

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM
EIN PATIENTENKOLLEKTIV DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
STRAHLENTHERAPIE DES UNIKLINIKUMS REGENSBURG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christina Rupprecht

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM
EIN PATIENTENKOLLEKTIV DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
STRAHLENTHERAPIE DES UNIKLINIKUMS REGENSBURG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christina Rupprecht

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. O. Kölbl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Scherer

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2017

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 6 |
| 1.1 | Anatomische Grundlagen..... | 6 |
| 1.2 | Das Ösophaguskarzinom..... | 10 |
| 1.2.1 | Inzidenz..... | 10 |
| 1.2.2 | Epidemiologie und Ätiologie..... | 11 |
| 1.2.3 | Histologie..... | 13 |
| 1.2.4 | Symptomatik..... | 14 |
| 1.2.5 | Tumorstaging und Diagnostik..... | 15 |
| 1.2.6 | TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung | 17 |
| 1.2.7 | Histopathologisches Grading..... | 21 |
| 1.2.8 | R-Status | 21 |
| 1.2.9 | Tumorausdehnung, Metastasierung und Prognose | 22 |
| 1.3 | Therapie..... | 24 |
| 1.3.1 | Therapiewahl | 24 |
| 1.3.2 | Radiotherapie | 26 |
| 1.3.3 | Chemotherapie | 29 |
| 1.3.4 | Chirurgie | 31 |
| 1.4 | Strahlentoxizitäten | 34 |
| 1.4.1 | Akute Toxizität | 34 |
| 1.4.2 | Chronische Toxizität | 35 |
| 1.5 | Klassifizierung der Toxizität durch Strahlentherapie | 36 |
| 1.5.1 | Dysphagie | 37 |

| | | |
|-------|--|----|
| 1.5.2 | Hämatologische Parameter | 37 |
| 1.6 | Karnofsky-Index | 38 |
| 1.7 | Ernährung | 38 |
| 1.8 | Nachsorge..... | 40 |
| 1.9 | Palliation und Rezidive | 40 |
| 1.10 | Fragestellung | 42 |
| 2 | Patienten, Material und Methoden | 43 |
| 2.1 | Patientenkollektiv | 43 |
| 2.2 | Datenerhebung..... | 44 |
| 2.3 | Charakteristika des Patientenkollektivs | 45 |
| 2.4 | Therapie | 46 |
| 2.5 | Karnofsky-Index | 49 |
| 2.6 | Toxizitäten | 50 |
| 2.7 | Überlebenszeit..... | 51 |
| 2.8 | Rezidivfreies Intervall | 52 |
| 2.9 | Statistische Auswertung | 53 |
| 3 | Ergebnisse..... | 55 |
| 3.1 | Charakteristika des Patientenkollektivs | 55 |
| 3.1.1 | Soziodemographische Daten..... | 55 |
| 3.1.2 | Erstsymptomatik | 57 |
| 3.1.3 | Tumorspezifische Analyse | 58 |
| 3.1.4 | Therapie | 61 |
| 3.1.5 | Zweitkarzinom..... | 67 |
| 3.1.6 | Erhalten einer PEG/PLAG im Verlauf der Therapie..... | 67 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.2 | Korrelation der Patientencharakteristika mit der Therapie und/oder der Histologie | 68 |
| 3.2.1 | Soziodemographische Daten..... | 68 |
| 3.2.2 | Tumorspezifische Analyse | 70 |
| 3.3 | Karnofsky-Index | 74 |
| 3.4 | Toxizitäten | 77 |
| 3.4.1 | Dysphagie | 77 |
| 3.4.2 | Laborparameter | 80 |
| 3.4.3 | Therapiepausen | 83 |
| 3.5 | Überlebenszeit | 85 |
| 3.5.1 | Überlebenszeit im Patientenkollektiv | 85 |
| 3.5.2 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie..... | 86 |
| 3.5.3 | Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter | 87 |
| 3.5.4 | Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht..... | 88 |
| 3.5.5 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie | 89 |
| 3.5.6 | Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Status..... | 90 |
| 3.5.7 | Überlebenszeit in Abhängigkeit des Tumorstadiums | 91 |
| 3.5.8 | Überlebenszeit in Abhängigkeit des Differenzierungsgrads | 92 |
| 3.5.9 | Überlebenszeit in Abhängigkeit des klinischen Nodalstatus (cN) | 93 |
| 3.5.10 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Länge des Tumors .. | 94 |
| 3.5.11 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem Erhalten einer PEG/PLAG vor der Therapie..... | 95 |
| 3.5.12 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von Alkoholabusus..... | 96 |
| 3.5.13 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von Nikotinabusus | 97 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.5.14 | Überlebenszeit in Abhängigkeit des minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf..... | 98 |
| 3.6 | Rezidivfreies Intervall | 99 |
| 3.6.1 | Rezidivfreies Intervall im gesamten Kollektiv | 99 |
| 3.6.2 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapie | 101 |
| 3.6.3 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht..... | 102 |
| 3.6.4 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie | 103 |
| 3.6.5 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Status..... | 104 |
| 3.6.6 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Tumorstadium ... | 105 |
| 3.6.7 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus..... | 106 |
| 3.6.8 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading | 107 |
| 3.6.9 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Tumurlänge .. | 108 |
| 3.6.10 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Alkoholabusus | 109 |
| 3.6.11 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Nikotinabusus. | 110 |
| 3.6.12 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf..... | 111 |
| 3.6.13 | Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Dysphagie | 112 |
| 4 | Diskussion..... | 113 |
| 4.1 | Charakteristika des Patientenkollektivs | 113 |
| 4.2 | Untersuchung von Patientencharakteristika bezüglich Therapie und Histologie | 119 |
| 4.3 | Therapieansätze | 121 |
| 4.3.1 | Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie | 121 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 4.3.2 | Primäre Radiochemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie mit folgender chirurgischen Resektion..... | 126 |
| 4.4 | Karnofsky-Index..... | 134 |
| 4.5 | Toxizitäten..... | 135 |
| 4.6 | Prognosefaktoren für Gesamtüberleben- und rezidivfreies Intervall 137 | |
| 5 | Zusammenfassung..... | 142 |
| 6 | Abbildungsverzeichnis..... | 144 |
| 7 | Tabellenverzeichnis..... | 147 |
| 8 | Abkürzungsverzeichnis..... | 152 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 154 |
| 10 | Lebenslauf..... | 164 |
| 11 | Danksagung..... | 166 |

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

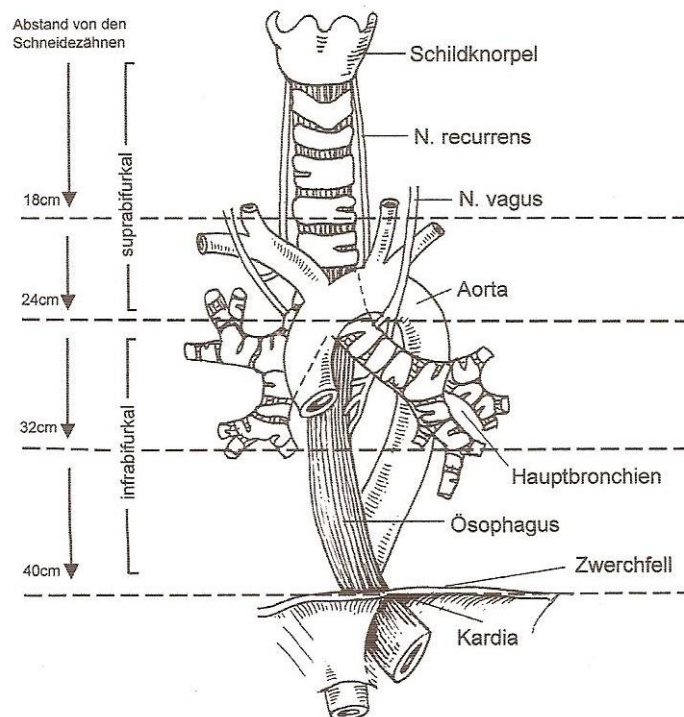


Abb. 1: Gliederung des Ösophagus ¹

Der Ösophagus ist ca. 23 – 27 cm lang und hat einen Durchmesser von 1 – 2 cm. ² Er setzt sich aus 4 Abschnitten zusammen.

Der zervikale Ösophagus verläuft oberhalb der Aorta median direkt vor der Halswirbelsäule. ²

Er beginnt am unteren Rand des Krikoidknorpels und erstreckt sich bis zum Eintritt des Ösophagus in den Thorax (Substernalgrube) bis 18 cm ab Zahnreihe (distal der oberen Schneidezähne). ^{3 4 5}

Der intrathorakale Ösophagus setzt sich hingegen aus 3 Teilstücken zusammen. Das obere thorakale Drittel verläuft bis zur Trachealbifurkation dorsal der Trachea.² Es reicht vom Eintritt des Ösophagus in den Thorax bis zur Trachealbifurkation bei 24 cm ab Zahnreihe.^{2 3 4}

Der mittlere thorakale Teil des Ösophagus, unterhalb der Bifurcatio tracheae, liegt dann unmittelbar hinter dem Herzbeutel. Durch die links von ihm liegende Aorta thoracica liegt die Speiseröhre im unteren Bereich meist rechts der Medianlinie. Kurz vor dem Durchtritt durch das Zwerchfell liegt sie ventral der Aorta.² Dieser Teil entspricht der oberen Hälfte der Strecke bis 32 cm ab Zahnreihe zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralen Übergang.

Das untere Drittel mit einer Länge von ca. 8 cm entspricht der unteren Hälfte und beginnt ab 32 cm ab Zahnreihe und endet bei ca. 40 cm.^{3 4 5}

Der abdominale Anteil macht nach dem Durchtritt durch das Diaphragma eine Linkskurve und tritt in den Magen ein.¹

Der Ösophagus trägt die typischen Wandschichten eines Hohlorgans des Verdauungstrakts.^{2 6}

- Schleimhaut: Tunica mucosa bestehend aus Lamina epithelialis (mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel), propria und muscularis.
- Bindegewebige Verschiebeschicht: Tela submucosa mit vielen Drüsen (Gll. Oesophagae), dem Plexus submucosus (enterisches Nervensystem) und im unteren Ösophagus zahlreiche Venen (Verschluss des Ösophagusausgangs).
- Muskelschicht: Tunica muscularis aus innerem Stratum circulare und einem äußeren Stratum longitudinale.^{2 6}
- Bindegewebige Verschiebeschicht: Tunica adventitia, welche den Ösophagus leicht verschieblich ins Mediastinum einbaut und mit dem Bindegewebe der dorsalen Wand der Trachea verbunden ist.²

Der Ösophagus wird durch unterschiedliche arterielle Stromgebiete versorgt, bzw. über verschiedene venöse Stromgebiete drainiert. Einen Überblick gibt Tab. 1.

| Ösophagus- abschnitt | Arterielle Versorgung | Venöse Drainage |
|---|---|--|
| Zervikaler Ösophagus | A. thyroidea, Truncus cervicalis, A. carotis communis | V. thyroides inferior, V. brachiocephalica sinistra |
| Oberes, unteres intrathorakales Drittel | Aorta thoracica | V. azygos, V. hemiazygos, V. hemiazygos accessoria, V. brachiocephalica sinistra |
| unteres intrathorakales Drittel | A. gastrica sinistra | V. gastrica sinistra |

Tab. 1: arterielle Versorgung und venöse Drainage der Abschnitte des Ösophagus

Die vegetative Innervation des Ösophagus erfolgt über parasympathische und sympathische Fasern.^{2 6}

Die parasympathische Innervation durch den N. vagus bildet ein ausgedehntes Nervengeflecht auf dem Ösophagus, den Plexus oesophageus, und bewirkt eine Verstärkung der Peristaltik bzw. der Sekretion der ösophagealen Drüsen.

Die sympathischen Fasern stammen aus dem Truncus sympathicus, zum Hauptteil aus den Ganglia thoracica (2)3-5(6), ziehen als postganglionäre Fasern in den Plexus oesophageus und reduzieren die Peristaltik bzw. die ösophageale Drüsensekretion.²

Der Ösophagus besitzt wie alle Hohlorgane des Magen-Darm-Trakts ein autonomes intramurales Nervensystem.^{2 6} Dieses besteht aus dem Plexus submucosus in der Submukosa und dem Plexus myentericus in der Muscularis, welche modulierend durch Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst werden.^{2 6} Sie generieren autonom die Muskelfunktionen (bspw. die Peristaltik) des Ösophagus.²

Die Lymphdrainage der Speiseröhrenwand erfolgt von oral und kaudal.⁷ Die Lymphe strömt von innen nach außen über alle Wandschichten und sammelt sich zuerst in den Kollektoren, den sog. Nll. Juxtaoesophageales.

Die Lymphe des zervikalen Ösophagus fließt nach kranial v. a. in die tiefen Halslymphknoten und von dort in den Truncus jugularis², während die Lymphe des thorakalen Ösophagus in die hinteren mediastinalen bzw. paraösophagealen Lymphknoten drainiert, die entlang des gesamten Ösophagus verlaufen.

Im oberen thorakalen Abschnitt wird zusätzlich in die trachealen bzw. paratrachealen, im mittleren thorakalen Drittel in die tracheobronchialen bzw. tracheopulmonalen und im unteren Abschnitt in die kardialen und perigastrischen Lymphknoten drainiert.⁷ Die Lymphe des thorakalen Ösophagus fließt entweder nach kranial und kaudal in die Trunci bronchomediastinales oder nach kaudal über feine Lymphgefäße transdiaphragmal in das obere Abdomen, um dort den Anschluss an die Lymphgefäße des abdominalen Abschnitts der Speiseröhre zu bekommen. Die Lymphe des unteren thorakalen Ösophagus besitzt wie der Magen auch Anschluss an die zöliakalen Lymphknoten.²

1.2 Das Ösophaguskarzinom

1.2.1 Inzidenz

Der Speiseröhrenkrebs stellt bei Männern die 13. häufigste Krebserkrankung mit im Jahr 2010 4.890 Neuerkrankungen in Deutschland dar. Bei den Frauen ist der Tumor weitaus seltener mit einer Zahl von 1.420 Neuerkrankungen. Insgesamt erkrankten in Deutschland 2010 somit 6310 Menschen an Speiseröhrenkrebs. Im Durchschnitt erkrankten in Deutschland die Männer drei- bis viermal häufiger an einem Ösophaguskarzinom als die Frauen.⁸

In Bayern lag die Zahl der Neuerkrankungen an Speiseröhrenkrebs bei 739 Personen (579 Männer, 160 Frauen). Die Speiseröhrentumoren zählen zu den Krebserkrankungen mit der größten Differenz zwischen Frauen und Männern. Das mediane Erkrankungsalter lag in Bayern für Frauen bei 68 Jahren und für Männer bei 66 Jahren. Im selben Jahr starben 634 Menschen (507 Männer, 127 Frauen) an dieser Erkrankung. Die regionale Verteilung in Bayern unterliegt einem Nordost-Süd-Gefälle mit höheren Werten im Nordosten. Als Ursache werden vor allem Faktoren des Lebensstils vermutet.⁹

Weltweit stellt, laut der International Agency for Research, der Speiseröhrentumor die achthäufigste Tumorneuerkrankung und die sechsthäufigste Todesursache durch Krebs dar. 2012 wurden geschätzt 456.000 Neuerkrankungen (80% davon in weniger entwickelten Ländern) und 400.000 Todesfälle gezählt. Weltweit sind die Inzidenzraten der Männer mehr als zweimal so hoch als die der Frauen.¹⁰

Die höchsten Inzidenzraten sind in Ostasien, Süd- und Ostafrika zu finden mit bis zu 17 Fällen/100.000 Einwohner.

Beim Plattenepithelkarzinom stellen der Iran, das südliche Brasilien, Zentralchina und Südafrika Hochrisikoregionen mit teilweise mehr als 150 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner dar.

In Europa gehören Regionen Nordwestfrankreichs und Norditaliens zu den Gebieten mit einer hohen Inzidenzrate an Plattenepithelkarzinomen.¹¹

Die Inzidenz des Adenokarzinoms (AdenoCA) zeigt in den industrialisierten westlichen Ländern einen dramatischen Anstieg.¹¹ In manchen Regionen nähert oder übersteigt die Häufigkeit des AdenoCA die des PECA.¹¹

Eine Verdopplung der Inzidenz von 1970 bis 1980 zeigen einige bevölkerungsbasierte Studien in mehreren europäischen Ländern und Amerika mit einem weiteren Anstieg um ca. 5 bis 10 % pro Jahr.¹¹ In den Jahren zwischen 1975 bis 2004 stieg sie in den USA bei weißen Männern größtenteils um ca. 450% und bei Frauen um ca. 330% an. Das Plattenepithelkarzinom war hier eher rückläufig.¹²

In Deutschland ist das AdenoCA in den letzten Jahren auf einen Anteil von ca. 1/3 angestiegen. Die Tendenz ist steigend.⁸

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Unterschiedliche Faktoren bei den jeweiligen Histologien tragen zu der Entstehung eines Tumors in der Speiseröhre bei.

Plattenepithelkarzinom

Nikotin- und Alkoholkonsum gehören in der westlichen Welt zu den Hauptrisikofaktoren bei der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms.^{5 11 13 14 15 16 17 18 19 20 21} Das Inhalieren von Nikotin bringt die Karzinogene, insbesondere Nitrosamine in Kontakt mit der Ösophagusschleimhaut.¹³ Die Anzahl der Zigaretten^{13 16} bzw. die Dauer des Abusus¹³ steht in direkter Korrelation mit dem Erkrankungsrisiko.

Vitamin-, Spurenelement-^{5 15} und Eisenmangel⁵, sowie nitrosaminhaltige Lebensmittel^{5 14} spielen ebenso eine Rolle. Auch die zu geringe Aufnahme von Früchten und Gemüse kann prädisponierend für die Entstehung eines PECA der Speiseröhre sein.^{20 22}

Alle Reize, welche zu einer chronischen Entzündung der Ösophagusschleimhaut beitragen, scheinen die Inzidenz an einem Speiseröhrentumor zu erhöhen, zu erhöhen.¹³ Dazu gehören heiße Getränke^{11 19} oder Speisen¹⁷, wie bspw. Mate-Tee in Südamerika, welche thermische Verletzungen der Schleimhaut verursachen¹¹, aber auch Verätzungsstrikturen¹⁴ bzw. Laugenverätzungen.¹⁷

Mehrere Erkrankungen stehen auch im Zusammenhang mit dem Risiko an einem PECA der Speiseröhre zu erkranken. Dazu gehören das Plummer-Vinson-Syndrom^{5 11 16}, die Achalasie^{14 19}, sowie die nichtepidermolytische Keratosis palmoplantaris (Tylosis).^{17 23} Ca. 50% der Tylosis-Patienten erkranken vor ihrem 50. Lebensjahr an einem PECA des Ösophagus.¹⁴

In Hochrisikoregionen wie China wird bei 20 – 40% der Patienten das Humane Papilloma Virus isoliert.¹¹ Es wird ein kausaler Zusammenhang angenommen.¹⁹

Ein Zehntel der Patienten mit einem PECA der oberen Luftwege entwickelt synchron oder metachron auch ein PECA der Speiseröhre.^{14 19}

Adenokarzinom

Für das Plattenepithelkarzinom ist keine eindeutige prämaligne Läsion nachweisbar¹⁹, während die intestinale Metaplasie (Barrett-Ösophagus) wohl die wichtigste prämaligne Läsion vor der Entstehung eines AdenoCA des Ösophagus darstellt^{5 11 17 18 19 21 24}. Die Inzidenz des diagnostizierten Barrett-Ösophagus steigt.²² Meist durch eine chronische gastroösophageale Refluxkrankheit ausgelöst^{11 14}, wandelt sich das Epithel des distalen Ösophagus nach einer immer wiederkehrenden Verletzung der Schleimhaut in ein spezialisiertes Zylinderepithel um.¹¹ Die Entstehung folgt der Metaplasie-Neoplasie-Karzinom-Sequenz. Die Entwicklung reicht von einer intestinalen Metaplasie über eine intraepitheliale Low-grade- und High-grade-Neoplasie bis hin zum Karzinom.¹⁹ Bei 10 – 15 % der Patienten mit Refluxsymptomen wird mittels einer Endoskopie ein Barrett-Ösophagus diagnostiziert.²⁵

Es wird geschätzt, dass ca 10 % der Patienten mit einer diagnostizierten Barrett-Metaplasie im Laufe ihres Lebens ein Karzinom entwickeln.²⁶

Ca. 80% der Patienten mit einem AdenoCA weisen eine Metaplasie auf.^{11 14}

Man geht davon aus, dass ein Zusammenhang zwischen der steigenden Anzahl an adipösen Menschen in der westlichen Welt und der steigenden Inzidenz an AdenoCA besteht.¹³ Die Adipositas bzw. ein stark erhöhter BMI gehört somit zu den Risikofaktoren des AdenoCA.^{5 13 19 20 21 22 27 28} Übergewicht erhöht den intraabdominellen Druck und soll somit prädisponierend für eine gastroösophageale Refluxkrankheit sein und damit auch für die Entwicklung eines Karzinoms.^{13 22}

Auch Nikotin gehört zu den Risikofaktoren.^{5 20 22 28} Für Alkohol konnte dagegen kein Zusammenhang festgestellt werden.^{22 28} Genau wie beim PECA wurde ein Zusammenhang mit einer zu geringen Aufnahme von Obst und Gemüse festgestellt.^{20 21 22 27}

1.2.3 Histologie

Gemäß der WHO werden die malignen Tumoren des Ösophagus in epitheliale Tumoren (Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome), mesenchymale Tumoren (Leiomyosarkome) und in seltene Entitäten eingeteilt.

Das Adenokarzinom wird aufgrund seiner oft engen Beziehung zur Kardia des Magens in drei verschiedene Typen eingeteilt:

- AEG Typ I: Barrett-Karzinom
- AEG Typ II: Kardiakarzinom
- AEG Typ III: die Kardia infiltrierendes subkardiales Karzinom

Unterschiede sind im Wachstumsmuster zu erkennen. PECA wachsen eher exulzerierend und submukös infiltrativ, während AdenoCA ein eher exophytisches Tumorwachstum aufweisen.

Bei 15% der Patienten mit Plattenepithelkarzinom liegt ein multizentrisches Tumorwachstum entlang der gesamten Speiseröhre vor, während bei einem AdenoCA ein solches Wachstum fast nie festgestellt wird.¹⁴

Adenokarzinome entwickeln sich aus persistierenden embryonalen Zylinderepithelinseln oder aus dem Epithel von Schleimdrüsen. Die intestinale Metaplasie, der sog. Endobrachyösophagus bzw. Barrett-Ösophagus stellt die mit Abstand häufigste Ursache eines AdenoCA des Ösophagus dar.¹⁴

1.2.4 Symptomatik

Die Tumorerkrankung verläuft über eine lange Zeit symptomlos¹⁴, daher wird das Ösophaguskarzinom bei vielen Patienten in einem schon fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert^{4 7}. Das Leitsymptom eines Ösophaguskarzinoms ist die Dysphagie.^{17 18 29 30 31} Eine Dysphagie tritt erst bei einer Obstruktion von mehr als zwei Drittel des Ösophaguslumens auf¹⁴ und damit verbunden ist auch ein teilweiser massiver Gewichtsverlust^{29 30}. Bei Patienten mit PECA zusammen mit Alkohol- und Nikotinabusus wird schon oftmals vor der Erstdiagnose der Tumorerkrankung ein Ernährungsdefizit festgestellt.⁴ Weitere Symptome sind Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen und thorakale Schmerzen. Bei Karzinomen des oberen Drittels des Ösophagus können auch Heiserkeit und Husten auftreten. Seltener Symptome sind schlechtes Allgemeinbefinden, Infektionen, Rückenschmerzen und abdominaler Schmerz.³⁰ Das Karzinom wird meist drei bis vier Monate vor der Erstdiagnose symptomatisch. Bei sehr fortgeschrittenen Tumoren kann es zu Gefäßarrosionen, einer Rekurrenslähmung, einem Pleuraerguss oder zu einer ösophagotrachealen oder -bronchialen Fistel kommen.²⁹

Patienten mit einem AdenoCA weisen oft als Begleiterkrankung eine koronare Herzerkrankung auf. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom leiden zum Diagnosezeitpunkt häufig an einer obstruktiven Lungenfunktionsstörung (chronischer Nikotinabusus), einer Malnutrition und Leberfunktionsstörung bis hin zur Leberzirrhose (chronischer Alkoholabusus).^{14 24}

1.2.5 Tumorstaging und Diagnostik

Das Tumorstaging vor Beginn der Therapie sowie das interdisziplinäre abgestimmte Vorgehen ist unumgänglich, um die individuell optimale Therapie für jeden einzelnen Patienten herauszufinden.¹

Mithilfe bestimmter Parameter kann die Tumordiagnose genau definiert werden. Informationen wie Tumorgröße, die topographische Tumurlage, Befall von regionären Lymphknoten, Nachweis von Fernmetastasen und die Histologie (Typ und Malignitätsgrad) des Tumors gehören zu einer vollständigen Diagnostik.³²

Ein vollständiges Anamnesegegespräch (Symptome, Risikofaktoren etc.), die körperliche Untersuchung (u.a. Gewicht) sowie das Routinelabor (bspw. Leberwerte, Kreatinin) geben ein erstes Bild des Patienten.^{1 5 33}

Ein obligates apparatives Verfahren bei einem Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom stellt die Ösophagogastroduodenoskopie dar.^{1 5 7 18} Sie ist eines der wichtigsten diagnostischen Mittel und durch sie werden die Tumore meist erstdiagnostiziert.⁷ Dabei erfolgt meist auch gleichzeitig eine gezielte Biopsieentnahme.^{1 7 17 18 34} Die Biopsie dient der histologischen Sicherung und Differenzierung des Tumors, der Beurteilung des Gradings und der Bestimmung evtl. molekularer Prognosefaktoren.¹⁴ Mit der Endoskopie kann die Höhenlokalisierung des Tumors ermittelt werden.^{7 18}

Des Weiteren wird die Tumurlänge in cm, die Wuchsform und Oberflächenstruktur des Tumors, begleitende entzündliche Veränderungen, sowie das Vorhandensein eines Barrett-Ösophagus untersucht.¹⁸

Die Beteiligung lokoregionärer Lymphknoten wird am verlässlichsten mithilfe der Endosonographie ermittelt.^{4 17 18}

Die Genauigkeit der Endosonographie zur Ermittlung des T- und N-Status liegt bei 80 -90%. Bei T1-Stadien liegt die Verlässlichkeit der Endosonographie laut einer Metaanalyse lediglich bei 67%. Mit einer zusätzlichen Feinnadelaspiration lokoregionärer Lymphknoten wird die Sensitivität der Endosonographie gesteigert. Stenosierte der Tumor das Lumen des Ösophagus ist die Aussagekraft stark eingeschränkt.¹⁸

Die Bronchoskopie wird bei suprabifurkalen Karzinomen bei Verdacht auf eine Beteiligung des Bronchialsystems durchgeführt.^{1 5 17 35}

Zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms steht die HNO-ärztliche Untersuchung zur Verfügung.^{1 5 29} Bis zu 10% der Patienten mit einem PECA der Speiseröhre weisen Zweitkarzinome der oberen Luftwege auf.¹⁴

Neuere Verfahren sind zum einen die Chromoendoskopie, bei der unterschiedliche Farbstoffe auf die Schleimhautoberfläche gesprüht werden. Ein weiteres Verfahren stellt die Endomikroskopie dar, mit der sich die Mukosa während einer laufenden Endoskopie in zellulärer Auflösung darstellen lässt. Sie ermöglicht jedoch nur die Diagnose von intraepithelialen Neoplasien.¹⁸

Zur Abklärung von Fernmetastasen bspw. in Lunge und Leber stehen zum einen das CT-Thorax und -Abdomen, die Thoraxübersichtsaufnahme in zwei Ebenen^{5 1} und die Sonographie des Abdomens^{4 5} zur Verfügung.

Auch die Positronenemissionstomographie^{14 33} wird in vielen Fällen angewendet und spielt vor allem bei neoadjuvanten Therapiekonzepten eine zunehmende Rolle.¹⁴

Weitere fakultative Untersuchungen sind das Skelettszintigramm bei ossären Beschwerden ⁴, die Sonographie des Halses bzw. CT-Hals bei suprabifurkalem Karzinom ¹ sowie die Laparoskopie bei infrabifurkalen Tumoren ⁴.

Die Laparoskopie wird vor allem bei distalen Tumoren und zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose, intraabdomineller LK-Metastasen und einer Leberzirrhose und -metastasierung angewendet. ^{4 14 33}

Ein onkologisch-diagnostischer Gewinn einer Laparoskopie stellt sich beim PECA des Ösophagus abgesehen vom Nachweis einer Leberzirrhose selten ein. ¹⁴

1.2.6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Nachdem die Staginguntersuchungen abgeschlossen sind, wird die anatomische Ausbreitung des Tumors mithilfe des TNM-Schemas der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) klassifiziert.

Die Tumorerkrankung wird anhand der Größe und des Infiltrationsverhaltens (T), der lokoregionalen Lymphknotenmetastasierung (N) und der Fernmetastasierung (M) klassifiziert. ³²

Tab. 2 beschreibt die TNM-Klassifikation der UICC 2002, 6.Auflage.

| T-Primärtumor | |
|-------------------------|---|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | keine Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor infiltriert Lamina propria oder Submucosa |
| T2 | Tumor infiltriert Lamina muscularis |
| T3 | Tumor infiltriert Adventitia |
| T4 | Tumor infiltriert Nachbarstrukturen |
| N-Regionäre Lymphknoten | |
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen |
| M-Fernmetastasen | |
| MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |
| | Für Tumoren des unteren thorakalen Ösophagus |
| M1a | Metastase(n) in zöliakalen Lymphknoten |
| M1b | Andere Fernmetastasen |
| | Für Tumoren des oberen thorakalen Ösophagus |
| M1a | Metastase(n) in zervikalen Lymphknoten |
| M1b | Andere Fernmetastasen |
| | Für Tumoren des mittleren thorakalen Ösophagus |
| M1a | Nicht anwendbar |
| M1b | Nichtregionäre Lymphknoten oder andere Fernmetastasen |

Tab. 2: TNM-Klassifikation der UICC 6. Auflage 2002 ³ (In dieser Arbeit wurde M nicht in M1a und M1b unterteilt)

Zu den regionären Lymphknoten des zervikalen Abschnittes des Ösophagus gehören die Skalenuslymphknoten, die Lymphknoten an der V. jugularis interna, die oberen und unteren zervikalen Lymphknoten, die periösophagealen, sowie die supraklavikulären Lymphknoten.

Zu den regionären Lymphknoten des intrathorakalen Ösophagus gehören die oberen (oberhalb der Einmündung der V. azygos) und unteren (unterhalb der Einmündung der V. azygos) periösophagealen Lymphknoten, die subkarinalen Lymphknoten, die mediastinalen Lymphknoten, sowie die perigastrischen Lymphknoten, ausgenommen der zöliakalen Lymphknoten.³ Das sog. cTNM-Schema beschreibt die klinische prätherapeutische Klassifikation. Sie wird vor der Therapie auf der Basis von Befunden aus der klinischen Untersuchung, bildgebender Verfahren, der Endoskopie, der Biopsie, der chirurgischen Exploration, etc. erhoben.³

Die pathologische TNM-Klassifikation (pTNM) wird postoperativ histopathologisch erhoben.³ Sie basiert auf der präoperativen Diagnostik, dem intraoperativen Befund und vor allem auf dem histologischen Befund des Resektats.⁷ Sie ergänzt bzw. verändert den prätherapeutischen Befund. Eine pN-Angabe kann nur dann gemacht werden, wenn mindestens 6 Lymphknoten reseziert und histopathologisch untersucht werden. Sind die untersuchten Lymphknoten tumorfrei, jedoch die geforderten 6 Lymphknoten nicht erreicht, so soll pN0 klassifiziert werden.

