöhung des Karzinomrisikos. Mit steigender Intensität der Symptome kann das Risiko sogar um das 20-fache erhöht sein. Bei Persistenz der Symptome für zwanzig Jahre oder länger findet sich ein bis zu 40-fach erhöhtes Risiko für ein Adenokarzinom. Durch den andauernden gastroösophagealen Reflux von Magensäure wird eine chronische Reizung und Entzündung der Ösophagusschleimhaut hervorgerufen, welche eine Karzinomentstehung begünstigt¹¹.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms ist das Bestehen einer Barrett-Metaplasie des Ösophagus. Ein Barrett-Ösophagus entsteht in Folge von chronischem gastroösophagealen Reflux. Durch die Magensäure wird das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus geschädigt und während der Reparatur durch Zylinderepithel ersetzt. Die dysplastischen Zellen sind anfälliger dafür zur Entstehung eines Karzinoms zu führen¹². Patient*innen mit einer Barrett-Metaplasie weisen ein 30-fach bis 125-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines ösophagealen Adenokarzinoms auf¹³.

Auch Adipositas ist ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms. Studien zeigen, dass mit einem steigenden Body-Mass-Index (BMI) auch das Erkrankungsrisiko steigt¹⁴. Als Vergleichsgruppe gelten Menschen mit einem BMI unter 25. Im Vergleich dazu haben Menschen mit einem BMI bis 29,9 ein 1,5-fach höheres Risiko. Bei einem BMI von 30-39,9 ist das Risiko um mehr als das Doppelte erhöht. Liegt der BMI über einem Wert von 39,9 ist das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms beinahe um das Fünffache erhöht¹⁴. Insbesondere Patient*innen mit einer stammbetonten Adipositas haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko welches um das 2,5-fache höher ist¹⁵.

Die Risikofaktoren für die beiden Subtypen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst und vergleichend gegenübergestellt. Betrachtet man die Risikofaktoren sowohl für die Entstehung eines PEC als auch für die eines Adenokarzinoms fällt auf, dass viele dieser Parameter beeinflussbare Risikofaktoren sind, welche vor allem durch den Lebensstil der Betroffenen auftreten. Dies erklärt die höhere Inzidenz des ösophagealen Adenokarzinoms in den westlichen Industrieländern gegenüber der restlichen Welt.

2.1.3 Prognose

Die Prognose des ösophagealen Adenokarzinoms ist multifaktoriell, wobei wichtige gesicherte unabhängige Prognosefaktoren das TNM-Stadium, der Operationszeitpunkt, die Anzahl befallener Lymphknoten, das Auftreten von Komplikationen, die Tumorhistologie sowie das Erreichen einer R0-Resektion sind¹⁶. Ein wichtiges histologisches Merkmal, welches die Prognose ebenso beeinflusst, ist weiterhin die Tumorregression nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie¹⁷. Da sich die hier vorliegende Arbeit mit der Vorhersage des Regressionsgrades und des Ausmaßes von eventuell bestehenden Lymphknotenmetastasen befasst, soll im Folgenden insbesondere auf diese beiden prognostischen Faktoren eingegangen werden. Eine Vorhersage dieser Faktoren schon früh nach der Diagnose wäre für eine genauere Abschätzung der Prognose von Patient*innen somit sinnvoll. Bisher existieren keine Arbeiten, welche eine zuverlässige Methode zur Vorhersage dieser Faktoren etablieren konnten.

Das wichtigste prognostische Kriterium ist das TNM-Stadium. Aus dem TNM-Stadium lassen sich die verschiedenen UICC-Stadien bestimmen, wobei die 5- und 10-Jahresüberlebensrate sinkt, je höher das UICC-Stadium ist (siehe **Abb. 3**)¹⁸.

Der N-Status hat innerhalb der TNM-Klassifikation einen besonderen Stellenwert in Bezug auf die Prognose. In Studien konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Anzahl der betroffenen Lymphknoten wesentlich relevanter sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben ist als die anatomische Lokalisation der Lymphknotenmetastasen. Auch die Anzahl der verbleibenden Lymphknotenmetastasen nach erfolgter neoadjuvanter Therapie korreliert mit der Prognose der Patient*innen¹⁹. Allein die Anzahl der entfernten Lymphknoten scheint ein unabhängiger Prognosefaktor zu sein. Eine deutlich verbesserte Prognose wird durch die Entfernung von mindestens 23 Lymphknoten im Rahmen der Resektion erreicht²⁰.

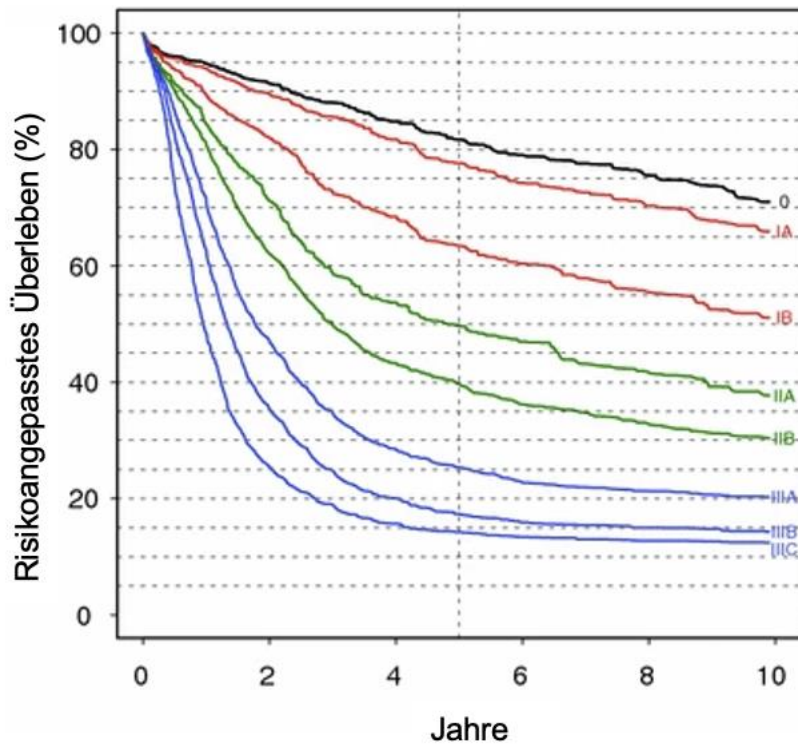


Abbildung 3: UICC-Stadienabhängiges Überleben beim Adenokarzinom (nach Rice et al. 2010)

Der postoperativ bestimmte Regressionsscore nach neoadjuvanter Therapie ist ebenfalls ein relevanter Prognosefaktor. Patient*innen welche auf eine erfolgte neoadjuvante Therapie ansprechen, im Folgenden Responder genannt, haben eine verbesserte Prognose²¹. Je weniger vitales Tumorgewebe nach neoadjuvanter Therapie verbleibt, desto besser ist die Prognose²². Auf die Bestimmung und die Einteilung des Regressionsscore wird in einem gesonderten Kapitel eingegangen.

2.1.4 Klassifikation

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt stellt das TNM-Stadium den wichtigsten Prognosefaktor dar. Auch in Therapieentscheidungen bei gastroösophagealen Adenokarzinomen spielt dieser Faktor eine zentrale Rolle. In der hier vorliegenden Arbeit ist das TNM-Stadium einer der relevantesten Analysefaktoren weswegen im Folgenden auf die einzelnen TNM-Stadien genauer eingegangen werden soll.

Die T-Kategorie beschreibt die lokale Ausdehnung des Primärtumors. Maßgebend für die Zuteilung zu den verschiedenen Kategorien ist die Infiltrationstiefe des Tumors in den verschiedenen Wandschichten des Ösophagus. In der höchsten T-Kategorie, dem T4b-Stadium, besteht eine Infiltration der Nachbarorgane, so dass eine tumorfreie R0-Resektion in den meisten Fällen nicht möglich ist²³.

Ein lokoregionärer Lymphknotenbefall in der Umgebung des ösophagealen Tumors wird durch die N-Kategorie beschrieben. Je mehr Lymphknoten betroffen sind desto höher ist die N-Kategorie²³.

Das dritte erhobene Kriterium ist die M-Kategorie, welche erfasst, ob Fernmetastasen existieren. In der Regel wird bei einer M1-Situation ein palliativer Therapieansatz gewählt²³.

Eine weitere wichtige Kategorie ist das Grading, welches beschreibt wie histologisch differenziert ein Tumor ist. G1 beschreibt einen gut differenzierten Tumor wohingegen ein mäßig differenzierter Tumor zur Kategorie G2 zählt. Mit G3 werden wenig differenzierte Tumoren beschrieben und bei G4 liegt ein undifferenzierter Tumor vor²⁴.

Nachdem die verschiedenen Kategorien bestimmt wurden, kann man den ösophagealen Tumor einem UICC-Stadium zuteilen und basierend darauf einen Therapiepfad wählen. Auf die verschiedenen Therapieoptionen wird in einem späteren Kapitel noch genauer eingegangen werden.

2.1.5 Diagnostik

Wird die Verdachtsdiagnose auf ein Ösophaguskarzinom gestellt, so erfolgt im Anschluss die Durchführung eines standardisierten leitliniengerechten Stagings, welches einen zentralen Bestandteil des Therapiealgorithmus darstellt. Im Verlauf des Stagings werden wichtige klinische Daten sowie für die Therapie und Prognose relevante Befunde gesammelt, um ein möglichst umfangreiches Bild der Patient*innen zu erstellen und eine möglichst präzise Bestimmung des Krankheitsstadiums vorzunehmen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden neben den histologischen Bildern der Tumore unter anderem auch das Geschlecht, das Alter, der Body-Mass-Index (BMI), Informationen zu bestehenden Vorerkrankungen sowie das TNM-Stadium als Ausgangsvariablen für die Analyse genutzt. Diese Daten werden im Rahmen des Stagings und der nachfolgenden operativen Therapie erhoben, weshalb in den nachfolgenden Abschnitten näher auf die Diagnostik und Therapie von gastroösophagealen Adenokarzinomen eingegangen werden soll.

Das Staging beinhaltet neben der ausführlichen Anamnese und der umfassenden klinischen Untersuchung der Patient*innen eine Endoskopie, eine ausreichende Biopsieentnahme aus den malignitätsverdächtigen Läsionen, eine endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) und eine Computertomographie (CT). Gegebenenfalls werden noch weitere Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Die Kombination verschiedener diagnostischer Modalitäten führt dazu, dass die Nachteile und Schwächen der jeweiligen Diagnostik in der Gesamtheit ausgeglichen werden. Somit sind eine umfassende Gesamtbeurteilung und ein möglichst genaues präoperatives Staging zur individuellen Therapieplanung möglich²⁵.

Die initiale Diagnostik sollte nach aktuellen Empfehlungen mit einer flexiblen Endoskopie des oberen GI-Traktes erfolgen²⁶. Um eine möglichst hohe diagnostische Genauigkeit zu erreichen sollten mehrere Biopsien aus den malignitätsverdächtigen Regionen entnommen werden. So konnten Lal et al. 1992 zeigen, dass bei Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms sechs Biopsien zu einer nahezu hundertprozentigen Diagnosequote führten²⁷. Da häufig neben der ursprünglichen Läsion noch Skip-Läsionen oder eine Ausbreitung der Tumoren innerhalb der Submukosa vorliegen sollte stets eine vollständige Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden²⁸.

Nach der initialen Diagnosestellung erfolgen weitere Untersuchungen zum Staging des vorliegenden Tumors nach der bereits oben erwähnten TNM-Klassifikation.

Um die T-Kategorie bestimmen zu können, müssen die Größe und Infiltrationstiefe des Primärtumors so genau wie möglich bestimmt werden. Das bildgebende Verfahren der Wahl ist dabei die EUS aufgrund ihrer hohen Sensitivität von mindestens 90% insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Befunden. Auch die Mitbeteiligung von regionalen Lymphknoten (N-Kategorie) kann anhand einer EUS eingeschätzt werden mit einer Sensitivität von 85%²⁹.

Zusätzlich zur EUS muss ergänzend eine CT-Bildgebung zum Staging von Ösophaguskarzinomen eingesetzt werden. Mit dieser Technik sind sowohl eine Bestimmung der Tumorgöße als auch das Auffinden von etwaigen Fernmetastasen möglich. Während einer Staging-CT werden Aufnahmen von Hals, Thorax und Abdomen durchgeführt³⁰. Besonders für die Detektion von Fernmetastasen in der Leber spielt die CT mit einem iodhaltigen Kontrastmittel eine zentrale Rolle³¹.

Eine Abdomensonografie wird für eine nicht-invasive, hochauflösende Beurteilung der Leber und das Auffinden von möglicherweise bestehenden Lebermetastasen genutzt. Beim Einsatz eines kontrastmittelverstärkten Ultraschalls kann die Sensitivität von 76% bei einer normalen Sonografie auf bis zu 95% erhöht werden. Die kontrastmittelverstärkte Sonografie ist damit auch der CT, welche eine Sensitivität von 90% für Lebermetastasen aufweist, leicht überlegen³². Auch die Unterscheidung einer Lebermetastase von einer gutartigen oder primär malignen Raumforderung der Leber ist mittels der kontrastmittelverstärkten Sonografie mit einer vergleichbaren Sensitivität zur CT möglich³³.

Ergänzend zu den oben beschriebenen obligaten Untersuchungen können gegebenenfalls noch weitere Zusatzuntersuchungen im Rahmen des Stagings zur Anwendung kommen. Der Vollständigkeit halber wird im folgenden Abschnitt kurz auf diese Verfahren eingegangen.

Vereinzelt kommen bei Ösophaguskarzinomen pelvine Metastasen vor, so dass zusätzlich eine CT-Untersuchung des Beckens in Einzelfällen durchgeführt wird³⁴.

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) kann im Rahmen eines Stagings ebenfalls eingesetzt werden. Auch als Ergänzung zusätzlich zu EUS und CT kann die MRT von Nutzen sein um Lebermetastasen auszuschließen³⁵.

Zusätzlich zur CT kann bei der Suche nach distanten Lymphknotenmetastasen eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt werden. Im Vergleich zur einfachen CT werden Lymphknotenmetastasen mit einer PET besser detektiert³⁶. Die höchste Sensitivität für die Erfassung von Metastasen erreicht man mit einer Kombination von CT und PET. Durch eine unterstützende PET zusätzlich zu EUS und CT ist insbesondere bei

fortgeschrittenen Tumoren eine exaktere Bestimmung des Erkrankungsstadiums und somit eine bessere Therapieplanung möglich³⁷.

2.1.6 Therapie

Die individuelle Therapieplanung ist abhängig von den Ergebnissen des Stagings zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Je nach vorliegendem Tumorstadium kommen Therapieansätze mit kurativer Intention oder ein palliativer Therapieansatz in Betracht (siehe **Abb. 4**). Innerhalb der beiden möglichen Therapieziele existieren verschiedene Verfahren, welche im Folgenden näher erläutert werden. Ein kurativer Therapieansatz wird gewählt, wenn eine onkologische Resektabilität des Tumors und eine funktionelle Operabilität gegeben sind. In den folgenden Kapiteln wird der Reihe nach auf die verschiedenen Therapieverfahren eingegangen werden.

2.1.6.1 Lokal ablative und endoskopische Verfahren

Die am wenigsten invasiven Therapieverfahren umfassen lokal ablative sowie endoskopische Verfahren und werden bei Frühkarzinomen eingesetzt. Bei diesen Tumorstadien sind meist keine Lymphknotenmetastasen vorhanden und somit ist eine endoskopische Therapie sinnvoll³⁸³⁹. Ziel einer endoskopischen Resektion (ER) sollte immer eine Resektion ohne verbleibenden Resttumor also eine R0-Resektion sein. Kleine Läsionen bis 15mm Durchmesser können mit einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) en bloc entfernt werden. Auch größere Befunde können mit dieser Technik in sogenannter "piece meal"-Technik entfernt werden⁴⁰. Alternativ kann bei größeren Lokalbefunden eine endoskopische Submukosadisektion (ESD) durchgeführt werden. Bei der Verwendung dieser Technik anstelle einer EMR wird öfter eine R0-Resektion und somit eine kurative Resektion erzielt und Rezidive kommen seltener vor⁴¹. Die beiden am häufigsten eingesetzten Ablationsverfahren der Barrett-Dysplasie sind die Radiofrequenzablation (RFA) und die Argon-Plasma-Coagulation (APC). Nach der Durchführung einer RFA sind trotzdem weiterhin regelmäßige endoskopische Kontrollen des Ösophagus notwendig, da es bei circa fünf Prozent der Behandelten zu einem Rezidiv der Dysplasie kam⁴². Das APC-Verfahren wird vor allem bei kurzstreckigen Abschnitten eingesetzt und ist eine effektive Methode zur Entfernung von Dysplasien⁴³.

2.1.6.2 Onkologische Resektion

Da sich die vorliegende Arbeit unter anderem mit der histologischen Aufarbeitung der Operationsresektate beschäftigt, soll an dieser Stelle ein Überblick über die verschiedenen Operationstechniken der onkologischen Resektion gegeben werden.

Wenn eine interventionelle Therapie nicht möglich ist, kommen chirurgische Verfahren ab dem uT2-Stadium zum Einsatz. Chirurgische Therapien von Ösophaguskarzinomen

bedürfen einer intensiven Planung, um das Risiko von Komplikationen während und nach der OP so gering wie möglich zu halten. Je nach Größe und Lage des Primärtumors werden unterschiedlich invasive und komplexe Eingriffe mit dem entsprechenden Resektionsausmaß durchgeführt. Studien haben gezeigt, dass durch eine chirurgische Therapie in höheren Tumorstadien ein höheres 5-Jahres-Überleben erreicht werden kann im Vergleich zu einer alleinigen definitiven Radiochemotherapie⁴⁴.

Ziel der kurativen Resektion ist es, eine radikale R0-Resektion „en bloc“ zu erreichen, so dass in der finalen Histopathologie kein vitaler Tumorrest in den Resektionsrändern nachweisbar ist.

Bei Vorliegen eines Tumors im mittleren und distalen Ösophagusdrittel oder einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) Typ 1 nach Siewert wird eine transthorakale subtotale Ösophagektomie nach dem sogenannten Ivor-Lewis-Verfahren durchgeführt. Bei dieser Operation wird auch eine Resektion des proximalen Teils des Magens durchgeführt. Die anschließende Rekonstruktion erfolgt durch eine hohe intrathorakale Anastomose nach Magenschlauchbildung und -hochzug⁴⁵. Tritt ein Rezidiv nach Operation auf, kann adjuvant eine Radiochemotherapie erwogen werden⁴⁶.

Bei einem AEG Typ 2 nach Siewert kommen als chirurgische Verfahren sowohl eine transthorakale als auch eine transhiatal erweiterte Resektion in Frage. Die Prognose ist für beide Verfahren annähernd gleich. Allerdings ist das onkologische Outcome von Patienten mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen nach einer erweiterten transthorakalen Ösophagektomie besser als bei transhiatalen Verfahren⁴⁷.

Im Rahmen der chirurgischen Therapie von Ösophaguskarzinomen wird standardmäßig auch eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt. Dabei werden im Oberbauch und Mediastinum Lymphknoten im betroffenen Lymphabstromgebiet entfernt, da hierdurch das langfristige Überleben verbessert werden kann gegenüber einer Lymphadenektomie nur im unmittelbar an den Tumor angrenzenden Bereich⁴⁸. Man unterscheidet verschiedene Formen der Lymphadenektomie: Bei der standardmäßigen Zweifeld-Lymphadenektomie werden die Lymphknoten thorakal und abdominal entfernt. Werden auch die zervikalen Lymphknoten entfernt spricht man von einer Dreifeld-Lymphadenektomie. Liegt der Tumor in höheren Abschnitten des Ösophagus wird bevorzugt eine Dreifeld-Lymphadenektomie durchgeführt⁴⁹. Je nach Operationstechnik werden im Rahmen der Lymphadenektomie unterschiedlich viele Lymphknoten entfernt. Bei der transthorakalen Ösophagektomie werden vergleichsweise mehr Lymphknoten entfernt als bei einer transhiatalen Resektion⁵⁰. Für eine sichere Bestimmung eines N0-Status müssen mindestens sieben Lymphknoten aus dem Lymphabstromgebiet des Tumors entfernt und untersucht worden sein⁵¹.