Wird der TNM- oder pTNM-Klassifikation ein y vorgesetzt, so erfolgt die Klassifizierung zeitgleich oder nach einer multimodalen Therapie. Die y-Klassifikation bezeichnet die tatsächliche Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Untersuchung und dient nicht der Schätzung der Ausdehnung eines Tumors vor einer multimodalen Therapie.³

Weiterhin kann bei chirurgischer Exploration auch die Angio- und Lymphangioinvasion ermittelt werden. Tab. 3 zeigt die einzelnen Kategorien.

| L-Lymphgefäßinvasion | |
|----------------------|--|
| LX | Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden |
| L0 | keine Lymphgefäßinvasion |
| L1 | Lymphgefäßinvasion |
| V-Veneninvasion | |
| VX | Veneninvasion kann nicht beurteilt werden |
| V0 | keine Veneninvasion |
| V1 | mikroskopische Veneninvasion |
| V2 | makroskopische Veneninvasion |

Tab. 3: Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion nach UICC 6. Auflage 2002³

Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt eine Stadieneinteilung nach UICC.³

Tab. 4 zeigt die Stadieneinteilung der UICC (6. Auflage, 2002).

| Stadien der UICC | | | |
|------------------|---------|---------|-----|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T2, T3 | N0 | M0 |
| Stadium IIB | T1, T2 | N1 | M0 |
| Stadium III | T3 | N1 | M0 |
| Stadium III | T4 | Jedes N | M0 |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | M1 |
| Stadium IVA | Jedes T | Jedes N | M1a |
| Stadium IVB | Jedes T | Jedes N | M1b |

Tab. 4: Stadieneinteilung der UICC 6. Auflage 2002³

1.2.7 Histopathologisches Grading

Das Grading charakterisiert die Aggressivität, bzw. das Wachstumsverhalten maligner Tumore auf histologischer Grundlage. Kriterien wie Mitoserate, Zellreichtum, Zellpleomorphie, das Vorhandensein von Nekrosen und die Relation von Zellkern zu Interzellulärsubstanz innerhalb des Tumorgewebes stellen die Grundlage zur Beurteilung dar.

In einem Tumorgewebe können unterschiedliche Differenzierungsgrade nebeneinander existieren. Das höhere Grading ist dabei immer das ausschlaggebende.

Auch kann der Differenzierungsgrad des Primärtumors ein anderer sein als der von dem Tumor ausgehenden Lymphknotenmetastasen.³²

Die unterschiedlichen Differenzierungsgrade werden in Tab. 5 wiedergegeben.

| G - Histopathologisches Grading | |
|---------------------------------|---|
| GX | Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden |
| G1 | Gut differenziert |
| G2 | Mäßig differenziert |
| G3 | Schlecht differenziert |
| G4 | Undifferenziert |

Tab. 5: Histopathologisches Grading^{3 5}

1.2.8 R-Status

Die R-Klassifikation gibt Auskunft über das Fehlen oder Vorhandensein von Residual- bzw. Resttumor nach erfolgter Therapie.³

Tab. 6 zeigt die einzelnen Kategorien.

| Residualtumor- (R-)Klassifikation | |
|-----------------------------------|---|
| RX | Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden |
| R0 | Kein Residualtumor |
| R1 | Mikroskopischer Residualtumor |
| R2 | Makroskopischer Residualtumor |

Tab. 6: Residualtumor-(R-)Klassifikation³

1.2.9 Tumorausdehnung, Metastasierung und Prognose

Das Ösophaguskarzinom dehnt sich zunächst über direktem Wege entlang der Wandschichten aus, bis es anschließend die Nachbarstrukturen erreicht (Mediastinum, Trachealbronchialsystem, Lungen, Aorta, Perikard, Herz, bei Karzinomen des unteren Drittel auch den Magen).¹⁵ Aufgrund des ausgedehnten periösophagealen Lymphsystems und der fehlenden Serosa findet sehr früh eine Metastasierung statt.^{5 29} Leider befinden sich die meisten Ösophaguskarzinome bei Erstdiagnose schon in einem fortgeschrittenen Stadium.⁴

Metastasen sind vor allem in den regionären Lymphknoten zu finden. Mit steigender Infiltrationstiefe steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer regionären Lymphknotenmetastasierung. Diese reicht von 5%-Wahrscheinlichkeit bei mukosalen Karzinomen über 30% bei submukösen Karzinomen bis hin zu ca. 80% bei Karzinomen, die die Nachbarorgane und angrenzenden Gewebe bereits infiltriert haben.¹⁵ Eine intramurale, submuköse Ausbreitung entlang der Lymphbahnen ist ebenso typisch für diese Erkrankung.²⁹

Sitzt der Tumor zervikal, so sind oftmals die zervikalen Lymphknoten und die supraklavikulären Gruben befallen. Bei intrathorakalem Tumorsitz sind meist die mediastinalen Lymphknoten befallen.⁷ Karzinome des oberen thorakalen Drittels befallen zunächst zervikale und mediastinale Lymphknoten, im mittleren thorakalen Drittel metastasieren sie meist zunächst in mediastinale und gastrische Lymphknoten, während das untere Drittel vorwiegend in die unteren mediastinalen und abdominellen Lymphknoten, bzw. in die Lymphknoten des Truncus coeliacus metastasiert.¹⁵

Auf dem hämatogenen Weg werden meist Lunge und Leber als erstes befallen.^{15 29}

Bei Tumoren des proximalen Ösophagus metastasieren sie entsprechend ihrem venösen Abflussgebiet meist in die Lunge, während bei Tumoren der unteren Ösophagushälfte bzw. des gastroösophagealen Übergangs der primäre Metastasierungsweg vor allem über die Leber läuft. Skelett- oder andere Organmetastasen treten meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf.¹⁴

Das AdenoCA unterscheidet sich bzgl. der Metastasierungswege im Grunde nicht vom Plattenepithelkarzinom. Da aber nahezu alle AdenoCA im unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert sind, findet man bei fortgeschrittenen Karzinomen oftmals eine mediastinale (unteres Mediastinum) und abdominelle Lymphknotenmetastasierung und eine direkte Tumordinfiltration des Magens vor.¹⁵

Die lymphogene Metastasierung ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren, da mit ihr die Tumorerkrankung den Übergang von einer lokalen in eine systemische Tumorerkrankung beschreitet.³⁵

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist sehr ungünstig.³⁶ Obwohl es verbesserte Diagnostik- und Stagingmethoden gibt, werden die meisten Tumore durch das lange asymptomatische Tumorstadium in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.^{29 36} Auch die anatomischen Begebenheiten des Ösophagus wie die fehlende Serosa, das ausgedehnte periösophageale Lymphgefäßsystem, die topographische Nähe zur Trachea, den Bronchien und den großen mediastinalen Gefäßen erklären die schwere Tumorkontrolle.²⁹ Mehr als 80% der Tumore werden im Stadium II oder höher erstmals diagnostiziert. Das erste Jahr nach der Tumorerstdiagnose überleben weniger als 50% der Patienten.

Das TNM-System und damit auch die Stadieneinteilung haben eine gesicherte Relevanz bezüglich der Prognose.³⁶ Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom beträgt für das Stadium I 42%, für das Stadium II 29,1%, für das Stadium III 19% und für das sehr fortgeschrittene Stadium IV nur mehr 3,3%.³⁶

Die Tumurlänge, der Nachweis einer Fistel, ein höheres Alter und ein niedrigeres Gewicht wirken sich negativ auf die therapeutische Prognose aus. Ein oftmals schlechter Allgemeinzustand und die Tumorkachexie vieler Patienten beeinflusst den Therapieerfolg oft negativ, so dass hier meist eine aggressive Therapie kaum möglich ist.²⁹

1.3 Therapie

Um einen optimalen Behandlungserfolg zu erzielen, ist ein exaktes Staging, sowie ein interdisziplinär abgestimmtes Vorgehen wesentlich.¹

Bei der Therapie von Ösophagustumoren stehen unterschiedliche onkologische Therapiemodalitäten bzw. deren Kombination zur Verfügung wie bspw. Radiotherapie, Chemotherapie und chirurgische Verfahren.

1.3.1 Therapiewahl

Die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sowie der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten des Patienten bestimmen die Art und Kombination der Therapie.^{1 7 17 35 37} Auch die Histologie muss in der Wahl der Therapie berücksichtigt werden.^{35 38}

Ist das Karzinom auf die Mukosa begrenzt, so kann eine endoskopische mukosale oder submukosale Resektion erfolgen. Besteht bereits eine Invasion der Submukosa, so sollte der Tumor operativ reseziert werden.³⁸

Bei T2N0-Tumoren kann der Tumor primär reseziert werden oder ein neoadjuvantes Therapiekonzept angewandt werden.³⁵

Bei fortgeschrittenen, jedoch noch operablen Tumoren (T3-4N0-1) sind die Ergebnisse einer alleinigen Operation unbefriedigend und multimodale Therapiekonzepte liefern bessere Ergebnisse.^{35 39 40 41 42} Sobald die Lymphknoten befallen sind und sich der Tumor in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, sollte eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer chirurgischen Resektion die Therapie der Wahl sein.³⁸ Eine alleinige präoperative Radiotherapie wird nicht empfohlen.^{1 35 43 44}

Bei Plattenepithelkarzinomen steht als neoadjuvante Therapiemodalität die Radiochemotherapie an erster Stelle. PECA sind häufig suprabifurkal lokalisiert und stehen in engem Kontakt zum Trachealsystem. Hierbei gestaltet sich eine radikale Resektion oftmals sehr schwierig. Bei dieser Lokalisation kann eine Verkleinerung des Tumors und damit eine R0-Resektion nur durch eine Kombination von Radio- und Chemotherapie erreicht werden.⁴⁵ Weiterhin soll eine systemische Behandlung von Mikrometastasen stattfinden.²⁹ Durch die Devitalisierung der Tumorzellen soll verhindert werden, dass es intraoperativ zu einer Ausschwemmung von Tumorzellen und damit in der Folge zu Fernmetastasen kommt.¹⁶ Spricht die Therapie an, kann eine Rückbildung der Dysphagie, die Zunahme an Gewicht und ein verbesserter Allgemeinzustand bis zur Operation erzielt werden.²⁹ Eine neoadjuvante alleinige Radiotherapie führte nicht zu besseren Überlebensraten.^{43 44}

Für Adenokarzinome stellt auch die alleinige neoadjuvante Chemotherapie eine adäquate Therapieoption dar. Diese Karzinome sind vornehmlich infrabifurkal lokalisiert und in fast allen Fällen gut operabel. Hier spielt die Tumorverkleinerung keine so große Rolle wie beim PECA.⁴⁵ Jedoch weist eine aktuelle Studie darauf hin, dass auch bei Adenokarzinomen die kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie mit besseren Überlebensraten verbunden ist.⁴⁶

So empfehlen auch Lutz et al. für Tumore des AEG Typ I und II eine kombinierte präoperative Therapie. Sie soll durch den erhöhten Anteil kompletter Resektionen sowie der vermehrten Rate pathologischer Komplettremissionen eine bessere lokale Tumorkontrolle erreichen.⁴⁷ AEG Typ III Tumore sollten wie die Magenkarzinome einer präoperativen Chemotherapie unterzogen werden.³⁸

Bei einer Kontraindikation zur Operation stellt die definitive cisplatinbasierte Radiochemotherapie die Therapie der Wahl dar.^{35 38}

Eine Indikation zur primären Radiochemotherapie stellen bspw. inoperable Tumore, eine internistische Inoperabilität der Patienten und zervikale Plattenepithelkarzinome des Ösophagus dar.³⁵ Bedenne et al. untersuchte das Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Radiochemotherapie gefolgt von der OP und nach definitiver Radiochemotherapie bei Patienten, welche auf die initiale Therapie ansprachen. In diesem Patientenkollektiv konnte kein Vorteil einer zusätzlichen Operation festgestellt werden.⁴⁸ So könnte die definitive Radiochemotherapie in dieser Situation eine wohl gleichwertige Therapiealternative darstellen.^{35 38 48}

Eine alleinige definitive Radiotherapie sollte nur bei Kontraindikation einer Chemotherapie durchgeführt werden.⁵ Sie ist der kombinierten Therapie nachweislich unterlegen.^{49 50 51 52 53 54}

Bei einer intraoperativen Aufdeckung von Lymphknotenmetastasen bzw. einer R1- oder R2-Resektion sollte eine postoperative adjuvante Radiochemotherapie erfolgen.¹

1.3.2 Radiotherapie

Radiotherapie bezeichnet die Anwendung ionisierender Strahlung (kurzwellige elektromagnetische Wellen oder Teilchen) zu therapeutischen Zwecken. Sie wird hauptsächlich zur Behandlung maligner Erkrankungen eingesetzt.

Ionisierende Strahlen bewirken direkte und indirekte Veränderungen an DNA, Enzymen oder Membranbestandteilen der Zellen.⁵⁵ Das Ziel der Radiotherapie bei malignen Erkrankungen ist es, die Tumorzellen zu zerstören und das umgebende gesunde Gewebe bestmöglichst zu schonen.⁵⁶ Deshalb wird die benötigte Gesamtdosis über einen bestimmten Zeitraum fraktioniert verabreicht. Die Gesamtdosis ist je nach Tumorart aufgrund der unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit der Tumorzellen unterschiedlich hoch. Durch die Dosisfraktionierung können subletale Strahlenschäden in der Zeit zwischen 2 Fraktionen im gesunden Gewebe repariert werden, während dies in den Tumorzellen nicht möglich ist.⁵⁶ Dadurch kann eine Verbesserung des Gleichgewichts zwischen tolerierbaren Nebenwirkungen und optimaler Tumorkontrolle erreicht werden.⁵⁵

Die 4 Rs der Radiotherapie beziehen sich auf strahlenbiologische Vorgänge, die während einer fraktionierten Radiotherapie stattfinden und die die Radiosensibilität von Tumorzellen beeinflussen: Reparatur, Redistribution, Repopulierung und Reoxygenierung.⁵⁶

Direkt nach einer Bestrahlung dominiert für eine kurze Zeit die **Reparatur** von subletalen Strahlenschäden. Ein hohes Reparaturvermögen der Tumorzellen führt somit zu einer Strahlenresistenz. Der Zellzyklus hat Einfluss auf die Strahlensensibilität der Zellen bei ionisierender Strahlung. Die G₂-Phase sowie die Mitosephase sind besonders strahlensensibel.⁵⁶ Nach einer Bestrahlungsfraction überleben hauptsächlich Zellen aus radioresistenten Zellzyklusphasen. **Redistribution** beschreibt die erneute Umverteilung der überlebenden Zellen in alle Zellzyklusphasen, so dass die Strahlung wieder empfindliche Zyklusphasen antrifft. Um den durch die Bestrahlung entstandenen Zellverlust auszugleichen, kommt es zu einer starken Tumorzellproliferation, indem Zellen aus der Ruhephase (G₀) wieder in den Zellzyklus eintreten. Diese bezeichnet man als **Repopulierung**.

Zwischen den Fraktionen vollzieht sich auch eine sog. **Reoxygenierung**. Durch die initiale Strahlendosis wird die Sauerstoffversorgung hypoxischer Zellen im tumorösen Gewebe verbessert und führt so zu einem Rückgang der radioresistenten hypoxischen Sektion.⁵⁵

Die Anzahl der Fraktionen, die verabreichte Gesamtdosis bzw. das Zielvolumen bei der Therapie von Ösophaguskarzinomen ist je nach Therapiestrategie unterschiedlich.

Die applizierte Gesamtdosis bei einer neoadjuvanten Therapiestrategie beträgt 41 – 45 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy, appliziert an 5 Tagen pro Woche.^{1 5 35 61} Aufgrund der Ausdehnung des Ösophaguskarzinoms inmitten der muskulären Wandschichten, wird das Bestrahlungsvolumen (CTV) um ca. 3 – 4 cm nach kranial und kaudal, bzw. 1,5 cm radial ab der endoskopisch nachweisbaren Tumorgrenzen (GTV) erweitert. Als GTV zählt der makroskopische Tumor bzw. vergrößerte Lymphknoten.³⁵ Die paraösophagealen LK können elektiv mitbestrahlt werden.⁵⁷

Im Rahmen einer primären Radiochemotherapie beträgt die applizierte Gesamtdosis 60 – 66 Gy in konventioneller Fraktionierung (1,8 – 2 Gy, 5 mal pro Woche). Der makroskopische Tumor (Primärtumor und vergrößerte LK) und lokoregionäre LK werden mit einem Sicherheitsabstand von 4 – 5 cm kraniocaudal und 1 – 1,5 cm radial bis zu einer Dosis von 50 Gy bestrahlt. Bei Tumoren des oberen Ösophagus können die supra- und infraklavikulären LK mitbestrahlt werden.³⁵ Im oberen, mittleren und unteren thorakalen Drittel können die mediastinalen Lymphknoten, im mittleren sowie im unteren Ösophagusdrittel auch die zöliakalen Lymphknoten mitbestrahlt werden.⁵⁷ Die restliche Dosis kann als Boost mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm um den makroskopischen Tumor erfolgen.³⁵

Die Dosisaufsättigung (Boost) kann wiederum mittels perkutaner Strahlentherapie erfolgen oder mittels Afterloadingtechnik (endoluminale HDR-Brachytherapie).^{1 5}

Früher galt die konventionelle 3-dimensionale Bestrahlungsplanung bzw. Mehrfeldertechnik als Standard. Diese Technik wird durch die neuere IMRT-Technik mehr und mehr abgelöst.³⁵ Sie verbessert die Dosiskonformalität und benachbarte Risikoorgane wie Lunge, Herz und Rückenmark können optimal geschont werden.³⁵

1.3.3 Chemotherapie

Durch multimodale Therapiekonzepte kann man durch Synergismen eine bessere lokale Tumorkontrolle und eine bessere Überlebensrate erzielen.⁵⁸ Durch die zeitgleich verabreichte Chemotherapie wird ein besseres Ansprechen des Tumors auf die RT erzielt. Durch Gabe von Chemotherapeutika steigert sich die Zytotoxizität der Radiotherapie, obwohl die verabreichte Dosis Chemotherapeutika allein nicht notwendigerweise zytotoxisch wirken würde. Somit resultiert eine verstärkte Wirkung auf das Tumorgewebe.⁵⁸ Chemotherapeutika, die die DNA sensibler gegenüber Zellschäden machen, können die Abtötung der Tumorzellen unterstützen (bspw. 5-Fluoruracil).

Einige Zytostatika wirken zellzyklusspezifisch, indem sie bspw. eine Tumorzellpopulation teilsynchronisieren, so dass diese durch die Strahlung in einer verwundbaren Phase abgetötet werden kann. Anders kann die Strahlung ruhende Zellen anregen von der G₀-Phase in den Zellzyklus einzutreten und so sensibler für zyklusspezifische Chemotherapeutika werden zu lassen (bspw. 5-FU sowie Taxane wie Docetaxel). Weiterhin können einige Zytostatika die Reparatur subletaler DNA-Schäden durch DNA-Reparaturgene zwischen zwei Strahlenfraktionen verhindern (bspw. Cisplatin).⁵⁸

Weiterhin kann eine simultane RCT die Repopulierungsrate und -geschwindigkeit der Tumorzellen hemmen und die Hypoxie von Zellarealen verringern.⁶⁰

Zur simultanen Gabe von Zytostatika während der Radiotherapie werden bei Ösophagustumoren bevorzugt Cisplatin und 5-Fluoruracil eingesetzt.^{1 59} Cisplatin kann bei einer Kontraindikation auch durch Mitomycin ersetzt werden^{1 17}, jedoch birgt dieses bei neoadjuvanter Gabe durch seine potenzielle Lungentoxizität das Risiko von postoperativen Komplikationen.¹ Weitere Substanzen sind bspw. Oxaliplatin, Taxane (Docetaxel) und Irinotecan.⁶⁰

5-Fluoruracil

5-FU hemmt die DNA- und RNA-Synthese. Die Verabreichung als kontinuierliche Dauerinfusion von 5-FU scheint die optimale Darreichungsform darzustellen.

Die verabreichten Dosen reichen von täglich 225 bis 300 mg/m² im Zuge einer konventionell fraktionierten Bestrahlung oder als Dauerinfusion 1000 mg/m² über 120 Std. in der 1. und 5. Bestrahlungswoche.

Die Gabe als Dauerinfusion kann u.a. eine Stomatitis, Durchfälle und Blutbildveränderungen zur Folge haben.⁵⁸

Platinderivate

Unter diese Wirkstoffgruppe fallen Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin.

Die entstehenden Intermediärprodukte gehen eine kovalente Bindung mit der DNA ein. Es entstehen Intra- und Interstrangvernetzungen, sowie DNA-Protein-Crosslinks.

Die Stoffwechselprodukte werden zu 90% über die Niere und zu 10% über die Galle ausgeschieden.

Cisplatin ist bei Ösophaguskarzinomen das Mittel der Wahl. Es wirkt als Strahlensensitizer.

Die Dosis Cisplatin als Monotherapie beträgt von 50 bis 120 mg/m² an Tag 1 oder 15 bis 20 mg/m² an Tag 1-5 alle 3 bis 4 Wochen. Hauptsächlich wird Cisplatin in Kombination mit anderen Zytostatika als Radiochemotherapie unter anderem bei Ösophagustumoren verabreicht.

Als dosislimitierend erweist sich die Nephrotoxizität. Eine GFR von 60 ml/min stellt eine Kontraindikation dar. Um die Komplikationsrate zu reduzieren erfolgt bei Dosen über 50 – 60 mg/m² eine forcierte Diurese durch intravenöse Gabe von Mannitol direkt vor der Cisplatin-Gabe. Eine weitere häufige Nebenwirkung nach längerer Therapie von Cisplatin ist die Anämie sowie die Leukopenie. Des Weiteren wirkt Cisplatin stark emetogen sowie neurotoxisch.

Aus diesem Grund wurden Platinanaloge mit einer geringeren Toxizität entwickelt. Carboplatin gehört bspw. zu dieser Gruppe. Carboplatin hat eine geringere emetogene und neurotoxische Wirkung, jedoch wirkt es myelosuppressiv.⁵⁸

1.3.4 Chirurgie

Befindet sich der Tumor noch in einem lokalisierten Stadium, kann der Tumor mittels einer operativen Resektion oder auch einer primären Radiochemotherapie kurativ behandelt werden.

Bei sehr früh diagnostizierten Tumoren, wird die alleinige Resektion des Tumors empfohlen. Bei Tis –T1 Tumoren kann man alternativ auch eine endoskopische Mukosektomie durchführen, evtl. in Kombination mit einer photodynamischen Therapie.

Bei hochsitzenden Tumoren ist aufgrund der notwendigen Laryngektomie und schwierigen OP die definitive bzw. primäre Radiochemotherapie auch eine Therapieoption.³⁷ Somit wird die operative Therapie bei kleinen Tumoren, einer Tumorlokalisierung im mittleren und distalen Ösophagusdrittel bzw. bei gutem Allgemeinzustand vorgezogen. Bestehen eine lokale und allgemeine Inoperabilität, internistische Risikofaktoren oder eine fehlende Compliance seitens des Patienten wird der kombinierten Radiochemotherapie der Vorzug gegeben.²⁹

Die R0-Resektion des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand bzw. die Resektion der lokoregionären Lymphknoten ohne Gefährdung des Patienten ist das Ziel der chirurgischen Therapie.^{14 18} Vor einer geplanten Operation muss das OP-Risiko und die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektabilität abgeschätzt werden, um einen Vorteil gegenüber der primären Radiochemotherapie gewährleisten zu können.¹

Ist von Anfang an keine Resektion in-sano möglich, ist grundsätzlich von einer Operation abzusehen.⁵ Die Operation stellt ein sehr komplexes, risikoreiches Therapieverfahren dar. Um die postoperative Mortalität so niedrig als möglich zu halten, sollte diese Therapie nur in großen Zentren mit der notwendigen Erfahrung durchgeführt werden.¹

Durch eine bessere Auswahl der Patienten, der Optimierung chirurgischer Techniken, der Anwendung minimalinvasiver Resektionsverfahren, der Periduralanästhesie während der OP und den Fortschritten in der Intensivmedizin konnte eine Reduktion der Morbidität und Letalität des chirurgischen Eingriffs in den letzten Jahren erreicht werden.¹⁸ Die Operationsmortalität liegt bei ca. 5 – 10%.^{16 29}

Wenn eine R0-Resektion bei primär inoperablen Tumoren möglich erscheint, ist eine alleinige Radiotherapie nicht mehr empfehlenswert. Hier sollte innerhalb klinischer Studien eine neoadjuvante Radiochemotherapie angewandt werden.¹

Gegen eine Operation sprechen ein schlechter Allgemeinzustand, eine kardiopulmonale Erkrankung oder eine Leberzirrhose. Bei einem mäßig bis stark erhöhten Risikoprofil liegt die OP-Letalität bereits bei 15 – 38%.²⁹

Von einer palliativen Resektion sollte Abstand genommen werden. Die Operation würde die Lebensqualität der verbleibenden Monate sehr einschränken.²⁹

Als Standard-OP-Verfahren bei intrathorakalen Tumoren wird die transthorakale 2-Feld-LK-Dissektion empfohlen. Im distalen Drittel wird der thorako-abdominalen subtotalen Resektion mit 2-Feld-LK-Dissektion der Vorzug gegeben.³⁷ Die transhiatale Ösophagektomie ohne Thoraxeröffnung wird bei Risikopatienten angewandt.⁵

Der resezierte Ösophagus wird entweder durch eine Ösophago-Gastrostomie, einen Magenhochzug oder durch ein Dünndarm- oder Koloninterponat rekonstruiert.³⁷

Bei einer OP kann es zu Komplikationen kommen, die lebensbedrohlich sein können und einer sofortigen Behandlung bedürfen. Eine Pneumonie, Pleuraergüsse oder Dystelektasen kommen in einer Häufigkeit von 20% bis 50% vor. Eine weitere Komplikation stellt die zervikale Anastomoseninsuffizienz mit einer Häufigkeit von ca 20% dar.

Weitaus geringer ist die thorakale Anastomoseninsuffizienz mit einem Risiko von 6 – 8 %. Weitere Risiken sind die Anastomosenstenose bzw. -striktur, der Pylorospasmus, eine Rekurrensparese und der Chylothorax.¹⁸

1.4 Strahlentoxizitäten

Während sich frühe bzw. akute Strahlentoxizitäten schon unter oder kurz nach Radiotherapieende manifestieren, zeigen sich chronische Toxizitäten erst Monate bis Jahre nach der Therapie. Als zeitliche Grenze wurden 90 Tage nach Radiotherapiebeginn definiert.

Mit wenigen Ausnahmen können in jedem Organ akute und darauf folgende chronische Strahlenfolgen auftreten.⁶¹

1.4.1 Akute Toxizität

Akute Toxizitäten manifestieren sich in rasch proliferierenden Geweben oder Gewebeanteilen mit einem andauernden Zellumsatz. Die Strahlung hemmt die Zellproduktion und vermindert progressiv die Zahl funktioneller Zellen. Folgen sind daher meist sekundäre Entzündungen, welche durch die Proliferation überlebender Stammzellen und folglich der Wiederherstellung der Gesamtpopulation wieder ausheilen.⁶¹

Akute Strahlenfolgen treten meist ab einer Dosis von 20 bis 30 Gy¹ innerhalb von Stunden bis mehreren Wochen²⁹ auf. Eine simultan verabreichte Chemotherapie hat eine Steigerung der Akuttoxizitäten der Radiotherapie zur Folge. Bspw. kann die Gabe von 5-FU eine starke Mukositis verursachen.¹ Die häufigste akute Strahlenfolge durch die Radio- oder Radiochemotherapie von Tumoren des Thorax, und damit auch des Ösophaguskarzinoms, ist die akute Ösophagitis. Sie verursacht Dysphagie und Odynophagie und die damit oftmals verbundenen retrosternalen Schmerzen. Nach 1-2 Wochen nach Ende der Therapie klingen diese Akuttoxizitäten meist wieder ab.²⁹ Häufig stellt die Ösophagitis auch einen dosislimitierenden Faktor dar.⁶² Sie kann eine parenterale Ernährung notwendig machen.

Auch sekundäre Mykosen, bakterielle Infektionen und benigne Schleimhautulzerationen gehören zu den Akuttoxizitäten. Ist die Symptomatik schwerwiegend, so wird das Anlegen einer PEG notwendig.

Ein rascher Tumorzerfall mit konsekutiver lebensbedrohlicher Tumorarrosionsblutung oder die Bildung einer Fistel gehören zu den selteneren Nebenwirkungen. Eine radiogene Myokarditis bzw. Perikarditis, eine Myelitis oder Pneumonitis lassen sich durch eine sorgfältige 3-dim. Bestrahlungsplanung in den meisten Fällen verhindern. ¹

1.4.2 Chronische Toxizität

Spätfolgen einer Radiotherapie sind weitaus komplexer und variabler als Akuttoxizitäten. Sie werden am Organparenchym, Bindegewebe und am Kapillarsystem beobachtet. Meist ist auch das Immunsystem beteiligt. Während akute Reaktionen wieder vollständig abheilen können, sind chronische Toxizitäten meist progredient und irreversibel. Des Weiteren besteht ein lebenslanges Risiko nach einer Radiotherapie eine chronische Reaktion zu entwickeln. ⁶¹

Zu den chronischen Strahlenfolgen des Ösophagus gehören Stenosen, Strikturen oder Fistelbildungen ¹, sowie die Dysphagie mit evtl. Aspiration. Diese Späteffekte sind teilweise durch Veränderungen der Muskelschichten bedingt. ²⁹ Schwere chronische Nebenwirkungen sind eher selten ⁶². Eine endoskopische Abklärung ist dabei obligat, da zum Beispiel eine Striktur sehr oft durch ein Rezidiv verursacht wird. ¹

1.5 Klassifizierung der Toxizität durch Strahlentherapie

Durch die verschiedenen Klassifikationsschemata wird versucht organspezifische Merkmale anhand von Schweregraden einzuteilen. Das Ausmaß von therapeutischen Maßnahmen und die Therapiebedürftigkeit werden nicht im Zusammenhang mit der Dauer oder dem klinischen Verlauf der Nebenwirkungen beurteilt. Kurzfristig auftretende und gut medikamentös therapierbare Nebenwirkungen werden als leichter bewertet als solche, die nicht oder nur ungenügend auf Therapien ansprechen, bzw. chirurgische oder intensivmedizinische Schritte erfordern.⁶³

Im Jahre 1988 erfolgte im Zuge einer Konsensuskonferenz eine Weiterentwicklung der akuten Toxizitätskriterien auf interdisziplinärer Basis zu den sog. Common Toxicity Criteria (CTC-Kriterien), welche 12 Hauptkriterien und mehrere organspezifische Einzelkriterien umfasste. Nach der Chemo- oder Radiotherapie ist es somit möglich, ähnlich der WHO-Klassifikation, akute Nebenwirkungen zu klassifizieren. Die modifizierten CTC-Kriterien für den deutschen Sprachraum werden zur Dokumentation bei simultanen und sequentiellen Radio-Chemo-Therapien und bei alleiniger Chemo- oder Radiotherapie empfohlen.⁶³

1.5.1 Dysphagie

Die Dysphagie stellt eine der häufigsten Nebenwirkungen, ausgelöst durch die Radio- oder Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms, dar. ⁶² Anhand der CTC 3.0 Legende wird sie in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (Tab. 7). ⁶⁴

| Schweregrad | Dysphagie |
|-------------|--|
| 0 | keine |
| 1 | Symptomatisch aber normale Kost kann geschluckt werden |
| 2 | Schwere Beeinträchtigung des Schluckvermögens (Diätumstellung oder Substitution) i.v. Flüssigkeitssubstitution <24h |
| 3 | Sehr schwere Beeinträchtigung des Schluckvermögens (inadäquate orale kcal- oder Flüssikeitsaufnahme), i.v. Flüssigkeitssubstitution, Sonden- oder parenterale Ernährung ≥24h |
| 4 | Lebensbedrohliche Konsequenzen (Obstruktion, Perforation) |

Tab. 7: CTC-Klassifikation Version 3.0 des National Cancer Institute ⁶⁴

1.5.2 Hämatologische Parameter

Die CTC-Skala (CTC= Common Toxicity Criteria) zur Klassifikation akuter Nebenwirkungen ist in Tab. 8 dargestellt.

| Toxizität | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
|------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Leukozyten /nl | 3,0 - 3,9 | 2,0 - 2,9 | 1,0 - 1,9 | < 1,0 |
| Thrombozyten /nl | 75,0 - 99,9 | 50,0 - 74,9 | 25,0 - 49,9 | < 25,0 |
| Hämoglobin g/dl | 10,0 - 10,9 | 8,0 - 9,9 | 6,5 - 7,9 | < 6,5 |

Tab. 8: CTC-Klassifikation der hämatologischen Parameter (Leukozyten-, Thrombozyten- und Hämoglobinwerte) ⁵

1.6 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index gibt den Allgemeinzustand in Prozent an. Tab. 9 zeigt die einzelnen Kategorien.

| Index (Karnofsky) | |
|-------------------|--|
| 100% | Normale Aktivität; keine Beschwerden; keine manifeste Tumorerkrankung |
| 90% | Normale Leistungsfähigkeit; minimale Krankheitssymptome |
| 80% | Normale Aktivität nur mit Anstrengung; geringe Krankheitssymptome |
| 70% | Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit; Selbstversorgung |
| 60% | Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung |
| 50% | Ständige Unterstützung und Pflege; häufige ärztliche Hilfe notwendig |
| 40% | Überwiegend bettlägerig; spezielle Pflege erforderlich |
| 30% | Dauernd bettlägerig; geschulte Pflege notwendig |
| 20% | Schwerkrank; Hospitalisierung notwendig; aktive supportive Therapie erforderlich |
| 10% | Moribund |

Tab. 9: Karnofsky-Index⁵

1.7 Ernährung

Eine unzureichende Ernährung und der Verlust an Gewicht können negative Folgen für die Therapie nach sich ziehen. Eine Erhöhung der Infektionsgefahr, der Therapienebenwirkungen und der Hospitalisierungsdauer sowie eine ungünstigere Prognose durch Therapiepausen oder -abbrüche und damit geringeren Überlebenszeiten können die Folge sein.