Heutzutage sind für die chirurgische Therapie neben der offenen Ösophagektomie auch minimalinvasive Operationstechniken (MIC) verfügbar. Dabei werden eine Thorakoskopie und eine Laparoskopie für die Zugänge zu den verschiedenen OP-Bereichen genutzt. Die MIC-Ösophagektomie weist ersten Studien zufolge eine tendenziell niedrigere Mortalität von 1,4% auf⁵². Eine Pneumonie entwickeln in den auf die OP folgenden 30 Tagen 7,6% der Patient*innen. Pulmonale Komplikationen in den ersten zwei Wochen nach dem Eingriff konnten gegenüber einer offenen Ösophagektomie von 29% auf 6% gesenkt werden. Die Überlebensraten sind vergleichbar mit denen von Patient*innen, welche mittels einer offenen Ösophagektomie behandelt werden⁵². Bei Patient*innen welche minimalinvasiv operiert worden sind waren in der 1-Jahres-Verlaufskontrolle das allgemeine Wohlbefinden, das Auftreten von Schmerzen und die körperliche Aktivität verbessert gegenüber der Lebensqualität nach offener Ösophagektomie. Allerdings ist öfter eine Behandlung von symptomatischen Stenosen der gebildeten Anastomose notwendig als nach einer offenen Operation⁵³.

Noch existiert kein einheitliches Vorgehen für die MIC, da das Resektionsausmaß unabhängig von der OP-Technik gleich ist. Man unterscheidet hingegen zwei verschiedene Eingriffe, welche sich in der Höhe des oralen Resektionsrandes unterscheiden. Eine intrathorakale Anastomosenbildung wird im oben beschriebenen Ivor-Lewis-Verfahren erreicht⁵⁴. Der mittlere und untere Ösophagus werden entfernt und eine erweiterte intrathorakale Lymphadenektomie wird wie vorbeschrieben durchgeführt.

Beim McKeown-Verfahren wird jedoch ein zusätzlicher zervikaler Zugang gewählt, um eine hohe zervikale Anastomose zu ermöglichen und besonders hochsitzende Tumore zu reseziieren.

Neben einer konventionellen MIC besteht auch die Möglichkeit eine robotisch assistierte MIC durchzuführen. Im Vergleich zeigt sich, dass die Methoden sich im Hinblick auf viele onkologische Parameter nicht unterscheiden. So waren die Quote der R0-Resektionen, das Auftreten von Komplikationen, die Krankenhausmortalität, die 30-Tage-Mortalität sowie die 90-Tage-Mortalität nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Auch die Operationsdauer und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren gleich. Die roboterassistierte MIC führt allerdings zu signifikant weniger Stimmbandpareesen. Auch der geschätzte Blutverlust ist während der robotisch assistierten Verfahren geringer ausgefallen⁵⁵. Heutzutage werden minimalinvasive Verfahren für die chirurgische Therapie von Ösophaguskarzinomen immer öfter genutzt, da sie ersten Studien zufolge eine vergleichbare onkologische Sicherheit mit potenziell besserer Lebensqualität und Komplikationsraten mit sich bringen.

Nach Entfernung des Karzinoms erfolgt entsprechend des Resektionsausmaßes eine Rekonstruktion der umgebenden Strukturen. Bei der transhiatal erweiterten Gastrektomie wird in aller Regel eine Roux-Y Rekonstruktion durchgeführt mit Anlage einer End-zu-Seit Ösophagojejunostomie, um die Kontinuität der Magen-Darm-Passage wieder herzustellen. Ein Magenhochzug ist das Standardverfahren nach Durchführung einer subtotalen Ösophagektomie mit Bildung einer intrathorakalen Anastomose. Bei dieser Form der Anastomose ist die Insuffizienzrate geringer und die Schluckfunktion nach OP weniger beeinträchtigt als bei einer höheren zervikalen Anastomose nach McKeown.

Nach der chirurgischen Therapie kommt eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab in Frage, wenn eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde und in der finalen Histopathologie vitaler Resttumor nachweisbar war. Falls man sich für diese Option entscheidet beträgt die Therapiedauer meist ein Jahr⁵⁶.

2.1.6.3 Palliative Therapie

Dem kurativen Therapieansatz gegenüber steht die palliative Therapie von onkologisch nicht resektablen Karzinomen oder funktionell nicht operablen Patienten. Im Folgenden wird auf die palliativen Therapieansätze für das gastroösophageale Adenokarzinom eingegangen.

Es besteht eine generelle Empfehlung zur systemischen Therapie für Patienten mit einem lokal inoperablen oder fernmetastasierten gastroösophagealen Adenokarzinom, da hierdurch die Lebensqualität verbessert und die Überlebenszeit verlängert werden kann⁵⁷⁵⁸. Als Basis für die Therapie wird eine Kombination aus Platin- und Fluoropyrimidinbasierten Chemotherapeutika genutzt. Wird zusätzlich Epirubicin oder Docetaxel gegeben können Verbesserungen in der Zeit bis zum Tumorprogress, dem Überleben und der Lebensqualität beobachtet werden⁵⁹⁵⁷. Das jeweilige Therapieregime muss an die individuelle Situation der Patient*innen unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, dem Therapiewunsch der Patient*innen und der Toxizität der Therapie angepasst werden. Die Standardtherapie bestehend aus Docetaxel, Fluorouracil und Cisplatin weist eine gute Effizienz aber auch eine hohe Toxizität auf. Gibt man stattdessen Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Schema) alle

zwei Wochen, ist die Toxizität weniger hoch bei vergleichbaren Überlebensraten und Regressionsgraden⁶⁰.

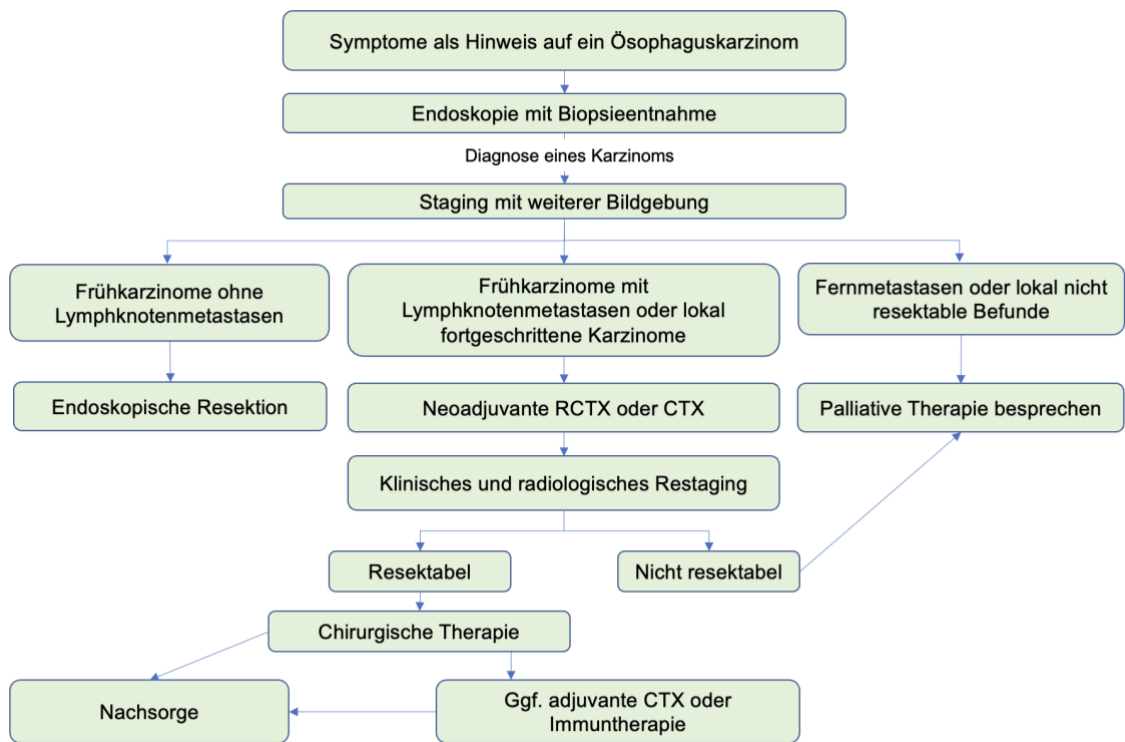


Abbildung 4: Diagnose- und Therapiealgorithmus für ösophageale Adenokarzinome

2.2 Neoadjuvante und perioperative Therapie des Adenokarzinoms

Einen wichtigen Bestandteil in der Therapie von lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus stellt mittlerweile die neoadjuvante Therapie dar. Das Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie (CTX) oder Radiochemotherapie (RCTX) eine geringere lokale Tumorausdehnung (sogenanntes „downstaging“) und somit ein besseres onkologisches Outcome und eine verbesserte Operabilität zu erreichen. Da sich die hier vorliegende Arbeit mit dem Effekt der Neoadjuvanz beschäftigt, wird in den folgenden Abschnitten genauer auf den Nutzen der neoadjuvanten Therapie sowie das beim untersuchten Kollektiv genutzte Therapieschema eingegangen.

2.2.1 Nutzen

Durch die perioperative Chemotherapie (CTX) oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCTX) soll nicht nur die onkologische Resektabilität der Tumore, sondern auch das langfristige Überleben der betroffenen Patient*innen verbessert werden. Auch nicht entdeckte Lymphknoten-Metastasen können durch eine systemische Therapie mitbehandelt werden.

Im Folgenden wird zunächst auf den Nutzen einer perioperativen CTX eingegangen bevor im Anschluss auf die Effekte einer neoadjuvanten RCTX eingegangen werden soll.

Eine CTX kann mit verschiedenen Kombinationen aus Chemotherapeutika durchgeführt werden. Auch hier wird, genau wie bei einer CTX mit palliativer Intention, als Basis für die Therapie eine Kombination aus Platin- und Fluoropyrimidinbasierten Chemotherapeutika genutzt. Gegebenenfalls kann die Therapie durch weitere Chemotherapeutika wie Epirubicin oder Docetaxel ergänzt werden.

Eine randomisiert kontrollierte Studie von Girling et al. zeigte 2002, dass eine präoperative Chemotherapie mit zwei Zyklen Cisplatin und Fluorouracil bei Ösophaguskarzinomen jeglicher Entität einen Überlebensvorteil erbrachte mit einem medianen Überleben von 16,8 Monaten gegenüber 13,3 Monaten ohne Chemotherapie⁶¹.

Bei einer perioperativen Therapie erhalten die Patient*innen sowohl vor als auch nach der Operation eine Kombination von Chemotherapeutika. Eine Studie von Cunningham et al. verglich das Überleben nach alleiniger Operation und nach einer perioperativen Therapie aus jeweils drei prä- und postoperativen Zyklen. Die Patient*innen welche der Gruppe mit CTX angehörten bekamen vor und nach der Resektion jeweils drei Zyklen aus einer

Kombination von Cisplatin, Fluorouracil und Epirubicin. Auch in dieser Studie war die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation und das Auftreten von postoperativen Komplikationen in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Das 5-Jahres Überleben betrug in der Gruppe mit perioperativer CTX 36%. In der Gruppe, welche nur operiert wurde, lebten nach fünf Jahren noch 23% der Patient*innen. Auch das Überleben ohne eine Krankheitsprogression war in der Gruppe der Betroffenen welche eine CTX zusätzlich erhielten höher. Eine weitere Erkenntnis aus der Studie war, dass die resezierten Tumoren mit erfolgter CTX wesentlich kleiner und weniger weit fortgeschritten waren⁶². Folglich ist es durch die präoperative CTX zu einer Tumorregression gekommen.

Auch die Durchführung einer perioperativen CTX nur mit Cisplatin und Fluorouracil (ohne Epirubicin) im Vergleich zu einer alleinigen Operation erbrachte ähnliche Ergebnisse. Die perioperative CTX bestand in diesem Fall aus zwei oder drei präoperativen Zyklen und drei oder vier postoperativen Zyklen. Bei beiden Gruppen war die postoperative Morbidität in etwa gleich. Allerdings war eine kurative Resektion deutlich öfter bei einer vorher durchgeführten CTX möglich. Das krankheitsfreie 5-Jahresüberleben lag in der Chemotherapie-Gruppe bei 34% und in der Gruppe ohne CTX nur bei 19%. Nach fünf Jahren lebten in der Gruppe welche CTX erhielt noch 38%, in der Gruppe ohne CTX waren es im Vergleich nur 24%⁶³. Vergleicht man verschiedene Kombinationen von Chemotherapeutika gibt es bestimmte Kombinationen, die einen größeren Vorteil bringen als andere. Als effektivste Kombination wird dabei eine Therapie nach dem sogenannten FLOT-Schema genannt. Beim FLOT-Schema bekommen die Patient*innen als perioperative CTX eine Kombination aus Docetaxel, Oxaliplatin, Folinsäure und Fluorouracil⁶⁴. Folglich zeigt sich, dass Patient*innen welche nur eine chirurgische Therapie erhalten, ein wesentlich schlechteres onkologisches Outcome hatten als solche, die multimodal mit einer Operation in Kombination mit einer CTX behandelt werden.

Eine weitere wichtige Option für ein multimodales Therapiekonzept ist eine neoadjuvante RCTX vor geplanter Resektion. Nach einer neoadjuvanten RCTX war bei 92% der operierten Patient*innen eine R0-Resektion möglich. Ohne vorherige Therapie war eine R0-Resektion nur in 69% der Fälle gegeben. Bei Behandlung mit der multimodalen Therapie betrug das mittlere Überleben 49,4 Monate wohingegen es bei alleiniger Operation im Mittel nur 24 Monate betrug. Die Krankenhaussterblichkeit lag in beiden Gruppen bei etwa vier Prozent bei einer vergleichbaren postoperativen Komplikationsrate⁶⁵.

Die CROSS-Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte ebenfalls den Effekt einer neoadjuvanten RCTX gegenüber einer alleinigen Operation. Die in die Studie

eingeschlossenen Patient*innen wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die Kontrollgruppe wurde zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach der Diagnosestellung rein operativ behandelt. Die Interventionsgruppe erhielt vor der chirurgischen Therapie zunächst fünf Zyklen einer RCTX. Bei den verwendeten Chemotherapeutika handelte es sich um eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Zusätzlich wurden noch Bestrahlungen in jedem Zyklus vorgenommen. Nach sieben Jahren Verlaufskontrolle betrug das mediane Überleben in der Gruppe welche nur operativ behandelt wurde 24 Monate. Im Vergleich dazu betrug das mediane Überleben in der multimodal behandelten Gruppe 48,6 Monate. In Bezug auf Patient*innen mit einem Adenokarzinom lag das mediane Überleben mit alleiniger Operation bei 27,1 Monaten und bei erfolgter neoadjuvanter Therapie vor der Operation bei 43,2 Monaten. Es wurde ein signifikant verbessertes Überleben für Patient*innen mit neoadjuvanter Therapie beschrieben⁶⁶.

Oppedijk et al. untersuchten ebenfalls im Rahmen der CROSS-Studien das Auftreten von Rezidiven in den beiden Kollektiven. Es zeigte sich, dass im Mittel bei 58% der rein operativ versorgten Patient*innen innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv auftrat. Wurden die Patient*innen zusätzlich noch mit einer neoadjuvanten RCTX behandelt traten Rezidive innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 35% der Fälle auf. In Bezug auf lokoregionäre Rezidive zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei rein chirurgisch behandelten Patient*innen traten in 34% der Fälle lokoregionäre Rezidive auf. Im Vergleich dazu kam es nur bei 14% der multimodal behandelten Patient*innen zu einem lokoregionären Rezidiv. Innerhalb des früheren Bestrahlungsgebietes kam es nur in 5% der Behandelten zu einem Rezidiv. Es zeigte sich folglich, dass auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs durch eine neoadjuvante Therapie signifikant verringert wird⁶⁷.

Vergleicht man die Effekte einer perioperativen CTX mit der neoadjuvanten RCTX zeigt sich, dass zunächst beide Vorgehen bessere Ergebnisse erbringen als eine alleinige („primäre“) Operation. Sjoquist et al. untersuchten systematisch, inwiefern die beiden Therapieregime einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Operation erbrachten. Beide multimodalen Therapieansätze erbrachten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber einer rein chirurgischen Therapie. Im Vergleich beider Therapien ließ sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied feststellen⁶⁸. Eine weitere Studie, welche den Effekt beider Therapieansätze untersuchte, verglich das 3-Jahres-Überleben und 5-Jahres-Überleben von neoadjuvanter CTX und neoadjuvanter RCTX sowie weitere sekundäre Endpunkte. Beim Überleben wurden durch eine RCTX bessere Ergebnisse erzielt als durch eine CTX. Auch in Bezug auf die Rate der R0-Resektionen und dem

histologischen Ansprechen auf die Therapie schnitt die neoadjuvante RCTX besser ab. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der postoperativen Mortalität. Gerade in Bezug auf das Langzeitüberleben nach der jeweiligen Therapie zeigte die RCTX scheinbar bessere Ergebnisse als eine alleinige neoadjuvante CTX⁶⁹.

Zusammenfassend besteht ein gesicherter positiver Effekt des multimodalen Therapiekonzepts auf das onkologische Outcome der Patient*innen gemessen am medianen Gesamtüberleben. Bei beiden vorgestellten Therapieansätzen treten keine gehäuften postoperative Komplikationen auf. Eine sichere Aussage, ob die RCTX der CTX statistisch signifikant überlegen ist, lässt sich nach aktueller Datenlage nicht treffen, weswegen momentan beide Schemata zur multimodalen Therapie von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus durchgeführt werden.

2.2.2 Schema

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben gibt es aktuell für das Adenokarzinom des Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs keine eindeutige Datenlage zur Überlegenheit der perioperativen FLOT-Therapie oder der neoadjuvanten CROSS-Therapie. Da sich die vorliegende Arbeit lediglich mit der Vorhersage des Regressionsgrades nach neoadjuvanter FLOT-Therapie befasst soll im folgenden Abschnitt genauer auf dieses Therapieschema und die genauen Dosierungen der genutzten Wirkstoffe eingegangen werden.

Das FLOT-Schema wird als perioperative Therapie durchgeführt und die Patient*innen erhalten vier Zyklen CTX neoadjuvant vor der Operation und weitere vier Zyklen derselben CTX adjuvant nach der Operation. Das Schema ist zusammenfassend in **Tabelle 2** dargestellt. Die Therapie besteht aus 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel. Die verwendeten Chemotherapeutika werden alle intravenös in einem Abstand von zwei Wochen verabreicht. 5-Fluorouracil wird in einer Dosierung von 2.600 mg/m² über 24 Stunden verabreicht. Folinsäure wird über zwei Stunden mit einer Dosierung von 200 mg/m² gegeben. Als dritte Substanz wird Oxaliplatin mit einer Dosierung von 85 mg/m² über zwei Stunden gegeben. Docetaxel wird mit einer Dosierung von 50 mg/m² innerhalb von einer Stunde gegeben. Die neoadjuvante Therapie dauert in diesem Fall also acht Wochen. Adjuvant verwendet man das identische Vorgehen noch einmal für acht Wochen.

- 4 Zyklen à zwei Wochen jeweils prä- und postoperativ
- 2.600 mg/m² Fluorouracil i.v. über 24h
- 200 mg/m² Folinsäure i.v. über 2h
- 85 mg/m² Oxaliplatin i.v. über 2h
- 50 mg/m² Docetaxel i.v. über 1h

Tabelle 2: Dosierungsschema der perioperativen FLOT-Therapie

2.2.3 Ansprechen auf neoadjuvante Therapie

Nach der abgeschlossenen neoadjuvanten Therapie erfolgt zunächst das sogenannte Restaging. Dabei wird das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie klinisch und radiologisch beurteilt. Erst nach der erfolgten Operation kann das pathologische TNM-Stadium beurteilt werden. Die postoperative Beurteilung des Präparates lässt die zuverlässigsten Aussagen zur Prognose zu.

Nach erfolgter neoadjuvanter Therapie und onkologischer Resektion wird standardmäßig anhand der finalen Histopathologie auch die Tumorregression erhoben, welche eine Aussage über die Menge verbliebener vitaler Tumorzellen erlaubt. Dabei werden die Resektate auf histologische Zeichen für ein erfolgtes Absterben von Tumorgewebe untersucht. Dazu zählt unter anderem der Umbau von Tumorgewebe zu fibrotischem Gewebe oder entzündlichem Granulationsgewebe. Ein weiterer wichtiger Faktor sind Zeichen für die Resorption von Tumorzellen durch Makrophagen. Finden sich im Präparat Hämosiderin enthaltende Makrophagen oder Schaumzellen, so weist dies auf eine starke stattgehabte Resorption hin. Besonders das Vorhandensein von Schaumzellen ist ein Zeichen für erfolgte zytotoxische Schäden an Tumorzellen. Auch postentzündliche Kalzifikationen sind Zeichen für den Umbau eines Tumors. Die Tumore können auch nur teilweise Zeichen für eine Regression aufweisen und nur oberflächlich oder in inneren Bereichen durch die neoadjuvante Therapie gezeichnet sein⁷⁰.

Erfolgt keine signifikante Regression findet sich in der finalen Histopathologie trotz der neoadjuvanten Therapie noch so viel vitales Tumormaterial, dass die vorbehandelten Patient*innen keine bessere Prognose oder eine bessere onkologische Resektabilität durch die vorausgehende Therapie haben⁷¹.

Für die Beurteilung der Tumorregression existieren verschiedene Systeme zur Klassifizierung (sog. „scores“). Ein häufig verwendeter Score ist der Regressionsgrad nach Becker. Die Zuordnung zu einem Becker Grad erfolgt anhand des prozentual verbliebenen Resttumors im Operationspräparat im Vergleich zum vernarbten Tumorknoten. Es existieren drei verschiedene Regressionsgrade innerhalb des Scores: Grad 1a eine komplette Regression ohne nachweisbaren vitalen Residualtumor. Grad 1b wird als subtotale Regression gewertet mit 1-10% Residualtumor. Von einer partiellen Regression wird in Grad 2 bei einem Anteil des Residualtumors von 10-50% gesprochen. Bei Grad 3 wird von nicht erfolgter Regression gesprochen und der vitale Tumorknoten liegt bei über 50%⁷².

Eine weitere Einteilung der Regression ist der Kölner Regressionsscore. Auch hier werden die Grade anhand des prozentual verbliebenen vitalen Tumors eingeteilt. Eine komplette Regression wird hier als Grad 4 bezeichnet und darüber definiert, dass kein vitaler Tumorrest zu finden ist. Grad 3 beschreibt eine subtotalen Regression mit unter 10% vitalem Tumorrest. Liegt der vitale Resttumor bei 10-50% wird eine partielle Regression diagnostiziert, welche im Kölner-System einem Grad 2 entspricht. Findet keine Regression statt befindet sich noch über 50% vitaler Resttumor im Präparat und es liegt ein Kölner Grad 1 vor. Der Regressionsgrad nach Becker und der Kölner Regressions-Score verhalten sich daher zueinander reziprok (siehe **Tabelle 3**).

Anhand der ermittelten Regressionsgrade können die Patient*innen außerdem noch verschiedenen Respondertypen zugeordnet werden. Verbleibt kein vitaler Resttumor spricht man von Complete-Respondern. Major-Responder haben bis zu 10% verbliebenen vitalen Tumor. Wenn nach der Therapie mehr als 10% des Resttumors noch aus vitalen Zellen besteht, handelt es sich um Minor-Responder. Wenn noch 100% des Tumors vital sind liegt ein Non-Responder vor⁷³.

Regression (deskriptiv)	Becker System	Kölner System	Respondertyp
Komplett (kein vitaler Resttumor)	Grad 1a	Grad 4	Major-Responder
Subtotal (unter 10% vitaler Resttumor)	Grad 1b	Grad 3	
Partiell (10-50% vitaler Resttumor)	Grad 2	Grad 2	Minor-Responder
Keine Regression (über 50% vitaler Resttumor)	Grad 3	Grad 1	

Tabelle 3: Regressionsgrade nach Becker-System und Kölner-System

Zurzeit besteht im Bereich der neoadjuvanten Behandlung von Ösophaguskarzinomen ein Prädiktionsproblem. Der Regressionsscore hat einen signifikanten Einfluss auf die Prognose und zeigt, dass nicht alle Patienten von der neoadjuvanten Therapie profitieren. Nur circa 49%, also nicht einmal die Hälfte der Patient*innen, sind Major-Responder und profitieren somit von der neoadjuvanten Therapie⁷⁴. Die Bestimmung des Scores ist jedoch erst nach abgeschlossener Therapie und Resektion des Tumors durch die finale Histopathologie möglich. Daher erhalten momentan alle in Frage kommenden Patient*innen eine Chemo- oder Radiochemotherapie vor dem operativen Teil der Therapie unabhängig davon, ob sich in dem individuellen Fall dadurch ein Behandlungsvorteil ergibt. Es wäre jedoch notwendig bereits vor Einleitung einer neoadjuvanten Therapie eine Einschätzung des Erfolges der jeweiligen Behandlung treffen zu können, um den Patient*innen die im individuellen Fall adäquate Therapie zuzuführen.

2.3 Nutzung von künstlicher Intelligenz zur Analyse histologischer Bilder

In den vergangenen Jahrzehnten wird in verschiedenen Bereichen der Medizin an Künstlicher Intelligenz (KI) und an KI-gestützter Diagnostik geforscht. Vor allem bei der Beurteilung von histopathologischen Präparaten im Hinblick auf bestimmte Merkmale wäre eine KI-Analyse sinnvoll. Durch eine standardisierte Beurteilung anhand der eindeutigen Programmierung würde so die Möglichkeit bestehen, histologische Diagnosestellungen weniger abhängig vom jeweiligen Untersucher zu machen. Auch könnten eventuell kleinere histologische Unterscheide in sehr genauen Abstufungen durch eine KI erkannt und beurteilt werden.

Jang et al. haben 2019 in einer Arbeit gezeigt, dass neuronale Netzwerke und mehrschichtiges Lernen (engl. „deep learning“) im Bereich der Analyse von radiologischen Bildern sowie von histologischen Slides in der Pathologie von großem Nutzen sein können um präzisere Diagnosen zu stellen⁷⁵. Sie sagen auch vorher, dass Ärzte anhand der Daten dieser Netzwerke in Zukunft in der Lage sein werden Behandlungsentscheidungen zu treffen⁷⁵.

Auch eine Studie von Bera et al. beschäftigt sich mit der Nutzung von künstlicher Intelligenz in der Pathologie, welche es Onkologen ermöglichen soll verbesserte und individualisierte Behandlungspfade für jeden einzelnen Patienten festzulegen⁷⁶.

Im Jahr 2021 veröffentlichten Lu et al. eine Arbeit in der gezeigt werden konnte, dass mithilfe der Analyse histologischer Slides durch eine KI eine Vorhersage der Herkunft von Tumoren mit unbekanntem Ursprung möglich ist⁷⁷.

Die frühe Prädiktion des Überlebens der Patienten ausgehend von den histologischen Slides ist ein weiteres Feld, welches mithilfe von neuronalen Netzwerken wesentlich verbessert werden könnte. Kather et al. veröffentlichten im Jahr 2019 eine Studie welche zeigte, dass es durch mehrschichtiges Lernen und ein neuronales Netzwerk möglich ist, das Überleben von Patienten mit kolorektalen Karzinomen anhand der Analyse von histologischen Slides vorherzusagen⁷⁸. Eine weitere Arbeit, welche sich mit der Prädiktion von Überleben der Patient*innen beschäftigte, erschien 2020. Zhao et al. zeigten darin, dass eine Bestimmung des Tumor-Stroma Verhältnisses durch KI in kolorektalen Karzinomen eine Aussage über das Überleben der Patient*innen zulässt⁷⁹.

Durch die vorgenommene Literaturrecherche zeigt sich, dass an verschiedenen potentiellen Prognosefaktoren bzw. Biomarkern im Bereich der Ösophaguskarzinome geforscht wird. Zudem wird deutlich, dass die Nutzung von neuronalen Netzwerken und Deep Learning in der Medizin neuartige und vielversprechende Methoden sind. Die Nutzung solcher Methoden hat eine enorme Menge zusätzlicher Daten und Ergebnisse zur Folge, welche als neue Biomarker herangezogen werden könnten. Die Technologie ist

jedoch momentan nicht weit genug etabliert, um regelhaft im klinischen Alltag eingesetzt werden zu können.

Zurzeit existiert noch keine Arbeit welche sich mit der Vorhersage der Regressionsscores von Ösophaguskarzinomen anhand der Analyse digitalisierter Slides durch ein neuronales Netzwerk befasst. Zwar existieren ähnliche Ansätze in anderen Teilbereichen der Medizin, jedoch gibt es bisher keine Arbeit, welche dem hier vorgestellten Studiendesign entspricht. Auch im Bereich der Ösophaguskarzinome würde eine komplexe Analyse der digitalisierten Slides einen Behandlungsvorteil bringen.

2.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Vorhersage über gutes oder schlechtes Ansprechen auf die neoadjuvante FLOT-Therapie beim Ösophaguskarzinom zu treffen. Hierzu sollen Bildinformationen aus der primären Histologie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verwendet werden.

Die Studie wurde monozentrisch in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Köln durchgeführt, welche das bundesweit größte Zentrum im Bereich der (chirurgischen) Behandlung von Ösophaguskarzinomen ist. Mit einer jährlich hohen Anzahl an onkologischen Resektionen von Ösophaguskarzinomen werden die Patient*innen einem standardisierten Behandlungskonzept zugeführt.

Aufgrund des in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Prädiktionsproblems entstand die Idee anhand von digitalisierten, therapienaiven Biopsien eine Aussage über das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie zu treffen. Da von allen Patient*innen zur Diagnosestellung eine histologische Probe entnommen wurde, liegt theoretisch ein großes Kollektiv an Patient*innen vor, welches eingeschlossen werden kann. Da man aufgrund aller gesammelten Daten ein spezifisches Risikoprofil jeder einzelnen Person erstellen kann, wären letztendlich eine individualisierte Therapieanpassung und eine Behandlung im Rahmen personalisierter Medizin möglich. Bei dem Projekt handelt es sich um eine retrospektive Studie, da bereits alle Daten zu den Patient*innen vorliegen. Zur Validierung des KI-Modells wird eine externe Kohorte aus dem Universitätsklinikum Heidelberg herangezogen, welche mit denselben Einschlusskriterien an einer anderen Klinik erhoben wurde.

3. Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde aus medizinethischer Sicht auf Grundlage der interdisziplinären Biomasa-Studie durchgeführt. Alle eingeschlossenen Patient*innen haben zu Beginn ihrer Behandlung an der Universitätsklinik Köln eine Erlaubnis zur Nutzung ihrer Proben im Rahmen des Biomasa-Programms gegeben. Weiterhin stützte sich das Studienvorhaben auf das Ethikvotum mit dem Titel „Unizentrische, prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von künstlicher Intelligenz für die Vorhersage des Tumor-Regressionsgrades nach neoadjuvanter Vorbehandlung von Karzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts“ von Dr. med. Jin-On Jung mit dem Zeichen 23-1217. Personenbezogene Daten wie die Namen der Patient*innen und weitere vertrauliche Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Vorgaben des Bundesdatenschutzgesetzes. Es erfolgten keine Weitergabe von Patientendaten oder eine Einsicht der Originalunterlagen durch Dritte. Die Arbeit entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien für gute klinische Praxis.

Die Einbeziehung der Heidelberger Daten zur externen Validierung ist von der Heidelberger Ethikkommission unter der Zertifikatnummer S-635/2013 genehmigt worden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zunächst wurde das Klinikinformationssystem der Universitätsklinik Köln (ORBIS) nach Patient*innen durchsucht welche im Zeitraum von 2013 bis 2021 aufgrund eines Ösophaguskarzinoms in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie operativ mittels Ivor-Lewis Ösophagektomie behandelt wurden. Initial belief sich die Zahl der in Frage kommenden Patient*innen auf 1.488.

Weitergehend wurden aus den 1.488 Patient*innen diejenigen Fälle selektiert, welche die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Alter über 18 Jahre
- Behandlungszeitraum zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.05.2021
- Histologisch gesicherte Diagnose eines ösophagealen Adenokarzinoms
- Vorliegen einer Nativbiopsie
- Vollständig durchgeführte neoadjuvante Therapie
- Vorliegen des Regressionsgrades aus dem OP-Präparat
- Verwertbare digitalisierte Biopsie
- Vorliegen aller notwendigen klinischen Informationen

Ergänzend wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Unvollständige neoadjuvante Therapie
- Andere neoadjuvante Therapie als FLOT
- Fehlende Nativbiopsie
- Fehlender histologischer Tumornachweis
- Fehlender Regressionsgrad aus dem OP-Präparat
- Anderer histologischer Subtyp als Adenokarzinom
- Ungeeignete digitale Bilder
- Fehlende klinische Informationen

3.3 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien konnten für die Durchführung der Studie schlussendlich 78 geeignete Kölner Patient*innen identifiziert werden (siehe **Abb. 5**). Auch für das Heidelberger Kollektiv wurden dieselben Ein- und Ausschlusskriterien definiert, so dass hier 59 Patient*innen eingeschlossen werden konnten.

Im Folgenden wird genauer auf das Zustandekommen des Patientenkollektivs unter Erläuterung der relevanten Kriterien eingegangen werden.

Der festgelegte Zeitraum für die retrospektive Studie umfasst die Zeit vom 01.01.2013 bis zum 31.05.2021. In diesem Zeitraum wurden an der Universitätsklinik Köln insgesamt 1488 Patient*innen mit der Diagnose eines Ösophaguskarzinoms mittels Ivor-Lewis Ösophagektomie operiert. Bei 1.143 Patient*innen lag keine therapienaive Biopsie des Tumors oder aber in selteneren Fällen nur eine Biopsie mit fehlendem histologischen Tumornachweis vor.

Von den verbleibenden 345 potentiell für die Studie geeigneten Personen lag bei 271 der histologische Subtyp eines Adenokarzinoms vor. Bei 74 Patient*innen lag hingegen ein PEC vor. Da sich die hier vorliegende Studie mit ösophagealen Adenokarzinomen beschäftigt, wurden alle Patient*innen mit einem Plattenepithelkarzinom in der Folge ausgeschlossen.

In der Untergruppe der Patient*innen mit einem Adenokarzinom erhielten 78 eine perioperative FLOT-Therapie und 193 neoadjuvant eine CROSS-Therapie. In dieser Arbeit soll eine Vorhersage über Outcome-Parameter nach erfolgter FLOT-Therapie erfolgen, weswegen einzig diese Gruppe weiter berücksichtigt wurde.

Die neoadjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen wurde bei allen mit FLOT behandelten Erkrankten vollständig durchgeführt.

Von den 78 eingeschlossenen Patient*innen lag mindestens eine therapienaive Biopsie vor, so dass teilweise mehrere verwertbare Bilder für die KI-Analyse generiert werden konnten.

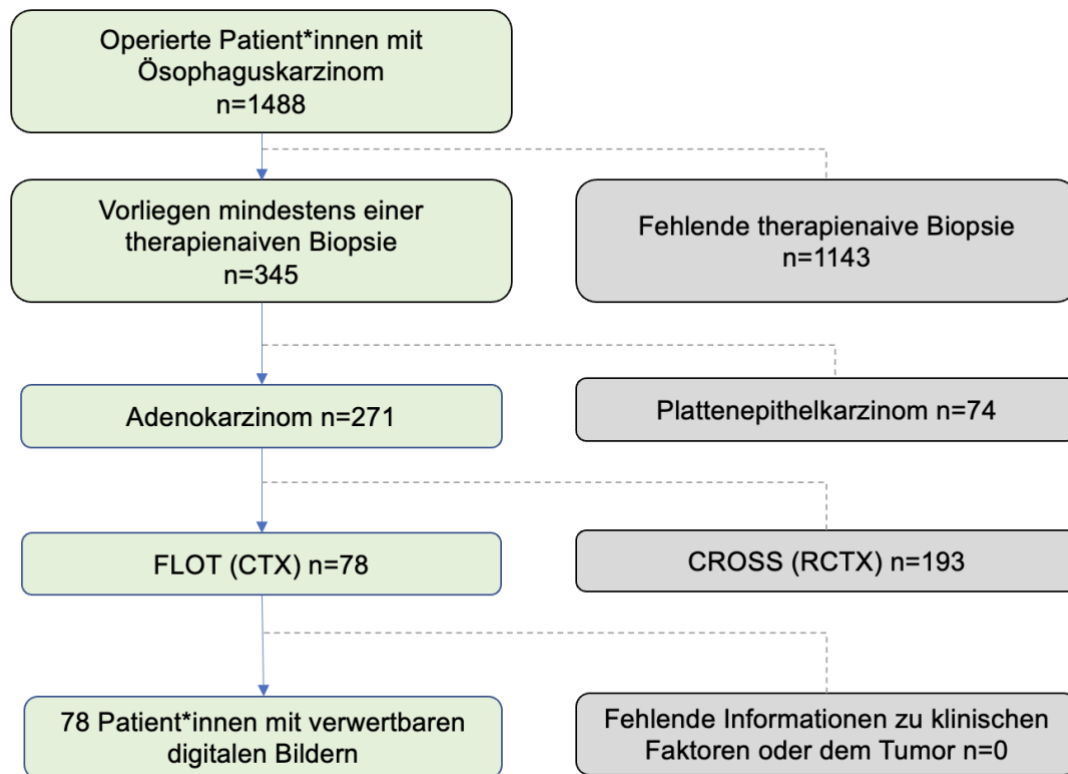


Abbildung 5: Generierung des Patientenkollektivs

Neben den histologischen Biopsien mussten von allen eingeschlossenen Personen noch weitere Daten für die Analyse mittels KI vorliegen. Diese beinhalteten sowohl anamnestische Daten zur Krankengeschichte sowie den gesundheitlichen Zustand zum Zeitpunkt der Operation. Auch zu den Tumoren selbst mussten neben den histologischen Biopsien noch weitere für die Auswertung relevante Informationen vorliegen.

Von allen eingeschlossenen Patient*innen wurden Alter und Geschlecht sowie der BMI zum Zeitpunkt der Operation erhoben. Als weiterer prädiktiver Faktor wurde der präoperative Gesundheitszustand der Patient*innen nach der Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) dokumentiert. Anamnestisch wurde erhoben, ob neben einem Ösophaguskarzinom weitere relevante Erkrankungen vorlagen. Kardiovaskulär relevante Vorerkrankungen beinhalteten arterielle Hypertonie, eine stattgehabte Koronarangiografie oder ein Zustand nach Myokardinfarkt. Pulmonal relevante Vorerkrankungen wurden definiert z.B. bei Vorliegen eines Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Metabolische Vorerkrankungen beinhalteten Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder andere vorbestehende Stoffwechselerkrankungen.