Aus diesen Gründen ist eine optimierte enterale oder auch parenterale Ernährung bei Patienten mit hohem Gewichtsverlust oft schon vor Therapiebeginn von großer Bedeutung.

Durch die Bestrahlung kann eine verminderte Nahrungsaufnahme oder Malabsorption resultieren. Die Bestrahlungsregion, -dosis und das Bestrahlungsvolumen sowie die Fraktionierung bestimmen die Art und Ausprägung der Symptome.

Eine zusätzliche Chemotherapie bzw. Chirurgie kann diese Symptome ebenfalls verstärken. Besonders die Radiotherapie von Patienten, die aufgrund von Ösophagus- oder Kopf-Hals-Tumoren bestrahlt werden, ist aufgrund der radiogenen Mukositis und der damit verbundenen Odynophagie, Dysphagie, Xerostomie und Geschmacksveränderungen von einem hohen Gewichtsverlust begleitet. Hier kann ein schwerer Gewichtsverlust (mehr als 10%iger Gewichtsverlust des Ausgangsgewichts) bei mehr als 70% der Patienten festgestellt werden.

Bei diesen Patienten ist oft schon vor der Therapie, bedingt durch den Alkoholabusus eine Mangelernährung festzustellen, welche den therapiebedingten Gewichtsverlust zusätzlich verstärkt. Diese Symptome, der therapieassoziierte Gewichtsverlust sowie die Dysphagie, können mehrere Monate anhalten.

Ist eine orale Aufnahme von Nahrung nicht mehr ausreichend, ist die Applikation von industriell gefertigter Nahrung über eine nasogastrale, PEG-/PLAG- oder PEJ-Sonde indiziert. Bei einer Radiotherapie im Bereich des Ösophagus ist aufgrund der radiogenen Mukositis die nasogastrale Sonde nicht empfehlenswert, so dass PEG-/PLAG- bzw. PEJ-Sonden verwendet werden sollten.

Der Kostaufbau nach Anlage der Sonden erfolgt individuell. Ist die Ernährung durch eine Sonde nicht möglich, ist die parenterale Ernährung eine Alternative, wobei die enterale gegenüber der parenteralen Ernährung aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos soweit möglich der Vorzug gegeben werden sollte.⁶² Neben der Sicherung der Ernährung kann zur symptomatischen Behandlung der akuten Ösophagitis eine Schmerztherapie mit topischen und systemischen Schmerzmitteln erfolgen.³⁷

1.8 Nachsorge

Der Wert regelmäßiger Nachsorgetermine ist bislang noch nicht bewiesen.¹
^{37 65} Sinnvoll ist eine symptomorientierte Nachsorge. Wichtige Kriterien sind die gastroenterologische Betreuung, insbesondere eine Ernährungsberatung nach einer erfolgten Ösophagektomie.¹

Bei Patienten mit Nikotinabusus ist die Nachsorge in Bezug auf die Früherkennung von Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und von Bronchialkarzinomen sinnvoll.³⁷

1.9 Palliation und Rezidive

Die palliative Therapie von nicht mehr heilbaren Ösophaguskarzinomen infolge von Fernmetastasen, eines Tumorrezidivs oder eines nicht mehr resektablen Tumors, macht ein großes Spektrum verschiedener Maßnahmen notwendig, um Beschwerden lindern zu können.⁶⁶

Das Ziel palliativer Maßnahmen ist zum einen die Beseitigung bzw., wenn dies nicht möglich, die Linderung der Beschwerden.⁶⁷ Dabei sollten Komplikationen, Nebenwirkungen sowie Folgeeingriffe wenn möglich vermieden werden.⁶⁶ Meist leiden die Patienten an mehreren Symptomen.⁶⁷ Die Dysphagie ist sicherlich das verheerendste Symptom.⁶⁸ Weitere Beschwerden wie thorakale retrosternale Schmerzen, Gewichtsverlust, Husten, bronchopulmonale Infekte, Reflux bis hin zur seltenen ösophagotrachealen Fistel gehören zum Symptombild der fortgeschrittenen Erkrankung.⁶⁷

Durch die Palliativmedizin soll bspw. die Dysphagie gelindert, die Ernährung sichergestellt, eine Aspiration vermieden, Schmerzen behandelt sowie die Patienten auf ihrem Weg begleitet werden.

Die Art der Therapie ist abhängig von dem Beschwerdebild, der Tumorsituation, dem Allgemeinzustand des Patienten und vom Wunsch des Patienten. Das palliative Therapiekonzept sollte individuell interdisziplinär erstellt werden.⁶⁶

Junginger et al. unterscheidet symptombezogene und tumorspezifische Maßnahmen.

Das Ziel der symptombezogenen Maßnahmen ist die Minderung der Dysphagie und die Behandlung von Fisteln. Hier spielt die endoskopische oder radiologische Implantation von Stents (hauptsächlich selbstexpandierende Metallstents/SEMS) die wichtigste Rolle.⁶⁶ Sie zeigt im Gegensatz zur Chemo- und Radiotherapie für den Patienten eine sofortige Wirkung.⁶⁷

Weitere endoskopische Verfahren zur Behandlung der tumorbedingten Dysphagie stellen die Bougierung und Dilatation, die Lasertherapie und die Injektionstherapie von Alkohol, Chemo- oder Immuntherapeutika dar.⁶⁹

Fisteln können sich vom Ösophagus zum Tracheobronchialsystem, zum Mediastinum sowie zur Pleura entwickeln.

Um die Fisteln abzudichten und so Komplikationen vorzubeugen (Pneumonie), werden vorzugsweise ummantelte Metallstents verwendet. Zusätzlich kann je nach Gesundheitszustand und Tumorausdehnung eine Radiochemotherapie durchgeführt werden.⁶⁶

Ziel der tumorspezifischen Maßnahmen ist es, die durch den Tumor ausgelösten Symptome zu lindern und das Leben zu verlängern.

Die Brachytherapie, die perkutane Radiotherapie und die Radiochemotherapie stehen als strahlentherapeutische Maßnahmen in der Palliativsituation zur Verfügung.

Langfristig stellt die Brachytherapie gegenüber dem Stent bzgl. der Dysphagie und der Lebensqualität das bessere Verfahren dar, so dass laut Junginger, Gockel, Gönner und Schmidberger ein Stent erst bei schwerer oder neu aufgetretener Dysphagie gesetzt werden sollte.⁶⁶

Bei der Behandlung von Fernmetastasen spielt die alleinige perkutane Radiotherapie noch eine wichtige Rolle.

Bezüglich der lokalen Kontrolle zeigt die Radiochemotherapie im Vgl. zur Stentimplantation eine schnellere und langfristige Wirksamkeit ⁶⁶ sowie eine längere Überlebenszeit. ⁷⁰

Eine palliative Operation oder Bypass-OP wird aufgrund des damit verbundenen Risikos und der zu geringen Lebenserwartung der Patienten nur in Notsituationen empfohlen. ⁶⁶

1.10 Fragestellung

Ösophagustumore werden meist in einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Obwohl die Therapie in den letzten Jahrzehnten immer mehr optimiert wurde, ist die Prognose dennoch sehr schlecht.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Regensburger Patientenkollektiv aus der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Regensburg untersucht, das dort im Zeitraum vom 09/2003 bis 01/2011 behandelt wurde.

Es wird die Zusammensetzung des Patientenkollektivs, sowie die durchgeführten Therapiemodalitäten untersucht.

Weiterhin erfolgt eine Auswertung der therapiebedingten Toxizitäten sowie eine Auswertung des Gesamtüberlebens und rezidivfreien Überlebens im Kollektiv.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die ursprünglich erfassten Daten enthielten zunächst 74 Patienten, die aufgrund von Malignomen des Ösophagus im Zeitraum vom 09/2003 bis 01/2011 in der Klinik für Strahlentherapie im Uniklinikum Regensburg bestrahlt wurden.

Am Ende der Auswertung wurden 51 Patienten in die Studie eingeschlossen.

In die Studie eingeschlossen sind Patienten,

- die eine primäre Radiochemotherapie erhielten und mit einer Mindestgesamtdosis von 55 Gy bestrahlt wurden,
- die eine alleinige primäre Radiotherapie erhielten und mit einer Mindestgesamtdosis von 55 Gy bestrahlt wurden und Patienten,
- die neoadjuvant radiochemotherapiert wurden, wobei hier die Mindestdosis bei 41 Gy lag.

Ausgeschlossene Patienten sind solche,

- die an einem Rezidiv des Ösophaguskarzinoms bestrahlt wurden,
- die postoperativ bestrahlt wurden,
- die einer Brachytherapie unterzogen wurden,
- die aufgrund unterschiedlicher Ursachen bei primärer RT bzw. RCT eine Gesamtdosis von weniger als 55 Gy und bei neoadjuvanter Therapie weniger als 40 Gy erhielten,
- bei denen ein Abbruch der Therapie stattfand,
- die während der Therapie verstarben, sowie
- Patienten aus deren Unterlagen nicht die notwendigen Informationen zu ermitteln waren.

2.2 Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv erfassten Daten. Die Nachbeobachtung der Patienten endet am 31.08.2013.

Die Informationen entstammen folgenden Quellen:

- Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Regensburg,
- Mikrofilme des Archives des Uniklinikums Regensburg
- Programm zur digitalen Befunddokumentation (SAP) der Uniklinik Regensburg,
- Arztbriefe der Klinik für Strahlentherapie sowie der anderen mitbehandelnden Kliniken und Institute,
- Konsile, histopathologische Befunde, Laborbefunde, Bestrahlungs- und Chemotherapieprotokolle, Anamnesebögen der Klinik für Strahlentherapie sowie der Klinik für HNO,
- Pflegeberichte der Station für Strahlentherapie,
- Tumorzentrum Regensburg.

Die oben genannten Quellen wurden gesichtet und systematisch ausgewertet. Alle Daten sind retrospektiv nach einem einheitlichen Schema ausgewertet. Nicht vorhandene Daten werden als fehlend gewertet.

2.3 Charakteristika des Patientenkollektivs

Es wurden soziodemographische Daten wie Geschlecht, Alter und das Noxenprofil der Patienten ermittelt.

Zu den Patienten mit Alkoholabusus zählen jene Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung pro Tag mehr als 40 g Alkohol zu sich nehmen. Als Ex-Alkoholiker werden jene Patienten benannt, die über einen Zeitraum vor ihrer Diagnose eines Ösophaguskarzinoms täglich mehr als 40 g Alkohol konsumierten, jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr.

Nikotinabusus wird bei täglichem Zigarettenkonsum unterstellt. Als Ex-Raucher werden jene Patienten bezeichnet, welche über einen Zeitraum vor ihrer Diagnose eines Ösophaguskarzinoms täglich Nikotin konsumierten, jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr.

Informationen zu der Art und Dauer der Erstsymptomatik, laut dem Anamnesegespräch der behandelnden Ärzte bei erstmaliger Diagnose eines Ösophagustumors, wurden erfasst.

Die tumorspezifische Analyse enthält Angaben zu der Histologie, dem Differenzierungsgrad (Grading), der Lokalisation des Tumors und der Länge des Tumors.

Des Weiteren wurden die cTNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung ermittelt. Das TNM-Schema bzw. die Stadieneinteilung der UICC für Ösophagustumore wurde in der 2010 erschienenen 7. Auflage aktualisiert, bzw. verändert. Um die Patienten in einem einheitlichen Klassifizierungsschema auswerten zu können, wurden die ab dem Jahr 2010 diagnostizierten Malignome retrospektiv dem alten TNM-Schema bzw. der alten Stadieneinteilung der UICC 2002 (6. Auflage) angepasst.

Es wurde weiterhin dokumentiert, ob die Patienten vor, simultan oder nach der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms einen Zweittumor entwickelten. Auch wurde der Erhalt einer PEG/PLAG im Verlauf der Therapie ermittelt, sowie das Zeitintervall bis zu deren Entfernung.

Einzelne Charakteristika des Patientenkollektivs wie Geschlecht, Alter, Histologie, Grading, Tumorlokalisation, cTNM-Klassifikation und Stadieneinteilung wurden mit den Variablen Histologie und/oder Therapie korreliert und auf Abhängigkeit getestet.

2.4 Therapie

In der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Regensburg erfolgt vor dem Planungs-CT und der Bestrahlungsplanung zur genauen Lageverifikation des Tumors eine endoskopische Clipmarkierung des Ober- und Unterrandes des Tumors.

Nach Durchführung eines Planungs-CTs (SOMATOM® Sensation Open, Siemens Medical Solutions, Erlangen) mit 4mm Schichtdicke in Rückenlage und bei hochsitzenden Tumoren mit einer zusätzlichen individuell angefertigten thermoplastischen Maske zur Immobilisation wird mit dem Bestrahlungsplanungssystem (Oncentra® Master Plan B.V., Nucletron, Veenendaal/NL Version 1.4.3.1 bis 3.0) das individuelle Zielvolumen definiert. Das primäre Zielvolumen umfasst den Primärtumor und das dazugehörige lokale Lymphabflussgebiet. Anschließend findet die physikalische Planung statt.

Die Strahlentherapie des Tumors und des regionären Lymphabflussgebiets (LAG) erfolgt am Linearbeschleuniger normofraktioniert entweder als Konformationsstrahlentherapie oder als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mit der Einzeldosis von 1,8 -2 Gy 5mal die Woche.

Bei den Patienten mit primärer Radiochemotherapie (RCT) oder primärer Radiotherapie (RT) kommt es anschließend zu einer Aufsättigung des Primärtumors und des befallenen Lymphabflussgebiets (Boost) mit einer Dosis von 1,8 bis 2 Gy täglich. Der Boost erfolgt wieder als Konformations-RT oder als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT).

In dieser Arbeit werden drei unterschiedliche Therapieoptionen untersucht. Abb. 2 veranschaulicht den zeitlichen Ablauf der drei Therapien.

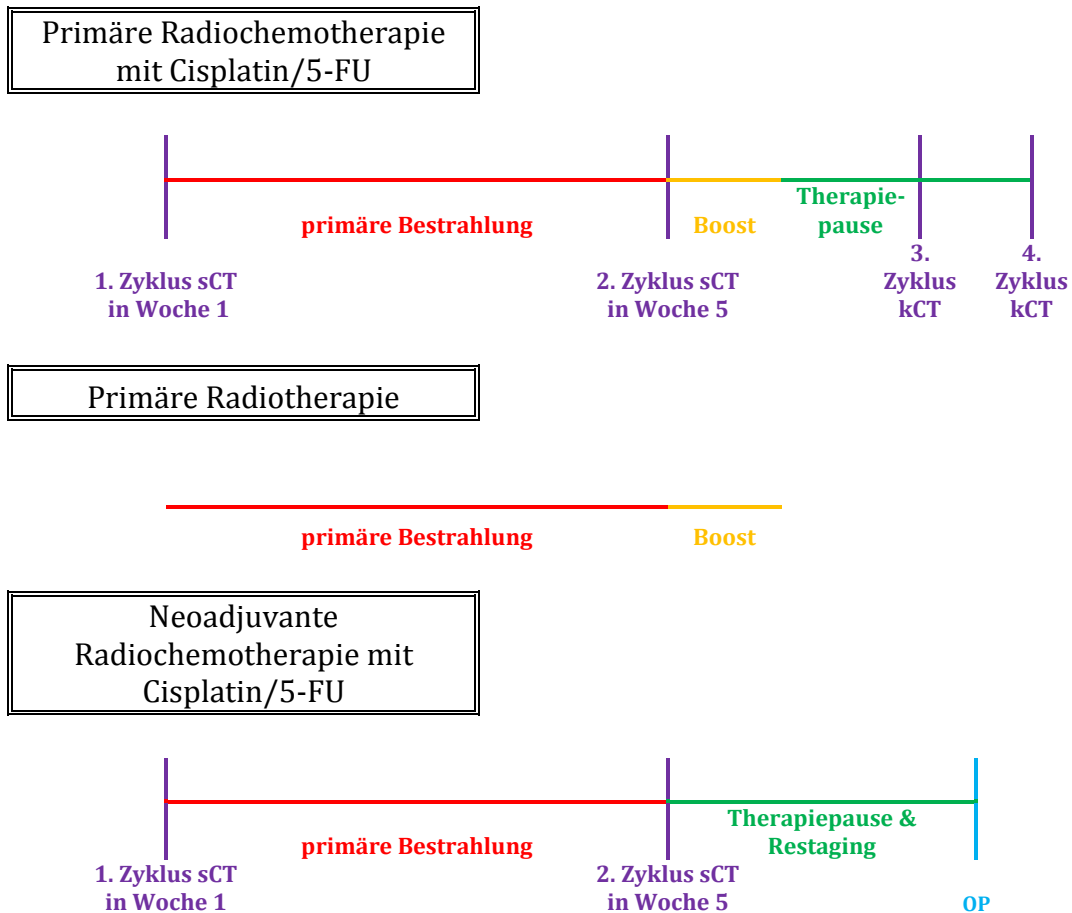


Abb. 2: Darstellung der drei Therapie-Gruppen (rot: primäre Radiotherapie (Bestrahlung des Primärtumor inkl. des lokalen LAG); gelb: lokale Aufsättigung des Primärtumor (Boost); grün: Therapiepause (Gruppe RCT), Therapiepause und Restaging (Gruppe NA); lila: sCT (simultane Chemotherapie), kCT (konsolidierende Chemotherapie); blau: Operation

Bei den Patienten der Gruppe mit primärer Radiochemotherapie wird als erstes der Primärtumor inkl. des dazugehörigen lokalen Lymphabflussgebiets (LAG) bestrahlt (Gruppe RCT). Im Anschluss erfolgt eine lokale Aufsättigung des Primärtumor (Boost) bis zu einer Gesamtdosis von ca. 66Gy.

Simultan zur Radiotherapie wird z.B. in Woche 1 und 5 jeweils ein Zyklus Cisplatin/5-FU verabreicht oder es werden andere Chemotherapie-Regime zu unterschiedlichen Zeitpunkten gegeben.

Nach einer Therapiepause wird bei gutem Allgemeinzustand des Patienten je nach gewähltem Chemotherapie-Protokoll noch eine konsolidierende Chemotherapie gegeben.

Eine weitere in dieser Arbeit untersuchte Therapie ist die alleinige primäre Radiotherapie (Gruppe RT).

Die letzte Therapie-Gruppe stellen die Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie dar (Gruppe NA). Bei diesen Patienten wird der Primärtumor inkl. des lokalen LAG bis zu einer Gesamtdosis von ca. 45 Gy bestrahlt. Simultan zur Radiotherapie wird in Woche 1 und 5 jeweils ein Zyklus Cisplatin/5-FU gegeben oder es werden andere Chemotherapie-Regime verabreicht. In der 5. Radiotherapie-Woche erfolgt in der Regel das Restaging. Ist der Tumor zum Zeitpunkt des Restagings operabel, endet die Radiotherapie bei 45 Gy und es erfolgt nach einer Therapiepause von ca. 5 Wochen die operative Tumorresektion. Ist der Tumor nicht operabel oder sprechen andere Gründe gegen eine OP, wird die Radiotherapie als primäre Radiochemotherapie fortgeführt.

Bei den Patienten vor 2010 herrscht eine große Heterogenität bezüglich der verabreichten Chemotherapie-Regime, so dass in dieser Arbeit lediglich auf die Kombination von Cisplatin/5-FU [Regime simultan: Cisplatin/5-FU Oesophagus simultane RCT (STT); Regime konsolidierend: CP/5-FU Oesophagus CT (STT)], gegeben ab dem Jahre 2010, eingegangen wird.

Auf die Auswertung aller anderen Regime von Cisplatin/5-Fluoruracil in unterschiedlicher Dosierung und anderen Zytostatikakombinationen, wie bspw. 5-Fluoruracil in Kombination mit Mitomycin, Carboplatin oder Oxaliplatin, aber auch Carboplatin in Kombination mit Docetacel, wird aufgrund der zu geringen Anzahl und der daraus folgenden zu geringen Aussagekraft verzichtet.

2.5 Karnofsky-Index

Zur Bestimmung des Allgemeinzustands der Patienten im Therapieverlauf wurde der Karnofsky-Index (in %) vor und nach, bzw. der minimalste Wert während der Radiotherapie erfasst.

2.6 Toxizitäten

Weiterhin wurden die Toxizitäten der Therapie ermittelt, zum einen die dysphagischen Nebenwirkungen und zum anderen ausgewählte Laborparameter. Aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit der Laborwerte im Follow-Up werden in dieser Arbeit nur deren Akuttoxizitäten analysiert.

Die Schluckbeschwerden der Patienten wurden anhand der CTC Version 3.0 retrospektiv klassifiziert. Therapiebegleitend wurde der Wert vor und zum Abschluss, sowie der höchste Wert während der Radiotherapie bestimmt. Weiterhin wurde der Wert 6 Wochen nach Radiotherapieende ausgewertet.

Um die Hämatotoxizität der Radiotherapie/Radiochemotherapie zu überwachen, wurden routinemäßig hämatologische Parameter labortechnisch bestimmt. In dieser Arbeit werden der Hämoglobinwert, die Leukozytenzahl und die Thrombozytenzahl als hämatologische Parameter ausgewertet. Analysiert werden dabei die Werte vor und nach der Radiotherapie, sowie der minimalste Wert während der Radiotherapie. Retrospektiv wurden diese mit Hilfe der CTC-Kriterien klassifiziert.

Aufgrund der Nephrotoxizität von Cisplatin wurde bei den Patienten das Serumkreatinin bestimmt. Analog zu den hämatologischen Parametern wurde der Wert vor und bei Abschluss der Radiotherapie, sowie der maximale Wert während der Therapie bestimmt. Der Normwert (N) wird anhand der Normwerte des Uniklinikums Regensburg klassifiziert. Er umfasst für Frauen den Bereich von 0,5 – 0,8 mg/dl und für Männer den Bereich von 0,6 – 1,1 mg/dl.

2.7 Überlebenszeit

Der Nachbeobachtungszeitraum endet am 31.08.2013. Das Follow-Up des gesamten Kollektivs beträgt median 17,3 Monate (Min 3,6 Monate; Max 103,7 Monate) nach dem Zeitpunkt der histologischen Sicherung des Ösophaguskarzinoms.

Es wird das Gesamtüberleben des Kollektivs sowie die Überlebenszeit bezüglich unterschiedlicher Variablen untersucht.

Es wird die Abhängigkeit der Überlebenszeit

- von der Therapie (primäre Radiochemotherapie, primäre Radiotherapie, neoadjuvante Radiochemotherapie),
- vom Alter (Das Patientenkollektiv wurde dazu in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten, welche jünger sind als 60 Jahre, zum anderen Patienten, welche 60 Jahre oder älter sind.),
- vom Geschlecht,
- von der Histologie,
- vom Tumor-Status (cTNM der UICC 2002),
- vom Tumorstadium (UICC 2002),
- vom Differenzierungsgrad,
- vom klinischen Nodalstatus (der UICC 2002),
- von der Tumurlänge (Das Patientenkollektiv wurde dazu in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten, deren Tumor eine Länge von weniger als 5 cm aufweist. Zum anderen Patienten, deren Tumor eine Länge von 5 cm oder mehr aufweist.),
- vom Erhalten einer PEG/PLAG vor der Therapie,
- vom Alkoholabusus,
- vom Nikotinabusus,

- vom Karnofsky-Index (Das Patientenkollektiv wurde dazu in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten, welche während der Therapie eine leichte Dysphagie entwickelt haben (CTC-Grad 1-2). Zum anderen Patienten, welche während der Therapie eine schwere Dysphagie (CTC-Grad 3-4) entwickelt haben.)

analysiert

2.8 Rezidivfreies Intervall

Es wird das rezidivfreie Intervall nach Erstdiagnose untersucht. Das rezidivfreie Zeitintervall wird als die Zeitspanne von der histologischen Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms bis zum erstmaligen Wiederauftreten der Tumorerkrankung definiert.

Bei der Analyse des rezidivfreien Intervalls gelten solche Patienten als zensiert,

- die zum Ende der Nachbeobachtungszeit (31.08.2013) noch kein Tumorrezidiv entwickelt haben,
- die ohne Rezidiv verstarben oder
- bei denen der Kontakt abbrach.

Neben dem rezidivfreien Intervall des gesamten Patientenkollektivs wird das rezidivfreie Intervall bezüglich mehrerer Variablen untersucht.

Es wird die Abhängigkeit des rezidivfreien Intervalls

- von der Therapie (primäre Radiochemotherapie, primäre Radiotherapie, neoadjuvante Radiochemotherapie),
- vom Geschlecht
- von der Histologie,
- vom T-Status (der UICC 2002),
- vom Tumorstadium (der UICC 2002),

- vom klinischen Nodalstatus (der UICC 2002),
- vom Differenzierungsgrad,
- von der Tumurlänge (Das Patientenkollektiv wurde dazu in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten, deren Tumor eine Länge von weniger als 5 cm aufweist. Zum anderen Patienten, deren Tumor eine Länge von 5 cm oder mehr aufweist.),
- von der Bestrahlungstechnik (primäre Bestrahlung in IMRT- oder Konformations-RT)
- vom Alkoholabusus,
- vom Nikotinabusus,
- vom Karnofsky-Index (Das Patientenkollektiv wurde dazu in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten, welche während der Therapie eine leichte Dysphagie entwickelt haben (CTC-Grad 1-2). Zum anderen Patienten, welche während der Therapie eine schwere Dysphagie (CTC-Grad 3-4) entwickelt haben.)

analysiert.

2.9 Statistische Auswertung

Alle Daten sind mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 in eine Excel-Tabelle übertragen und archiviert worden. Die statistische Auswertung dieser Daten erfolgt mit dem Softwarepaket IBM SPSS Statistics Version 20.

Die Verteilungsmuster von kategorialen Daten werden mit Hilfe von Häufigkeitstabellen oder auch Balkendiagrammen deskriptiv ausgewertet. Zur Beurteilung, ob kategoriale Merkmale in verschiedenen Gruppen ähnliche oder unterschiedliche Verteilungs-Muster aufweisen, kommt der Chi²-Test zum Einsatz.

Die Verteilungsmuster von metrischen Variablen werden zunächst deskriptiv analysiert. Zur Beurteilung, ob metrische Variablen bei verschiedenen Kategorien ähnliche oder unterschiedliche Mittelwerte aufweisen, wird eine einfaktorielle Varianzanalyse herangezogen.

Die deskriptive Auswertung der Überlebenszeit sowie des rezidivfreien Intervalls erfolgt mittels der Kaplan-Meier-Kurve. Zum statistischen Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven unterschiedlicher Gruppen kommt der Log-Rank-Test zum Einsatz.

Zur Beurteilung aller statistischen Testergebnisse wird im Rahmen dieser Arbeit ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ zu Grunde gelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv enthält N=51 Patienten mit Malignomen des Ösophagus, die im Zeitraum vom 09/2003 bis 01/2011 in der Klinik für Strahlentherapie im Uniklinikum Regensburg bestrahlt wurden.

3.1.1 Soziodemographische Daten

3.1.1.1 Geschlechterverteilung

Das Gesamtkollektiv setzt sich aus 6 Frauen (11,8%) und 45 Männern (88,2%) zusammen.

3.1.1.2 Altersverteilung

Die Variable Alter bezieht sich auf das Alter bei der ersten histologischen Sicherung des Ösophaguskarzinoms.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind die Patienten im Mittel 61,8 Jahre und median 60,2 Jahre alt (41 – 81 Jahre).

24 Patienten (47,1%) sind jünger als 60 Jahre, 27 Patienten (52,9%) 60 Jahre oder älter.

Abb. 3 beschreibt die Altersverteilung. Hierbei sind zwei Altersgipfel zu beobachten. Sie bewegen sich zum einen im Bereich von 55-59 Jahren und zum anderen im Bereich von 70-74 Jahren.

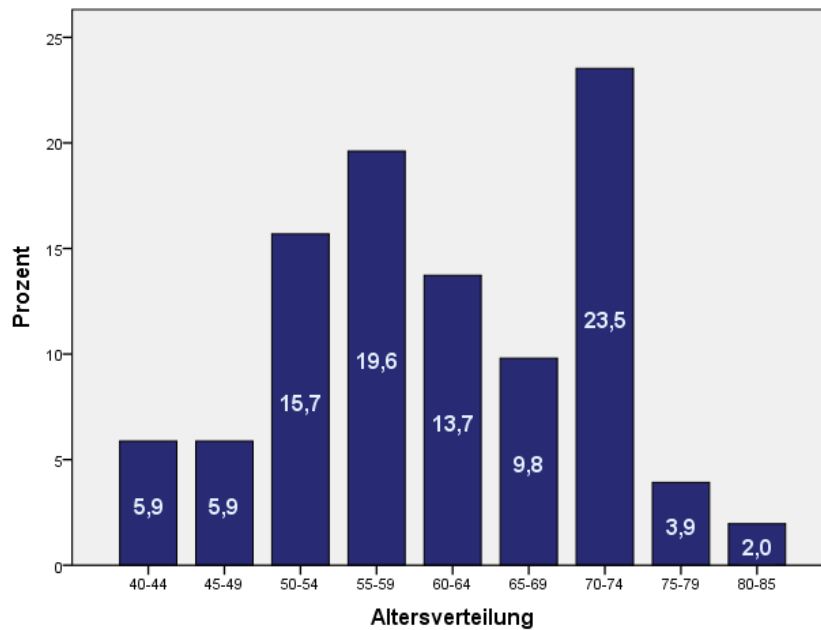


Abb. 3: Altersverteilung im Patientenkollektiv

3.1.1.3 Alkohol- und Nikotinabusus

Tab. 10 beschreibt das Noxenprofil des Kollektivs.

| | Nikotinabusus | | Alkoholabusus | |
|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | Anzahl an Patienten | Anzahl in Prozent | Anzahl an Patienten | Anzahl in Prozent |
| aktueller Abusus | 24 | 47,1% | 27 | 52,9% |
| Ex-Abusus | 13 | 25,5% | 9 | 17,6% |
| kein Abusus | 14 | 27,5% | 15 | 29,4% |
| Gesamt | 51 | 100% | 51 | 100% |

Tab. 10: Nikotin- und Alkoholabusus im Kollektiv

In Summe haben 70,5 % der Patienten zu einem Zeitpunkt ihres Lebens an Alkoholabusus gelitten, bzw. 72,6% regelmäßig geraucht.

17 Patienten (33,3%) leiden zum Zeitpunkt der Diagnose gleichzeitig an Nikotin- und Alkoholabusus.

Nur 9 Patienten haben weder Alkohol noch Nikotin konsumiert.

3.1.2 Erstsymptomatik

Lediglich 2 Patienten des Kollektivs zeigen im Vorfeld der Erstdiagnose des Speiseröhrentumors keine Symptomatik. 36 der 51 Patienten zeigen mehr als ein Symptom.

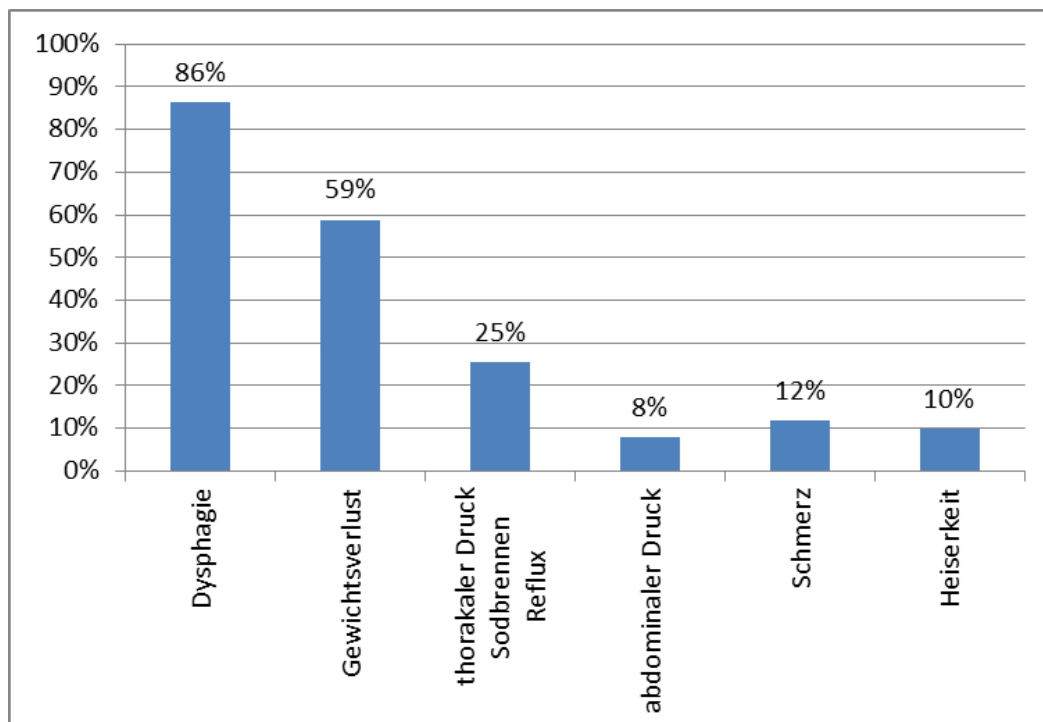


Abb. 4: Erstsymptomatik des Kollektivs (Mehrfachnennungen möglich)

Bei 44 Patienten des Kollektivs sind dysphagische Beschwerden zu beobachten. 30 Patienten weisen einen Gewichtsverlust auf. 26 (59 %) der 44 Patienten mit Dysphagie haben auch an Gewicht verloren.

Die weiteren auftretenden Erstsymptome sind Abb. 4 zu entnehmen.

Im Durchschnitt wird das Ösophaguskarzinom, bei 45 auswertbaren Patienten, 3 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome histologisch gesichert (Min 0,4 Monate; Max 7,9 Monate).

3.1.3 Tumorspezifische Analyse

3.1.3.1 Histologie

Von 51 Patienten weisen 45 (88,2%) ein Plattenepithelkarzinom, 5 (9,8%) ein Adenokarzinom und ein Patient (2%) ein Siegelringkarzinom auf.

3.1.3.2 Grading

Einer (2%) der 51 Tumore erweist sich als gut differenziert (G1), 32 (62,7%) der Tumore als mäßig differenziert (G2) und 16 (31,4%) der Tumore als schlecht differenziert (G3). Bei 2 Tumoren (3,9%) kann der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden.

3.1.3.3 Tumorlokalisation

Tumore, die zwei Bereiche überlappend befielen, wurden als oberes mittleres thorakales Drittel bzw. mittleres unteres thorakales Drittel aufgeführt. Die Verteilung der Karzinome ist Tab. 11 zu entnehmen.

| Lokalisation | Anzahl | Anteil in % |
|--|--------|-------------|
| zervikaler Ösophagus | 0 | 0 |
| oberer thorakaler Ösophagus | 15 | 29,4 |
| oberer/mittlerer thorakaler Ösophagus | 6 | 11,8 |
| mittlerer thorakaler Ösophagus | 14 | 27,5 |
| mittlerer/unterer thorakaler Ösophagus | 6 | 11,8 |
| unterer thorakaler Ösophagus | 9 | 17,6 |
| gesamter Ösophagus | 1 | 2 |
| Gesamt | 51 | 100 |

Tab. 11: Lokalisation der Tumore im Ösophagus im gesamten Patientenkollektiv

3.1.3.4 Länge des Tumors

Von 38 der 51 Patienten war über den Endoskopiebefund die Länge des Tumors zu ermitteln.

Bei 12 Patienten (31,6%) misst der Tumor eine Länge von weniger als 5 cm. Bei 26 Patienten (68,4%) wird der Tumor mit einer Länge von ≥ 5 cm erstmals diagnostiziert. Der längste Tumor wird mit einer Länge von 12 cm und der kleinste Tumor mit einer Länge von 1 cm erstmals diagnostiziert.

3.1.3.5 cTNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC

Tab. 12 stellt dar, wie sich das Patientenkollektiv auf die cTNM-Stadien verteilt.

| | Anzahl der Patienten | Anteil in % |
|------------------|----------------------|-------------|
| cT-Status | | |
| T1 | 1 | 2,0 |
| T2 | 2 | 3,9 |
| T3 | 31 | 60,8 |
| T4 | 16 | 31,4 |
| Tx | 1 | 2 |
| Gesamt | 51 | 100 |
| cN-Status | | |
| N0 | 8 | 15,7 |
| N1 | 43 | 84,3 |
| Gesamt | 51 | 100 |
| cM-Status | | |
| M0 | 40 | 78,4 |
| M1 | 9 | 17,6 |
| Mx | 2 | 3,9 |
| Gesamt | 51 | 100 |

Tab. 12: Häufigkeiten des cT-, cN- und cM-Status (UICC 2002, 6.Auflage) im Gesamtkollektiv (N=51)

Insgesamt weisen 92,2% ein cT3- oder cT4-Stadium auf und bei 84,3% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits die regionären Lymphknoten befallen (cN1).

Gemäß der Stadieneinteilung der UICC (6. Auflage, 2002) befinden sich zum Zeitpunkt der histologischen Sicherung des Karzinoms bei N=49 (bei 2 Patienten konnte das Stadium retrospektiv nicht bestimmt werden) die Mehrzahl der Patienten in Stadium III (35 Patienten, 71,4%).

Die restlichen Patienten verteilen sich auf die Stadien IIA mit 4 Patienten (8,2%), IIB mit 2 Patienten (4,1%) und IV mit 8 Patienten (16,3%). Ein Stadium I wird bei keinem der Patienten diagnostiziert.

3.1.4 Therapie

Das Kollektiv lässt sich entsprechend der unterschiedlichen Therapien in drei Gruppen unterteilen. (Tab. 13)

| Therapiegruppen | Anzahl an Patienten | Anzahl in % |
|---|---------------------|-------------|
| Gruppe RCT (primäre Radiochemotherapie) | 31 | 60,8 |
| Gruppe RT (primäre Radiotherapie) | 7 | 13,7 |
| Gruppe NA (neoadjuvante Radiochemotherapie) | 13 | 25,5 |
| Gesamt | 51 | 100 |

Tab. 13: Verteilung des Kollektivs auf die unterschiedlichen Therapie-Gruppen

3.1.4.1 Radiotherapie

Die Konformationsstrahlentherapie stellt mit 64,7% die meist verwendete Technik der primären Bestrahlung im Kollektiv dar. Die IMRT wurde in 35,3% der Fälle verwendet.

Zur Aufsättigung des Primärtumors (Boost) wurde bei 32 (86,5%) der 37 (100%) Fälle die Konformationsradiotherapie angewandt. Nur bei 5 (13,5%) der Patienten wurde in IMRT-Technik bestrahlt.

Vor 2006 wurden die Ösophagustumore ausschließlich mit der Konformations-RT bestrahlt. Ab April 2006 erfolgte die Radiotherapie auch als intensitätsmodulierte Radiotherapie.

Die angewandte Bestrahlungstechnik der primären Bestrahlung der einzelnen Therapiegruppen ist Tab. 14 zu entnehmen.

| Technik primäre Bestrahlung | Therapie | | | Gesamt |
|-----------------------------|-------------|------------|------------------|-----------|
| | primäre RCT | primäre RT | neoadjuvante RCT | |
| IMRT | 13 (41,9) | 2 (28,6) | 3 (23,1) | 18 (35,3) |
| Konformations-RT | 18 (58,1) | 5 (71,4) | 10 (76,9) | 33 (64,7) |
| Gesamt | 31 (100) | 7 (100) | 13 (100) | 51 (100) |

Tab. 14: Angewandte Bestrahlungstechnik der primären Bestrahlung der einzelnen Therapieansätze [Anzahl(Spalten-%)]

Die median verabreichte Gesamtdosis betrug in Gruppe RCT 66,6 Gy (55,8 – 66,6 Gy), in Gruppe RT 65,4 Gy (60 – 66,6 Gy) und in Gruppe NA 45 Gy (41,1 – 48,6 Gy).

Die angewandte Bestrahlungstechnik der lokalen Aufsättigung des Primärtumors (Boost) der einzelnen Therapieansätze ist Tab. 15 zu entnehmen.

| Technik Boost | Therapie | | | Gesamt |
|---------------|-------------|------------|------------------|-----------|
| | primäre RCT | primäre RT | neoadjuvante RCT | |
| IMRT | 4 (13,3) | 1 (14,3) | | 5 (13,5) |
| MFT | 26 (86,7) | 6 (85,7) | | 32 (86,5) |
| Gesamt | 30 (100) | 7 (100) | | 37 (100) |

Tab. 15: Angewandte Bestrahlungstechnik des Boostes der einzelnen Therapieansätze [Anzahl(Spalten-%)]

Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) wird bei Patienten mit primärer Radiochemotherapie (bei 30 Patienten) und mit primärer Radiotherapie (bei allen 7 Patienten) vorgenommen.

Die median verabreichte Boost-Dosis lag bei Patienten der Gruppe RCT bei 14,1 Gy (5,4 – 19,8 Gy) und in Gruppe RT bei 16 Gy (10 – 16,2 Gy).

Die mittlere bzw. mediane Gesamtbehandlungsdauer beträgt

- in Gruppe RCT 51,6 bzw. 50 Tage (Min 42, Max 73Tage),
- in Gruppe RT jeweils 48 Tage (Min 43, Max 53 Tage),
- in Gruppe NA 33,9 bzw. 34 Tage (Min 32, Max 37 Tage).

3.1.4.2 Chemotherapie

Die Dosierungen in Woche 1 und 5 simultan zur Radiotherapie und die Dosis konsolidierend nach der Radiotherapie laut Protokoll sind Tab. 16 zu entnehmen.

| | | |
|-------------------------------|------------------------|--|
| Simultane Chemotherapie | | |
| 5-Fluoruracil | 1000 mg/m ² | i.v. als kontinuierliche Dauerinfusion von Tag 1 bis 4 |
| Cisplatin | 60 mg/m ² | i.v. über 60 min an Tag 1 |
| Konsolidierende Chemotherapie | | |
| 5-Fluoruracil | 1000 mg/m ² | i.v. als kontinuierliche Dauerinfusion von Tag 1 bis 4 |
| Cisplatin | 75 mg/m ² | i.v. über 90 min an Tag 1 |

Tab. 16: Dosierung von Cisplatin/5-FU bei simultaner bzw. konsolidierender Chemotherapie

7 der 10 Patienten der Gruppen RCT und alle 8 Patienten der Gruppe NA, welche nach 2010 therapiert wurden, erhalten in Woche 1 und 5 der Radiotherapie in der Regel jeweils einen Zyklus simultane Chemotherapie. Die Patienten mit einer primären Radiochemotherapie erhalten zum Teil auch noch 2 Zyklen konsolidierende Chemotherapie.

In Gruppe RCT erhalten alle 7 Patienten jeweils 2 Zyklen simultane und 2 Zyklen konsolidierende Chemotherapie. In Gruppe NA erhalten 7 von 8 Patienten 2 Zyklen bzw. ein Patient einen Zyklus simultane Chemotherapie. Bei allen Patienten der Gruppe RCT und NA kommt es zu keiner Dosisreduktion der verabreichten Zyklen.

Die mittlere bzw. mediane kumulative Gesamtdosis der simultanen Chemotherapie von Gruppe RCT und NA ist Tab. 17 zu entnehmen:

| Therapie | | kumulative Dosis sim. CP in mg/m^2 | kumulative Dosis sim 5FU in mg/m^2 |
|------------|--------------------|--|--|
| Gruppe RCT | Mittelwert | 216 | 14343 |
| | Median | 210 | 14000 |
| | Standardabweichung | 21 | 1375 |
| | Minimum | 190 | 12800 |
| | Maximum | 240 | 16000 |
| | N | 7 | 7 |
| Gruppe NA | Mittelwert | 209 | 13850 |
| | Median | 223 | 14800 |
| | Standardabweichung | 45 | 2967 |
| | Minimum | 105 | 7000 |
| | Maximum | 240 | 16000 |
| | N | 8 | 8 |

Tab. 17: verabreichte Dosen der simultan gegebenen Chemotherapeutika in Bezug auf Gruppe RCT und NA (mg/m^2)

Alle 8 Patienten der Gruppe RCT bekamen 2 Zyklen konsolidierende Chemotherapie. Die mittlere bzw. mediane kumulative Gesamtdosis ist Tab. 18 zu entnehmen.

| Therapie | | kumulative Dosis kons. CP in mg/m^2 | kumulative Dosis kons. 5FU in mg/m^2 |
|------------|--------------------|---|--|
| Gruppe RCT | Mittelwert | 269 | 14287 |
| | Median | 260 | 14000 |
| | Standardabweichung | 27 | 1437 |
| | Minimum | 240 | 12800 |
| | Maximum | 300 | 16000 |
| | N | 7 | 7 |

Tab. 18: verabreichte Dosis der konsolidierend gegebenen Chemotherapeutika in Gruppe RCT (mg/m^2)

3.1.4.3 Operation

Die Tumorresektion der neoadjuvanten Therapiegruppe erfolgt durchschnittlich bzw. im Median 35 bzw. 34 Tage (Min 19; Max 56) nach dem letzten Bestrahlungstag.

Bezüglich des R-Status sind 12 Resektate R0. Bei einem Patienten fehlt die Information.

Die p-TNM-Klassifikation, die Lymphgefäßinvasion und die Veneninvasion nach initialer multimodaler Therapie (y) ist Tab. 19 zu entnehmen.

| ypTNM- Lymphgefäßinvasion (L) - Veneninvasion (V) | | | |
|---|---------------------|--------|---------------------|
| yp TNM | Anzahl an Patienten | yp LV | Anzahl an Patienten |
| T0N0 | 5 | L0V0 | 9 |
| T1N1 | 2 | L1V0 | 2 |
| T3N0 | 1 | | |
| T3N1 | 5 | | |
| Gesamt | 13 | Gesamt | 12 |

Tab. 19: yp TNM-Klassifikation, Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion nach erfolgter OP

Bei 2 Patienten ist die postoperative Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion retrospektiv nicht zu ermitteln.

Ein Downstaging durch die vorangegangene Radiochemotherapie wird bei 8 von 13 Patienten erreicht. Bei insgesamt 7 Patienten wird der T-Status verringert. Bei 6 Patienten mit einer ursprünglich lokalen Lymphknoteninvasion (cN1) bei Erstdiagnose wird ein pN0-Status erreicht.

Tab. 20 gibt einen Überblick über die Entwicklung des TN-Status vor (cTN) und nach (ypTN) der Therapie:

| N= 13 | cTN | | ypTN |
|-------|-------|---|--------|
| 5 | cT3N1 | → | ypT0N0 |
| 2 | cT3N1 | → | ypT1N1 |
| 1 | cT3N1 | → | ypT3N0 |
| 5 | cT3N1 | → | ypT3N1 |

Tab. 20: TN-Status nach UICC 2002 vor der neoadjuvanten Radiochemotherapie (cTN) bzw. nach der Operation (ypTN)

3.1.5 Zweitkarzinom

13 der 51 Patienten (25,5%) entwickeln vor, simultan oder nach dem Ösophaguskarzinom einen Zweittumor.

Simultan zum Ösophaguskarzinom weisen 4 Patienten einen Kopf-Hals-Tumor auf und ein Patient entwickelt simultan ein Magenkarzinom.

Vor der Diagnose des Speiseröhrentumors wird bei 4 Patienten ein Kopf-Hals-Tumor und bei 4 Patienten werden andere Tumore festgestellt.

Nach der Therapie des Ösophaguskarzinoms entwickelt ein Patient einen Kopf-Hals-Tumor und 2 Patienten andere Tumore.

Insgesamt entwickelten 8 Patienten (15,7%) einen Kopf-Hals-Tumor.

3.1.6 Erhalten einer PEG/PLAG im Verlauf der Therapie

31 Patienten des Kollektivs erhalten vor Therapieanfang eine PEG/PLAG zur Sondenernährung. Ein Patient erhält sie 2 Wochen nach Therapiebeginn. Insgesamt erhalten 62,7 % der Patienten eine PEG/PLAG.

In Gruppe RCT tragen 80,6%, in Gruppe RT 42,9% und in Gruppe NA 30,8% der Patienten während der Therapie eine PEG/PLAG.

Das Zeitintervall zwischen Erhalt und dem Tag der Entfernung der PEG/PLAG kann bei 26 Patienten ermittelt werden. Die PEG/PLAG wird median 11,1 Monate getragen.

3.2 Korrelation der Patientencharakteristika mit der Therapie und/oder der Histologie

3.2.1 Soziodemographische Daten

3.2.1.1 Geschlechterverteilung

Bezüglich der Histologie erkrankten in diesem Kollektiv nur Männer an einem Adenokarzinom, das Siegelringkarzinom wird bei einer Frau diagnostiziert und bei den PECA sind die Frauen mit 11,1% vertreten. Das Ösophaguskarzinom wird signifikant häufiger bei Männern diagnostiziert ($p=0,02$). (Tab. 21)

| Geschlecht | Histologie | | |
|------------|------------|---------|--------------|
| | PECA | AdenoCA | SiegelringCA |
| Weiblich | 5 (11,1) | 0 (0) | 1 (100) |
| Männlich | 40 (88,9) | 5 (100) | 0 (0) |
| Gesamt | 45 (100) | 5 (100) | 1 (2) |

Tab. 21: Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Histologien [Anzahl(Spalten%)]

3.2.1.2 Alter

Der deskriptive Vergleich des Alters innerhalb der 3 Therapie-Gruppen zeigt, dass die Patienten mit neoadjuvanter Therapie (Gruppe NA) im Durchschnitt jünger sind (Tab. 22). Der statistische Test ist jedoch nicht signifikant ($p=0,18$).

| Therapie | Mittelwert (Jahre) | Median (Jahre) | Standardabweichung | Minimum | Maximum | N |
|------------|--------------------|----------------|--------------------|---------|---------|----|
| Gruppe RCT | 63,5 | 63,9 | 9,1 | 44,0 | 78,2 | 31 |
| Gruppe RT | 62,4 | 60,3 | 13,9 | 41,3 | 80,9 | 7 |
| Gruppe NA | 57,4 | 58,7 | 8,8 | 41,2 | 72,6 | 13 |

Tab. 22: mittleres Alter der Patienten bezüglich der verschiedenen Therapiegruppen (Jahre)

Im untersuchten Kollektiv sind Patienten mit PECA im Durchschnitt älter als Patienten mit AdenoCA bzw. SiegelringCA (Tab. 23). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,43$).

| Histologie | Mittelwert (Jahre) | Median (Jahre) | Standardabweichung | Minimum | Maximum | N |
|--------------|--------------------|----------------|--------------------|---------|---------|----|
| PECA | 62,4 | 62,9 | 9,8 | 41,3 | 80,9 | 45 |
| AdenoCA | 57,6 | 59,5 | 11,3 | 41,2 | 72,6 | 5 |
| SiegelringCA | 54,0 | 54,0 | . | 53,9 | 53,9 | 1 |

Tab. 23: mittleres Alter der Patienten bezüglich der Histologie (Jahre)

3.2.2 Tumorspezifische Analyse

3.2.2.1 Histologie

Die Patienten mit einem Adenokarzinom werden in diesem Kollektiv alle neoadjuvant radiochemotherapiert – PECA-Patienten erhalten in der Mehrzahl eine primäre RCT oder RT (Tab. 24). Die unterschiedliche Behandlungsstrategie lässt sich statistisch nachweisen ($p=0,00$).

| Therapie | Histologie | | |
|------------|------------|---------|--------------|
| | PECA | AdenoCA | SiegelringCA |
| Gruppe RCT | 31 (68,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Gruppe RT | 7 (15,6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Gruppe NA | 7 (15,6) | 5 (100) | 1 (100) |
| Gesamt | 45 (100) | 5 (100) | 1 (100) |

Tab. 25 Therapien der einzelnen Histologien [Anzahl(Spalten%)]

3.2.2.2 Grading

Der Test, ob ein Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Therapiestrategie (Tab. 26) vorliegt, erwies sich als nicht signifikant ($p=0,15$).

| Therapie | Grading | | |
|------------|---------|-----------|----------|
| | G1 | G2 | G3 |
| Gruppe RCT | 0 (0) | 18 (56,2) | 12 (75) |
| Gruppe RT | 0 (0) | 4 (12,5) | 3 (18,8) |
| Gruppe NA | 1 (100) | 10 (31,2) | 1 (6,2) |
| Gesamt | 1 (100) | 32 (100) | 16 (100) |

Tab. 26: Häufigkeiten von G innerhalb der einzelnen Therapie-Gruppen [Anzahl(Zeilen%)]

Der Differenzierungsgrad des Tumors unterscheidet sich bei PECA und AdenoCA nicht grundsätzlich. Die Mehrzahl der PECA als auch der AdenoCA werden in einem mäßigen Differenzierungsgrad (G2) diagnostiziert (Tab. 27). Eine Abhängigkeit zwischen Grading und Histologie lässt sich auch statistisch nicht nachweisen. ($p=0,75$).

| Grading | Histologie | |
|---------|------------|----------|
| | PECA | AdenoCA |
| G1 | 1 (2,3) | 0 (0,0) |
| G2 | 28 (63,6) | 4 (80,0) |
| G3 | 15 (34,1) | 1 (20,0) |
| Gesamt | 44 (100) | 5 (100) |

Tab. 27: Häufigkeiten von G innerhalb der einzelnen Histologien [Anzahl(Spalten%)]

3.2.2.3 Tumorlokalisation

Plattenepithelkarzinome sind hauptsächlich im oberen, oberen/mittleren und mittleren Drittel lokalisiert, im Gegensatz zu den Adenokarzinomen, die hauptsächlich im mittleren/unteren und unteren Drittel auftreten. (Tab. 28). Ein Unterschied in der Lokalisation der verschiedenen Histologien entlang des Ösophagus lässt sich statistisch nicht signifikant nachweisen. ($p=0,35$)

| Lokalisation | Histologie | | |
|--------------------------------------|------------|---------|---------------|
| | PECA | AdenoCA | Siegelring-CA |
| oberes thorakales Drittel | 15 (33,3) | 0 | 0 |
| oberes/mittleres thorakales Drittel | 6 (13,3) | 0 | 0 |
| mittleres thorakales Drittel | 12 (26,7) | 1 (20) | 1 (100) |
| unteres/mittleres thorakales Drittel | 5 (11,1) | 1 (20) | 0 |
| unteres thorakales Drittel | 6 (13,3) | 3 (60) | 0 |
| gesamter Ösophagus | 1 (2,2) | 0 | 0 |
| Gesamt | 45 (100) | 5 (100) | 1 (100) |

Tab. 28: Verteilung der Tumorlokalisation und der Histologie [Anzahl(Spalten%)]

3.2.2.4 cTNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

| | Histologie | | | |
|----------------|------------|-----------|--------------|---------|
| | PECA | AdenoCA | SiegelringCA | |
| T (p=0,821) | 1 | 1 (2,2) | 0 | 0 |
| | 2 | 2 (4,4) | 0 | 0 |
| | 3 | 25 (55,6) | 5 (100) | 1 (100) |
| | 4 | 16 (35,6) | 0 | 0 |
| | X | 1 (2,2) | 0 | 0 |
| N (p=0,531) | 0 | 8 (17,8) | 0 | 0 |
| | 1 | 37 (82,2) | 5 (100) | 1 (100) |
| M (p=0,971) | 0 | 35 (77,8) | 4 (80,0) | 1 (100) |
| | 1 | 8 (17,8) | 1 (20,0) | 0 |
| | X | 2 (4,4) | 0 | 0 |
| Gesamt | 45 (100) | 5 (100) | 1 (100) | |

Tab. 29: Verteilung von cTNM innerhalb der Histologien [Anzahl(Spalten%)]

Die Mehrzahl der Tumore haben bei Erstdiagnose bereits die Adventitia infiltriert (T3-Kategorie). Bei den PECA werden 55,6%, bei den AdenoCA und SiegelringCA 100% als T3-Tumore diagnostiziert. (Tab. 29)

35,6% der PECA haben bereits die Nachbarstrukturen infiltriert (T4-Kategorie).

Ähnlich verhält es sich bezüglich der regionären Lymphknoten-metastasierung. Bei Patienten mit PECA waren bereits bei 82% der Patienten die regionären Lymphknoten befallen (N1-Kategorie). Bei den Patienten mit AdenoCA und SiegelringCA wurden alle Tumore als N1 diagnostiziert.

Metastasen wurden sowohl beim PECA als auch beim AdenoCA bei ca. 20% der Patienten festgestellt.

Weder bei T,N oder M ergibt sich eine statistische Signifikanz.

Alle drei Histologien weisen in der Mehrzahl ein Stadium III/IV auf (Tab. 30). Somit zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Stadium und Histologie. Statistisch wird diese ähnliche Verteilung der Stadien auf die verschiedenen Histologien bestätigt ($p=0,98$).

| | | Histologie | | | Gesamt |
|---------|-----|------------|----------|--------------|-----------|
| | | PECA | AdenoCA | SiegelringCA | |
| Stadium | IIA | 4 (9,3) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (8,2) |
| | IIB | 2 (4,7) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (4,1) |
| | III | 30 (69,8) | 4 (80,0) | 1 (100) | 35 (71,4) |
| | IV | 7 (16,3) | 1 (20,0) | 0 (0) | 8 (16,3) |
| Gesamt | | 43 (100) | 5 (100) | 1 (100) | 49 (100) |

Tab. 30: Stadieneinteilung in Bezug auf die histologische Diagnose [Anzahl(%)]

3.3 Karnofsky-Index

Patienten der Gruppe NA (N=13) befinden sich vor der Therapie in einem besseren Allgemeinzustand (84,6% der Patienten mit KI von 90%) als Patienten der Gruppe RCT (N=30) oder Gruppe RT (N=6). In Gruppe RT weisen 50 % der Patienten einen KI von 60% auf. Diese Ungleichverteilung ist statistisch signifikant ($p=0,01$).

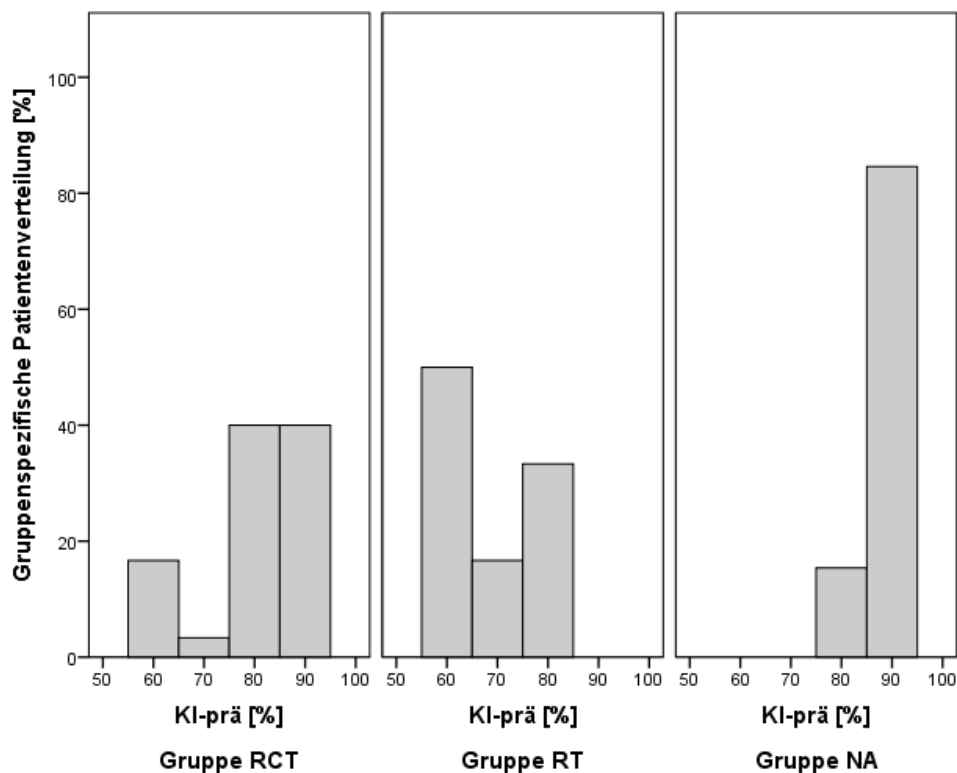


Abb. 5: Karnofsky Index der drei Therapie-Gruppen zu Beginn der Therapie. (49 von 51 Patienten auswertbar)

Abb. 6 beschreibt noch einmal die genaue Verteilung des KI der einzelnen Therapiegruppen bei Radiotherapieende.

Im 80% - 90% Bereich des Karnofsky-Index befinden sich nun mehr nur 84,6% von Gruppe NA (N=13), 66,7% von Gruppe RCT (N=30), und 33,3% von Gruppe RT (N=3). Gruppe NA weist tendenziell einen besseren Allgemeinzustand auf, jedoch nicht statistisch signifikant. ($p=0,09$).

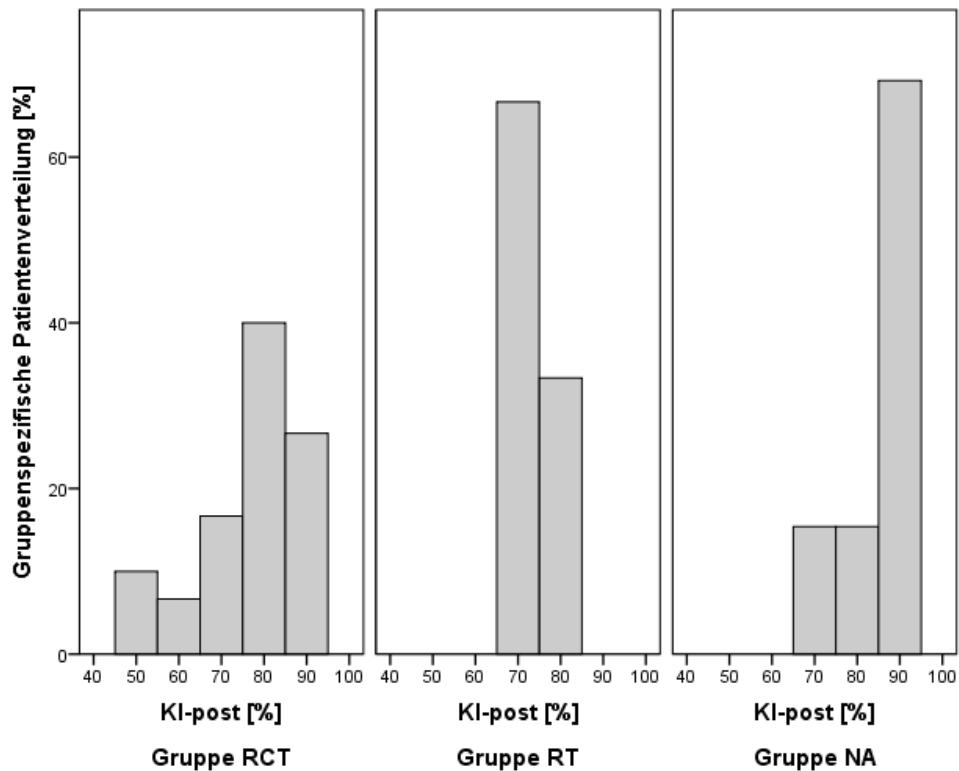


Abb. 6: Karnofsky Index der drei Therapie-Gruppen zum Ende der Therapie. (46 von 51 Patienten auswertbar)

Abb. 7 zeigt die Entwicklung der medianen KI-Werte vor, während und nach der Radiotherapie. Bei Betrachtung der Entwicklung der KI-Werte von Gruppe RCT und NA im Verlauf der Radiotherapie zeigen sich im Verlauf der Therapie im Median keine wesentlichen Unterschiede. Gruppe RCT bleibt konstant auf median 80% und Gruppe NA konstant auf 90%. Bei Gruppe RT sinkt der mediane KI von anfangs 65% auf minimal 60% während der Therapie und verbessert sich bis zum Ende der Radiotherapie wieder auf median 70%.