Falls durch eine oder mehrere der Vorerkrankungen ein erhöhter ASA-Status und folglich eine eingeschränkte Operabilität der Betroffenen bestand wurde das Vorliegen eines schweren Vorerkrankungsstatus dokumentiert.

Neben der sicheren Bestimmung des histologischen Subtyps der Tumoren mussten noch weitere Informationen zum Erkrankungsstadium und dem Tumor selbst vorliegen.

Einerseits wurden der cT-Status und der cN-Status erhoben, basierend auf der präoperativ durchgeführten EUS. Zudem spielte auch das anhand der histologischen Biopsien beschriebene Grading der Tumore eine Rolle.

Die Berücksichtigung aller Variablen erlaubte es, eine ähnliche Struktur der verglichenen Kollektive während der KI-Analyse zu gewährleisten.

Neben den präoperativ gesammelten Daten mussten auch postoperativ erhobene Daten in die Analyse mit einbezogen werden. Relevante Informationen zum Erkrankungsstadium waren hier die nach neoadjuvanter und operativer Therapie pathologisch bestimmte ypTNM-Klassifikation. Auch die Anzahl der insgesamt resezierten und metastasierten Lymphknoten wurde dokumentiert. Anschließend wurde das Verhältnis von betroffenen Lymphknoten zur Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten prozentual bestimmt.

Um den Effekt der neoadjuvanten Therapie auf den Tumor selbst bestimmen zu können wurde am entnommenen Präparat postoperativ der Regressionsgrad nach Becker ermittelt. Auch der genaue Prozentsatz des vitalen Resttumors wurde erfasst.

3.4 Datengewinnung

Zunächst wurde das Klinikinformationssystem Orbis der Universitätsklinik Köln nach Patient*innen durchsucht, welche an einem Ösophaguskarzinom erkrankt waren und deshalb im oben erwähnten Zeitraum operiert wurden. Zusätzlich wurden die digitalisierten histologischen Biopsien sowie die relevanten Zusatzinformationen von den Heidelberger Patient*innen angefragt.

Die Beurteilung der therapienaiven Biopsien und die operative Behandlung, sowie die postoperative Beurteilung der Präparate durch die Pathologie und die Erhebung der anamnestisch relevanten Informationen sind zum Zeitpunkt der Studie bereits erfolgt und in den Patientenakten eingetragen. Auch ein eindeutiger Befund mit einer Diagnose liegt bereits zu allen Patient*innen vor. Im Verlauf der Studie werden die Fälle der Patient*innen mittels einer Nummer anonymisiert, welche in der Datenbank zu den entsprechenden relevanten Informationen sowie den Dateinamen der jeweiligen histologischen Bilder (sog. „whole slide images“, WSI) zugeordnet wurden. Anhand dieser Datenbank wurde später das Training und die Validierung des neuronalen Netzwerkes durchgeführt.

In **Abbildung 6** ist der gesamte Prozess der Datengewinnung zusammenfassend dargestellt.

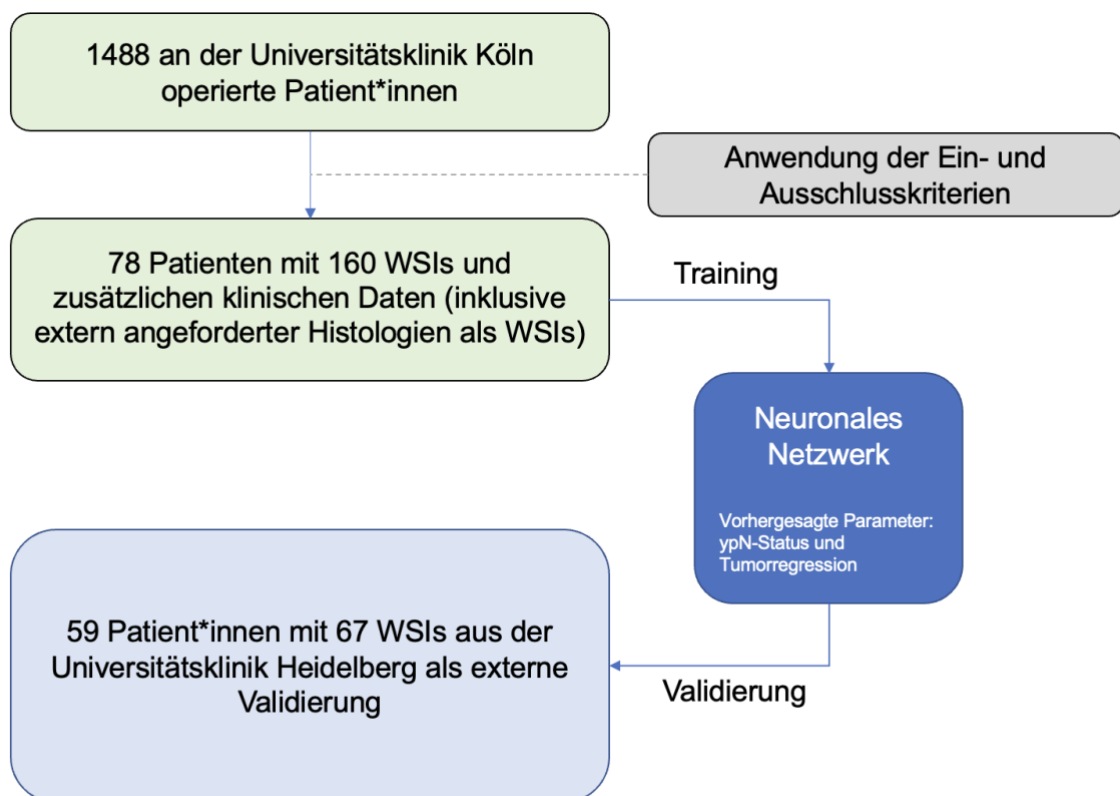


Abbildung 6: Ablauf der Analyse mittels KI

Nachdem geeignete Personen identifiziert und alle notwendigen Parameter in die Datenbank eingetragen wurden, war der nächste notwendige Arbeitsschritt die Beschaffung der therapienaiven Biopsien der Patient*innen.

Zunächst wurden die Biopsien welche initial in der Uniklinik Köln angefertigt wurden aus dem pathologischen Archiv herausgesucht. Dies war bei 22 Patient*innen der Fall. Bei 56 Patienten wurde die therapienaive Biopsie nicht an der Universitätsklinik Köln sondern in einem externen pathologischen Institut analysiert. Für diese Patienten wurden die externen Proben bei den jeweiligen Instituten angefordert. Bei 11 Patient*innen lagen zusätzlich zu den in der Uniklinik erfolgten Biopsien noch frühere therapienaive Biopsien von externen Instituten vor. Auch diese Proben wurden angefordert, um im Anschluss eine möglichst große Menge an verwendbaren WSIs zu generieren.

Für die Analyse durch die KI ist eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) der histologischen Proben erforderlich. Die HE-gefärbten Biopsien sind jeweils auf Objektträgern fixiert (engl. Slides) und wurden mithilfe eines hochauflösenden Scanners digitalisiert.

In einigen Fällen existierten bereits HE-Färbungen im pathologischen Archiv der Universitätsklinik Köln, welche auch für die Digitalisierung genutzt werden konnten.

In den verbleibenden Fällen lagen die histologischen Proben fixiert als Paraffinblock entweder im Archiv der Universitätsklinik Köln oder von externen pathologischen Instituten vor. Aus den Paraffinblöcken wurden in Kooperation mit dem Pathologischen Institut der Universitätsklinik Köln neue Schnitte angefertigt. Diese wurden anschließend auf Objektträgern fixiert und mittels HE gefärbt. Von jedem Block wurden insgesamt fünf Schnitte angefertigt und jeweils der erste und der letzte Schnitt mit HE gefärbt. Folglich liegen von einigen Patient*innen mehrere Schnitte aus verschiedenen Abschnitten des Tumors vor. Da die Schnitte sich stark voneinander unterscheiden aufgrund der unterschiedlichen Lage und dem Anschnitt verschiedener Zellen innerhalb des Tumors konnten mehrere Bilder aus demselben Tumor für die Analyse verwendet werden. Schlussendlich lagen von den 78 Patient*innen insgesamt 160 HE-Schnitte für die Digitalisierung vor.

Auf den genauen Ablauf der Digitalisierung wird in einem späteren Kapitel näher eingegangen. Die Kölner Biopsien wurden genutzt, um das neuronale Netzwerk zu trainieren. Die von der KI vorherzusagenden Outcome-Parameter waren dabei der Regressionsgrad nach Becker und der ypN-Status. Im Verlauf des Trainings wurden die

Analyseparameter mehrfach angepasst. Auch auf den genauen Ablauf des KI-Trainings wird in einem späteren Kapitel gesondert eingegangen.

Im Anschluss an das Training des neuronalen Netzwerks wurde dann das stärkste Prädiktionsmodell an WSIs der Patient*innen aus der Universitätsklinik Heidelberg validiert.

3.5 Digitalisierung von Biopsien

Um die Biopsien im Rahmen der KI-Analyse auswerten zu können mussten diese zunächst mithilfe eines hochauflösenden Scanners digitalisiert werden.

3.5.1 Scannen der Slides

In dieser Arbeit wurde der NanoZoomer S360 (Modell Nummer C13220) von Hamamatsu genutzt. Die entsprechende Software zur Bedienung des Geräts heißt NZAcquire 1.3.11.36.

Zu Beginn des Scans wird zunächst eine Übersichtsaufnahme des gesamten Slides gemacht. Auf dieser Übersicht muss bei jedem Slide manuell das Areal für den detaillierten Scan festgelegt werden. Dabei sollen Areale auf denen sich kein Gewebe befindet auf dem finalen Scan eliminiert werden. Da ein Scanareal immer eine rechteckige Form hat war es in vielen Fällen sinnvoll die Slides in mehrere kleine Areale zu unterteilen, um möglichst wenig Fläche ohne Material an den Rändern der Biopsien zu erfassen. Innerhalb der festgelegten Areale für den finalen Scan müssen anschließend Fokuspunkte gesetzt werden. Diese Fokuspunkte machen es möglich, die Areale während des Scans scharf abzubilden und diese möglichst hochauflösend zu erfassen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Fokuspunkte jeweils in Bereichen mit besonders viel Biopsiematerial innerhalb der Slides gesetzt. Je nach Größe der einzelnen Gewebeproben wurden pro Slide zehn bis 60 Fokuspunkte manuell festgelegt.

Alle Biopsien wurden mit einer 40-fachen Vergrößerung gescannt. Die Auflösung der fertigen digitalen Bilder beträgt 230 nm/Pixel. Die WSIs hatten abhängig von der Größe der Biopsien eine Dateigröße von circa einem Gigabyte. Die Bilder wurden von dem Scanner im .ndpi Dateiformat gesichert.



Abbildung 7: Beispiel für ein whole slide image mit den zugehörigen Bildinformationen

Auch die Biopsien des Heidelberger Kollektivs mussten für die Analyse zunächst digitalisiert werden. Dies geschah an der Universitätsklinik Heidelberg mithilfe des Aperio SC2 von der Firma Leica Biosystems. Auch die Slides aus Heidelberg wurden mit einer 40-fachen Vergrößerung gescannt. Die Dateien wurden im .svs Format gespeichert.

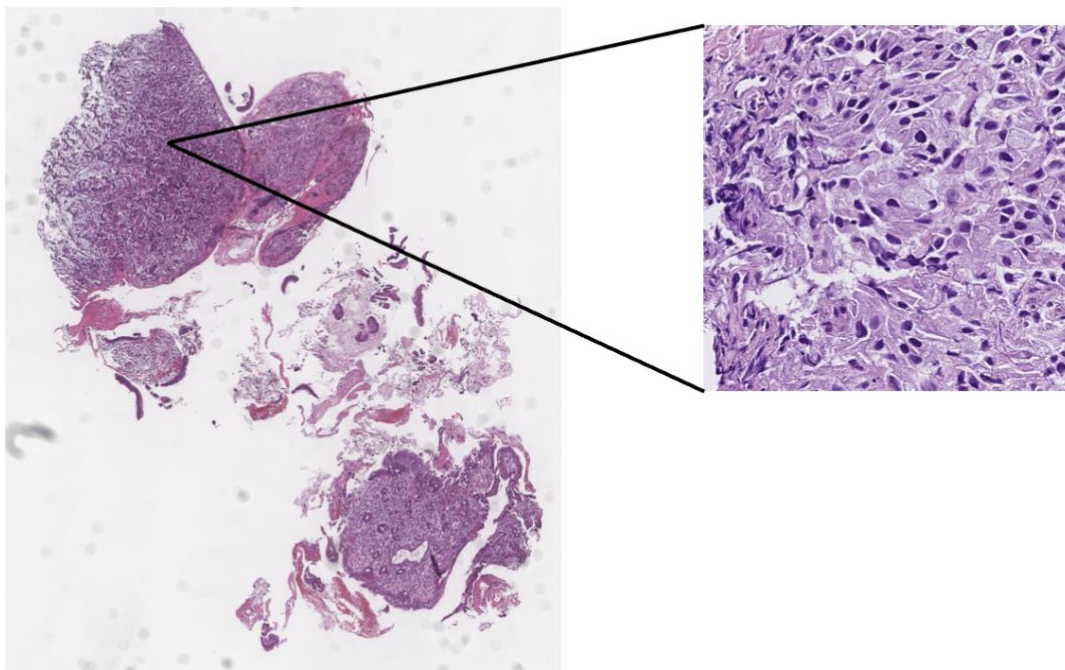


Abbildung 8: Beispiel für ein WSI mit beispielhaftem Ausschnitt in 40-facher Vergrößerung

3.5.2 Verarbeitung der Rohdaten

Bevor eine Verarbeitung der WSIs mittels KI erfolgen konnte, war eine weitere Verarbeitung der Rohdaten notwendig.

Da die Biopsien der beiden Patientengruppen nach dem Scannen in verschiedenen Dateiformaten vorlagen (.ndpi und .svs), musste für die Verarbeitung der Bilder die Bibliothek Libvips genutzt werden, um im Anschluss ein einheitliches Format für die im Verlauf für die KI-Analyse extrahierten Bildausschnitte zu schaffen.

Im Rahmen der weiteren Vorabverarbeitung wurde zunächst eine noch genauere Markierung der für die Analyse relevanten Areale vorgenommen. Dabei wurden die Areale auf den WSIs markiert, welche Biopsiematerial enthielten. Für die Markierung dieser Bereiche wurde QuPath genutzt, welches von Bankhead et al. entwickelt wurde⁸⁰.

Nach der Markierung des relevanten Bereichs wurde dieser dann in einzelne Kacheln (engl. „tiles“) eingeteilt. Jedes WSI bestand so am Ende der Verarbeitung aus unzähligen Tiles, die jeweils einen Ausschnitt aus dem WSI darstellen. Je nach Größe der Biopsien werden pro WSI unterschiedlich viele Tiles extrahiert. Insgesamt wurden durch die Verarbeitung der Rohdaten 342.545 Tiles für die spätere KI-Analyse generiert.

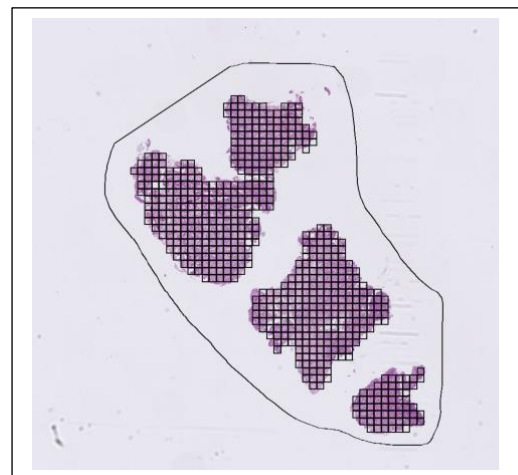
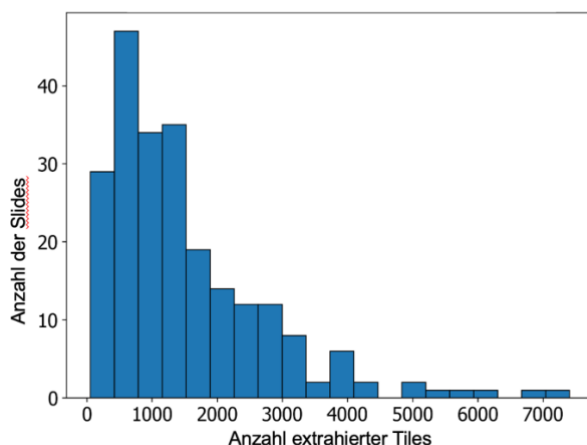


Abbildung 9: links: Extrahierte Tiles pro Slide, rechts: Beispiel für die Einteilung in Tiles

Je nach pathologischem Institut existierten leichte Unterschiede in der Zusammensetzung der für die HE-Färbung genutzten Färbelösungen, was in einzelnen Fällen zu unterschiedlichen Intensitäten der Färbungen führte. Auch das Alter der bereits fixierten Schnitte spielte eine Rolle für die Intensität der Färbungen. Für die KI-Analyse mussten allerdings auch die Färbungen der Schnitte standardisiert bzw. „normalisiert“ sein, um eine vergleichbare Prognose für alle Patientenfälle gewährleisten zu können. Um eventuelle

Unterschiede in der Färbungsintensität der Biopsien vor der Analyse durch die KI auszugleichen und so einen wichtigen Störfaktor zu eliminieren erfolgte eine automatisierte Normalisierung nach Macenko et al.⁸¹. Als Hyperparameter wurden eine Größe von 299 Pixeln bzw. 100 Microns pro Tile, ein Farbanteil von 0,6 mit einer Schwelle von 0,05 und ein Weißanteil von 1,0 mit einer Schwelle von 230 festgelegt. Zusätzlich wurde eine automatisierte Bildschwellenwertbildung nach Otsu durchgeführt, um die Gewebedetektion weiter zu erhöhen.

3.6 Auswertung mittels künstlicher Intelligenz

Nach der Digitalisierung und der Vorabverarbeitung werden die WSIs einem neuronalen Netzwerk zugeführt, um das Prädiktionsmodell für die zwei Outcome-Parameter ypN-Status und Tumorregression zu trainieren. In den nachfolgenden Abschnitten wird auf die dafür erforderlichen Ressourcen und den Ablauf der Analyse eingegangen.

3.6.1 Technische Grundlagen und Rechenkapazität

Für die Auswertung der WSIs ist aufgrund der sehr großen Datenmenge eine hohe Rechenleistung notwendig. Um eine derart große Rechenleistung für das notwendige neuronale Netzwerk zur Verfügung zu stellen, fand eine Kooperation mit dem Zentrum für Molekulare Medizin Köln (CMMC) statt. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit konnte unter anderem der Hochleistungsrechnerverbund CHEOPS der Universität zu Köln für das Training zahlreicher neuronaler Netzwerke genutzt werden.

Für die Verarbeitung von grafischen Daten ist insbesondere eine hohe Rechenleistung durch Grafikkarten notwendig. Dies wurde im Wesentlichen für die vorliegende Arbeit durch NVIDIA V100 Volta Grafikkarten bewerkstelligt, welche jeweils in vierfacher Ausführung für jeden Knotenpunkt auf dem genutzten Server vorlagen. Dies erlaubte eine umfassende Verarbeitung von großen Datenmengen in relativ kurzer Zeit.

Grundsätzlich erfolgte die Datenverarbeitung der WSIs sowie die Implementierung der klinischen Zusatzinformationen mittels Python in der Softwareversion 3.9⁸². Hierbei handelt es sich um eine etablierte und weit verbreitete Programmiersprache mit zahlreichen öffentlich zugänglichen „open source“ Bibliotheken.