Das Niveau des medianen KI der einzelnen Therapiegruppen ist unterschiedlich.

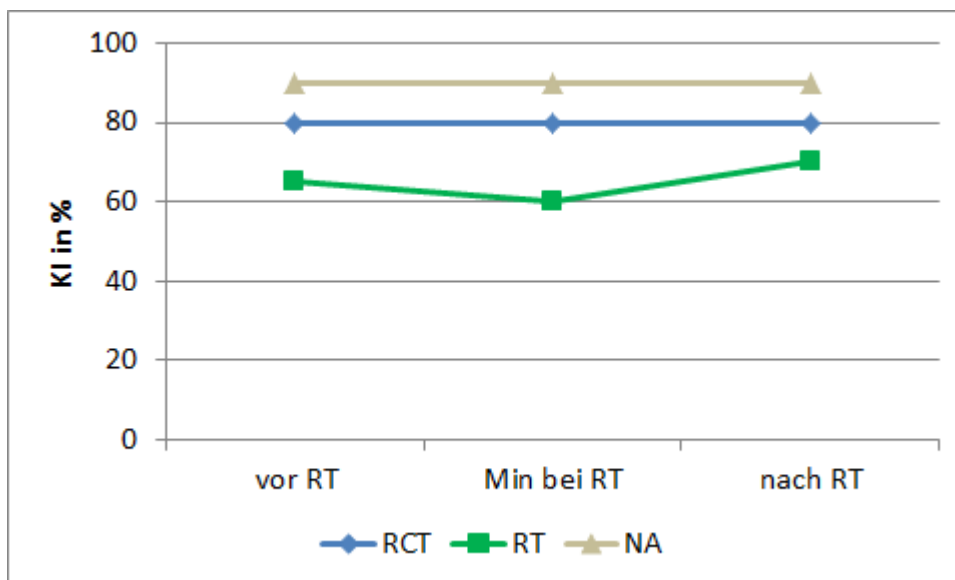


Abb. 7: Entwicklung des Karnofsky Index der drei Therapie-Gruppen im Verlauf der Radiotherapie

3.4 Toxizitäten

3.4.1 Dysphagie

Abb. 8 zeigt die Verteilung der Dysphagiegrade in den einzelnen Therapiegruppen vor Beginn der Radiotherapie. Die Mehrzahl der Patienten im Kollektiv leiden an einer Dysphagie CTC-Grad 1.

An einer leichten Dysphagie (CTC-Grad 1-2) leiden in Gruppe RCT 64,5%, in Gruppe RT 42,9% und in Gruppe NA 92,3%.

Eine schwere Dysphagie (CTC-Grad 3-4) erleiden in Gruppe RCT 32,3%, in Gruppe RT 42,9% und in Gruppe NA 7,7%.

Gruppe NA zeichnet sich prätherapeutisch tendenziell durch bessere Werte aus ($p=0,08$).

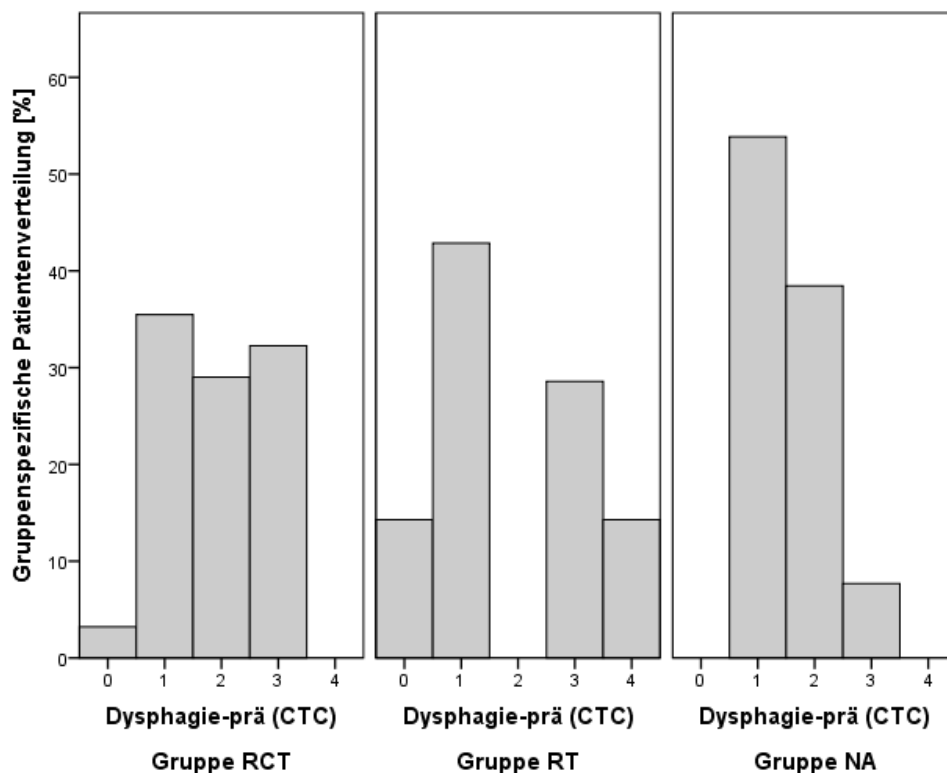


Abb. 8: Dysphagie zu Beginn der Radiotherapie (CTC Version 3.0)

Abb. 9 beschreibt die Verteilung der Dysphagiegrade in den einzelnen Therapiegruppen bei Radiotherapieende. Hier schneidet Gruppe RCT mit 67.7 % der Patienten mit einem Dysphagiegrad 3 am schlechtesten ab. In Gruppe RT leiden zu Therapieende 42,9% und in Gruppe NA lediglich 7,7% der Patienten an einer schweren Dysphagie (CTC-Grad 3-4) ($p=0,00$).

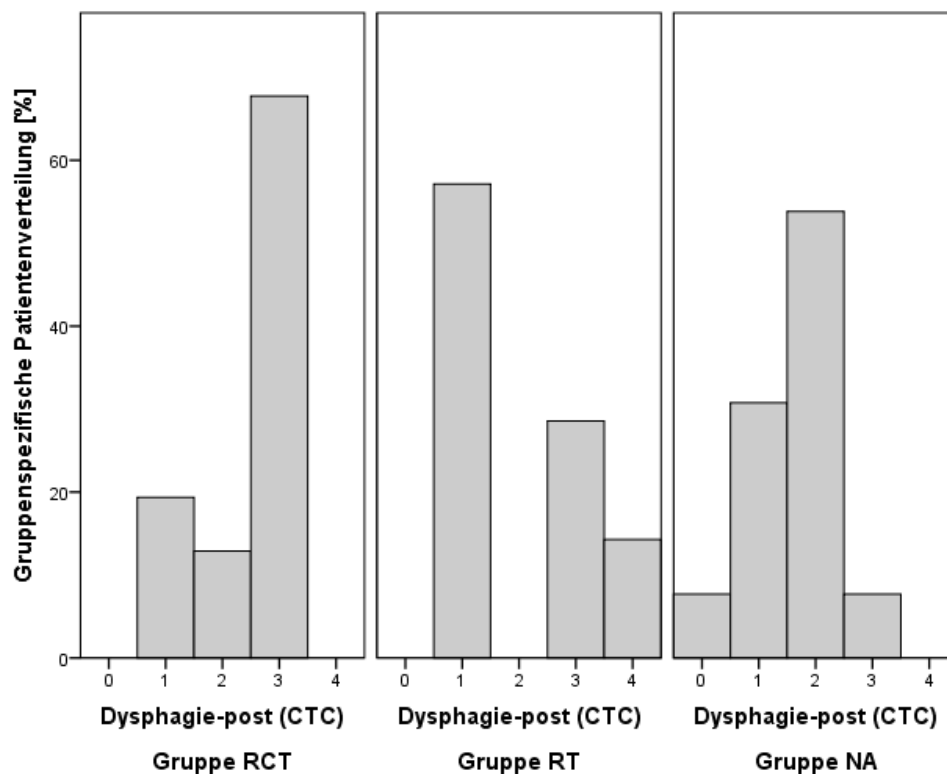


Abb. 9: Dysphagie bei Ende der Radiotherapie (CTC Version 3.0)

Abb. 10 zeigt, dass Gruppe RT und NA anfangs bessere mediane Dysphagiewerte (CTC1) als Gruppe RCT (CTC2) aufzeigen.

Bei Betrachtung der Entwicklung der medianen Dysphagiegrade im Verlauf der Radiotherapie kann man über alle Gruppen hinweg zunächst eine Verschlechterung des medianen Dysphagiegrades um mindestens ein Grad beobachten.

Zum Ende der Radiotherapie stabilisieren sich die Werte von Gruppe RT wieder auf den Ausgangswert, während in Gruppe RCT und NA die Dysphagie auf dem Niveau des Maximalwerts während der Therapie stagniert.

6 Wochen nach Radiotherapieende verschlechtern sich die medianen Dysphagiewerte von Gruppe RT und NA nochmals.

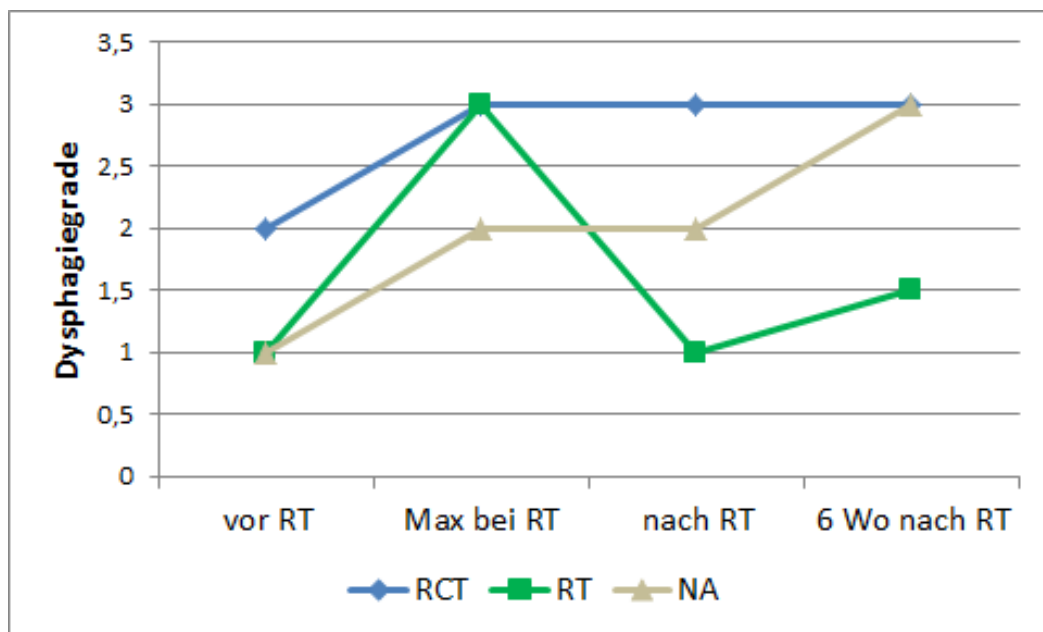


Abb. 10: Entwicklung der Dysphagie der drei Therapie-Gruppen im Verlauf der Radiotherapie (CTC Version 3.0)

3.4.2 Laborparameter

3.4.2.1 Leukozytenwert

Patienten aus allen Gruppen beginnen die Therapie mit einem Leukozytenwert ≥ 4 /nl (CTC0). Im Zuge der Therapie kann in Gruppe RCT (N=30) bei 8 Patienten (26,7%), in Gruppe RT (N=7) bei keinem Patienten und in Gruppe NA (N=12) bei 2 Patienten (16,6%) eine schwere Leukopenie (\geq CTC3) mit einem Leukozytenwert <2 /nl festgestellt werden.

Gruppe RT entwickelt nur geringe Akuttoxizitäten. Nur ein Patient (14,3%) entwickelt eine Leukopenie CTC-Grad 1.

Die im Diagramm beobachtete Verteilung lässt mit $p=0,05$ auf eine Abhängigkeit schließen.

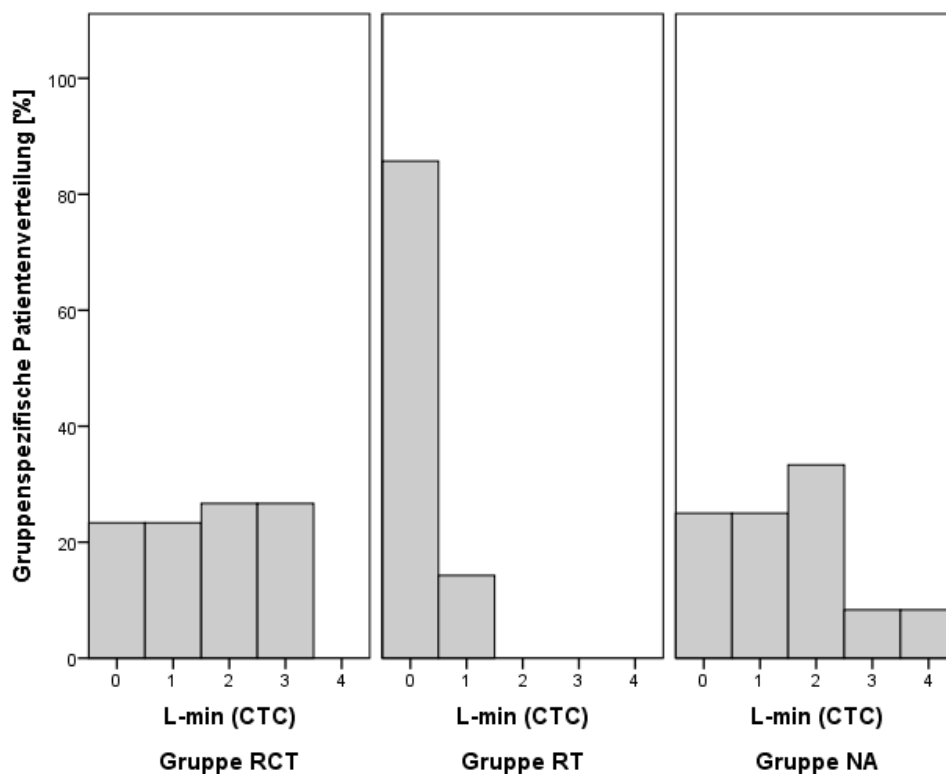


Abb. 11: Vergleich der Mindestwerte der Leukozyten im Therapieverlauf der Gruppen RCT,RT und NA

3.4.2.2 Thrombozytenwert

Alle Patienten beginnen die Therapie mit einem CTC-Grad-0 (Thrombozytenwert ≥ 100 /nl). Im Verlauf der Therapie manifestiert sich nur bei einem Patienten (3,3%) der Gruppe RCT (N=30) eine schwere Thrombopenie ($\geq \text{CTC}3$). In Gruppe RT (N=6) entwickelt kein Patient eine Thrombopenie. (<100 /nl) ($p=0,24$).

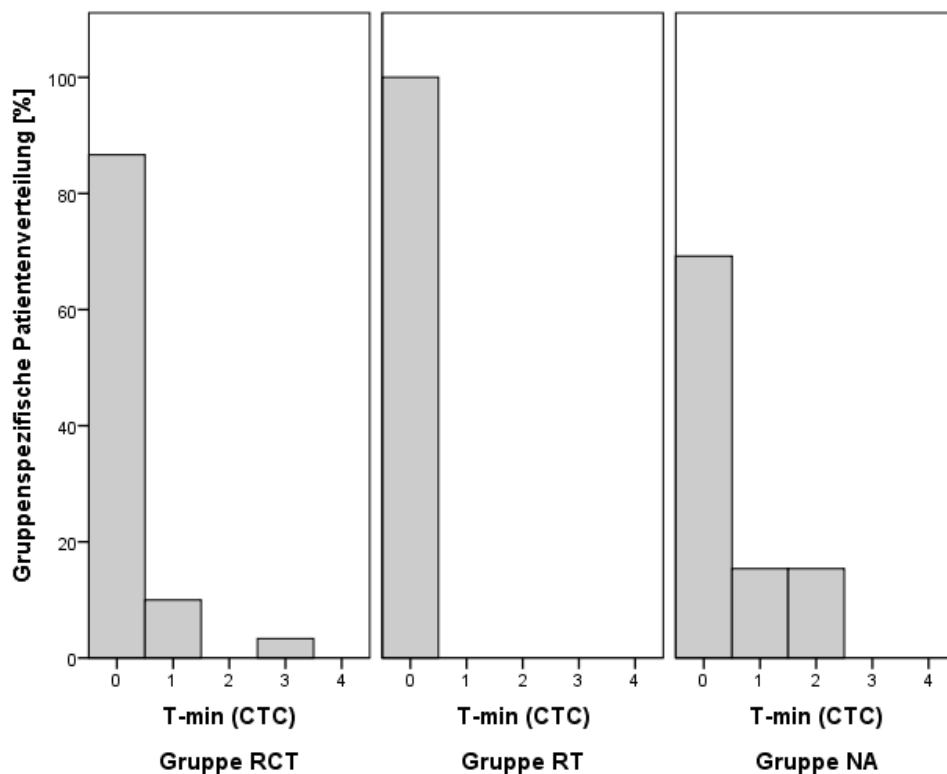


Abb. 12: Vergleich der Mindestwerte der Thrombozyten im Radiotherapieverlauf der Gruppen RCT,RT und NA

3.4.2.3 Hämoglobinwert und Transfusionen

Zu Beginn der Therapie weisen 2 Patienten (6,7%) der Gruppe RCT (N=30) und 3 Patienten (42,9%) der Gruppe RT (N=7) eine leichte Anämie mit einem Wert zwischen 10,9 und 8 g/dl (CTC1/2) auf. Alle Patienten der Gruppe NA (N=13) befinden sich in der Norm ($p=0,02$).

Im Verlauf der Therapie entwickeln nur 3 Patienten (10%) der Gruppe RCT (N=30) eine schwere Anämie (CTC3). Eine leichte Anämie manifestiert sich bei 18 Patienten (60%) der Gruppe RCT, bei 4 Patienten (57,2%) der Gruppe RT (N=7) und bei 2 Patienten (15,4%) der Gruppe NA (N=13).

Gruppe NA zeichnet sich tendenziell durch einen stabileren Hb-Wert im Zuge der Bestrahlung aus ($p=0,05$).

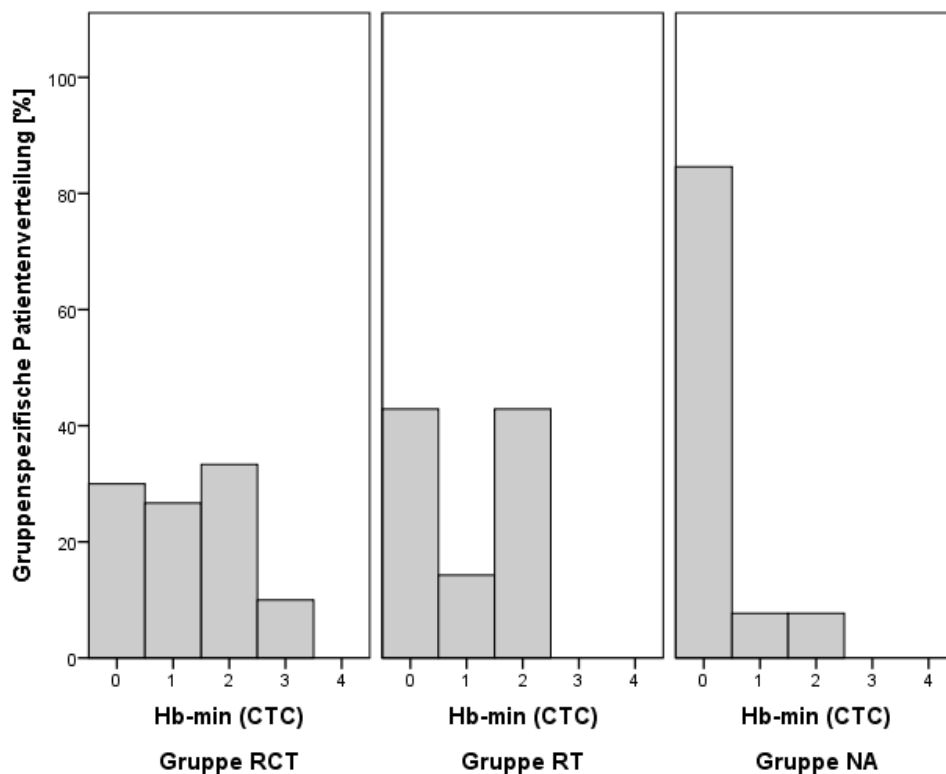


Abb. 13: Vergleich der Mindestwerte des Hämoglobins im Therapieverlauf der Gruppen RCT, RT und NA

11 von 50 ausgewerteten Patienten bekommen während der Therapie eine Erythrozytentransfusion. Alle 11 Patienten befinden sich in Gruppe RCT (36,7% der 30 auswertbaren Patienten) ($p=0,01$).

3 der 11 Patienten bekommen mehr als ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert. Der pathologische Hb-Wert bewegt sich bei diesen Patienten in einem Bereich zwischen 7,5 bis 10,4 g/dl.

3.4.2.4 Kreatininwert

Die Kreatininwerte der einzelnen Gruppen sowie des Gesamtkollektivs vor Beginn der Radiotherapie sind Tab. 31 zu entnehmen. Von einem Patienten der Gruppe RCT waren die Werte nicht zu ermitteln ($p=0,18$).

| Therapie | normaler Kreatininwert | erhöhter Kreatininwert |
|------------|------------------------|------------------------|
| Gruppe RCT | 26 (86,7%) | 4 (13,3%) |
| Gruppe RT | 4 (57,1%) | 3 (42,9%) |
| Gruppe NA | 11 (84,6%) | 2 (15,4%) |
| Gesamt | 41 (82,0%) | 9 (18,0%) |

Tab. 31: Kreatininwerte der einzelnen Therapiegruppen sowie des Gesamtkollektivs vor Beginn der Radiotherapie

Die Entwicklung der Werte von Therapiebeginn bis zum maximalsten Wert während der Radiotherapie zeigt Tab. 32. In Gruppe RCT waren bei 2 Patienten und in Gruppe RT bei einem Patienten die Werte nicht zu ermitteln ($p=0,39$).

| Therapie | konstant im Normbereich | konstant im erhöhten Bereich | Verschlechterung von Norm- in erhöhten Bereich | Verbesserung von erhöhten in den Normbereich |
|------------|-------------------------|------------------------------|--|--|
| Gruppe RCT | 14 (48,3%) | 3 (10,3%) | 11 (37,9%) | 1 (3,4%) |
| Gruppe RT | 2 (33,3%) | 3 (50,0%) | 1 (16,7%) | 0 |
| Gruppe NA | 6 (46,2%) | 2 (15,4%) | 5 (38,5%) | 0 |
| Gesamt | 22 (45,8%) | 8 (16,7%) | 17 (35,4%) | 0 |

Tab. 32: Entwicklung der Kreatininwerte der einzelnen Therapiegruppen sowie des Gesamtkollektivs von Radiotherapiebeginn bis zum maximalsten Wert während der Radiotherapie

3.4.3 Therapiepausen

Als Bestrahlungspause wird ein Aussetzen der Bestrahlung für mehr als 2 Tage angenommen. Feiertage werden nicht als Pause gewertet.

Bei 5 von 51 Patienten findet eine Unterbrechung der Strahlentherapie von mehr als 2 Tagen statt. Die maximale Unterbrechung bei einem Patienten (Gruppe RCT) sind 16 Tage aufgrund einer Infektion mit Clostridium difficile.

3.5 Überlebenszeit

3.5.1 Überlebenszeit im Patientenkollektiv

Im Median beträgt das Gesamtüberleben im Kollektiv (N=51) 20,7 Monate. Zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums waren 35 Patienten (68,6%) der 51 Patienten bereits verstorben.

| | Überlebensraten | | | |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| Gesamtkollektiv | 88,2 % | 64,7 % | 47,1 % | 33,1 % |

Tab. 33: Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

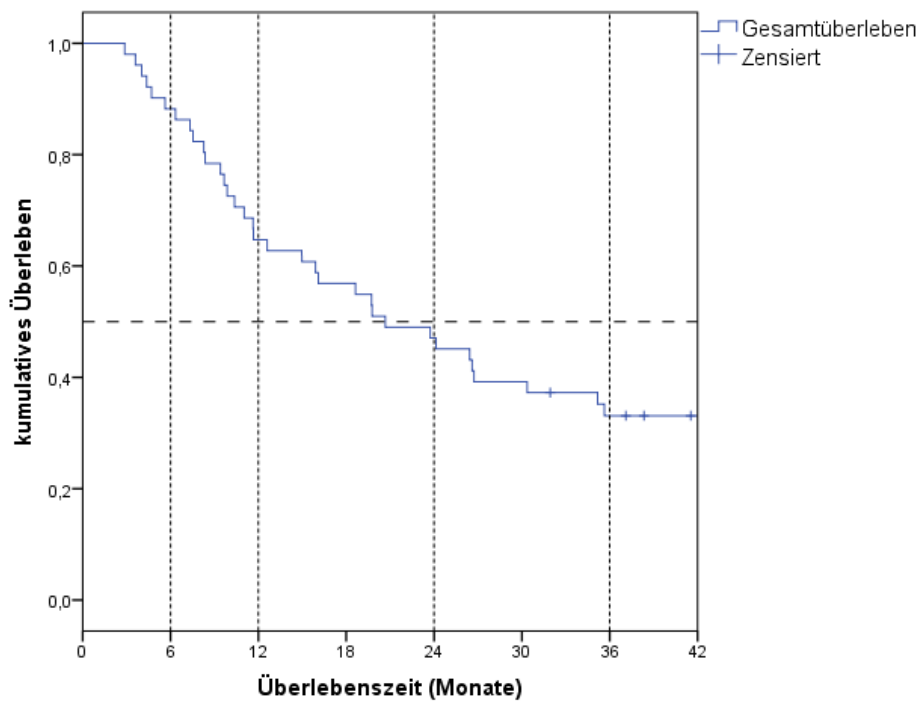


Abb. 14: Überlebenszeit im Kollektiv; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie

Das mediane Überleben beträgt in Gruppe RCT (N=31) 24,1 Monate, in Gruppe RT (N=7) 8,4 Monate und in Gruppe NA (N=13) 26,7 Monate. Patienten, welche primär oder neoadjuvant radiochemotherapiert werden, weisen einen Überlebensvorteil auf ($p=0,01$). Beim alleinigen Vergleich von Gruppe RCT und NA ist mit $p=0,22$ kein signifikanter Überlebensvorteil einer Therapie zu erkennen.

| Therapie | Überlebensraten | | | |
|------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| Gruppe RCT | 93,50% | 71,00% | 51,60% | 41,70% |
| Gruppe RT | 71,40% | 28,60% | 0% | 0% |
| Gruppe NA | 84,60% | 69,20% | 61,50% | 30,80% |

Tab. 34: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapie nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

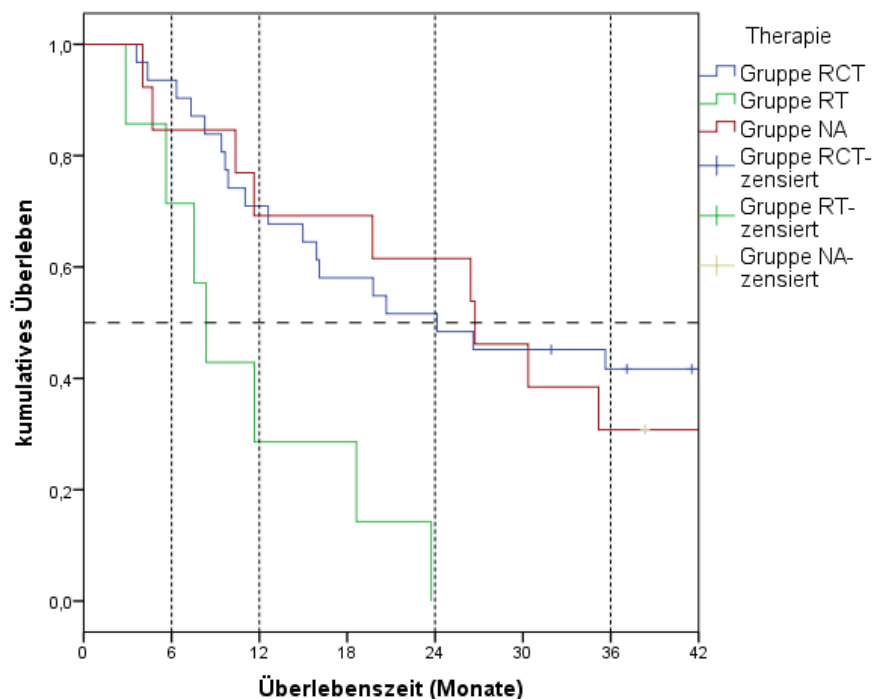


Abb. 15: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Therapie; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter

Das mediane Überleben beträgt bei den Patienten < 60 Jahren (N=24) 24,1 Monate, bei Patienten ≥ 60 Jahre (N=27) 19,7 Monate.

Bis 30 Monate nach Erstdiagnose zeigt die Gruppe der jüngeren Patienten (< 60 Jahre) eine leicht höhere Überlebensrate. Diese lässt sich jedoch statistisch nicht nachweisen ($p=0,80$).

| Alter | Überlebensraten | | | |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| < 60 Jahre | 95,8% | 70,8% | 54,2% | 29,2% |
| ≥ 60 Jahre | 81,5% | 59,3% | 40,7% | 37,0% |

Tab. 35: Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit vom Alter (< und ≥ 60 Jahre) nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

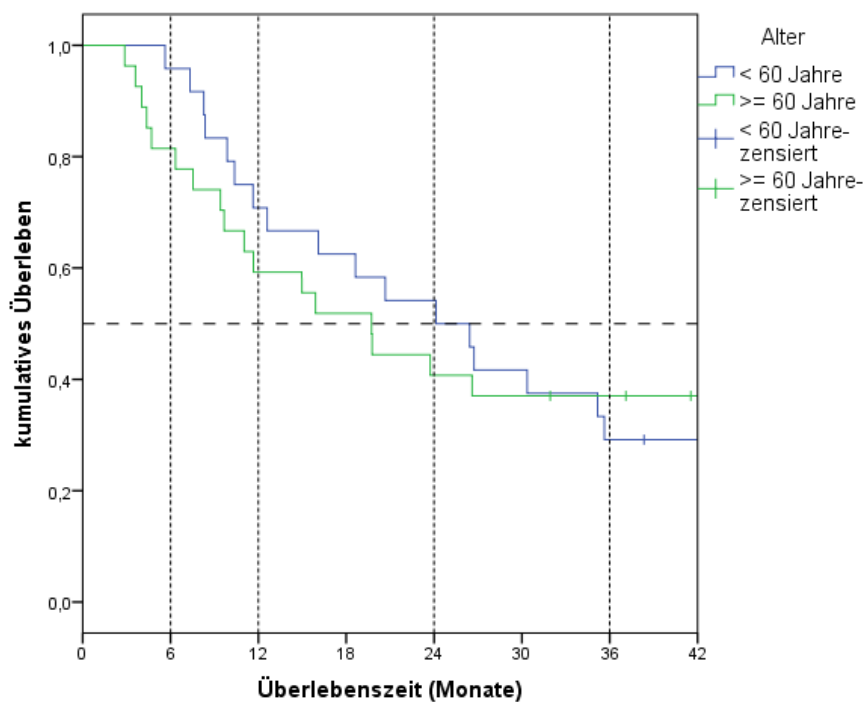


Abb. 16: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter (< ; ≥ 60 Jahre); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das mediane Überleben beträgt bei den Frauen (N=6) 26,6 Monate, bei Männern (N=45) 19,8 Monate. Die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,81$).

| Geschlecht | Anteil an Überlebenden | | | |
|------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| Frauen | 83,3% | 66,7% | 66,7% | 33,3% |
| Männer | 91,1% | 64,4% | 44,4% | 33,2% |

Tab. 36: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

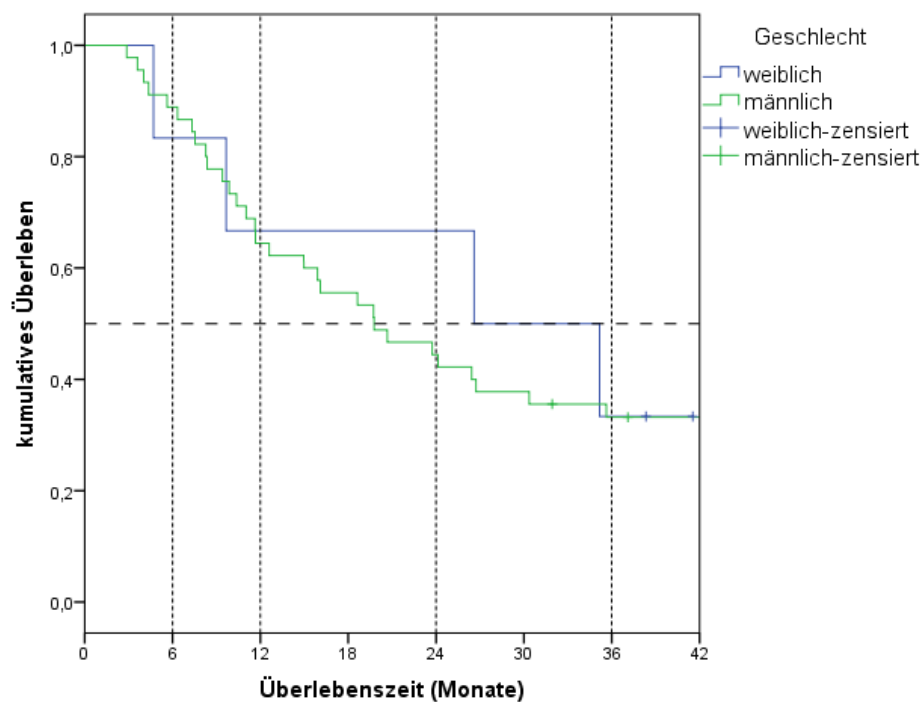


Abb. 17: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie

Aufgrund des nur einmal vorkommenden SiegelringCA, wird dieses nicht in den Test miteinbezogen.

Das mediane Überleben beträgt bei den Patienten mit PECA (N=45) 19,8 Monate, bei Patienten mit AdenoCA (N=5) 26,4 Monate. Die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,70$).

| Histologie | Anteil an Überlebenden | | | |
|------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| PECA | 88,9% | 64,4% | 44,4% | 35,4% |
| AdenoCA | 80,0% | 60,0% | 60,0% | 20,0% |

Tab. 37: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

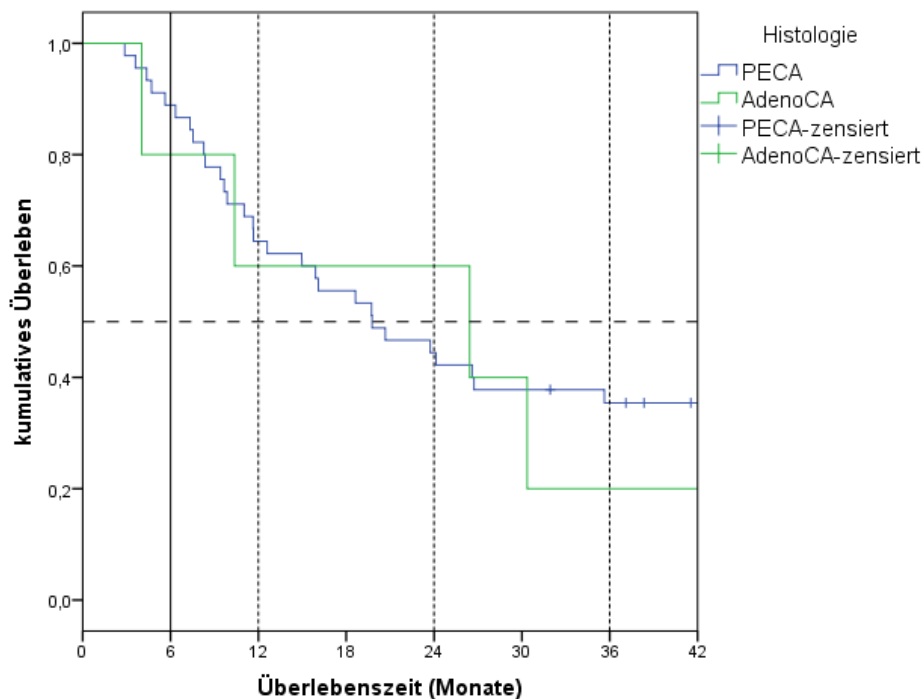


Abb. 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Status

Aufgrund der niedrigen Anzahl an Patienten mit T1- (N=1), T2- (N=2) und Tx-Status (N=1) werden diese nicht mit in die Analyse miteinbezogen.

Das mediane Überleben beträgt bei T3-Malignomen (N=31) 26,7 Monate, für Patienten mit T4-Malignomen (N=16) 11 Monate. Patienten mit einem T3-Tumor überleben länger. Der Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ist mit $p=0,045$ signifikant.

| T-Status | Anteil an Überlebenden | | | |
|-----------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| T3-Status | 87,1% | 67,7% | 58,1% | 41,7% |
| T4-Status | 87,5% | 50,0% | 31,3% | 18,8% |

Tab. 38: Überlebensraten in Abhängigkeit vom T-Status nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

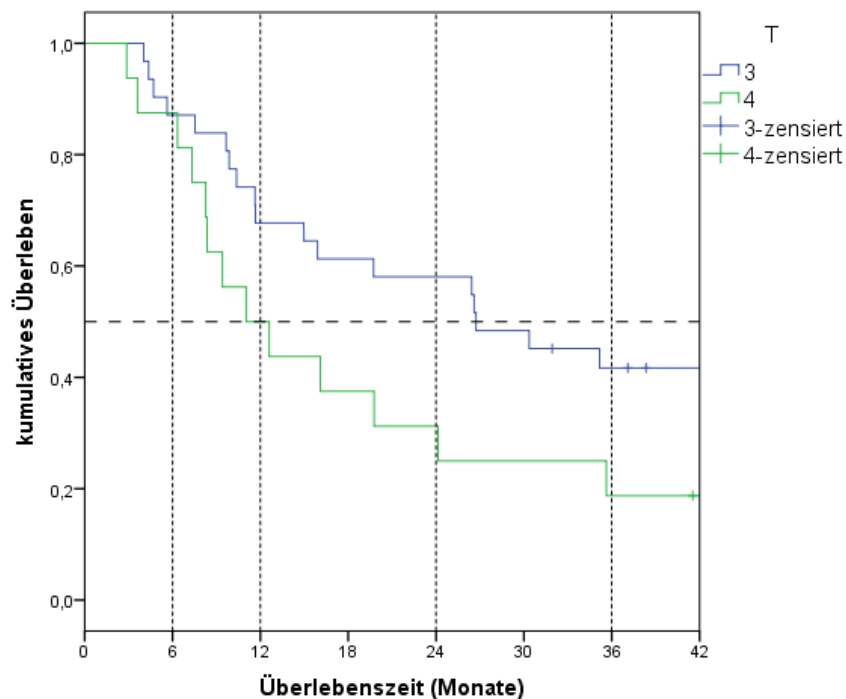


Abb. 19: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Status des Tumors; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Aufgrund der niedrigen Anzahl an Patienten mit einem IIA- (N=4), IIB- (N=2) Stadium, werden diese nicht mit in die Analyse einbezogen.

Das mediane Überleben beträgt bei einem Stadium III (N=35) 15,9 Monate, für Patienten mit einem Stadium IV (N=8) 26,4 Monate. Die Überlebensraten in Abhängigkeit des Tumorstadiums unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,42$).

| Stadium | Anteil an Überlebenden | | | |
|-------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| Stadium III | 85,7% | 57,1% | 42,9% | 31,4% |
| Stadium IV | 100,0% | 87,5% | 75,0% | 50,0% |

Tab. 39: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

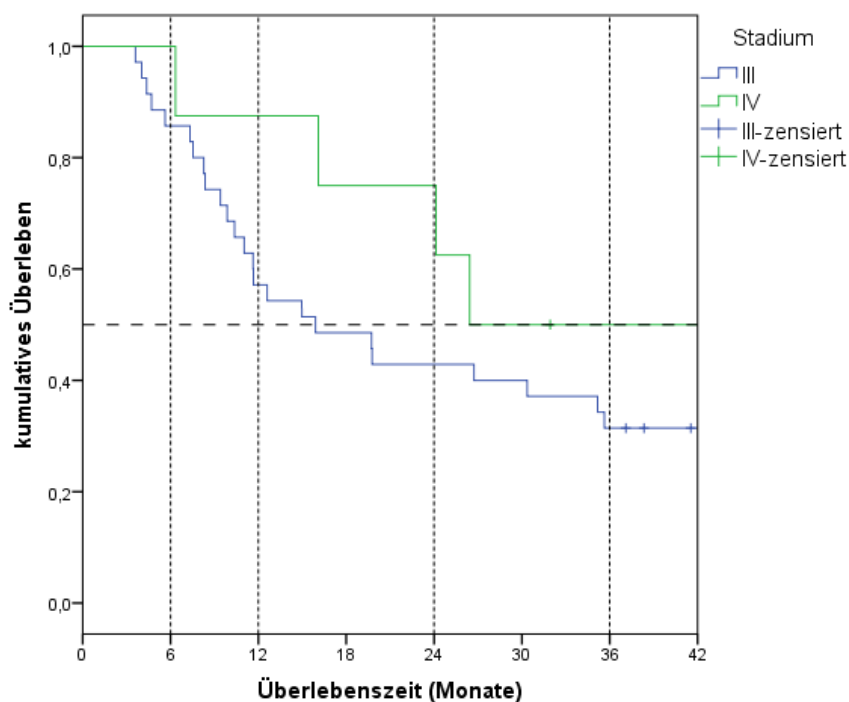


Abb. 20: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Differenzierungsgrads

Aufgrund des nur einmal vorkommenden Differenzierungsgrades G1 wurde dieser nicht in den Test miteinbezogen.

Das mediane Überleben beträgt bei G2-Malignomen (N=32) 26,4 Monate, für Patienten mit G3-Malignomen (N=16) 15,9 Monate.

Die Überlebensraten in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades G2 und G3 unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,36$).

| Grading | Anteil an Überlebenden | | | |
|---------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| G2 | 90,6% | 68,8% | 56,3% | 37,5% |
| G3 | 87,5% | 62,5% | 31,3% | 31,3% |

Tab. 40: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

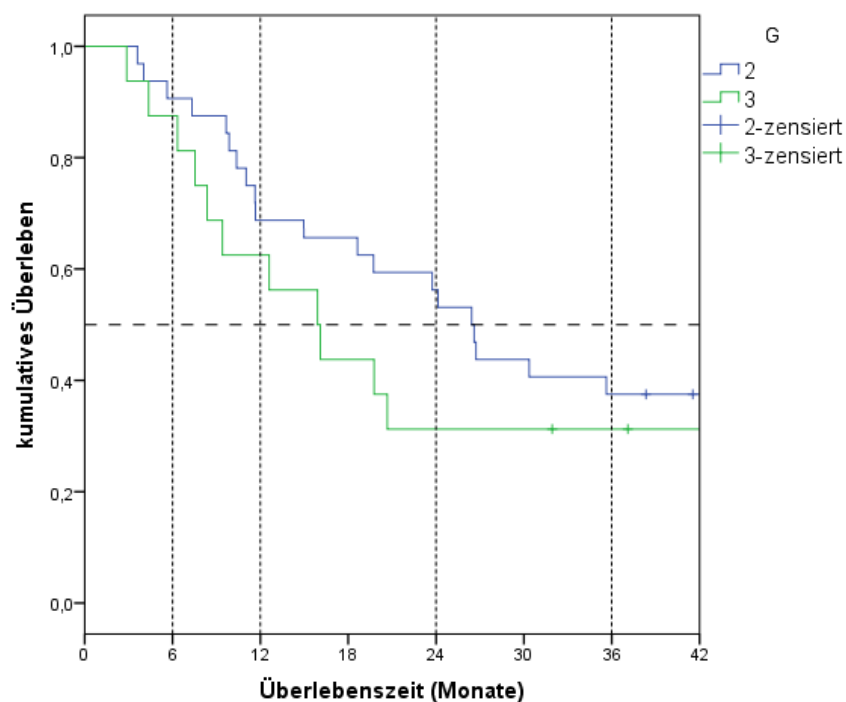


Abb. 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (G2, G3); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.9 Überlebenszeit in Abhängigkeit des klinischen Nodalstatus (cN)

Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Patienten mit Nodalstatus cN0 (N=8) 20,7 Monate, für Patienten mit Nodalstatus cN1 (N=43) 19,8 Monate. Die Überlebensraten in Abhängigkeit des klinischen Nodalstatus unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,86$).

| Nodalstatus | Anteil an Überlebenden | | | |
|-------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| cN0 | 100,0% | 62,5% | 50,0% | 25,0% |
| cN1 | 86,0% | 65,1% | 46,5% | 34,6% |

Tab. 41: Überlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

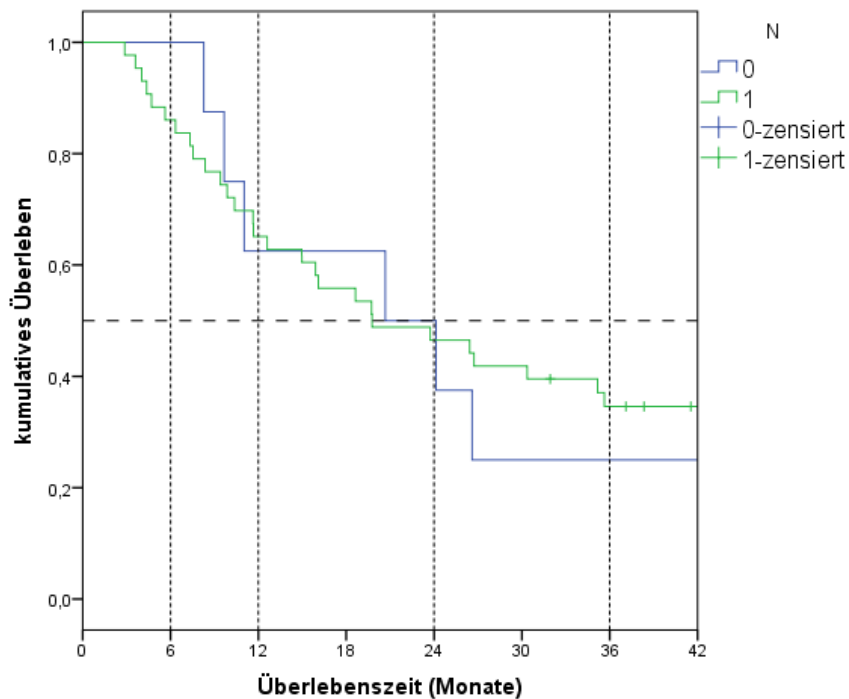


Abb. 22: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Nodalstatus; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.10 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Länge des Tumors

Für Patienten mit einer Tumurlänge weniger als 5 cm (N=12) kann das mediane Überleben nicht berechnet werden, da nach Ende der Nachbeobachtungszeit der Anteil an Überlebenden bei über 50% liegt. Das mediane Überleben beträgt bei den Patienten mit einer Tumurlänge von ≥ 6 cm (N=26) 15,9 Monate.

Nach 12 Monaten zeigt sich eine Tendenz hin zu besseren Überlebensraten der Patienten mit einer Tumurlänge von weniger als 5cm ($p=0,08$).

| Tumurlänge | Anteil an Überlebenden | | | |
|-------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| < 5cm | 83,3% | 75,0% | 66,7% | 58,3% |
| ≥ 5 cm | 84,6% | 57,7% | 34,6% | 23,1% |

Tab. 42: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Länge des Tumors nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

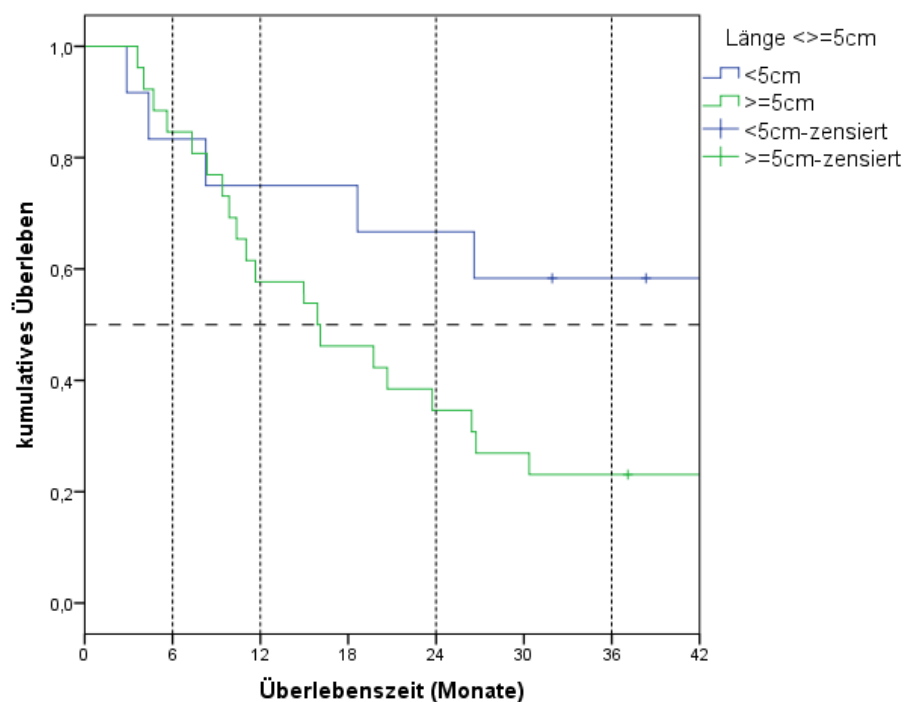


Abb. 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Länge des Tumors (<5cm, ≥ 5 cm); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.11 Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem Erhalten einer PEG/PLAG vor der Therapie

Das mediane Überleben beträgt bei den Patienten mit PEG/PLAG (N=32) 26,4 Monate, bei Patienten ohne PEG/PLAG (N=19) 15,9 Monate.

Patienten mit einer PEG/PLAG scheinen einen Überlebensvorteil zu haben. Dies lässt sich statistisch jedoch nicht belegen ($p=0,22$).

| PEG/PLAG | Anteil an Überlebenden | | | |
|----------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| mit | 96,9% | 71,9% | 56,3% | 37,0% |
| ohne | 73,7% | 52,6% | 31,6% | 26,3% |

Tab. 43: Überlebensraten in Abhängigkeit von dem Erhalten einer PEG/PLAG nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

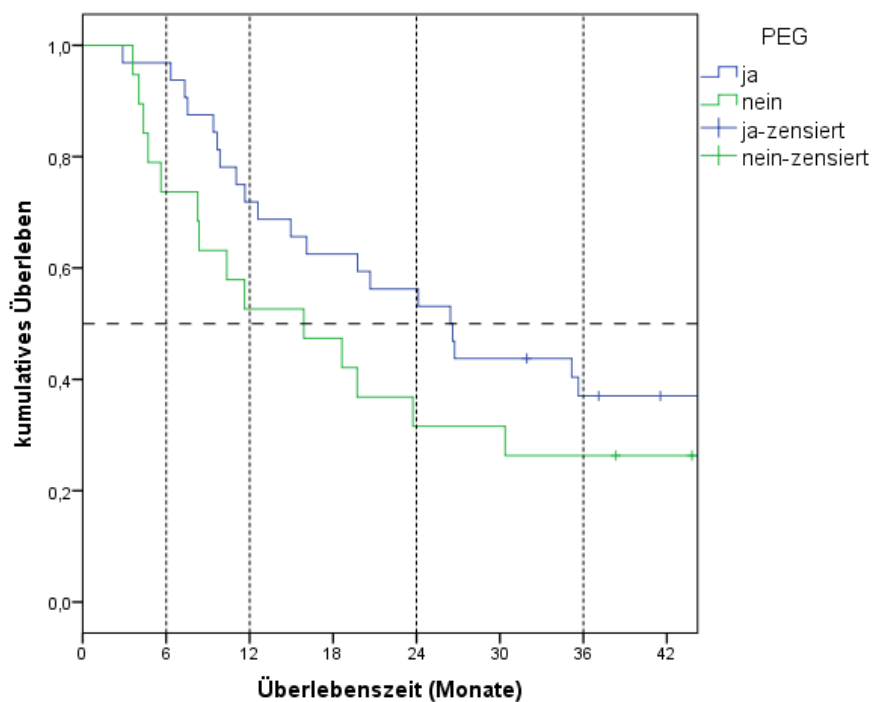


Abb. 24: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Erhalten einer PEG/PLAG; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.12 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Alkoholabusus

Das mediane Überleben bei Patienten mit aktuellem Alkoholabusus (N=27) beläuft sich auf 19,7 Monate, bei Patienten mit früherem Alkoholabusus (N=9) auf 26,7 Monate und bei Patienten ohne Alkoholabusus (N=15) auf 26,6 Monate.

Die Überlebensraten in Abhängigkeit von Alkoholabusus unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,64$).

| Alkoholabusus | Anteil an Überlebenden | | | |
|-------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| aktueller Alkoholabusus | 88,9% | 55,6% | 37,0% | 29,6% |
| kein Alkoholabusus | 93,3% | 80,0% | 60,0% | 38,9% |
| Ex-Alkoholabusus | 77,8% | 66,7% | 55,6% | 33,3% |

Tab. 44: Überlebensraten in Abhängigkeit von Alkoholabusus nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

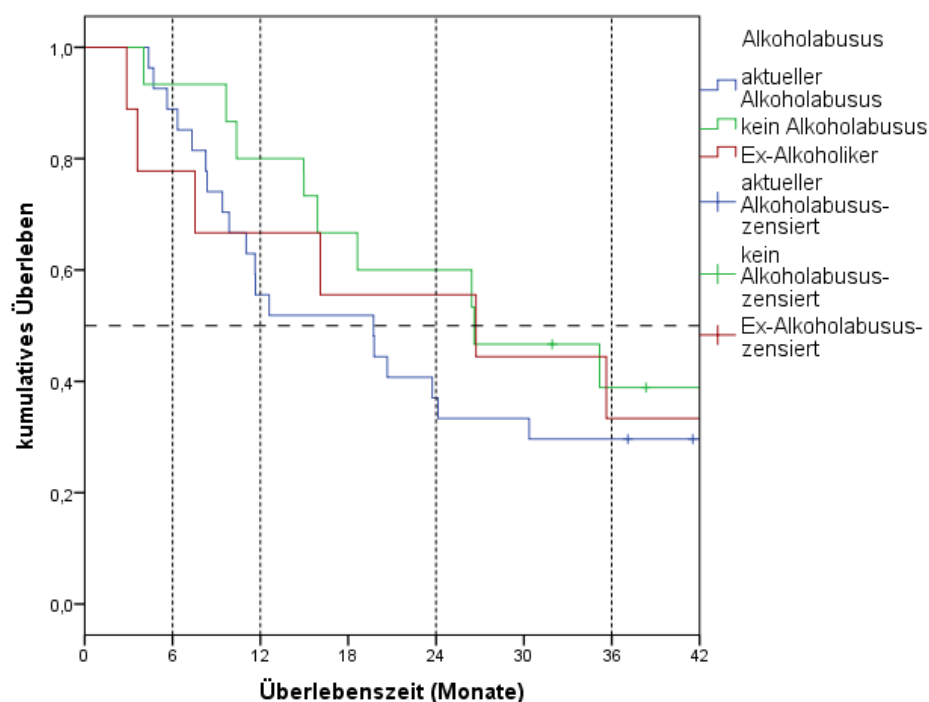


Abb. 25: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Alkohol; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.5.13 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Nikotinabusus

Das mediane Überleben beträgt bei Patienten mit aktuellem Nikotinabusus (N=24) 12,6 Monate, bei Patienten mit früherem Nikotinabusus (N=13) 26,4 Monate und bei Nichtrauchern (N=14) 18,6 Monate.

Die Überlebensraten in Abhängigkeit von Nikotinabusus unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,34$).

| Nikotinabusus | Anteil an Überlebenden | | | |
|---------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| Raucher | 91,7% | 54,2% | 41,7% | 25,0% |
| Ex-Raucher | 92,3% | 84,6% | 53,8% | 46,2% |
| Nicht-Raucher | 78,6% | 64,3% | 50,0% | 34,3% |

Tab. 45: Überlebensraten in Abhängigkeit von Nikotinabusus nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

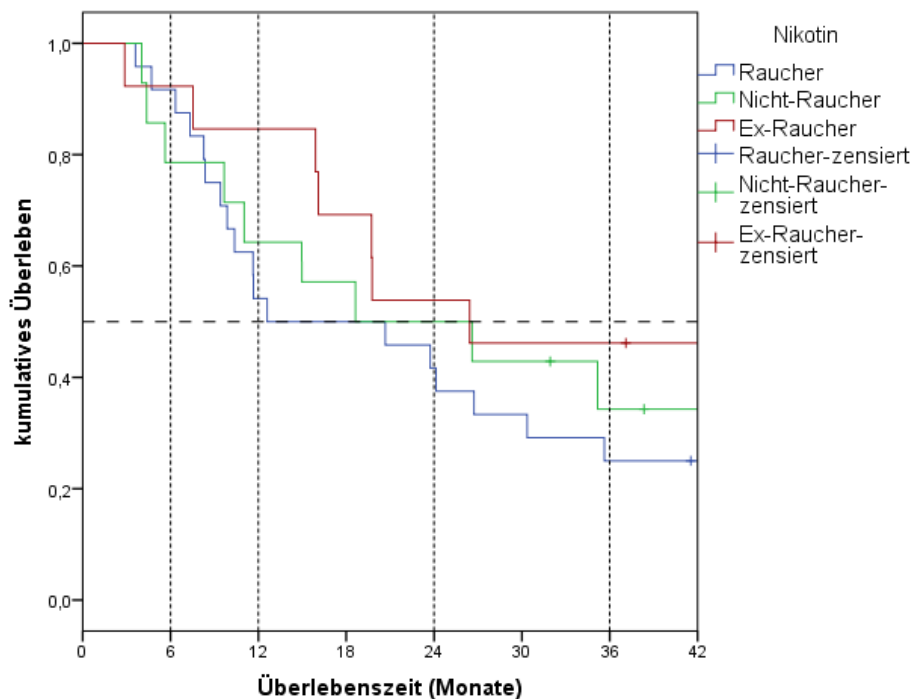


Abb. 26: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Nikotinabusus; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.5.14 Überlebenszeit in Abhängigkeit des minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf

Das mediane Überleben beträgt bei einem Karnofsky-Index <80% (N=20) 10,4 Monate, bei einem Karnofsky-Index \geq 80% (N=27) 26,6 Monate.

Patienten mit einem höheren KI überleben tendenziell länger. Dies lässt sich jedoch statistisch nicht belegen ($p=0,10$).

| Karnofsky-Index | Anteil an Überlebenden | | | |
|-----------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 6 Monate | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate |
| < 80% | 90,0% | 45,0% | 35,0% | 25,0% |
| \geq 80% | 92,6% | 81,5% | 59,3% | 40,4% |

Tab. 46: Überlebensraten in Abhängigkeit vom minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf nach 6, 12, 24 und 36 Monaten

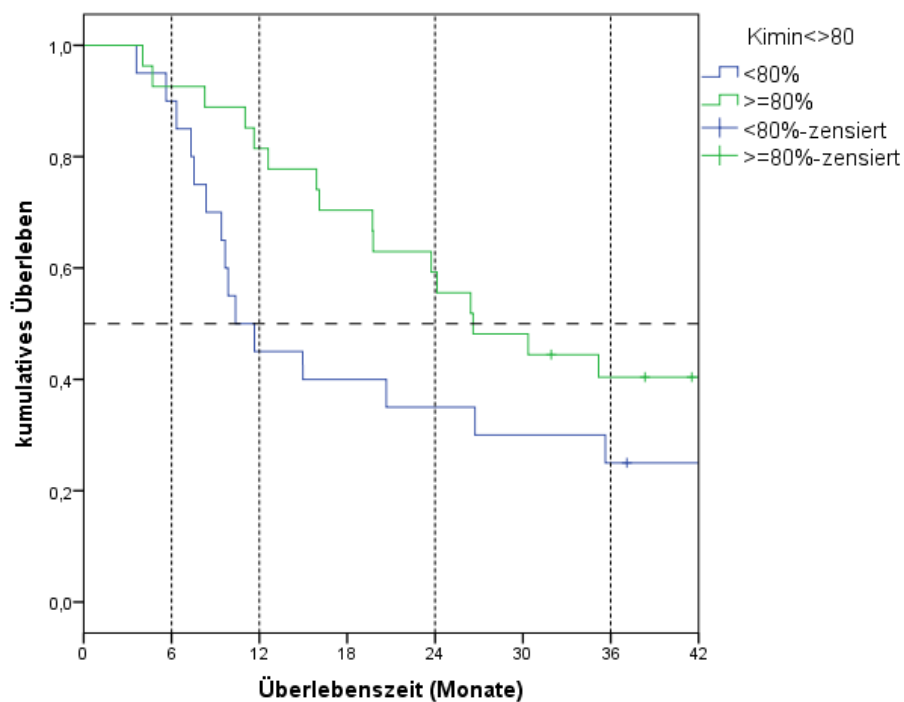


Abb. 27: Überlebenszeit in Abhängigkeit von des minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf (\geq 80%); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten

3.6 Rezidivfreies Intervall

3.6.1 Rezidivfreies Intervall im gesamten Kollektiv

Das ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms gemessene rezidivfreie Intervall im gesamten Kollektiv (N=51) beträgt median 12,2 Monate.

Abb. 28 zeigt, dass in den ersten 18 Monaten eine starke Abnahme des rezidiv- bzw. progressfreien Patientenanteils zu verzeichnen ist.

| | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|-----------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| Gesamtkollektiv | 54,9% | 33,4% |

Tab. 47: Rezidivfreies Überleben im gesamten Kollektiv; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

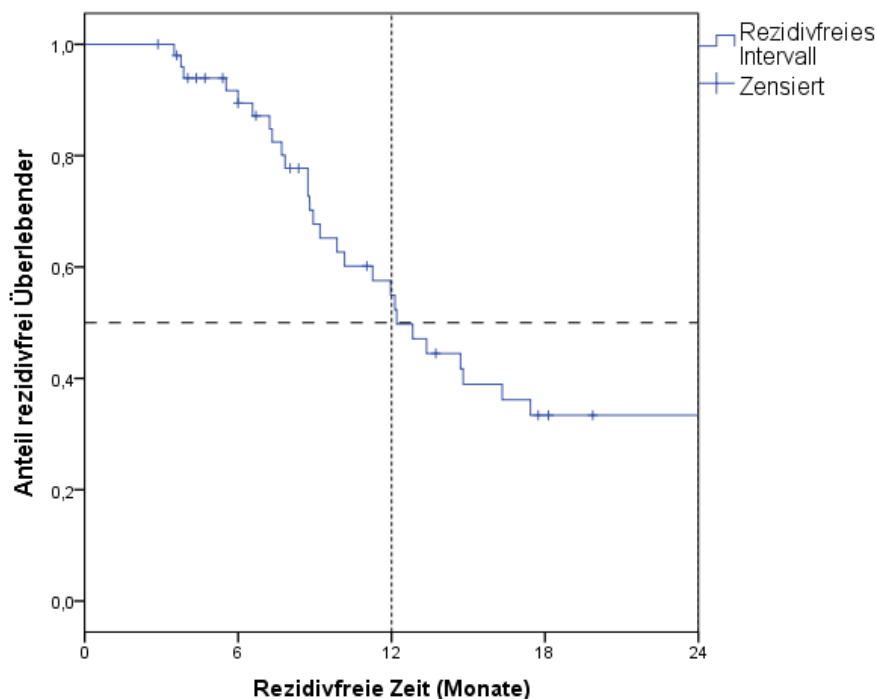


Abb. 28: Rezidivfreies Intervall des Kollektivs im Follow Up; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

Bei den 30 Rezidiv- bzw. Progress-Befunden handelt es sich bei 9 Patienten um einen lokalen Befall, bei 6 Patienten um einen lokoregionären Befall und bei 13 Patienten um Fernmetastasen.