Für das Training des neuronalen Netzwerks wurde die Programmbibliothek (engl. „package“) Slideflow von Dolezal et al. genutzt⁸³. Um verschiedene Modelle für die Analyse der WSIs zu kreieren und diese im Anschluss auf verschiedene Arten trainieren zu können nutzt Slideflow sowohl Tensorflow als auch PyTorch als zugrundeliegende Programmbibliothek^{84,85}. Beide Packages sind anerkannte Deep Learning Plattformen für das Training und die Validierung von neuronalen Netzwerken.

3.6.2 Ablauf der KI-Analyse

Nachdem die WSIs alle vorab bearbeitet und die klinischen Zusatzinformationen gesammelt wurden, kann die eigentliche Analyse durch das neuronale Netzwerk stattfinden.

Als Basisarchitektur der neuronalen Netzwerke wurde in der vorliegenden Arbeit nach mehrfachen Versuchen Xception von Google Inc. ausgewählt. Bei Xception handelt es sich um ein gefaltetes neuronales Netzwerk (engl. „convolutional neuronal network“, CNN), welches für verschiedenste (klinische) Fragestellungen angepasst und anschließend trainiert werden kann. Die Software wurde schon in früheren Arbeiten verwendet, welche sich ebenfalls mit der KI-gestützten Analyse von histologischen Bildern befasst haben^{86,87}.

Liu et al. nutzten Xception im Jahr 2022 um anhand von endoskopischen Bildern benigne von malignen Magenulcera zu unterscheiden und zeigten dass dies mittels Deep Learning grundsätzlich möglich ist⁸⁸. Auch Cheng et al. nutzten Xception in einer 2022 veröffentlichten Studie, welche anhand von WSIs von Leberbiopsien unterscheiden konnte, ob die biopsierten Leberläsionen benigne oder maligne sind⁸⁶. Li et al. zeigten in einer Studie ebenfalls aus dem Jahr 2022, dass ein Xception basiertes neuronales Netzwerk Lungenrundherde anhand histologischer Proben in benigne oder maligne Herde einteilen kann⁸⁷.

Bei Xception handelt es sich um ein Deep Learning Modell mit insgesamt 36 verschiedenen, voneinander separierbaren Schichten⁸⁹. Diese Schichten sind in drei Größere Untergruppen unterteilt. Die eingegeben Daten, im Folgenden als Input bezeichnet, durchlaufen zunächst die Ebene des Eingabeflows. Dort werden die Daten alle vierfach analysiert. Dabei werden Faktoren von den einzelnen Durchläufen immer wieder auch für nachfolgende Analysen genutzt, weshalb es sich um ein ineinander verwobenes (engl. „convolutional“) Netzwerk handelt. Der analoge Prozess wird im Zwischenflow achtmal wiederholt und letztendlich im Ausgangsflow mit zwei weiteren Analysen verknüpft. Nach jedem Durchlauf erfolgt außerdem eine Normalisierung der Daten⁸⁹. Die Struktur des Xception Netzwerks ist in **Abbildung 10** zusammenfassend dargestellt.



Abbildung 10: Struktur des Xception Netzwerkes

Damit die KI ein WSI analysieren und einer Patientengruppe zuteilen kann, muss sie zunächst an einem vorab definierten Kollektiv mit bekannten Outcome-Parametern trainiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Kölner Gruppe als Trainingsgruppe genutzt. Die anschließende Testung des neuronalen Netzwerkes erfolgte im Sinne einer externen Validierung mittels digitalisierter Biopsien eines vergleichbaren Kollektivs des Universitätsklinikums Heidelberg.

Um eine bessere Prädiktion erreichen zu können, erfolgte das Training des neuronalen Netzwerkes mit zusätzlichem Input aus den in Abschnitt 3.3 genannten klinischen Parameter. Im weiteren Verlauf wurde eine sogenannte Hyperparameter-Optimierung durchgeführt, welche die am besten geeigneten Hyperparameter für die Analyse identifizierte. Hyperparameter sind im Gegensatz zu den vorgestellten Input- und Output-Parametern Variablen, welche dem neuronalen Netzwerk eigen sind und die Funktionsweise des Algorithmus beeinflussen (wie z.B. Lernrate oder Anzahl an zusätzlichen Schichten). Dabei werden alle zur Verfügung stehenden Parameter wiederholt durchsucht und in verschiedenen Konstellationen getestet, so dass das nach Hyperparameter-Optimierung das stärkste Modell hervorgeht.

Durch zusätzliche Verfahren der Datenaugmentation kann der Trainingsdatensatz einerseits vergrößert werden und andererseits auch eine Verallgemeinerung für die Tiles erreicht werden. Beispielsweise wurden in der vorliegenden Arbeit Tiles innerhalb eines WSI in der Reihenfolge des Lernprozesses randomisiert. Außerdem wurden Tiles entlang der x-Achse oder entlang der y-Achse der gespiegelt, um den Dateninput unabhängig vom aufgenommenen Scan zu verallgemeinern.

Einer der untersuchten Outcome-Parameter war der ypN-Status. Es handelt sich in diesem Fall um einen binären Outcome-Parameter, weswegen eine Cross-Entropy Verlustfunktion

verwendet wurde. Die idealen Hyperparameter für die Vorhersage des ypN0-Parameters mussten wie für jedes separate Modell einzeln nach multiplen Optimierungen ermittelt werden. So lag die ideale Größe der zum Training genutzten Fälle bei 48 pro Lerneinheit, dies wird nachfolgend Batch genannt. Weiterhin wurde die ideale Lernrate bei 5×10^{-5} , die ideale Dropout-Rate bei 0,1 und die Anzahl an Epochen bei 3 ermittelt. Als Epoche wird der Trainingsprozess der KI bezeichnet, um alle Slides inklusive aller verfügbaren Zusatzinformationen zu durchlaufen.

Der zweite Outcome-Parameter der Studie war die Tumorregression anhand der prozentualen Masse des vitalen Resttumors. Auch hier wurde das neuronale Netzwerk mehrfach mit verschiedenen Konfigurationen getestet.

Die Einteilung der Tumorregression nach Becker in die Grade 1a, 1b und 2 (weniger als 50%) und in den Grad 3 (mehr als 50%) ist als binärer Outcome-Parameter zu sehen, da als mögliche Endpunkte das hohe bzw. niedrige Ansprechen auf die Chemotherapie existieren und Patienten nicht allen vier Regressionsgraden zugeteilt werden. Auch in diesem Fall wurde eine Cross-Entropie-Verlustfunktion verwendet. Da die Tumorregression jedoch auch prozentual erfasst werden kann, wurde in weiteren Experimenten die Verlustfunktion des mittleren quadratischen Fehlers (engl. „mean squared error“, MSE) verwendet. Die Information, wieviel prozentualer Resttumor nach neoadjuvanter Therapie vorhanden war, lag lediglich für das Kölner Kollektiv, nicht jedoch für das Heidelberger Kollektiv vor. Diese Diskrepanz war jedoch für die Validierung unerheblich, da nach erfolgter Vorhersage des prozentualen Resttumoranteils der Abgleich mit den tatsächlichen Regressionsgraden aus Heidelberg möglich war (vgl. **Tabelle 3**).

Während des Trainings des CNNs innerhalb des Kölner Kollektivs ist eine Cross-Validierung notwendig. Hierfür wird die Patientenkohorte zunächst in drei gleich große Gruppen randomisiert. Das Verhältnis von der Trainingsgruppe zu der Testgruppe beträgt dabei zwei Drittel zu einem Drittel. Das neuronale Netzwerk wird zunächst an zwei der drei Gruppen trainiert und im Anschluss an der dritten Gruppe getestet. Durch die dreifache Wiederholung wird jede der Gruppen einmal als Testgruppe verwendet. So können Schwankungen in der Genauigkeit der KI erkannt werden und über einen Mittelwert aller Analysen eine bessere Aussage zur Genauigkeit der Vorhersagen durch die KI getroffen werden.

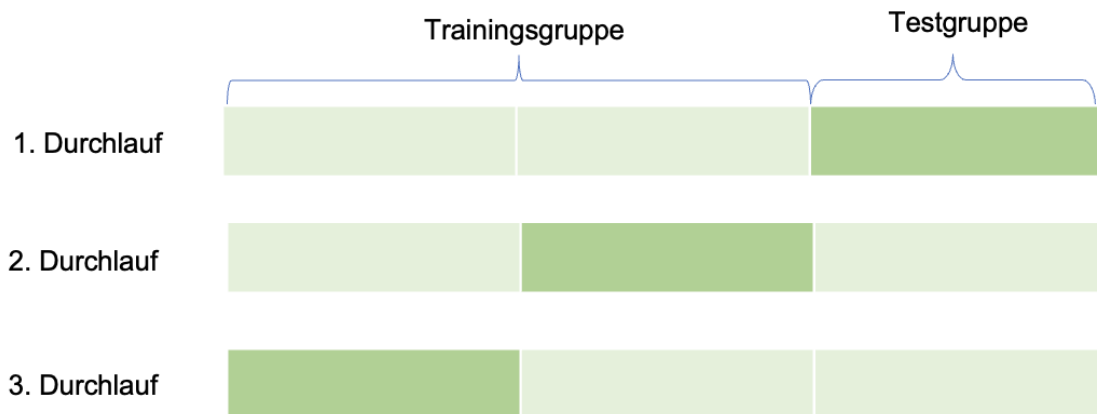


Abbildung 11: Ablauf der Cross-Validierung

Eine wesentliche Aufgabe der KI-gestützten Analyse besteht in der Interpretierbarkeit des resultierenden Modells. Es ist notwendig zu verstehen, welche Faktoren für das CNN während der Lernprozesse eine Rolle spielen und als relevant gewertet wurden, da die inneren Prozesse des neuronalen Netzwerks menschlich nicht begreifbar sind.

Hierfür wurden die WSIs durch sogenannte Heatmap-Analysen ausgewertet. Mithilfe dieser Heatmaps kann visualisiert werden, welche Bereiche innerhalb der WSIs von dem Prädiktionsmodell als relevant identifiziert wurden und ausschlaggebend für den Outcome-Parameter waren.

Es ist grundsätzlich möglich, die relevanten Heatmap Areale mit anderen histologischen Informationen abzugleichen. So könnten beispielsweise immunhistochemische Marker zusätzlich angefärbt werden und mit den positiven Heatmap Arealen verglichen werden. Sollten diese Areale übereinstimmen könnte man so darauf schließen, dass die KI minimale histologische Veränderungen an den einzelnen Zellen erkennen kann, welche für das menschliche Auge nicht sichtbar sind. Eine solche weiterführende Analyse wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt.

In **Abbildung 12** ist ein Beispiel für ein WSI mit der dazugehörigen Heatmap dargestellt. Auf die genaue Bedeutung der farblichen Codierung wird im Ergebnisteil genauer eingegangen.

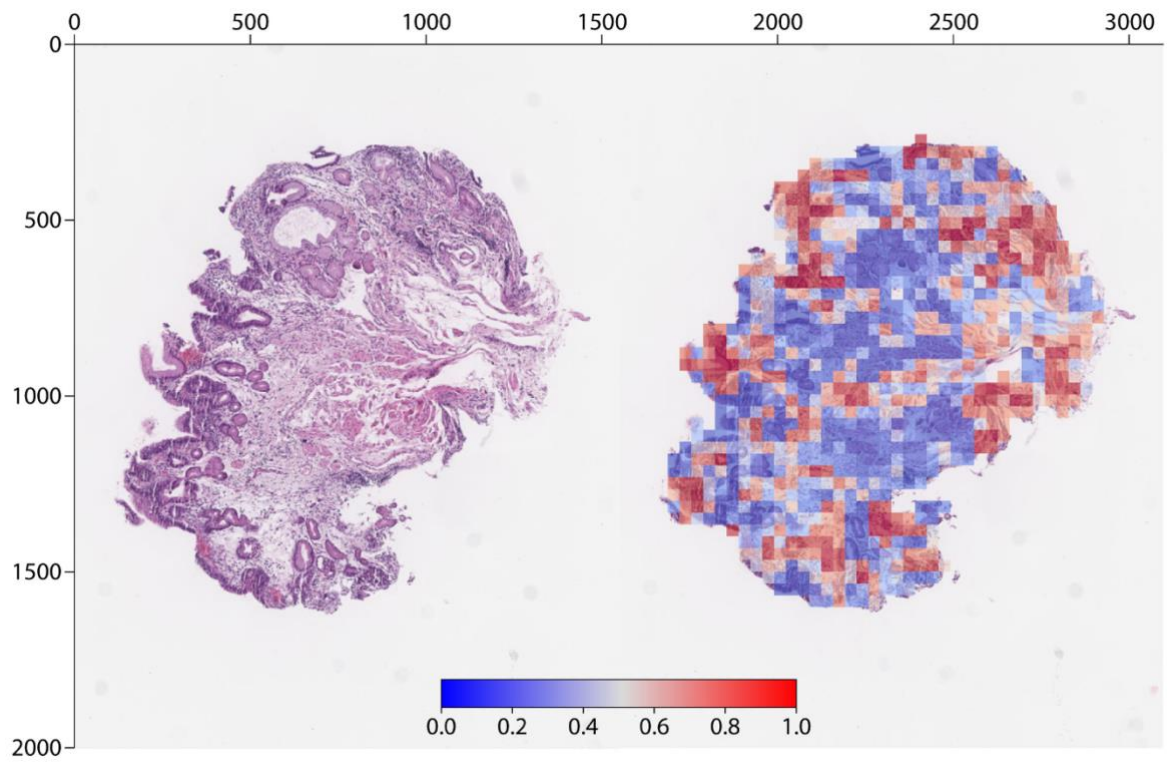


Abbildung 12: links: HE-gefärbtes WSI, rechts: Heatmap des WSIs

4. Ergebnisse

4.1 Zusammenfassender Überblick der verwendeten Daten

Insgesamt wurden in die Studie 147 Patient*innen mit der histologisch gesicherten Diagnose eines ösophagealen Adenokarzinoms und einer neoadjuvant erfolgten Chemotherapie nach dem FLOT-Schema eingeschlossen. Für die Bildanalyse durch das neuronale Netzwerk standen 227 whole slide images mit einer Datenmenge von 77,3 Gigabyte zur Verfügung. Die größere Gruppe stellte die Trainingsgruppe bestehend aus der an der Universitätsklinik Köln behandelten Personen dar. In dieser Gruppe waren 78 Patient*innen mit 160 WSIs und einer Datenmenge von 59,1 Gigabyte. Als Testgruppe für die externe Validierung des neuronalen Netzwerkes wurden die an der Universitätsklinik Heidelberg behandelten Patient*innen genutzt. In dieser Gruppe waren 59 Behandelte mit 67 WSIs und einer Datenmenge von 18,2 Gigabyte.

Für die Analyse und die Vorhersage durch die verschiedenen Prädiktionsmodelle wurden verschiedene klinische Parameter, sowie mehrere mögliche Outcome-Parameter erhoben. Eine Übersicht dieser klinischen Parameter ist in **Tabelle 4** gezeigt.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der klinischen Parameter Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, cT-Status und der Vorerkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich jedoch bei drei Variablen feststellen. Bei der ASA-Klassifikation gehörten die Kölner Patient*innen insgesamt signifikant häufiger zu niedrigeren ASA-Stufen als in der Heidelberger Gruppe ($p < 0.001$). Zudem zeigte sich, dass in der Heidelberger Gruppe ein niedrigeres Grading der Tumoren vorlag ($p = 0.028$).

Bei den Outcome-Parametern unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der Anzahl der resezierten Lymphknoten. Bei den Heidelberger Patient*innen wurden im Durchschnitt 29,5 Lymphknoten reseziert während im Durchschnitt bei den Patient*innen aus Köln 36,8 Lymphknoten zur pathologischen Analyse vorlagen ($p < 0.001$).

Klinische Input-Variablen	Kölner Gruppe (n = 78)	Heidelberger Gruppe (n = 59)	p-Wert
Geschlecht - männlich vs. weiblich	69 (88.5%), 9 (11.5%)	51 (86.4%), 8 (13.6%)	0.722†
Alter in Jahren	Ø: 61.3, [59.4 - 63.1]	Ø: 60.9, [58.0 - 63.9]	0.826#
ASA-Klassifikation – 1, 2 vs. 3	20 (25.6%), 49 (62.8%), 9 (11.5%)	1 (1.7%), 33 (55.9%), 25 (42.4%)	< 0.001†
BMI (in kg/m ²)	Ø: 27.7, [26.6 - 28.7]	Ø: 26.1, [24.7 - 27.5]	0.071#
uT/cT-Status – T2, T3 vs. T4	9 (11.5%), 64 (82.1%), 5 (6.4%)	6 (10.2%), 50 (84.7%), 3 (5.1%)	0.910†
Grading - G1, G2 vs. G3	0 (0.0%), 31 (39.7%), 47 (60.3%)	5 (8.5%), 24 (40.7%), 30 (50.8%)	0.028†
Schwere VE – ja vs. nein	15 (19.2%), 63 (80.8%)	20 (33.9%), 39 (66.1%)	0.051†
Kardiovaskuläre VE- ja vs. nein	46 (59.0%), 32 (41.0%)	28 (47.5%), 31 (52.5%)	0.180†
Pulmonale VE - ja vs. nein	10 (12.8%), 68 (87.2%)	9 (15.3%), 50 (84.7%)	0.683†
Metabolische VE – ja vs. nein	14 (17.9%), 64 (82.1%)	12 (20.3%), 47 (79.7%)	0.724†
Outcome-Parameter			
ypT-Status– ypT0/1/2 vs. ypT3/4	33 (42.3%), 45 (57.7%)	19 (32.2%), 40 (67.8%)	0.733†
ypN-Status – ypN0 vs. ypN+	33 (42.3%), 45 (57.7%)	23 (39.0%), 36 (61.0%)	0.695†
Anzahl von Tumorzellen betroffener Lymphknoten	Ø: 4.1 [2.5 – 5.8]	Ø: 3.7 [1.9 – 5.5]	0.732#
Anzahl resezierter Lymphknoten	Ø: 36.8 [33.8 – 39.8]	Ø: 29.5 [26.8 – 32.1]	< 0.001#
Verhältnis betroffene / alle Lymphknoten (in %)	Ø: 10.1 [6.3 – 14.0]	Ø: 11.8 [6.9 – 16.7]	0.588#
Becker-Grad- 1a/1b/2 vs. 3	43 (55,1%), 35 (44.9%)	34 (57,6%), 25 (42.4%)	0.955†
Vitaler Tumorrest (in %)	Ø: 43.9 [36.4 – 51.3]	unbekannt	unbekannt

Tabelle 4: Überblick über die Verteilung der klinischen Input-Variablen und der Outcome-Parameter. Die finalen Outcome-Parameter ypN-Status und Becker-Grad beziehungsweise Vitaler Tumorrest sind in blau markiert. Abkürzungen: ASA = American Society of Anesthesiologists, BMI = body mass index, VE = Vorerkrankungen, [X-Y] = 95%-Konfidenzintervall, † = Chi-Quadrat-Test, # = T-Test, Ø=Durchschnitt.

In Bezug auf die restlichen Outcome-Parameter zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Verteilung der Regressionsgrade nach Becker war in beiden Gruppen vergleichbar. In der Kölner Gruppe wiesen 55,1% (entsprechend 43 Patient*innen) die Becker-Grade 1a, 1b oder 2 auf und 44,9% (35 Patient*innen) wiesen einen Becker-Grad 3 auf. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich in der Gruppe der Heidelberger Patientinnen. Die Becker-Grade 1a,

1b oder 2 wiesen 57,6% (34 Patient*innen) auf und 42,4% (25 Patient*innen) wurden als Becker-Grad 3 klassifiziert ($p=0.955$).