Bei 2 Patienten werden gleichzeitig ein lokoregionärer Befall und Fernmetastasen diagnostiziert.

Im Laufe der Tumorerkrankung bilden 14 Patienten (27,5%) ein Lokalrezidiv, 11 Patienten (21,6%) ein lokoregionäres Rezidiv und 21 Patienten (41,2%) Fernmetastasen.

Bei der ersten Fernmetastasierung im Laufe der Tumorerkrankung handelt es sich bei 6 Patienten um eine pulmonale Metastasierung, bei 4 Patienten um eine ossäre Metastasierung. Eine hepatische und kutane Metastasierung erfolgt bei jeweils 3 Patienten und eine Metastasierung der Lymphknoten und der Nebenniere bei jeweils einem Patienten.

(pulmonal > össär > hepatisch > lymphatisch = kutan > Nebenniere).

3.6.2 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapie

Im Median beträgt das rezidivfreie Intervall bei Gruppe RCT (N=31) 12,8 Monate, bei Gruppe RT (N=7) 8,7 Monate und in Gruppe NA (N=12) 14,7 Monate.

Aus Abb. 29 lässt sich der Trend ablesen, bei welchem Gruppe RCT und NA eine längere rezidivfreie Zeit aufweisen. Dies ist statistisch jedoch nicht nachzuweisen ($p=0,08$).

| Therapie | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| Gruppe RCT | 58,0% | 41,4% |
| Gruppe RT | 22,2% | 0% |
| Gruppe NA | 61,4% | 25,6% |

Tab. 48: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapie; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

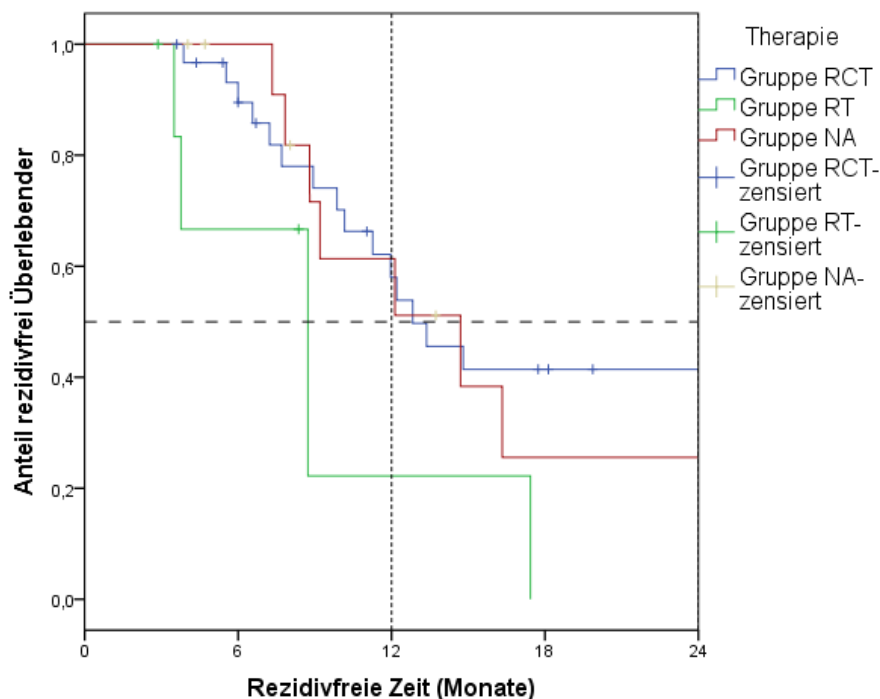


Abb. 29: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapie; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.3 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bezüglich des Geschlechts der Patienten weisen die weiblichen Patienten (N=6) eine mediane Rezidivfreiheit von 39,3 Monaten auf, während sie bei den männlichen Patienten (N=45) 12,1 Monate beträgt.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,63$).

| Geschlecht | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| Weiblich | 80,0% | 53,3% |
| Männlich | 52,2% | 31,2% |

Tab. 49: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

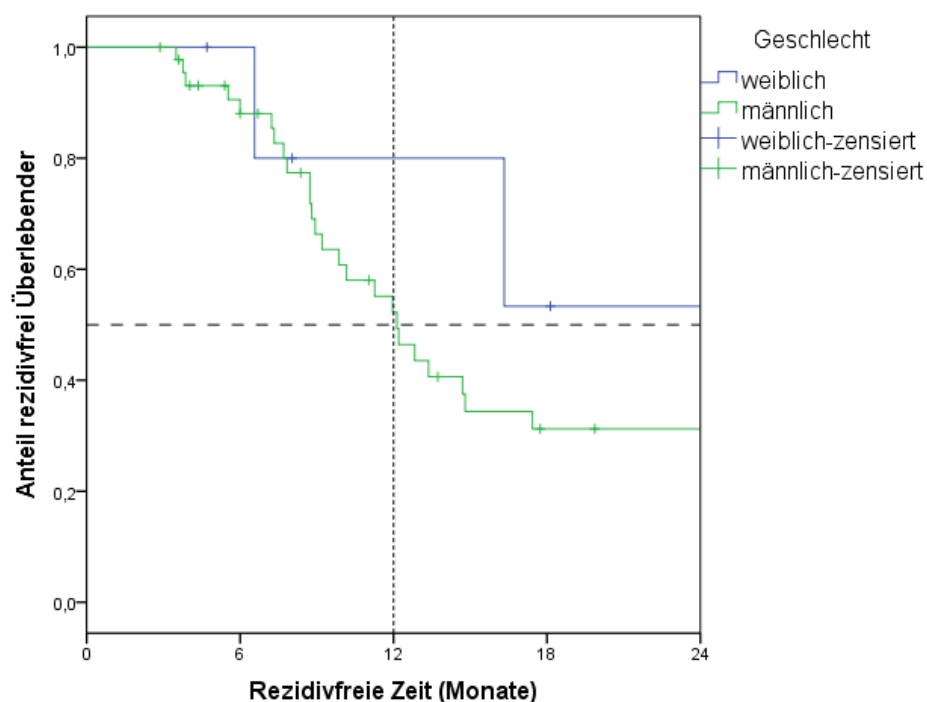


Abb. 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.4 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie

Aufgrund des einmaligen Falls eines Siegelringkarzinoms im Kollektiv wird auf dessen Auswertung verzichtet. Das mediane rezidivfreie Intervall beträgt bei den Plattenepithelkarzinomen (N=45) 12,8 Monate und bei den Adenokarzinomen (N=5) 9,2 Monate.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit von der Histologie unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,59$).

| Histologie | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| PECA | 54,2% | 36,1% |
| AdenoCA | 50,0% | 25,0% |

Tab. 50: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

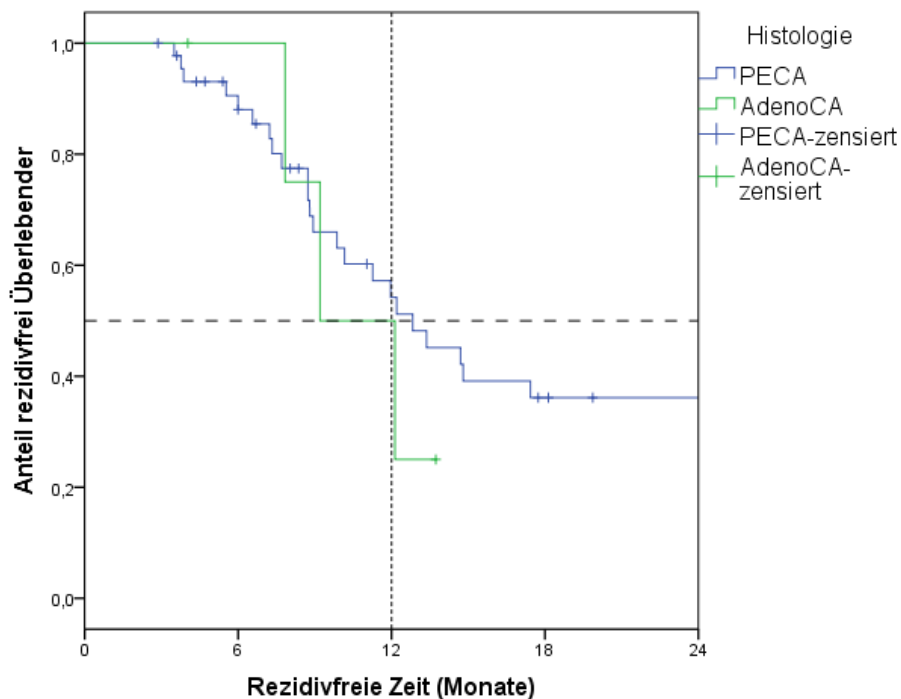


Abb. 31: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.5 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Status

Aufgrund der nur geringen Anzahl an T1- (N=1), T2- (N=2) und Tx-Status (N=1) wird auf deren Auswertung verzichtet. Das mediane rezidivfreie Intervall beträgt für die Patienten mit einem T3-Status (N=31) 12,1 Monate, für Patienten mit einem T4-Status (N=16) 12 Monate.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit vom T-Status unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,80$).

| T-Status | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|-----------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| T3-Status | 53,2% | 33,5% |
| T4-Status | 47,7% | 35,8% |

Tab. 51: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Status (UICC 2002); Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

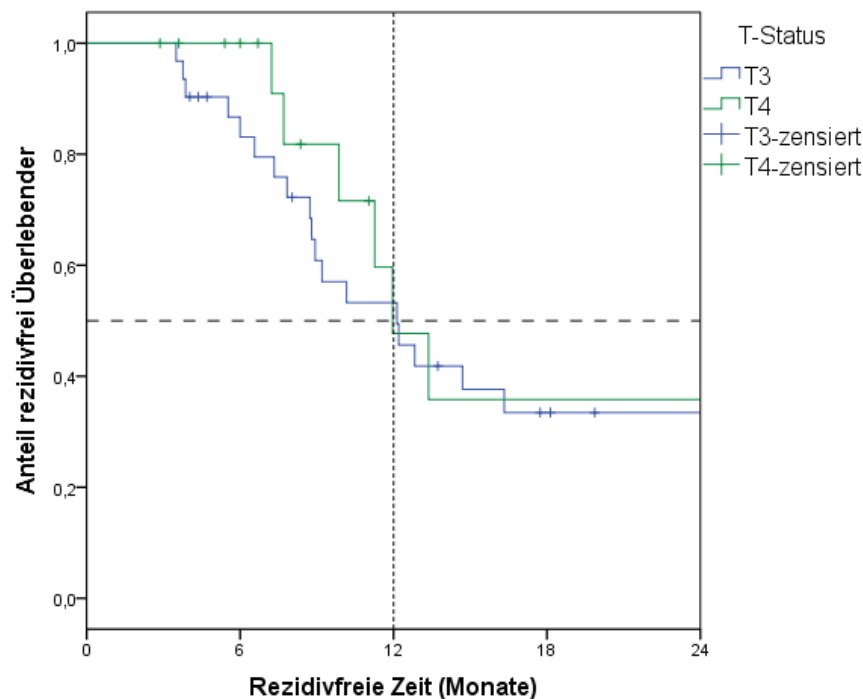


Abb. 32: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Status; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.6 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Aufgrund der niedrigen Anzahl an Patienten mit einem IIA- (N=4) und IIB- (N=2) Stadium wird auf deren Auswertung verzichtet. Das mediane rezidivfreie Intervall beträgt für die Patienten mit einem Stadium III (N=35) 12,2 Monate, für Patienten mit einem Stadium IV (N=8) 11,3 Monate.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit vom Tumorstadium unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,45$).

| Tumorstadium | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|--------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| Stadium III | 53,9% | 36,5% |
| Stadium IV | 43,8% | 14,6% |

Tab. 52: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC 2002); Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

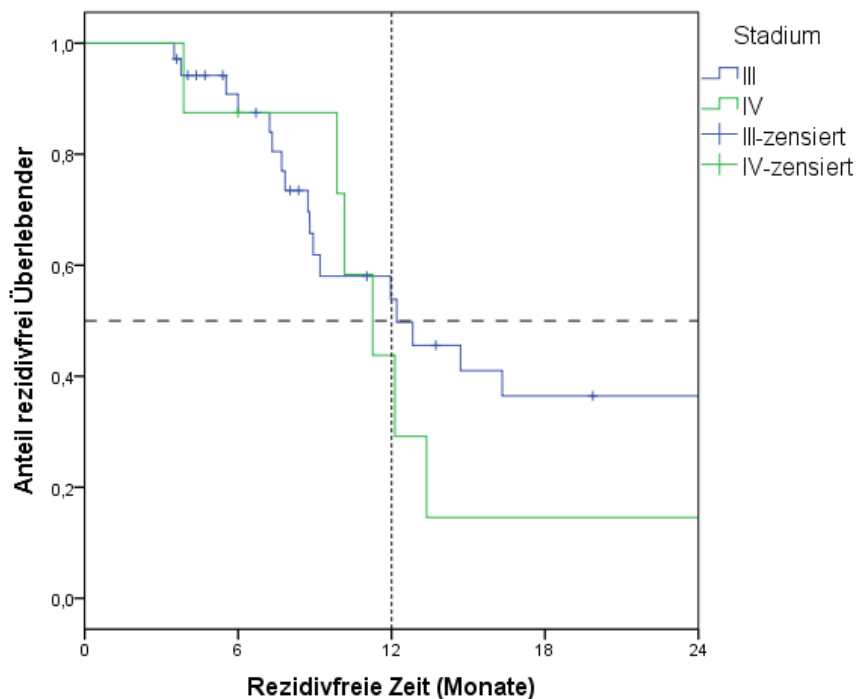


Abb. 33: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Stadium; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.7 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus

Für Patienten mit einem cN0-Status (N=8) kann die mediane rezidivfreie Zeit nicht berechnet werden, da nach Ende der Nachbeobachtungszeit der Anteil an rezidivfreien Patienten bei über 50% liegt. Bei Patienten mit einem cN1-Status (N=43) liegt die mediane rezidivfreie Zeit bei 12 Monaten.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,14$).

| Klinischer Nodalstatus | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|------------------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| cN0 | 85,7% | 51,4% |
| cN1 | 48,7% | 29,7% |

Tab. 53: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

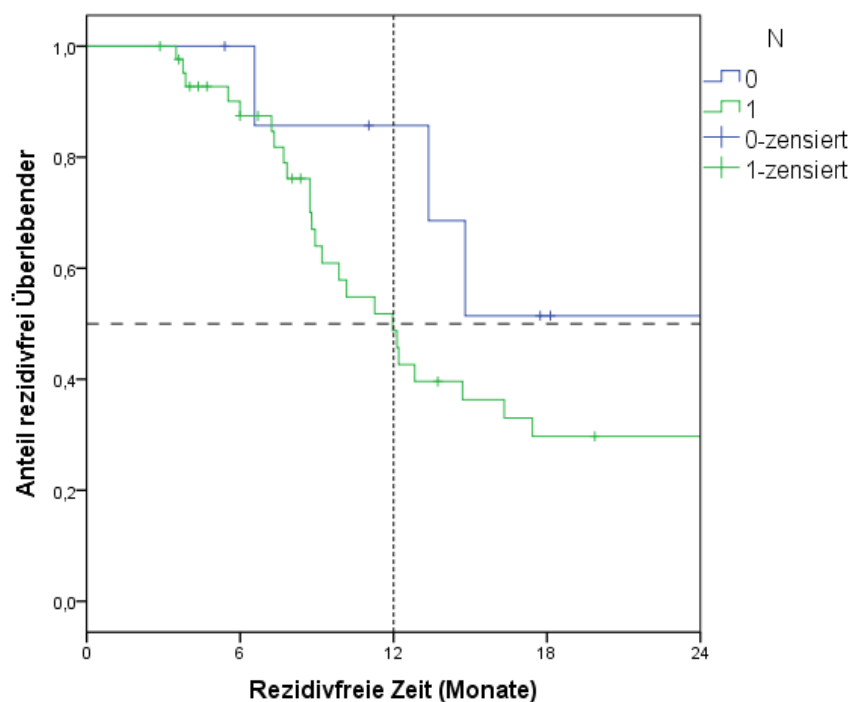


Abb. 34: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Nodalstatus; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.8 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading

Aufgrund des nur einzigen Falls von einem G1-Malignom wird auf dessen Auswertung verzichtet. Die medianen rezidivfreien Intervalle belaufen sich bei Patienten mit G2-Tumoren (N=32) auf 13,4 Monate und für Patienten mit G3-Tumoren (N=16) auf 12 Monate.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,49$).

| Grading | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|-----------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| G2-Tumore | 57,9% | 38,6% |
| G3-Tumore | 44,1% | 23,5% |

Tab. 54: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

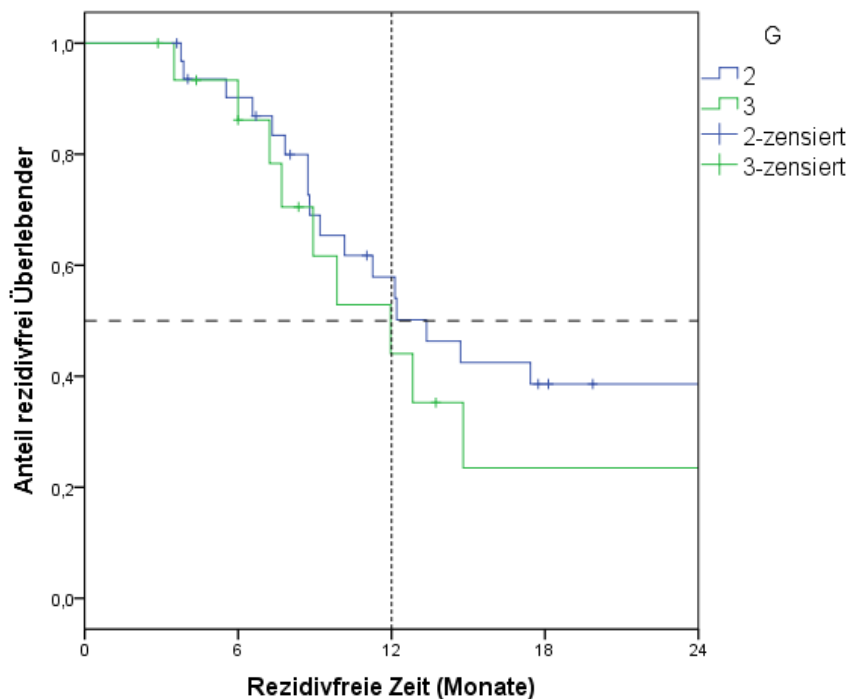


Abb. 35: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading des Tumors; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.9 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Tumorlänge

Für Patienten mit einer Tumorlänge weniger als 5 cm (N=12) kann die mediane rezidivfreie Zeit nicht berechnet werden, da nach Ende der Nachbeobachtungszeit der Anteil rezidivfrei Überlebender bei über 50% liegt. Die mediane Tumorkontrolle beträgt für Patienten mit einer Tumorlänge ≥ 6 cm (N=26) 12,1 Monate.

Patienten mit einem kleineren Tumor weisen tendenziell ein längeres rezidivfreies Intervall auf. Dies lässt sich jedoch statistisch nicht nachweisen ($p=0,08$).

| Tumorlänge | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|------------------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| < 5cm Tumورlänge | 66,3% | 66,3% |
| ≥ 5 cm Tumورlänge | 53,4% | 18,7% |

Tab. 55: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Tumorlänge; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

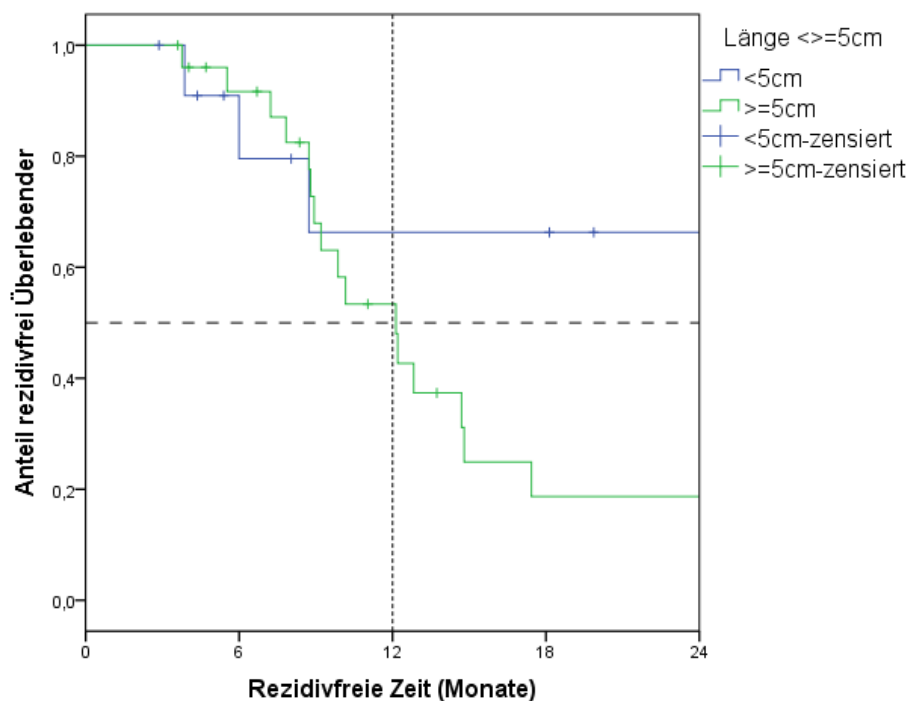


Abb. 36: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Tumorlänge; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.10 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Alkoholabusus

Bei Alkoholikern (N=27) liegt die mediane rezidivfreie Zeit bei 12 Monaten, bei Ex-Alkoholikern (N=9) bei 11,3 Monaten und bei Nicht-Alkoholikern (N=15) bei 16,3 Monaten.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit vom Alkoholabusus unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,50$).

| Alkoholabusus | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|-------------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| Alkoholiker | 49,9% | 22,2% |
| Ex-Alkoholiker | 43,8% | 43,8% |
| Nicht-Alkoholiker | 69,6% | 45,1% |

Tab. 56: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Alkoholabusus; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

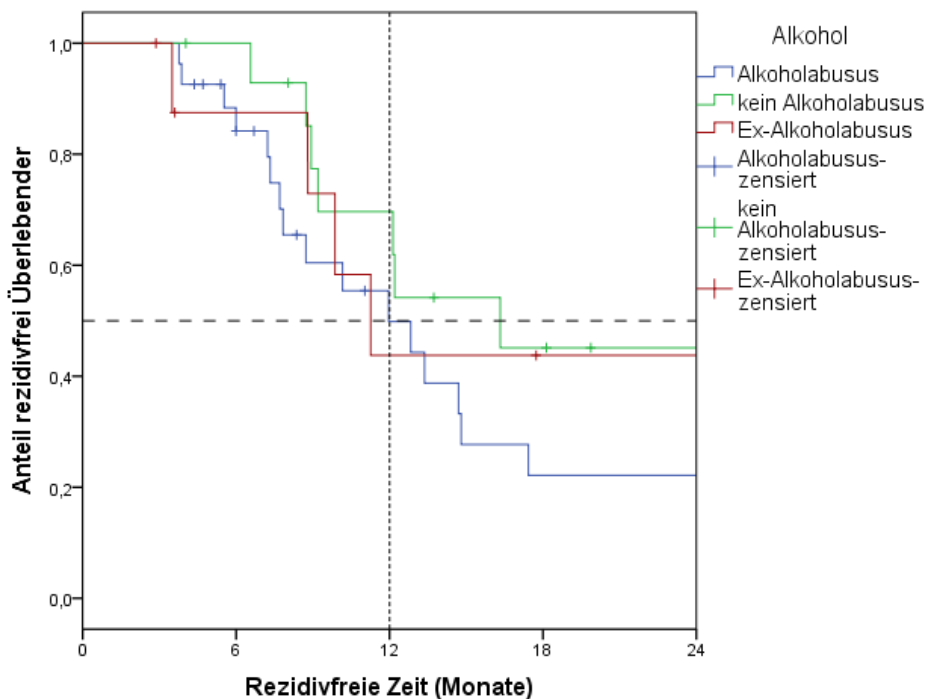


Abb. 37: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Alkohol; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.11 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Nikotinabusus

Das mediane tumorfreie Intervall beträgt für Raucher (N=24) 12 Monate, für Ex-Raucher (N=13) 12,1 Monate und für Nicht-Raucher (N=14) median 16,3 Monate.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit vom Nikotinabusus unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,62$).

| Nikotinabusus | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|---------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| Raucher | 45,9% | 28,7% |
| Ex-Raucher | 58,3% | 33,3% |
| Nicht-Raucher | 67,5% | 42,2% |

Tab. 57: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Nikotinabusus; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

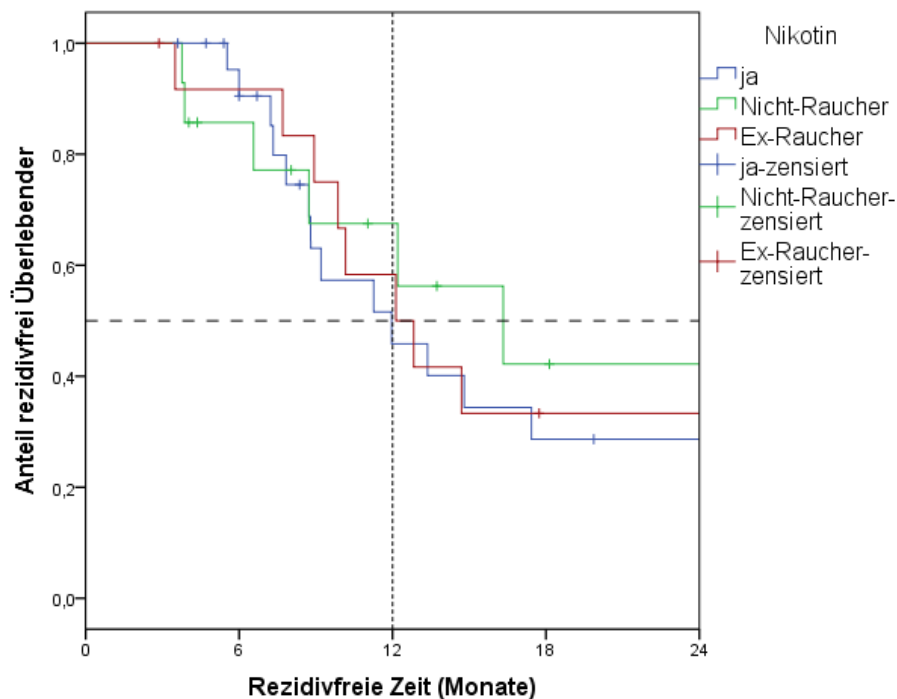


Abb. 38: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Nikotin; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.12 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf

Das mediane tumorfreie Intervall beträgt für Patienten mit einem KI < 80% (N=20) 9,2 Monate und für solche mit einem KI \geq 80% (N=27) 17,4 Monate. Die Patienten mit einem besseren KI weisen ein signifikant längeres rezidivfreies Intervall auf ($p=0,04$).

| Karnofsky-Index | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|-----------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| KI < 80% | 40,4% | 20,2% |
| KI \geq 80% | 69,9% | 45,4% |

Tab. 58: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

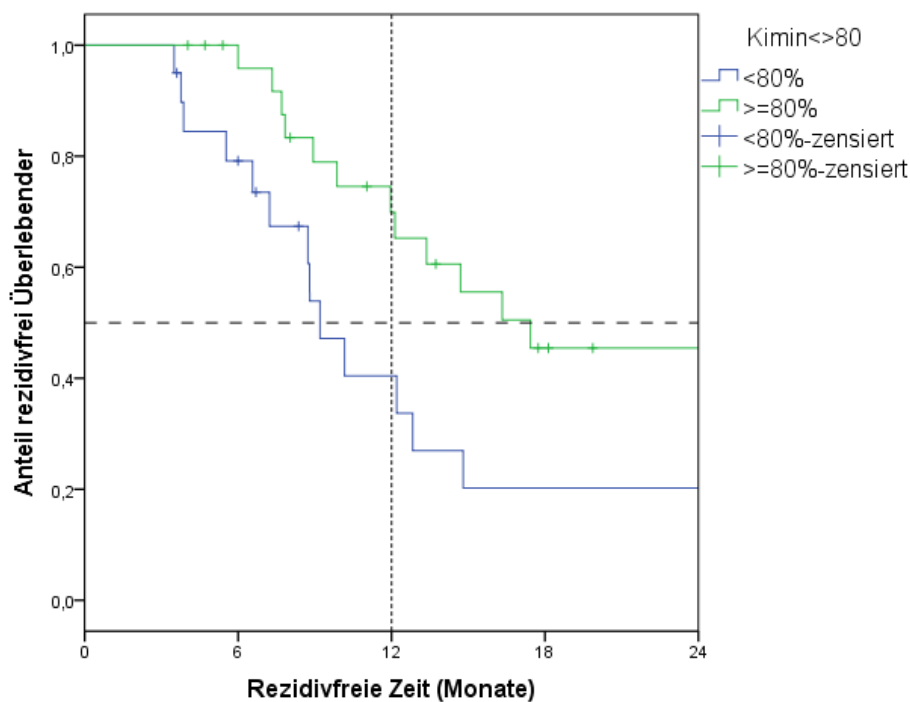


Abb. 39: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit des Karnofsky-Index; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

3.6.13 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Dysphagie

Das mediane rezidivfreie Intervall beträgt bei Patienten mit leichter Dysphagie (N=19) 14,8 Monate und bei solchen mit schwerer Dysphagie (N=32) 12,1 Monate.

Das rezidivfreie Intervall in Abhängigkeit von der Dysphagie unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,29$).

| Dysphagie | Anteil rezidivfrei Überlebender | |
|-------------------|---------------------------------|-----------|
| | 12 Monate | 24 Monate |
| Leichte Dysphagie | 57,7% | 36,1% |
| Schwere Dysphagie | 53,2% | 31,0% |

Tab. 59: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Dysphagie; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten

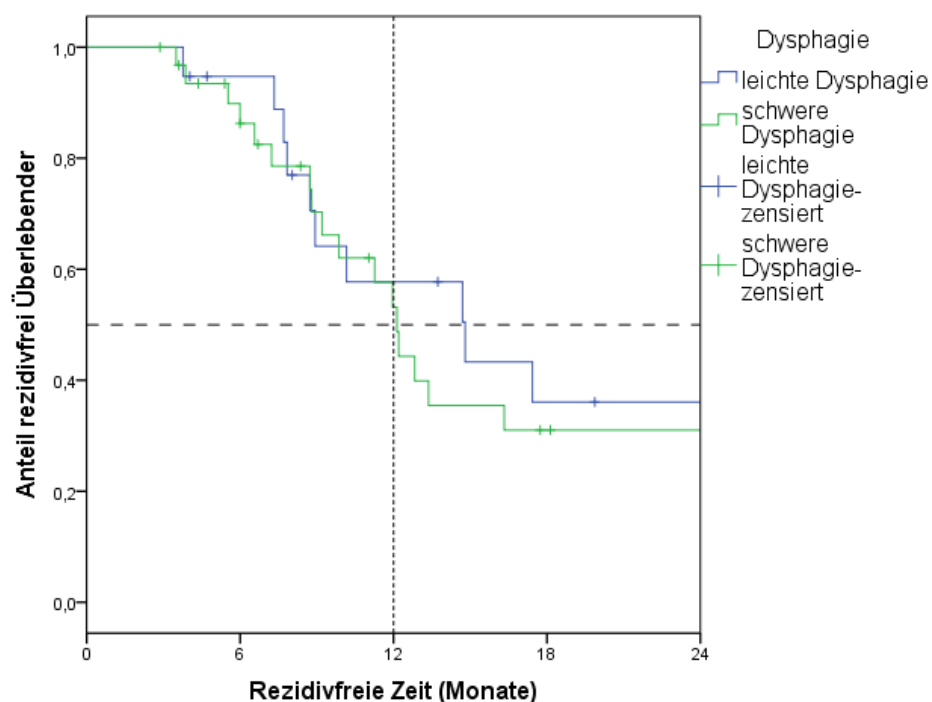


Abb. 40: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Dysphagie; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten

4 Diskussion

4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Die soziodemographischen bzw. tumorspezifischen Charakteristika dieses 51 Patienten umfassenden Regensburger Patientenkollektivs finden sich ebenso in anderen Studien. Tab. 60 und Tab. 61 geben einen Überblick über eine Auswahl an patienten- und tumorspezifischen Charakteristika der Kollektive unterschiedlicher Studien.