Auch in Bezug auf den Parameter ypN-Status ähnelte sich die Verteilung der beiden Gruppen ($p=0.695$). Die Unterscheidung wurde in diesem Fall zwischen Patient*innen mit einem negativen Lymphknotenstatus (ypN0) und solchen mit einem positiven Lymphknotenstatus (ypN+) getroffen. In der Kölner Gruppe lag bei 33 Patient*innen (42,3%) ein negativer Lymphknotenstatus vor. 45 Kölner Patient*innen (57,7%) wiesen hingegen einen positiven Lymphknotenstatus auf. In der Heidelberger Gruppe wiesen 23 Patient*innen (39,0%) einen negativen Lymphknotenstatus auf und 36 Patient*innen (61,0%) hatten einen positiven Lymphknotenstatus.

4.2 Deep Learning und Auswertung mittels CNN

Für die Analyse der WSIs wurde wie bereits beschrieben ein konvolutionales neuronales Netzwerk (CNN) genutzt. Die beiden untersuchten Outcome-Parameter dieser Studie waren der Lymphknotenstatus und der vitale Resttumor. Für beide Outcome-Parameter bzw. Modelle lag die ideale Batch-Größe bei 48 und jede durchlaufene Epoche enthielt 5.931 Batches.

Im Laufe des Trainingsprozesses nahm die Genauigkeit (engl. „accuracy“) des Prädiktionsmodells mit steigender Anzahl der Wiederholungen zu. Eingangs lag die Accuracy bei 49,7%, was einer zufälligen Prädiktion entspricht. Nach 17.793 durchlaufenen Batches bzw. nach drei Epochen konnte eine Accuracy von 92,1% erreicht werden (vergleiche **Abb. 13**). Analog reduzierte sich die Cross-Entropy Verlustfunktion im Verlauf des Trainings von 1,071 auf 0,201.

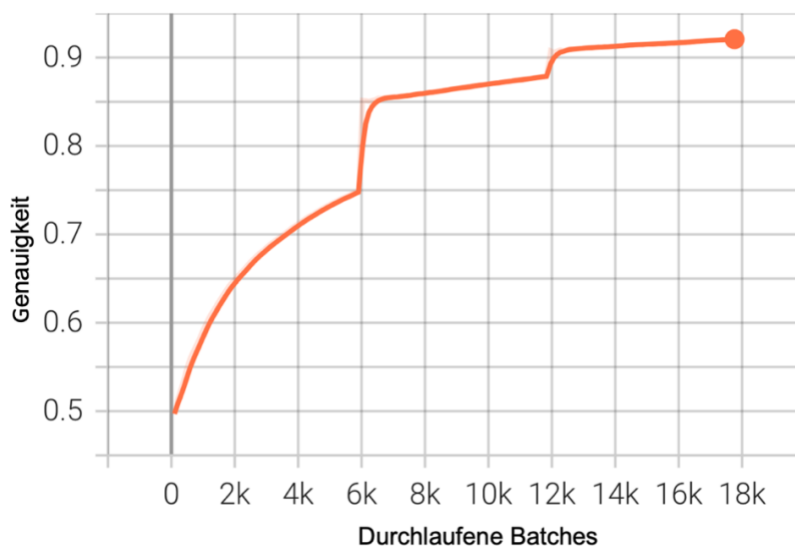


Abbildung 13: Zunahme der Genauigkeit mit steigender Anzahl durchlaufener Batches

Für die Vorhersage des prozentualen vitalen Resttumors wurde der mittlere quadratische Fehler (engl. „mean square error“, MSE) als Verlustfunktion genutzt. Zu Beginn des Trainings betrug der MSE über 2.200. Nach 29.655 durchlaufenen Batches bzw. fünf Epochen konnte der MSE auf 197,2 reduziert werden (vergleiche **Abb. 14**). Folglich lag die Abweichung des tatsächlichen Prozentsatzes im Vergleich zu der Vorhersage bei +/- 14%.

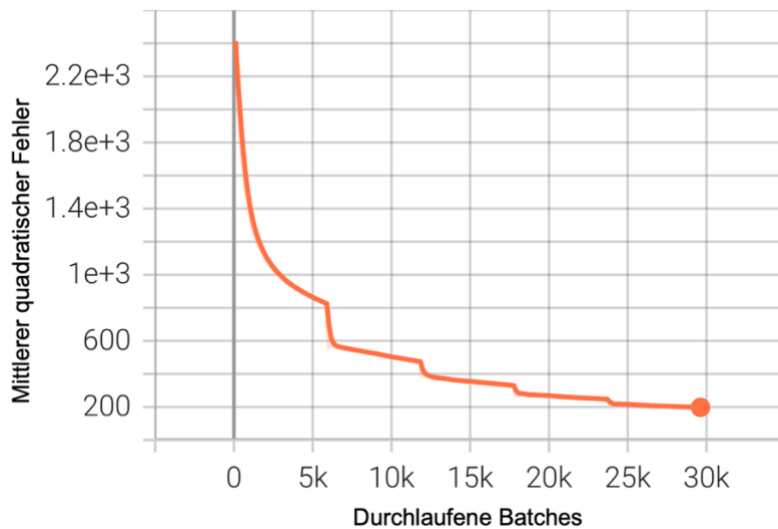


Abbildung 14: Reduktion des MSE mit steigender Anzahl durchlaufener Batches

Im Anschluss an das Training des CNN erfolgte die externe Validierung des Algorithmus anhand der Heidelberger Gruppe. Für beide untersuchten Outcome-Parameter wurde die KI sowohl an den histologischen Bildern alleine als auch an den histologischen Bildern in Kombination mit den vorbekannten klinischen Informationen getestet, um den zusätzlichen Nutzen dieser Parameter zu untersuchen.

Für die Zielvariable des Lymphknotenstatus konnte auf diese Art eine Area Under the Curve (AUC) von 69,8% erreicht werden. Erhielt die KI zusätzlich zu den Bildern die klinischen Daten als Input-Parameter konnte bei gleichen Hyperparameter eine AUC von 72,6% erreicht werden. In **Abbildung 15a** sind die beiden ROC-Kurven (engl. „receiver operating characteristic“) vergleichend dargestellt.

Für die Zielvariable der Tumorregression wurde in der externen Validierung eine AUC von 60,4% berechnet. Wurden zusätzlich die klinischen Parameter in die Analyse einbezogen, stieg die AUC auf 64,8% (siehe **Abb. 15b**).

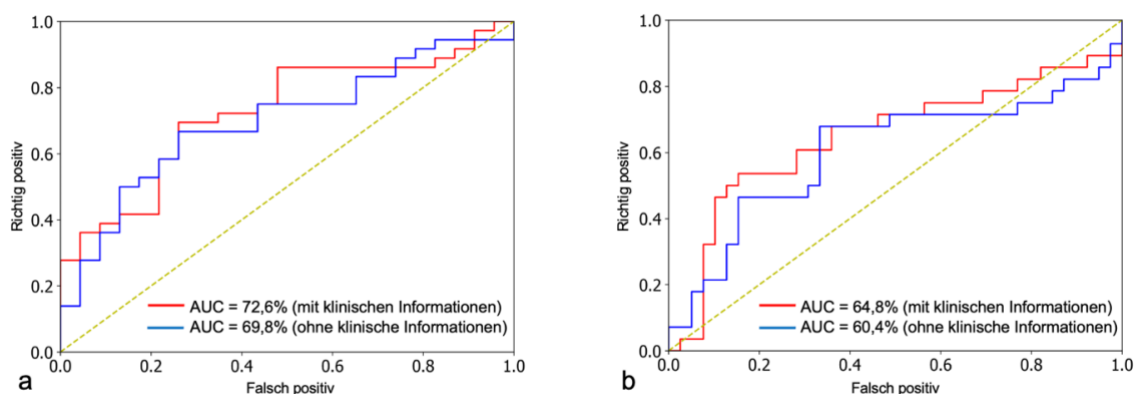


Abbildung 15: Externe Validierung des CNN a) Lymphknotenstatus b) Becker-Regressionsgrad

4.3 Nutzung von Heatmaps und Identifizierung relevanter Regionen

Nach der Etablierung der stärksten Prädiktionsmodelle wurde zusätzliche Heatmap-Analysen durchgeführt, um zu identifizieren, welche Areale innerhalb der WSIs für die KI von Bedeutung für die Vorhersage der Outcome-Parameter waren. Dabei wurden Tiles mit hoher Relevanz rot und Tiles mit geringer Relevanz blau markiert.

Nach manueller Analyse der Heatmaps im Vergleich mit den dazugehörigen HE-Färbungen zeigt sich, dass die für die KI relevanten Areale zumeist in den randnahen Schichten der Biopsien lokalisiert waren. Die Tiles mit hoher Relevanz (rot) befinden sich dementsprechend vermehrt in den Randbereichen der Biopsien.

Nachfolgend sind in **Abbildung 16** zwei Beispiele von Heatmaps und den dazugehörigen HE-gefärbten Schnitten von Minor Respondern dargestellt. In **Abbildung 17** finden sich Beispiele für Major Responder.

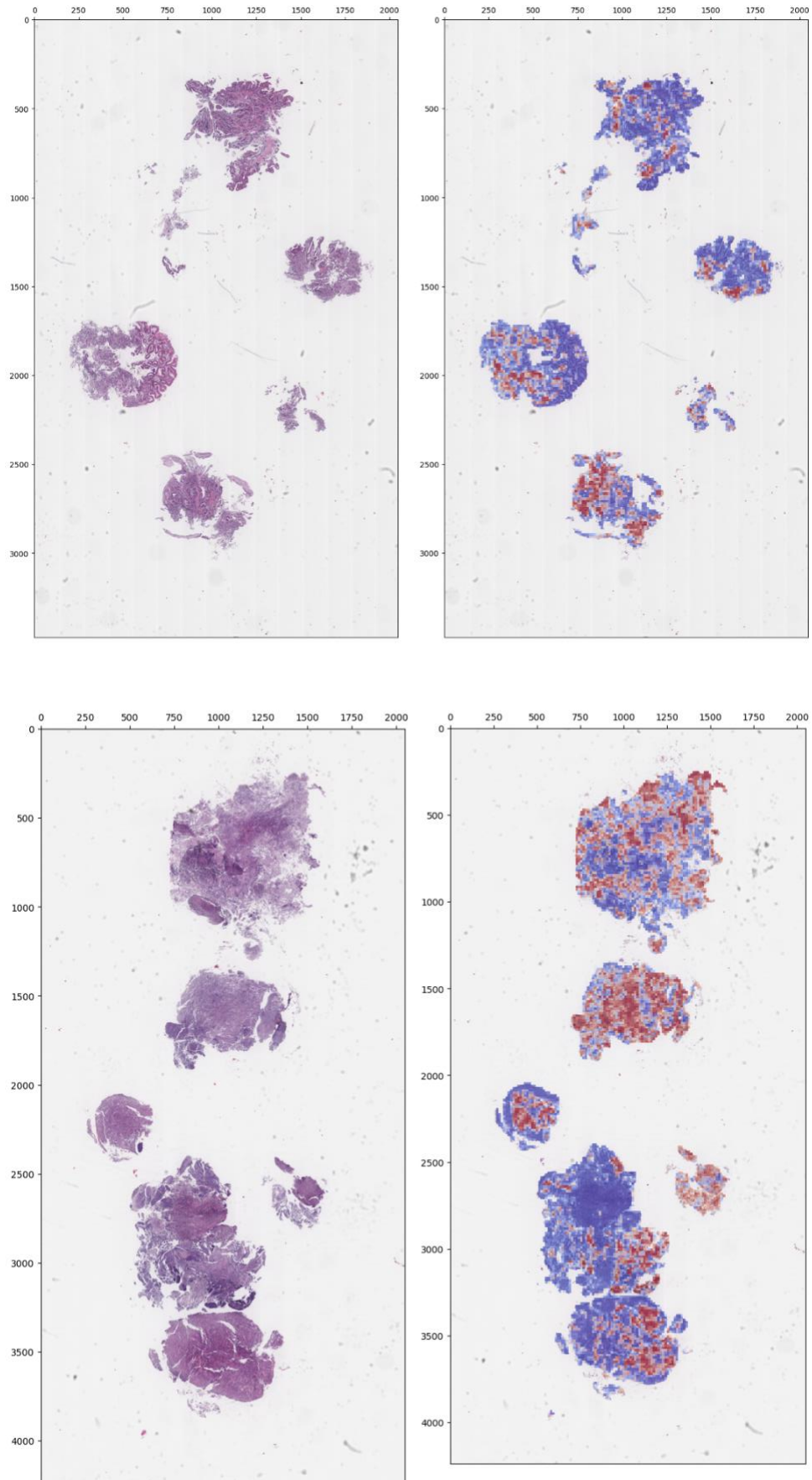


Abbildung 16: Biopsien von Minor-Respondern. links: HE-Färbung, rechts: Heatmaps

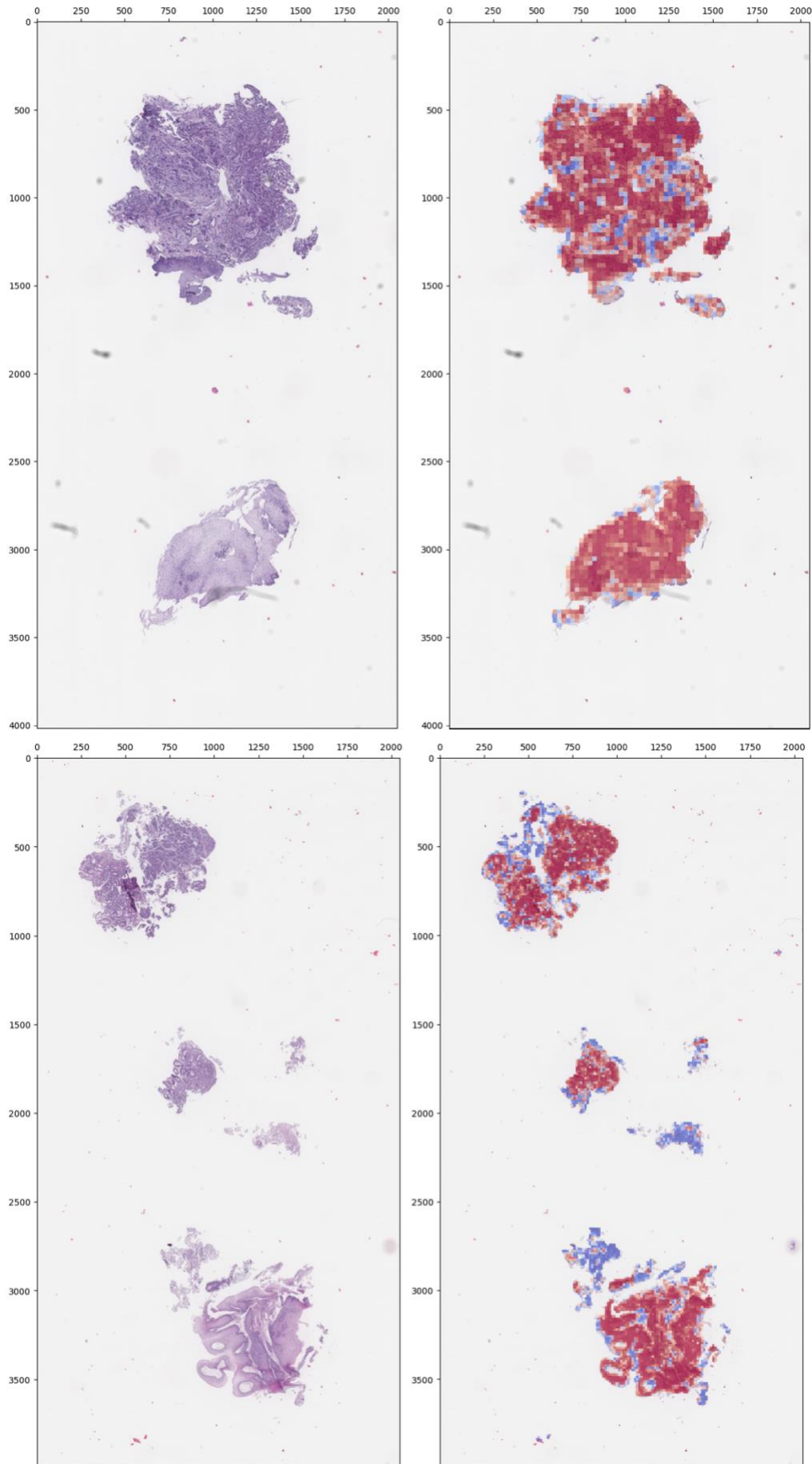


Abbildung 17: Biopsien von Major-Respondern. links: HE-Färbung, rechts: Heatmaps

5. Diskussion

Die Ergebnisse der vorgestellten Studie zeigen, dass visuelle Informationen aus den therapienaiven initialen Tumorbiopsien mit dem finalen Lymphknotenstatus bzw. mit der Tumorregression nach neoadjuvanter FLOT-Therapie assoziiert sind.

Das Prädiktionsmodell für den vitalen Resttumor konnte die vitale Tumormasse der Heidelberger Patient*innen mit einer Abweichung von +/- 14% vorhersagen. Im Vergleich dazu konnte bei der Vorhersage des Lymphknotenstatus (ypN-Status) am Ende des Trainings eine Genauigkeit (engl. „accuracy“) von 92,1% für die Heidelberger Patient*innen erreicht werden. Die AUC für die Vorhersage des Lymphknotenstatus lag bei 72,6% und betrug 64,8% für die Vorhersage des vitalen Resttumors. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die residuale vitale Tumormasse multifaktoriell bedingt ist und somit eine schwächere Korrelation zu den histologischen Bildinformationen hat als der Lymphknotenstatus.

Bei den an der Universitätsklinik Köln behandelten Patient*innen wird in der finalen pathologischen Begutachtung standardmäßig eine Acetonkompression des entfernten Gewebes durchgeführt. Dies könnte möglicherweise zu einer höheren Anzahl der Lymphknoten im pathologisch untersuchten Resektat geführt haben (siehe Tabelle 4). In der Heidelberger Gruppe wurde diese Methode der pathologischen Aufarbeitung nicht durchgeführt, so dass die Anzahl der resezierten und analysierten Lymphknoten im Durchschnitt geringer war. Trotz der Unterschiede in der Anzahl der untersuchten Lymphknoten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rate an positiven zu negativen Lymphknoten. Auch bei den restlichen untersuchten Outcome-Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

5.1 Stärken und Limitationen der Studie

In der aktuellen Literatur existiert zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit keine vergleichbare Studie, welche sich mit der Vorhersage des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs mittels Deep Learning von Tumorbiopsien beschäftigt. Die vorgestellte Arbeit zeigt außerdem, dass die Nutzung von zusätzlichen klinischen Parametern die Vorhersagen der beiden Outcome-Parametern verbessern konnte. Bisher existieren im Bereich der radiologischen oder histologischen Bildanalyse vornehmlich Studien, welche keine zusätzlichen klinischen Informationen verwerten.

Des Weiteren wurde in der vorgestellten Studie eine externe Validierung des neuronalen Netzwerkes anhand einer unabhängigen Patientengruppe aus einer vergleichbaren Klinik der Maximalversorgung durchgeführt. Da die beiden Zentren in Köln und Heidelberg jährlich eine relativ hohe Anzahl an Ivor-Lewis Ösophagektomien im bundesweiten Vergleich durchführen, lagen systematisch erhobene Daten von hoher Datenqualität für die Analyse vor. Externe Validierungskohorten mit identischen Ein- und Ausschlusskriterien sind in der medizinischen Fachliteratur im Bereich der Künstlichen Intelligenz aktuell eher selten aufzufinden. Auch wenn die AUC beider Prädiktionsmodelle zunächst nicht sonderlich hoch erscheint, verleiht dieser Umstand der vorgestellten Arbeit einen zusätzlichen Mehrwert.

Neben den Stärken der Studie existieren jedoch auch verschiedene Limitationen. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, besteht grundsätzlich das Problem der Unvollständigkeit der Daten. So könnten theoretisch Informationen, welche nicht adäquat erhoben wurden, im Nachhinein auch nicht mehr korrigiert werden und auf diese Weise verloren gehen. Beispielsweise lagen für die Heidelberger Patient*innen keine prozentualen Angaben für den vitalen Resttumor vor. Da diese Information jedoch nur anhand des Resektats erhoben werden kann, war eine Bestimmung im Nachhinein nicht mehr (oder nur durch umständliche Nachverfolgungen) möglich.

Eine weitere Beschränkung der Arbeit bezieht sich auf die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf klinische Entscheidungen. Als eine der ersten Arbeiten dieser Art können die Ergebnisse aktuell nicht mit einer ausreichenden Sicherheit auf individuelle Patientenfälle angewendet werden. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind in Zukunft notwendig, um die Erkenntnisse aus dieser Arbeit zu verifizieren bzw. zu stärken.

5.2 Zusammenhang zwischen Chemotherapeutika und Histologie

Die initiale Histologie der Ösophaguskarzinome spielt eine wichtige Rolle für die spätere Tumorregression nach neoadjuvanter Vorbehandlung. Bestimmte histologische Subtypen sprechen auf unterschiedliche Weise auf eine neoadjuvante Chemotherapie an. Gaber et al. zeigten 2024 in einem systematischen Review, dass nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus mehr Complete Responder existierten, als bei ösophagealen Adenokarzinomen⁹⁰. Während Plattenepithelkarzinome des Ösophagus nach vorangehender Radiochemotherapie in 32% der Fälle eine Complete Response zeigten, betrug dieser Anteil bei Adenokarzinomen lediglich 6%. Man kann daher die Hypothese aufstellen, dass innerhalb der Gruppe der Adenokarzinome morphologische Unterschiede in der therapienaiven Histologie bestehen, welche mit dem menschlichen Sehvermögen nicht zu erfassen sind. Diese Unterschiede könnten jedoch für die Vorhersage des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie ausschlaggebend sein und von einem neuronalen Netzwerk mittels hochauflösender Bilder erfasst werden.

Bei der histopathologischen Analyse von ösophagealen Adenokarzinomen nach neoadjuvanter Chemotherapie finden sich mehrere zelluläre Veränderungen gegenüber den unbehandelten Tumoren. 1992 beschrieben Darnton et al. diese histologischen Veränderungen durch Chemotherapeutika. Es fanden sich ungleichmäßig geformte Zellkerne sowie eine veränderte Struktur des Kernchromatins. Im Zytoplasma der Zellen zeigten sich vermehrt Lysosomen und Plasmavakuolen. Zudem wurden vermehrte Entzündungszellen im Tumorgewebe beschrieben⁹¹. Auch Dunne et al. untersuchten im Jahr 2001 die Effekte von Chemotherapeutika auf ösophageale Adenokarzinome anhand von HE-gefärbten Biopsien. Die drei Hauptaspekte waren dabei die Gewebearchitektur, die Kernstruktur und das Zytoplasma der Tumorzellen. Das Gewebe zeigte je nach Fall eine unterschiedlich starke Fibrosierung mit vereinzelt Tumorzellen oder Tumorzellnestern. Teilweise fanden sich Areale mit Muzin-Ansammlungen. Bei der Betrachtung der Zellkerne fielen eine unregelmäßige Form sowie das Vorliegen von teilweise multiplen Nucleoli und vesikulärem Chromatin. Im Zytoplasma fanden sich vermehrt Vakuolen⁹². Beide Studien konnten zeigen, dass je nach individuellem Fall und Areal innerhalb des Tumors die Anzahl an durch die Chemotherapie veränderten malignen Zellen unterschiedlich hoch war^{91,92}. Dies zeigt, dass alle Patient*innen individuell auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen und somit eine individuelle an die Histologie angepasste neoadjuvante Therapie benötigen.

In der Therapie von Adenokarzinomen des Ösophagus werden im Rahmen einer FLOT-Therapie vier Substanzen für die Chemotherapie genutzt: 5-Flourouracil, Leucovorin (bzw. Folinsäure), Oxaliplatin und Docetaxel. Diese vier Substanzen greifen an verschiedenen Stellen in den Zellzyklus der Tumorzellen ein, um somit eine weitere Proliferation zu verhindern.

Diasio et al. untersuchten 1989 die Wirkung von 5-Flourouracil in Tumorzellen und die strukturellen Veränderungen der Zellen⁹³. 5-Flourouracil ist ein Analogon der Pyrimidin-Base Uracil und fungiert somit als Antimetabolit⁹³. Dieser Antimetabolit wird anstelle des normalen Uracil in die DNA z.B. der Tumorzellen eingebaut. In der Folge ist eine adäquate Reparatur der DNA nicht möglich und es kommt zur Fragmentierung der Stränge sodass diese nicht mehr zur Synthese von RNA genutzt werden können. Des Weiteren zeigte sich eine Interaktion mit den Zellmembranen und in der Folge eine verminderte Glykoprotein-Synthese, was schlussendlich einen Zellerfall verursachen kann. Auch eine Resistenzbildung gegen 5-Fluorouracil wurde beobachtet. Dabei ist vor allem eine Veränderte Aktivität des Zellstoffwechsels relevant sowie Mechanismen, welche eine Ausschleusung des Chemotherapeutikums aus der Zelle begünstigen.

Auch zum Wirkungsmechanismus von platinbasierten Chemotherapeutika und der Resistenzbildung gegen diese existieren Studien. Zhang et al. veröffentlichten 2022 eine Studie zur Nutzung von platinbasierten Chemotherapeutika in der Krebstherapie⁹⁴. Das in der FLOT-Therapie genutzte Oxaliplatin ist ein platinbasiertes Chemotherapeutikum der dritten Generation und weist neben einer geringeren Toxizität für gesunde Zellen auch eine geringere Resistenzentwicklungsrate auf. Platinbasierte Chemotherapeutika wirken auf die Tumorzellen, indem das Platin an die DNA der Zellen bindet und über eine Ausbildung von Cross-Links zu einer Schädigung der DNA und Strukturveränderung der DNA-Stränge führt. Folge der DNA-Schädigung ist eine Apoptose der Tumorzellen. Die KI könnte anhand der jeweiligen DNA-Menge in den Tumorzellen prognostizieren wie hoch ein Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie sein wird.

Galluzzi et al. untersuchten 2012 die Mechanismen der Resistenzbildung gegen platinbasierte Chemotherapeutika⁹⁵. Resistenzen kommen durch verschiedene Mechanismen zustande, beispielsweise durch eine verminderte Aufnahme und somit verminderte Ansammlung der Substanzen in die Zellen über das humane Kupfertransportprotein, weiterhin kann eine Resistenz entstehen aufgrund einer erhöhten Transportrate aus der Zelle hinaus durch das Multidrug resistance-associated protein.. Durch eine histologische KI-Analyse könnten Zellmembranstrukturen dahin gehend

analysiert werden wie stark die jeweiligen Transportproteine in den Zellen exprimiert sind. Fraglich ist jedoch, ob dies durch eine übliche HE-Färbung zu bewerkstelligen ist oder ob hierfür zusätzliche immunhistochemische Färbung vonnöten sind.

Taxane wirken über verschiedene Prozesse als antimitotische Substanzen und verhindern somit eine Teilung und Proliferation der Tumorzellen⁹⁶. Der Hauptangriffspunkt ist das β -Tubulin in den Mikrotubuli der Tumorzellen. Docetaxel vermittelt seine Wirkung vor allem über eine vermehrte Aktivierung von CD8+ T-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen und Makrophagen sowie eine verstärkte Wirkung auf PD 1 und weitere mit dem Tumorwachstum assoziierte Proteine. Durch eine KI-Analyse von eingewanderten Entzündungszellen könnte man somit eine Aussage über die Wirksamkeit von Docetaxel treffen⁹⁷.

Auch bei der Taxan-Therapie ist eine Resistenzbildung beobachtet worden. Diese wird vor allem über eine verminderte Exprimierung von Apoptosegenen, eine vermehrte Ausschleusung aus der Zelle oder eine strukturelle Veränderung der Mikrotubuli und somit Reduzierung der Angriffspunkte hervorgerrufen⁹⁸. Zudem wurde beobachtet, dass eine stabilere Membran des Nukleus ebenfalls mit einer erhöhten Resistenz gegenüber Taxanen einhergeht. Die zugrundeliegenden strukturellen Veränderungen der Tumorzellen könnten auch in diesem Fall potenziell von einer KI erfasst werden.

Wie in den oben erwähnten Studien gezeigt nehmen Chemotherapeutika Einfluss auf die Tumorzellen über verschiedene molekularchemische Mechanismen. Ziel der Therapie ist die Verhinderung einer weiteren Proliferation der Tumorzellen und die Induktion der Apoptose, um letztlich eine Größenreduktion des Tumors und der Lymphknotenmetastasen zu erreichen. Histologisch zeigen sich nach der Gabe von Chemotherapeutika Veränderungen in der Morphologie der Tumoren. Bei einem guten Ansprechen finden sich diese Veränderungen in größerem Maß als bei schlechtem Ansprechen. Die verschiedenen genutzten Substanzkombinationen unterscheiden sich in Hinblick auf die Ansprechraten nicht signifikant⁹⁹.

Als Resultat einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigen sich Veränderungen in der Zellmorphologie. Eine künstliche Intelligenz könnte diese spezifischen strukturellen Veränderungen wahrnehmen und die für die Veränderung anfälligen Areale durch korrelierende Morphologien der Tumorzellen erlernen. Auch spezielle strukturelle Zellmerkmale, welche eine Resistenz gegen Chemotherapeutika wahrscheinlicher machen, könnten durch die KI identifiziert werden. In der Folge könnte das Chemotherapie-

Regime angepasst und individualisiert werden, sodass nur Substanzen genutzt werden, welche einen Angriffspunkt an den Zellen haben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von unwirksamen Substanzen würden somit von vorneherein vermieden werden und es könnte letztlich eine Reduzierung der Toxizität für gesunde Zellen resultieren.

5.3 Stellenwert von KI in der Onkologie

In den vergangenen Jahrzehnten wurde in verschiedenen Bereichen der Medizin zunehmend an Methoden der Künstlichen Intelligenz und des Maschinellen Lernens geforscht. Dabei ist vor allem die Nutzung von neuronalen Netzwerken und Deep Learning im Bereich der Bildanalyse von zunehmendem Interesse¹⁰⁰. Dies zeigt das große Potential dieser Technik, in Zukunft als verlässliches Hilfsmittel regelhaft im klinischen Alltag eingesetzt zu werden.

Ein besonders großes Interesse an KI-gestützter Bildanalyse besteht in den verschiedenen Bereichen der Onkologie, da hier Diagnosen meist unter Nutzung von Bilddaten gestellt werden. Dazu gehören zum einen die während des Stagings gewonnene Schnittbildgebung, beispielsweise mittels CT oder MRT, und zum anderen die mikroskopischen histologischen Bilder aus Gewebebiopsien. Auch im Bereich der Ösophaguskarzinome würde eine komplexe Analyse der digitalisierten Slides einen Behandlungsvorteil bringen, da auf diese Weise individuelle Behandlungspläne erstellt werden könnten.

Auf dem Gebiet der Dermatologie haben im Jahr 2013 Esteva et al. bereits ein neuronales Netzwerk genutzt, um makroskopische Bilder von Hautläsionen zu analysieren und auf Grundlage von Maschinellern Lernen die zugrundeliegende Hautkrankheit zu klassifizieren¹⁰¹. Dabei zeigte sich, dass der entstandene Algorithmus gleichwertige Ergebnisse in der Bildanalyse erzielen konnte, wie klinisch langjährig tätige Dermatolog*innen. Auf diese Weise konnte demonstriert werden, dass eine automatisierte und standardisierte Unterstützung durch eine künstliche Intelligenz in der Zukunft regelhaft erfolgen und somit die Diagnosestellung verbessern könnte.

Auch in der gynäkologischen Onkologie wird an der Nutzung von KI, beispielsweise zur Diagnose von Mammakarzinomen, geforscht. Cruz-Roa et al. veröffentlichten 2017 eine Arbeit, in welcher sie WSIs von HE-gefärbten Biopsien aus Verdachtsläsionen für ein Mammakarzinomen mittels einer KI analysierten¹⁰². Die Studie zeigte, dass das genutzte Netzwerk in der Lage war, invasiv wachsende Mammakarzinome innerhalb der Slides zu identifizieren. Der Algorithmus zeigte einen positiven prädiktiven Wert von 71,6% und einen negativen prädiktiven Wert von 96,8%, welche an einer unabhängigen Kohorte aus dem Cancer Genome Atlas (TCGA) validiert wurde.

2020 zeigten Bulten et al., dass mittels KI-Analyse von WSIs aus Prostatabiopsien maligne von benignen Läsionen unterschieden werden konnten¹⁰³. Auch eine Einteilung der malignen Läsionen anhand des Gratings nach Gleason war mittels KI auf dem gleichen Niveau möglich wie bei einer fachgerechten pathologischen Aufarbeitung.

Coudray et al. führten 2018 eine Studie durch, in welcher sie untersuchten, ob eine KI Anhand von histologischen Slides aus Lungengewebe zuverlässig unterscheiden kann, ob es sich um normales Gewebe, Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome handelt¹⁰⁴. Dafür trainierten die Autor*innen ein neuronales Netzwerk mit Hilfe von Deep Learning an 1.634 histologischen Bildern von gesundem Lungengewebe, Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen aus einer öffentlich zugänglichen Datenbank des National Cancer Institute. Dabei waren 459 Slides normales Lungengewebe und 1.176 Slides Tumorgewebe. Die histologischen Bilder wurden in die drei Untergruppen Training, Testen und Validierung eingeteilt. Somit wurde sichergestellt, dass das Netzwerk nicht an den gleichen Bildern getestet wurde, an denen es trainiert wurde. Das Netzwerk erreichte eine AUC von 0,97 und erreichte somit ähnlich gute Ergebnisse wie erfahrene Patholog*innen. Die Studie zeigt, dass KI in Zukunft zuverlässig als unterstützende Methode zur Diagnosestellung und zur Ermittlung des histologischen Subtyps von Tumorerkrankungen genutzt werden könnte.

Die oben genannten Studien lassen vermuten, dass minimale histologische Veränderungen der Zellen und der Gewebestrukturen auf prognoserelevante Merkmale schließen lassen. Diese Veränderungen sind für das menschliche Auge kaum zu erkennen, so dass eine KI diese in hochauflösenden Bildern identifizieren könnte, um auf diese Weise ein spezifisches und individuelles Tumorprofil zu generieren. Durch die Früherkennung dieser digitalen Biomarker in den therapienaiven Biopsien könnte man bereits zum Zeitpunkt der Diagnose in der Lage sein, die Therapie der Patient*innen anzupassen und eine zielgerichtete Therapie (engl. „targeted therapy“) einzuleiten. Auch im Falle von Ösophaguskarzinomen wäre dies sinnvoll, um das möglichst wirksame neoadjuvante Therapieprotokoll zu wählen und gegebenenfalls zusätzlich eine Immuntherapie einzusetzen.

Einer Arbeitsgruppe um Kather et al. gelang es 2019 durch die Nutzung von komplexen neuronalen Netzwerken basierend auf digitalisierten HE-gefärbten Slides von kolorektalen Karzinomen eine Mikrosatelliteninstabilität vorherzusagen¹⁰⁵. Bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes findet sich eine Mikrosatelliteninstabilität wesentlich seltener, als in anderen Tumorentitäten, weswegen nur wenige Patient*innen von einer Immuntherapie profitieren¹⁰⁵. Eine Identifizierung der Patient*innen, welche eine Mikrosatelliteninstabilität aufweisen wäre also auch sinnvoll, um in diesen Fällen eine möglichst frühe und effektive Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen einsetzen zu können.

2020 zeigten Kather et al. weiterhin, dass klinisch relevante genetische Mutationen in Tumoren anhand der Analyse histologischer Slides durch ein neuronales Netzwerk identifiziert werden können¹⁰⁶. Diese Mutationen führen bei den Tumorzellen sowie in deren Umfeld zu morphologischen Veränderungen welche durch eine KI identifiziert werden können¹⁰⁶. Auf Grundlage dieser Daten können neben individualisierten Therapien auch Leitlinien angepasst und Therapiepfade weiter optimiert werden.

Im Jahr 2021 zeigten Krause et al., dass es möglich ist, neuronale Netzwerke anhand bildmorphologischer Daten so zu trainieren, dass sie synthetische Datensätze erzeugen können anhand welcher eine Erkennung genetischer Mutationen in kolorektalen Karzinomen genau so zuverlässig möglich ist, wie mit realen Bilddaten¹⁰⁷. Mithilfe der KI wurde nach dem Training an histologischen Slides eine große Menge an synthetischen Datensätzen erzeugt, welche den Originaldaten bildmorphologisch so sehr ähnelten, dass sie im Anschluss für das Training eines neuronalen Netzwerkes genutzt wurden. Mit den synthetischen Daten wurde dabei in der Analyse eine ähnliche AUC erreicht wie nach dem Training an realen Daten¹⁰⁷. Durch die Datenaugmentierung mit einer Kombination aus realen und synthetischen Bildern wurde eine verbesserte AUC erreicht¹⁰⁷. Auch im Bereich von Ösophaguskarzinomen wäre die Nutzung von synthetisch generierten Bildern sinnvoll, um eine größere Datenmenge für das Training der neuronalen Netzwerke zu erzeugen und somit die Netzwerke weiter zu verbessern. In Kombination mit realen Daten könnte auch hier eine bessere Abstrahierung der Vorhersagefaktoren und somit eine genauere Vorhersage erreicht werden.

Eine Studie von Echle et al. aus dem Jahr 2021 hat gezeigt, dass durch Deep Learning neue klinisch relevante Biomarker in Tumoren identifiziert werden können¹⁰⁸. Dabei wurden Mutationen im Genom der Zelle vorgenommen mittels Aktivierung oder Inaktivierung der jeweiligen Gene, so dass es zu morphologischen Veränderungen kam. Beispielsweise zeigten sich eine veränderte Struktur des Nukleus oder des Zytoplasmas, Veränderungen in der Umgebung von malignen Zellen (wie die Einwanderung von Entzündungszellen) oder auch eine Veränderung umliegender Zellen durch den Einfluss der Tumorzellen selber. Auch eine Mikrosatelliteninstabilität, welche ein wichtiger prognostischer Marker in der Tumorthapie ist, resultierte in charakteristischen morphologischen Veränderungen der Zellen und konnte somit durch eine bildmorphologische Analyse detektiert werden. Durch die Identifizierung von weiteren Biomarkern in Tumoren wird die Diagnostik vermutlich komplexer und die Therapie der Patient*innen könnte theoretisch individueller gestaltet werden, da mehr Angriffspunkte für Chemo- und Immuntherapien identifiziert werden. Durch die KI-Analyse von HE-gefärbten

Slides konnten solche Biomarker, welche in minimalen morphologischen Veränderungen der Tumorzellen resultieren und für Menschen nicht sichtbar sind, identifiziert werden¹⁰⁸. Heutzutage sind spezielle immunhistochemische Färbungen notwendig um Biomarker im Tumorgewebe für die untersuchenden Patholog*innen sichtbar zu machen. Eine KI gestützte Analyse könnte die Diagnostik somit erleichtern und um einige Arbeitsschritte verkürzen.

2020 nutzten Fu et al. Deep Learning, um HE-gefärbte, digitalisierte Biopsien von 28 verschiedenen Tumorentitäten zu analysieren¹⁰⁹. Insgesamt wurden 17.355 Slides verwendet und von einer KI auf spezifische histopathologische Muster, welche aufgrund von verschiedenen Mutationen entstehen, analysiert. Die Studie zeigte, dass das genutzte neuronale Netzwerk in der Lage war verschiedene Tumorentitäten anhand der histologischen Bilder voneinander zu unterscheiden und akkurat zu klassifizieren, sowie eine Vorhersage in Bezug auf die Prognose der Patient*innen anhand der spezifischen histopathologischen Merkmale zu treffen¹⁰⁹.

Momentan hat die Anwendung von KI-gestützter Bildanalyse noch keine regelhafte klinische Anwendung, so dass weitere Forschungsarbeiten notwendig sind. Die vorliegenden Studien zeigen allerdings ein großes Potential der Technik, einen großen diagnostischen Vorteil zu bieten und die diagnostischen Möglichkeiten über den heutigen Stand hinaus zu erweitern. In Zukunft könnten allerdings Modelle entwickelt werden, welche dermaßen zuverlässig sind, dass man mit ihrer Unterstützung individualisierte Therapieentscheidungen in verschiedenen Bereichen der Onkologie, unter anderem in der Therapie von Ösophaguskarzinomen, treffen könnte.

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Erstellung von personalisierten Therapieplänen ist die onkologische Prognose der Patient*innen. Auch diese kann gegebenenfalls mittels weiterer Forschung in Zukunft anhand histologischer Merkmale durch die KI erhoben werden. Wenn man wie in der vorliegenden Arbeit zusätzlich klinische Daten der Patient*innen mit in die Berechnung einbezieht, könnten in Zukunft schon frühzeitig Vorhersagen über die individuelle Prognose getroffen werden.

5.4 Perspektive

Eine Verbesserung der präsentierten Prädiktionsmodelle könnte in Zukunft dazu führen, dass die KI-gestützte Analyse eine potentielle Entscheidungshilfe für die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bei gastrointestinalen Tumoren darstellt. Falls die Ergebnisse dieser Arbeit sich bestätigen, könnte langfristig das onkologische Outcome als ultimative Zielvariable verbessert werden.

Perspektivisch könnte eine zukünftige Arbeit weitere klinische Input-Parameter für das Training verwenden. Auf diese Art könnten beispielsweise Informationen über den Tumordurchmesser, die Tumurlänge oder die Lage des Tumors innerhalb des gastroösophagealen Überganges in die Analyse einfließen. Eine Hinzunahme von genomischen oder proteomischen Daten wäre ebenso denkbar, um den Datensatz an möglichen Biomarkern zu erweitern. Die KI könnte auf diese Weise ein noch spezifischeres Profil der Patient*innen erstellen und eine individuellere Vorhersage über den Effekt einer neoadjuvanten Therapie treffen.

Des Weiteren wäre es in Zukunft sinnvoll, ein neuronales Netzwerk dahingehend zu trainieren, um die Effekte einer kombinierten neoadjuvanten Radiochemotherapie vorherzusagen (CROSS-Schema), da sich die vorliegende Arbeit mit der Systemtherapie nach dem FLOT-Schema auseinandersetzt. Auch könnte man ein solches neuronales Netzwerk dahingehend trainieren, Vorhersagen für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus zu treffen. Hierdurch könnte letztlich ein klinisches Tool etabliert werden, welches für Adenokarzinome des Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs eine Entscheidung zwischen dem FLOT- und dem CROSS-Schema liefert. Diese Entscheidung ist bis zum aktuellen Zeitpunkt notwendig, da bislang keine systematische oder randomisiert-kontrollierte Studie abschließend zeigen konnte, welches Therapieregime überlegen ist.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Morgan E, Soerjomataram I, Runggay H, *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* 2022; **163**: 649-658.e2.
- 2 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *The Lancet* 2013; **381**: 400–12.
- 3 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**: 209–49.
- 4 Arnold M, Abnet CC, Neale RE, *et al.* Global Burden of 5 Major Types Of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2020; **159**: 335–49.
- 5 Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara · Tagore, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol* 2020; **13**: 1010–21.
- 6 Michael B. Cook, Farin Kamangar, David C. Whiteman, *et al.* Cigarette Smoking and Adenocarcinomas of the Esophagus and Esophagogastric Junction: A Pooled Analysis From the International BEACON Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 1344–53.
- 7 Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* 2018; **41**: 210–5.
- 8 Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of Esophageal Cancer. *Surgical Clinics of North America* 2012; **92**: 1077–87.
- 9 Islami F, Boffetta P, Ren J-S, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. MINI REVIEW High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk-A systematic review. *IICC Publication of the International Union Against Cancer* 2009; **125**: 3.
- 10 Brown LM, Hoover R, Silverman D, *et al.* Excess Incidence of Squamous Cell Esophageal Cancer among US Black Men: Role of Social Class and Other Risk Factors. *Am J Epidemiol* 2001; **153**: 114–22.
- 11 Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; **340**: 825–31.
- 12 Spechler SJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Medical Clinics of North America* 2002; **86**: 1423–45.
- 13 Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; **313**: 857–9.
- 14 Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, *et al.* Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 2012; **41**: 1706.
- 15 Singh S, Sharma AN, Murad MH, *et al.* Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 1399–412.
- 16 Siewert JR. Ösophaguskarzinom. *Chirurg* 2007; **78**: 475–86.
- 17 Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, *et al.* Histomorphologic Tumor Regression and Lymph Node Metastases Determine Prognosis Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer Implications for

- Response Classification. *Annals of Surgery* • 2005; **242**.
DOI:10.1097/01.sla.0000186170.38348.7b.
- 18 Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**: 1721–4.
 - 19 Akutsu Y, Matsubara H. The significance of lymph node status as a prognostic factor for esophageal cancer. *Surg Today*. 2011; **41**: 1190–5.
 - 20 Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, *et al*. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008; **248**: 549–54.
 - 21 Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, *et al*. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Journal of Clinical Oncology* 2014; **32**: 2983–90.
 - 22 Langer R, Ott K, Feith M, Lordick F, Siewert JR, Becker K. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Modern Pathology* 2009; **22**: 1555–63.
 - 23 SHORT MW, BURGERS KG, FRY VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician* 2017; **95**: 22–8.
 - 24 Short MW. Esophageal Cancer. *American Family Physician* www.aafp.org/afp 2017; **95**. www.aafp.org/afp. (accessed Dec 18, 2022).
 - 25 Blank S, Bläker H, Schaible A, *et al*. Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg* 2012; **397**: 45–55.
 - 26 Glaws WR, Zulfiqar H, Etkorn KP, Wiley TE, Wenig BL, Watkins JL. Comparison of rigid and flexible esophagoscopy in the diagnosis of esophageal disease: Diagnostic accuracy, complications, and cost. *Annals of Otolaryngology and Rhinology* 1996; **105**: 262–6.
 - 27 Lal N, Bhasin DK, Malik AK, *et al*. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the oesophagus Theyield ofendoscopic biopsy specimens from 48 patients after combining the results from successive vials No ofpositive Vial no patients. *Gut* 1992; **33**: 724–6.
 - 28 Varghese TK, Hofstetter WL, Rizk NP, *et al*. The Society of Thoracic Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients With Esophageal Cancer Staging of Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**: 346–56.
 - 29 Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 1479–90.
 - 30 Ba-Ssalamah A, Matzek W, Baroud S, *et al*. Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *Eur radiol* 2011; **21**: 2326–35.
 - 31 Kamel IR, Fishman EK. Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J* 2004; **10**: 104–20.
 - 32 Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, *et al*. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. 2007. DOI:10.1186/1471-2407-7-171.
 - 33 Seitz K, Strobel D, Bernatik T, *et al*. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript

- were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med* 2009; **30**: 383–9.
- 34 Gollub MJ, Lefkowitz R, Moskowitz CS, Ilson D, Kelsen D, Felderman H. Pelvic CT in patients with esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; **184**: 487–90.
- 35 Sohn K-M, Lee JM, Lee S-Y, Ahn B-Y, Park S-M, Kim K-M. Comparing MR Imaging and CT in the Staging of Gastric Carcinoma. *AJR* 2000; **174**: 1551–7.
- 36 Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, *et al.* Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3202–10.
- 37 Heeren PAM, Jager PL, Bongaerts F, Van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JTM. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; **45**: 980–7.
- 38 S3 Leitlinie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 3.1, 2022, AWMF-Registernummer: 021/023OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> Zugriff am [tt.mm.jjjj]. 2022.
- 39 Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; **254**: 67–72.
- 40 Pech O, Behrens A, May A, *et al.* Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; **57**: 1200–6.
- 41 Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 5540–7.
- 42 Orman ES, Kim HP, Bulsiewicz WJ, *et al.* Intestinal metaplasia recurs infrequently in patients successfully treated for Barrett's esophagus with radiofrequency ablation. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 187–95.
- 43 Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, Cremer M, Devière J. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and in situ adenocarcinoma. *Endoscopy* 2001; **33**: 257–61.
- 44 Schlottmann F, Strassle PD, Gaber C, Patti MG. Stage III esophageal adenocarcinoma: definitive chemoradiation vs. chemoradiation plus surgery. *Updates Surg* 2018; **70**: 423–6.
- 45 Hölscher AH, Schneider PM, Gutschow C, Schröder W. Laparoscopic ischemic conditioning of the stomach for esophageal replacement. *Ann Surg* 2007; **245**: 241–6.
- 46 Pöttgen C, Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer - A meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2012; **38**: 599–604.
- 47 Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, *et al.* Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; **246**: 992–1000.
- 48 Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, *et al.* Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010; **251**: 46–50.

- 49 Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, *et al.* Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy. *World J Surg* 2003; **27**: 571–9.
- 50 Kutup A, Nentwich MF, Bollschweiler E, Bogoevski D, Izbicki JR, Hölscher AH. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Ann Surg* 2014; **260**: 1016–22.
- 51 Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage Weinheim Wiley-VCH, 2020. *Wiley-VCH* 2020.
- 52 Lee YK, Chen KC, Huang PM, Kuo SW, Lin MW, Lee JM. Selection of minimally invasive surgical approaches for treating esophageal cancer. *Thorac Cancer* 2022; **13**: 2100.
- 53 Maas KW, Cuesta MA, Van Berge Henegouwen MI, *et al.* Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World J Surg* 2015; **39**: 1986–93.
- 54 Mann C, Berlth F, Hadzijusufovic E, Lang H, Grimminger PP. Minimally invasive esophagectomy: clinical evidence and surgical techniques. *Langenbecks Arch Surg* 2020; **405**: 1061–7.
- 55 Jin D, Yao L, Yu J, *et al.* Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: A meta-analysis and systematic review. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 2019; **15**: e1988.
- 56 Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1191–203.
- 57 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, *et al.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4991–7.
- 58 Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, *et al.* Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1435–42.
- 59 Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, *et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 261–7.
- 60 Al-batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, *et al.* Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology* 2008; **19**: 1882–7.
- 61 Girling DJ, Bancewicz J, Clark PI, *et al.* Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **359**: 1727–33.
- 62 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al.* Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer From the Departments of Medicine (D. 2006 www.nejm.org).

- 63 Ychou M, Boige V, Pignon JP, *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011; **29**: 1715–21.
- 64 Cai Z, Yin Y, Zhao Z, *et al.* Comparative effectiveness of neoadjuvant treatments for resectable gastroesophageal cancer: A network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018; **9**. DOI:10.3389/FPHAR.2018.00872/FULL.
- 65 van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**: 2074–84.
- 66 Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, *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**: 1090–8.
- 67 Oppedijk V, Van Der Gaast A, Van Lanschot JJB, *et al.* Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 385–91.
- 68 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 681–92.
- 69 Zhao X, Ren Y, Hu Y, Cui N, Wang X, Cui Y. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One* 2018; **13**. DOI:10.1371/JOURNAL.PONE.0202185.
- 70 Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2013; **3** OCT. DOI:10.3389/fonc.2013.00262.
- 71 Becker K, Langer R, Reim D, *et al.* Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011; **253**: 934–9.
- 72 Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, *et al.* Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; **98**: 1521–30.
- 73 Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, *et al.* Histomorphologic Tumor Regression and Lymph Node Metastases Determine Prognosis Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer: Implications for Response Classification. *Ann Surg* 2005; **242**: 684.
- 74 Crull DJ, Hogenes MCH, Hoekstra R, Hendriksen EM, van Det MJ, Kouwenhoven EA. The Impact of Tumor Regression on Prognosis After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Surgically Treated Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022; **29**: 3658–66.
- 75 Jang HJ, Cho KO. Applications of deep learning for the analysis of medical data. *Arch Pharm Res.* 2019; **42**: 492–504.
- 76 Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; **16**: 703–15.
- 77 Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, *et al.* AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary. *Nature* 2021; **594**: 106–10.
- 78 Kather JN, Krisam J, Charoentong P, *et al.* Predicting survival from colorectal cancer histology slides using deep learning: A retrospective multicenter study. *PLoS Med* 2019; **16**. DOI:10.1371/journal.pmed.1002730.

- 79 Zhao K, Li Z, Yao S, *et al.* Artificial intelligence quantified tumour-stroma ratio is an independent predictor for overall survival in resectable colorectal cancer. *EBioMedicine* 2020; **61**. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.103054.
- 80 Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, *et al.* QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep* 2017; **7**. DOI:10.1038/S41598-017-17204-5.
- 81 Macenko M, Niethammer M, Marron JS, *et al.* A METHOD FOR NORMALIZING HISTOLOGY SLIDES FOR QUANTITATIVE ANALYSIS. *A method for normalizing histology slides for quantitative analysis in 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro* <https://doi.org/10.1109/ISBI20095193250> (IEEE, 2009).
- 82 Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual . 2009; **Scotts Val. CA Creat.**
- 83 Dolezal JM, Kochanny S, Dyer E, *et al.* Slideflow: Deep Learning for Digital Histopathology with Real-Time Whole-Slide Visualization. .
- 84 Abadi M, Agarwal A, Barham P, *et al.* TensorFlow: Large-Scale Machine Learning on Heterogeneous Distributed Systems. 2016; published online March 14. <https://arxiv.org/abs/1603.04467v2> (accessed Sept 17, 2023).
- 85 Paszke A, Gross S, Massa F, *et al.* PyTorch: An Imperative Style, High-Performance Deep Learning Library. *Adv Neural Inf Process Syst* 2019; **32**. <https://arxiv.org/abs/1912.01703v1> (accessed Sept 17, 2023).
- 86 Cheng N, Ren Y, Zhou J, *et al.* Deep Learning-Based Classification of Hepatocellular Nodular Lesions on Whole-Slide Histopathologic Images. *Gastroenterology* 2022; **162**: 1948-1961.e7.
- 87 Li D, Yuan S, Yao G. Classification of lung nodules based on the DCA-Xception network. *J Xray Sci Technol* 2022; **30**: 993–1008.
- 88 Liu Y, Zhang L, Hao Z, *et al.* An xception model based on residual attention mechanism for the classification of benign and malignant gastric ulcers. *Sci Rep* 2022; **12**. DOI:10.1038/S41598-022-19639-X.
- 89 Chollet F. Xception: Deep Learning with Depthwise Separable Convolutions. .
- 90 Gaber CE, Sarker J, Abdelaziz AI, *et al.* Pathologic complete response in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2024; **13**: 7076.
- 91 Darnton SJ, Antonakopoulos GN, Newman J, Matthews HR, Damton SJ. Effects of chemotherapy on ultrastructure of oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 1992; **45**: 979–83.
- 92 Dunne B, Reynolds J V, Mulligan E, Kelly A, Griyn M. A pathological study of tumour regression in oesophageal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy. www.jclinpath.com (accessed March 28, 2024).
- 93 Diasio RB, Harris BE. Drug Disposition Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. .
- 94 Zhang C, Xu C, Gao X, Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics* 2022; **2022**: 2115–32.
- 95 Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, *et al.* Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene* 2012; **31**: 1869–83.
- 96 Mosca L, Ilari A, Fazi F, Assaraf YG, Colotti G. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates* 2021; **54**: 100742.
- 97 Gupta R, Kadhim MM, Turki Jalil A, *et al.* The interactions of docetaxel with tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol* 2023; **119**: 110214.

- 98 Smith ER, Wang JQ, Yang DH, Xu XX. Paclitaxel resistance related to nuclear envelope structural sturdiness. *Drug Resistance Updates* 2022; **65**: 100881.
- 99 Blom RLG, Sosef MN, Nap M, *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2014; **27**: 380–7.
- 100 Chan HP, Samala RK, Hadjiiski LM, Zhou C. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Adv Exp Med Biol* 2020; **1213**: 3–21.
- 101 Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; **542**: 115–8.
- 102 Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanhally A, *et al.* Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent. *Sci Rep* 2017; **7**. DOI:10.1038/SREP46450.
- 103 Bulten W, Pinckaers H, van Boven H, *et al.* Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 233–41.
- 104 Coudray N, Santiago Ocampo P. Classification and mutation prediction from non–small cell lung cancer histopathology images using deep learning. DOI:10.1038/s41591-018-0177-5.
- 105 Kather JN, Pearson AT, Halama N, *et al.* Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 2019; **25**: 1054–6.
- 106 Kather JN, Heij LR, Grabsch HI, *et al.* Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations. *Nat Cancer* 2020; **1**: 789–99.
- 107 Krause J, Grabsch HI, Kloor M, *et al.* Deep learning detects genetic alterations in cancer histology generated by adversarial networks. *Journal of Pathology* 2021; **254**: 70–9.
- 108 Echle A, Rindtorff NT, Brinker TJ, Luedde T, Pearson AT, Kather JN. Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers. *Br J Cancer*. 2021; **124**: 686–96.
- 109 Fu Y, Jung AW, Torne RV, *et al.* Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. *Nature Cancer* 2020 **1**:8 2020; **1**: 800–10.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität nach Region (nach Arnold et al., 2020)	12
Abbildung 2: Inzidenz von PEC und Adenokarzinomen weltweit (nach WHO 2022)	13
Abbildung 3: UICC-Stadienabhängiges Überleben beim Adenokarzinom (nach Rice et al. 2010)	18
Abbildung 4: Diagnose- und Therapiealgorithmus für ösophageale Adenokarzinome	27
Abbildung 5: Generierung des Patientenkollektivs	41
Abbildung 6: Ablauf der Analyse mittels KI	43
Abbildung 7: Beispiel für ein whole slide image mit den zugehörigen Bildinformationen	47
Abbildung 8: Beispiel für ein WSI mit beispielhaftem Ausschnitt in 40-facher Vergrößerung	47
Abbildung 9: links: Extrahierte Tiles pro Slide, rechts: Beispiel für die Einteilung in Tiles	48
Abbildung 10: Struktur des Xception Netzwerkes	52
Abbildung 11: Ablauf der Cross-Validierung	54
Abbildung 12: links: HE-gefärbtes WSI, rechts: Heatmap des WSIs	55
Abbildung 13: Zunahme der Genauigkeit mit steigender Anzahl durchlaufener Batches	59
Abbildung 14: Reduktion des MSE mit steigender Anzahl durchlaufener Batches	60
Abbildung 15: Externe Validierung des CNN a) Lymphknotenstatus b) Becker- Regressionsgrad	60
Abbildung 16: Biopsien von Minor-Respondern. links: HE-Färbung, rechts: Heatmaps	62
Abbildung 17: Biopsien von Major-Respondern. links: HE-Färbung, rechts: Heatmaps	63

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen	14
Tabelle 2: Dosierungsschema der perioperativen FLOT-Therapie	32
Tabelle 3: Regressionsgrade nach Becker-System und Kölner-System	34
Tabelle 4: Überblick über die Verteilung der klinischen Input-Variablen und der Outcome-Parameter	57

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Jung JO, Pisula JI, Beyerlein X, Lukomski L, Knipper K, Abu Hejleh AP, Fuchs HF, Tolkach Y, Chon SH, Nienhüser H, Büchler MW, Bruns CJ, Quaas A, Bozek K, Popp F, Schmidt T. Deep Learning Histology for Prediction of Lymph Node Metastases and Tumor Regression after Neoadjuvant FLOT Therapy of Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 3;16(13):2445. doi: 10.3390/cancers16132445. PMID: 39001507; PMCID: PMC11240557.