Geschlecht

Allen Kollektiven aus Tab. 60 und Tab. 61 ist gemein, dass sie wesentlich mehr Männer als Frauen enthalten. Das Regensburger Patientenkollektiv setzt sich zu 88,2% aus Männern und zu 11,8% aus Frauen zusammen, also in einem Verhältnis von ca. 7,5 : 1. Eine Ausnahme stellt die Studie von Rawat aus Indien dar, in der verhältnismäßig viele Frauen (35,6%) enthalten sind.⁷¹

Alter

Das mediane bzw. mittlere Alter bewegt sich im Regensburger Kollektiv sowie in den Studien aus Tab. 60 und Tab. 61 um die 60 Jahre (RK 60,2 Jahre).

Nikotin- und Alkoholabusus

Entsprechend der Lehrmeinung gehören Nikotin- und Alkoholabusus zu den Hauptrisikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus.^{4 10 12 13 14 15 16 17 18 19 20 45} Im Regensburger Kollektiv gaben 70,5% der Patienten an im Laufe ihres Lebens regelmäßig Alkohol konsumiert zu haben und 72,6% der Patienten gaben regelmäßigen Nikotinkonsum an. Die Auswertung von Siewert und Ott mit 100% PECA bestätigt dies ebenso in ihrem Kollektiv mit 69,7% Alkoholiker und 69,3% Rauchern. Im Kollektiv von Rawat, welches ebenfalls nur aus Patienten mit Plattenepithelkarzinomen bestand, waren 46,7% der Patienten Raucher.⁷¹

In unserem Kollektiv waren 47,1% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms Raucher. Da im Regensburger Kollektiv der Anteil an PECA-Patienten mit 88,2% sehr hoch ist, bietet sich ein Vergleich mit diesen Studien an.

| | Studie | Jahr/Ort | N | Geschlecht | | medianes o. mittleres Alter (Jahre) | Histologie | | TNM | Therapie |
|-------------------------------|-------------------|---------------------|-----|------------|-------|---|------------|---------|-----------------------------------|--|
| | | | | m | w | | PECA | AdenoCA | | |
| neoadj. RCT + OP vs. Def. RCT | Kollektiv UKR | 2014 Regensburg | 51 | 11,8% | 88,2% | median 60,2 mittel 61,8 | 88,2% | 9,8% | T1-4 N0-1 M0-1 | def. RCT (n=31) def. RT (n=7) neoadj. RCT (n=13) |
| | Rades et al. | 2007 Deutschland | 148 | 83,1% | 16,9% | | 83,1% | 16,9% | Stadium III T3-4 N0-1 M0 | neoadj. RCT + OP (n=41) def. RCT (n=107) |
| | Wolf et al. | 2012 München | 503 | 79,5% | 20,5% | Median 61 | 78,5% | 18,9% | T1-4 N0-1 M0-1 | neoadj. RCT/RT + OP (n=134) def. RCT/RT (n=353) |
| | Stahl et al. | 2005 Essen | 172 | 80,0% | 20,0% | Median 57 | 100% | 0% | T3-4 N0-1 M0 | neoadj. RCT + OP (n=86) def. RCT (n=86) |
| | Stahl et al. | 2009 Essen | 119 | 90,8% | 9,3% | Mittel 57 | 0% | 100% | T3-4 Nx M0 | neoadj. RCT + OP (n=59) def. RCT (n=60) |
| | Bedenne et al. | 2007 Frankreich | 259 | 93,4% | 6,6% | mittel 57,3-59,3 | 88,8% | 11,2% | T3 N0-1 M0 | neoadj. RCT + OP (n=129) def. RCT (n=130) |
| | Rawat et al. | 2013 Indien | 45 | 64,4% | 35,6% | | 100% | 0,0% | T3-4 N0-1 M0 | neoadj. RCT + OP (n=23) def. RCT (n=22) |

Tab. 60: Patienten- und tumorspezifische Daten einzelner Studien, welche die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Operation mit der definitiven primären Radiochemotherapie vergleichen.

| | Studie | Jahr/ORT | N | Geschlecht | | medianes o. mittleres Alter (Jahre) | Histologie | | TNM | Therapie |
|--------------------------|---|----------------------------------|-----|------------|-------|---|------------|---------|--------------------------------------|---|
| | | | | m | w | | PECA | AdenoCA | | |
| neoadj. RCT vs. def. RCT | RTOG-8501-Studie Herskovic et al. Al Sarraf et al. Cooper et al. | 1992 USA 1997 USA 1999 USA | 123 | 79,7% | 20,3% | median 63-65 | 87,8% | 12,2% | T1-3, N0-1, M0 | def. RCT (n=61) def. RT (n=62) |
| | Wolf et al. | 2009 München | 237 | 78,9% | 21,1% | median 61 | 77,5% | 16,8% | T1-3, N0-1, M0 | def. RCT (n=135) def. RT (n=102) |
| | Araujo et al. | 1991 Brasilien | 59 | 88,1% | 11,9% | median 53-55 | 100,0% | 0,0% | Stadium II, T1-3, N0-1, M0 | def. RCT (n=28) def. RT (n=31) |
| | Mücke et al. | 2000 Rostock | 161 | 78,9% | 21,1% | median 59 | 88,2% | 6,8% | Stadium II-IV T1-4, N0-1, M0-1 | def. RCT (n=30) def. RT (n=131) |
| | INT 0123 Studie Minsky et al. | 2002 USA | 218 | 70,6% | 29,4% | median 64 | 85,0% | 15,0% | T1-4, N0-1, M0 | def. RCT High-dose (n=109), Standard-dose (n=109) |

Tab. 61: Patienten- und tumorspezifische Daten einzelner Studien, welche die alleinige definitive Radiotherapie mit der definitiven primären Radiochemotherapie vergleichen.

Erstsymptomatik

Ojala et al. beschäftigten sich mit den Symptomen des Ösophaguskarzinoms. Fast alle seiner Patienten (93%) erlitten dysphagische Beschwerden, sowie 46% der Patienten verloren an Gewicht. Weitere Symptome waren Magenschmerzen, Thoraxschmerzen, Schmerzen im unteren Abdomen sowie Husten und Heiserkeit.³⁰ Auch das Kollektiv von Daly et al. litt in der Mehrzahl (74%) an Dysphagie. 57,3% wiesen einen Gewichtsverlust auf. Weitere Symptome waren u.a. Heiserkeit, Sodbrennen, Husten und Atemnot.⁷² Im Regensburger Kollektiv ließen sich diese Beobachtungen bestätigen. Die Leitsymptome waren hier ebenfalls die Dysphagie mit 86% und der Gewichtsverlust mit 59% der Patienten. Des Weiteren litten die Patienten an thorakalem und abdominalen Druck, Sodbrennen und Reflux, Schmerzen und Heiserkeit. Ojala et al. ermittelten die Dauer der Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnose auch bezüglich der einzelnen Tumorlokalisation (oberes, mittleres und unteres Ösophagusdrittel). Bei seinem Kollektiv traten die Symptome durchschnittlich zwischen 3,7 und 4,5 Monate vor Erstdiagnose auf.³⁰ Im Regensburger Kollektiv traten sie durchschnittlich 3 Monate vor Erstdiagnose das erste Mal auf.

Histologie und Grading

Alle Studien der Tab. 60 und Tab. 61, welche sowohl PECA als auch AdenoCA in die Auswertung miteinbezogen haben, weisen ein sehr ähnliches Verhältnis von PECA und AdenoCA auf. Das Plattenepithelkarzinom ist die klar dominierende Tumorentität.

Die Tumore in unserem Patientenkollektiv verteilen sich in der Mehrzahl auf einen G2- und G3-Differenzierungsgrad. Nur ein Tumor weist einen guten Differenzierungsgrad auf. Andere Studien berichten von teilweise vergleichbaren Verteilungen.^{50 52 73 74}

Tumorlokalisation

In unserem Kollektiv verteilen sich die Karzinome relativ gleichmäßig auf den thorakalen Ösophagus mit einer etwas geringeren Besetzung im unteren thorakalen Drittel. Ein Vergleich mit anderen Studien gestaltet sich auf Grund einer fehlenden einheitlichen Definition der Lokalisationseinteilung schwierig.

Tumorlänge

Im Kollektiv des UKR waren 31,6% der Tumore weniger als 5 cm lang und 68,4% 5cm oder länger. Al Sarraf et al. teilten ihre Tumore auf die gleiche Art und Weise ein, jedoch waren hier nur 18,7% der Tumore kleiner als 5 cm und 81,3% waren schon 5cm und größer.⁵⁰ Andere teilten die Tumore bspw. in \leq und $> 5\text{cm}$ ^{48 71 75} oder $\leq 6\text{cm}$ und $\geq 7\text{cm}$ ⁷⁴ ein.

TNM-Klassifikation

Bezüglich der TNM-Klassifikation ist eine große Heterogenität festzustellen. Diese hängt unter anderem davon ab, ob es sich um eine prospektive oder um eine retrospektive Studie handelt. Prospektive Studien haben bezüglich der Tumorstadien enge Vorgaben bzw. Einschlusskriterien. Bei einigen Studien werden Patienten mit Fernmetastasen ausgeschlossen^{46 48 76} oder nur bestimmte T-Stadien eingeschlossen.^{46 48 71 76}

Auch die Klassifikationsschemata weichen voneinander ab (UICC 2002, 6. Auflage; AJC 1987; UICC 1987). Die Häufigkeitsverteilung des Regensburger Patientenkollektivs ähnelt den Daten von Rades et al.⁷⁴ mit dem größeren Anteil an T3-Tumoren, gefolgt von T4-Tumoren. In diesem Vergleichskollektiv findet sich in 55,4% der Fälle ein T3-Status (UKR: 60,8%) und in 44,6% ein T4-Status (UKR: 31,4%). Auch bezüglich des positiven Nodalstatus ist das Kollektiv von Rades dem des UKR sehr ähnlich mit 89,9% N1-Tumoren (UKR: 84,3%).

4.2 Untersuchung von Patientencharakteristika bezüglich Therapie und Histologie

Bezüglich der Geschlechterverteilung innerhalb der Histologien wurde im Kollektiv des UKR ein signifikanter Zusammenhang festgestellt ($p=0,02$). Das Kollektiv der PECA setzte sich zu 88,9% aus Männern bzw. zu 11,1% aus Frauen zusammen. Alle Adenokarzinome wurden bei Männern und das Siegelringkarzinom bei einer Frau diagnostiziert. Die PECA spiegeln die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs wider, da sie mit einer Anzahl von 45 den Hauptanteil darstellen. Da sich die Adenokarzinome auf fünf Patienten und das Siegelringkarzinom auf nur einen Patienten beschränken, liegen bezüglich dieser Histologien keine repräsentativen Teilkollektive vor. Bei Smit et al. setzen sich die AdenoCA (N=164) zu 83% aus Männern und zu 17% aus Frauen zusammen. Ähnlich bei den PECA mit einem Anteil an Männern von 71,5% und einem Anteil an Frauen von 28,5%.

Unterschiede des medianen Alters bezüglich der Therapieansätze und der Histologie des Tumors konnten im Kollektiv des UKR statistisch nicht nachgewiesen werden, obwohl die Patienten mit PECA bzw. mit primärer RCT etwas älter sind. Laut Siewert und Ott sind die Patienten mit PECA im Mittel normalerweise 10 Jahre jünger als Patienten mit einem AdenoCA.⁴⁵ Das bestätigen auch Smit et al. und Stein et al., in dessen Studien die Patienten mit PECA signifikant jünger sind als die Patienten mit AdenoCA.⁷⁷⁷⁸ Auch bei Wolf et al. waren die Patienten mit einem AdenoCA (median 65 Jahre) signifikant älter als mit PECA (median 60 Jahre).⁷⁹ Dies lies sich in unserem Kollektiv nicht bestätigen, was jedoch evtl. der geringen Anzahl an AdenoCA geschuldet ist.

Die Verteilung der Tumorentitäten auf den Ösophagus zeigt, dass die Plattenepithelkarzinome vorwiegend im oberen/mittleren thorakalen Drittel zu finden sind, im Gegensatz zu den AdenoCA, welche sich nur im mittleren und unteren thorakalen Drittel des Ösophagus befinden.

Aufgrund der zu geringen Anzahl der AdenoCA wird im Chi²-Test keine statistische Signifikanz erreicht. Diese Verteilung ist ebenfalls in der Literatur zu finden. ^{45 77}

Bei Smit et al. erreicht der Vergleich der Lokalisation beider Tumorentitäten (PECA und AdenoCA) sogar statistische Signifikanz ($p=0,00$). ⁷⁷

4.3 Therapieansätze

4.3.1 Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie

Die definitive Radiochemotherapie bzw. die alleinige definitive Radiotherapie stellen Therapiemodalitäten in kurativer Intention für Patienten dar, welche aufgrund unterschiedlicher Komorbiditäten nicht operiert werden sollten oder bei welchen ein unresektabler Tumor diagnostiziert wurde. Diese beiden Therapieansätze wie auch der Vorteil einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie wurden bis dato in vielen Studien untersucht.^{49 50 51 52 53 73} In diesen Studien dominieren die PECA – sie sind mit 77-88% die häufigste Tumorentität. In der Studie von Araujo et al. wurden nur PECA untersucht. Aufgrund des hohen Anteils an Plattenepithelkarzinomen in diesen Studien, sowie auch in unserem Kollektiv (88,2%) treffen die folgenden zusammengefassten Ergebnisse eher für diese Tumorhistologie zu.

In dieser Arbeit ist ein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen primärer Radiochemotherapie und alleiniger Radiotherapie zu sehen ($p=0,01$). Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt bei der primären Radiochemotherapie 71%, bei der alleinigen Radiotherapie nur 28,6%. Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt bei der primären Radiochemotherapie 51,6% und bei der alleinigen Radiotherapie 0%. Dieses Ergebnis muss aufgrund der geringen Patientenzahl der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie von nur sieben Patienten sehr vorsichtig interpretiert werden. Weiterhin wird heutzutage in der Uniklinik Regensburg die alleinige Radiotherapie nur bei Patienten eingesetzt, deren Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine simultane Chemotherapie nicht zulassen. Diese Patienten sind somit vor der Therapie schon in einem sehr geschwächten Zustand, so dass Ihnen eine zusätzliche Chemotherapie nicht zuzumuten wäre. Nach ca. 24 Monaten waren im Kollektiv des UKR alle Patienten der Gruppe RT verstorben.

| Studie | Patienten (N) | Studienart | Therapie | Chemotherapie | geplante RT-Dosis (Gy) | medianes Überleben (Monate) | 1-JÜR | 2-JÜR | 3-JÜR | p-Wert |
|---|---------------|----------------------------|-----------------|--|--|-----------------------------|-------------------------|---|------------------------|---------|
| Kollektiv UKR | 51 | retrospektiv | RCT RT NA | heterogene Regime heterogene Regime | ca. 66 Gy ca. 66 Gy 45 Gy | 24,1 8,4 26,7 | 71% 28,60% 69,20% | 51,60% 0% 61,50% | 41,70% 0% 30,80% | 0,006 |
| Herskovic et al. Al Sarraf et al. Cooper et al. | 123 | prospektiv randomisiert | RCT RT | Cisplatin/5-FU | 50 Gy 64 Gy | 12,5 8,9 | 50% 33% | 38% 10% | 30% 0% | 0,001 |
| Wolf et al. | 298 | retrospektiv | RCT RT | MitomycinC/5-FU Cisplatin/5-FU | mind. 54 Gy in 80,5% der Fälle | 12 9,3 | 51% 34% | 29,10% 10,80% | 16,80% 3,90% | 0,0001 |
| Araujo et al. | 59 | prospektiv randomisiert | RCT RT | Mitomycin/ Bleomycin/5-FU | 50 Gy für beide (2Gy pro Tag, 5 x pro Woche) | | | nur 5-JÜR 16% (RCT) vs 6% (RT) | | 0,16 |
| Mücke et al. | 161 | retrospektiv | RCT RT | Cisplatin (bei KI Carboplatin)/5-FU | 51 Gy (18 - 66,6 Gy) | 13 9 | | nur 4-JÜR 18% (RCT) vs 3,2% (RT) | | 0,0368 |
| Wong | 687 | Metaanalyse (7 Studien) | RCT RT | heterogen | von 56 bis 76,8 Gy | | | nur 1-Jahres Mortalitätsrate 56% (RCT) vs 67% (RT) | | 0,00001 |

Tab. 62: Übersicht über therapiespezifische Daten sowie über die Überlebensraten einzelner Studien, welche die definitive primäre Radiochemotherapie mit der definitiven alleinigen Radiotherapie vergleichen

Die RTOG 85-01 Studie von Herskovic et al. bspw. untersuchte in einer randomisierten Studie die beiden Therapiemodalitäten definitive Radiochemotherapie und alleinige Radiotherapie. Die Radiochemotherapie-Gruppe erhielt eine Bestrahlungsdosis von 50 Gy und jeweils 2 Zyklen simultane und konsolidierende Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU. Die Gruppe mit alleiniger Radiotherapie erhielt eine Strahlendosis von 64 Gy. Es wurde statistisch ein signifikanter Überlebensvorteil der Radiochemotherapie-Gruppe nachgewiesen⁴⁹, der sich in Follow-Up Studienergebnissen nach fünf und sieben Jahren bestätigte.^{50 51} (1-JÜR: 50% vs. 33%; 2JÜR: 38% vs. 10%, p=0,00)⁴⁹

In der Nachfolgestudie von Al Sarraf et al. waren alle Patienten der RT-Gruppe bereits nach 3 Jahren verstorben, während in der RCT-Gruppe nach 3 Jahren noch 30% am Leben waren.⁵⁰

Weiterhin führte die RCT auch zu besseren lokalen Tumorkontrollraten (p<0,02) und zu weniger Fernmetastasen (p<0,01). Nach 12 Monaten betrug die Tumor-Rezidivrate in der RT-Gruppe 62%, währenddessen bei der RCT-Gruppe nur 44% ein Rezidiv erlitten. Fernmetastasen hatten sogar 83% der Patienten der RT-Gruppe vs. 22% der RCT-Gruppe.⁴⁹

In den Studien von Wolf et al.^{52 79} und Mücke et al.⁵³ zeigte sich auch ein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe der RCT gegenüber der alleinigen Radiotherapie. In der Studie, in der Wolf et al. die Veränderungen der Therapie von 1983-2007 untersuchte, war das verbesserte Outcome über die Zeit hauptsächlich der zusätzlichen Chemotherapie zuzurechnen.⁷⁹ Araujo et al. konnte zwar keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Radiochemotherapie aufzeigen, jedoch zeigte die Gruppe mit RCT tendenziell bessere 5-JÜR (16% vs. 6%, p=0,16). Allerdings muss hier das Ergebnis vorsichtig gewertet werden, da die Teilnehmerzahl mit 59 Patienten sehr niedrig war. Des Weiteren wurde auch kein Unterschied in der Tumorkontrollrate festgestellt.⁷³

Smit et al. konnte zwar nur eine Tendenz eines Überlebensvorteils der primären Radiochemotherapie nachweisen ($p=0,07$), jedoch bezüglich des tumorfreien Überlebens wurde ein signifikanter Vorteil für die primäre Radiochemotherapie erreicht ($p=0,02$).⁷⁷

Eine Metaanalyse von Wong et al. wertete unter anderen sieben randomisierte Studien aus, welche die simultane Radiochemotherapie mit der alleinigen Radiotherapie verglichen. Hierbei wurde auch ein signifikanter Überlebensvorteil für die simultane Radiochemotherapie festgestellt ($p<0,00001$). Die 1-Jahres-Mortalitätsrate betrug bei den Patienten mit sim. RCT 56% und bei Patienten mit alleiniger RT 67%. Weiterhin wurden noch Studien zur sequentiellen Radiochemotherapie ausgewertet, welche im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie keinen signifikanten Vorteil im Überleben ergaben.⁸⁰

Patienten dieses Regensburger Kollektivs, welche eine primäre Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie erhielten, wurden mit mindestens 55 Gy bzw. im Median mit 65,4 bzw. 66,6 Gy bestrahlt. Der Effekt einer Dosisescalation wurde in vielen Studien kontrovers diskutiert.

Bei Wolf et al. ergab eine Strahlendosis von > 54 Gy einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,00$) gegenüber der Bestrahlung mit weniger als 54 Gy.^{52 79}

In der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie führte eine Bestrahlung mit 60 Gy oder mehr zu signifikant besseren Überlebensraten, während in der Gruppe mit alleiniger RT nur bei Dosen zwischen 54 Gy und 60 Gy bessere Überlebensraten erzielt wurden. Eine Bestrahlung mit ≥ 60 Gy schien das Überleben negativ zu beeinflussen ($p=0,04$).⁵²

Auch bei Mücke et al. resultierte mit einer Dosis von >50 Gy bzw. bei Wolf et al. mit einer Dosis von >54 Gy eine signifikant höhere Überlebensrate.^{53 79}

Die INT0123-Studie von Minsky et al. verglich 64,8 Gy mit 50,4 Gy (Standard-Dosis, orientiert an der RTOG-8501-Studie) zusammen mit jeweils 2 Zyklen simultaner und 2 Zyklen konsolidierender Chemotherapie (Cisplatin/5FU). Man kam zu dem Ergebnis, dass die höhere Dosis weder das Überleben noch die lokale und regionale Tumorkontrolle verbesserte.⁷⁵

In unserem Kollektiv wurden all jene Patienten ausgeschlossen, welche mit weniger als 55 Gy bestrahlt wurden, so dass hierzu keine Aussagen vorliegen. Obwohl mithilfe neuer Bestrahlungstechniken, wie bspw. der IMRT, es möglich ist höhere Dosen zu applizieren ohne die damit verbundenen Toxizitäten zu erhöhen, wird der Frage nach der Dosisescalation vor allem im Zusammenhang mit multimodalen Therapiekonzepten weiterhin nachgegangen.²⁴

4.3.2 Primäre Radiochemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie mit folgender chirurgischen Resektion

Lange Zeit galt die alleinige Resektion des Tumors als einzige kurative Behandlungsmöglichkeit, jedoch war das Langzeitüberleben v.a. in höheren Tumorstadien nicht zufriedenstellend.⁶⁰ Heutzutage wird die alleinige Operation nur mehr bei Frühstadien bis T1N0 bzw. maximal bis T2N0 empfohlen. Für alle anderen resektablen Stadien ohne Fernmetastasierung gilt die Operation nach neoadj. Vorbehandlung als Standard.³⁵ Bei fortgeschrittenen oder bereits nodal gestreuten Plattenepithelkarzinomen des oberen Ösophagus oder bei Tumoren, welche technisch oder internistisch nicht resektabel sind, wird eine definitive Radiochemotherapie empfohlen.³⁵ Laut Stahl liegen bis heute für das AdenoCA im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom keine Daten vor, die einen Beweis für eine kurative Therapie ohne Operation liefern. So steht beim AdenoCA die komplette Tumorresektion im Mittelpunkt des kurativen Therapiekonzepts.⁴⁷

| Studie | Patienten (N) | Studienart | Therapie | Chemotherapie | geplante RT-Dosis (Gy) | medianes Überleben (Monate) | 1-JÜR | 2-JÜR | 3-JÜR | p-Wert |
|---------------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------|---|------------------------|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Kollektiv UKR | 51 | Retrospektiv | primäre RCT | heterogene Regime | ca. 66 Gy | 24,1 | 71% | 51,60% | 41,70% | 0,006 |
| | | | primäre RT | | ca. 66 Gy | 8,4 | 28,60% | 0% | 0% | |
| | | | neoadj. RCT | heterogene Regime | 45 Gy | 26,7 | 69,20% | 61,50% | 30,80% | |
| Rades et al. 2007 | 148 | Retrospektiv | neoadj. RCT | CP/5-FU | 41,4-50,4 Gy | | | 57% | | 0,049 |
| primäre RCT | CP/5-FU | 59,4-66,6 Gy | | | 25% | | | | | |
| Wolf et al. 2012 | 487 | Retrospektiv | neoadj. RT/RCT | (MMC/5-FU; CP; 5-FU)) | <50Gy; 50-59Gy; >60Gy | | | | | 0,84 |
| primäre RT/RCT * | | | | | | | | | | |
| Stahl et al. 2005 | 172 | Prospektiv | InduktionsCT, neoadj. RCT + OP | CP/5FU/Leucovorin/Etoposide (Ind.-CT), CP/Etoposide (sim.-CT) | 40 Gy | 16,4 | | 39,90% | 31,30% | 0,007 |
| | | | Induktions-CT, primäre RCT | | 65Gy | 14,9 | | 35,40% | 24,40% | |
| Bedenne et al. 2007 | 259 (Responder auf Ind.-CT) | Prospektiv | Induktions-CT, neoadj. RCT + OP | CP/5FU | 45GY | 17,7 | | 34,00% | | 0,44 |
| | | | Induktions-CT, primäre RCT | | 66Gy | 19,3 | | 40,00% | | |
| Rawat et al. | 45 | Prospektiv | neoadj. RCT | CP | 50,4Gy | 16,4 | | 39,10% | | 0,39 |
| | | | primäre RCT | | | 19,1 | | 36,40% | | |
| Stahl et al. 2009 | 119 | Pospektiv | neoadj. CT | CP/Leukovorin/Etoposide | 30Gy | 21,1 | | | 27,70% | 0,07 |
| | | | neoadj. RCT | | | 33,1 | | | 47,40% | |

Tab. 63: Übersicht über therapiespezifische Daten sowie die Überlebensraten einzelner Studien, welche die definitive primäre RCT mit der neoadjuvanten RCT mit anschließender Operation vergleichen.

Die RTOG-8501-Studie hat wie auch andere Studien einen signifikanten oder tendenziellen Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie nachgewiesen.^{49 50 51 52 54 73 53,79 80} Auch scheint der simultane Einsatz von Radiotherapie und Chemotherapie im Gegensatz zum sequenziellen Einsatz von Vorteil zu sein.⁸⁰

Neben der alleinigen Resektion wurde somit auch die Radiotherapie und die Chemotherapie mit in die Forschung integriert und multimodale Behandlungskonzepte in klinischen Studien geprüft.⁴⁷

Somit haben sich im letzten Jahrzehnt die Behandlungsmöglichkeiten wesentlich verändert. Es dominieren multimodale Behandlungskonzepte.⁷⁹ Eine alleinige neoadjuv. Radiotherapie hat sich nicht etabliert. Es konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.^{43 44 81}

Bei Plattenepithelkarzinomen deuten Studien darauf hin, dass bei Operabilität die neoadjuv. kombinierte Radiochemotherapie die besten Überlebensraten liefert.

Eine Metaanalyse von Gebski et al. schloss nur randomisierte Studien mit insgesamt knapp 3000 Patienten ein, welche die neoadjuv. RCT und CT mit der alleinigen Operation verglichen. Die Analyse ergab einen signifikanten Überlebensvorteil durch die präoperative Radiochemotherapie sowohl bei Plattenepithelkarzinomen als auch bei Adenokarzinomen. Die neoadjuvante Chemotherapie erreichte nur bei den Adenokarzinomen eine statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis wurde in einem Update dieser Metaanalyse bestätigt.^{39 40}

Die S3-Leitlinie „Magenkarzinom“, welche auch die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs miteinschließt, stützt sich bezüglich neoadjuvanter Therapiekonzepte unter anderen auch auf die Metaanalyse von Gebski et al.. 33 der 66 Experten sehen die neoadjuvante RCT und CT als gleichwertig bei Adenokarzinomen.

Die übrige Hälfte der Experten werten die Ergebnisse sehr vorsichtig bzgl. der Anwendung auf alle Adenokarzinomsubtypen (AEG-Typ I-III), da die Kollektive der Studien bzgl. der Lokalisation gemischt waren und bei der Auswertung keine Unterschiede gemacht wurden. Hinsichtlich der AEG-II-III-Tumore sollte die Indikation zur neoadjuvanten RCT vorsichtig gestellt werden.⁸²

Bei Barrettkarzinomen ist durch die günstige topographische Lage im unteren Mediastinum fast in allen Fällen eine operative Resektion möglich. Aus diesem Grund spielt hier ein Downsizing des Tumors keine so große Rolle wie bei PECA. Daher ist bei Adenokarzinomen eine Chemotherapie oft ausreichend. PECA sind in ca. 65% der Fälle (Regensburger Kollektiv: ca. 47%) oberhalb der Trachealbifurkation lokalisiert und somit dem Bronchialbaum sehr nahe, was eine radikale Resektion oft unmöglich macht.⁴⁵ In diesem Fall soll durch die neoadjuv. Therapie eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden, um ihn anschließend R0 reseziieren zu können. Dieses Ziel kann nur durch eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie erreicht werden.⁴⁵

Im Regensburger Kollektiv wurden alle Adenokarzinome einschließlich des einzigen Siegelringkarzinoms zuerst neoadjuvant mit einer simultanen Radiochemotherapie vortherapiert und anschließend operativ reseziert. Die PECA wurden in der Mehrzahl einer primären Radiochemotherapie unterzogen. Von den 45 PECA im Kollektiv wurden nur 7 neoadjuvant mit anschließender Operation behandelt. Patienten welche eine definitive alleinige Radiotherapie erhielten, waren aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands und Komorbiditäten geschwächt, so dass auf eine Chemotherapie verzichtet wurde.

Bei 12 von 13 Patienten konnte der R-Status ermittelt werden. Alle Tumore wurden dabei R0 reseziert. Auch wurde bei 8 von 13 Patienten ein Downstaging durch die vorangegangene Radiochemotherapie erreicht.

Jedoch geht auch bei Adenokarzinomen und bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs derzeit der Trend in Richtung neoadjuv. Radiochemotherapie. Eine Studie von Stahl et al. verglich die neoadjuv. RCT mit der neoadjuv. CT. Obwohl die Studie wegen ungenügender Rekrutierung geschlossen wurde, zeigte sich ein Trend ($p=0,07$) im 3-Jahresüberleben mit einem Vorteil der neoadjuv. Radiochemotherapie. Auch der Anteil an Patienten mit lokaler Tumorfreiheit war in der neoadj. RCT-Gruppe höher (76,5% vs. 59%), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,06$).⁴⁶

Eine weitere Fragestellung vieler Studien ist, ob eine neoadjuvante Behandlung mit anschließender operativen Entfernung des Tumors und einer ausreichenden Lymphadenektomie der primären alleinigen Radiochemotherapie überlegen ist.

Im Regensburger Kollektiv war im Gesamtüberleben zwischen diesen beiden Therapiemodalitäten, primäre Radiochemotherapie und neoadjuv. Radiochemotherapie, kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,22$). Der signifikante P-Wert beim Vergleich der drei Therapieansätze von 0,006 kam aufgrund der schlechten Überlebensraten der alleinigen RT-Gruppe zustande. Während nach einem Jahr die Überlebensraten der Gruppe RCT und NA fast identisch sind, führte nach 2 Jahren die neoadjuv. Therapiegruppe und nach drei Jahren eher die Gruppe der primären Radiochemotherapie zu besseren Ergebnissen. Auch bezüglich des rezidivfreien Intervalls ist bei einem alleinigen Vergleich zwischen der Gruppe mit primärer Radiochemotherapie und neoadjuv. Radiochemotherapie kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,84$). Jedoch ist das Patientenkollektiv zu klein und auch die verwendeten Chemotherapie-Regime zu heterogen, um hier eine fundierte Aussage treffen zu können.

Die Studie von Rades et al. verglich bei Patienten mit einem Stadium-III-Tumor die neoadjuv. Radiochemotherapie (41,4-50,4 Gy und bis zu 3 Zyklen CP/5-FU + OP) mit der alleinigen primären Radiochemotherapie (ca. 50 Gy primäre Bestrahlung; 9-16,2 Gy Boost; bis zu 6 Zyklen CP/5-FU). Insgesamt führte die neoadjuv. Therapie zu einem besseren Gesamtüberleben ($p=0,05$), zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle ($P=0,00$) und zu einem längeren metastasensfreien Intervall ($p=0,04$). Bei näherer Betrachtung der neoadjuv. Therapiegruppe schnitten die Patienten bezüglich des Überlebens mit einer R0-Resektion zwar besser ab, als die Patienten mit primärer RCT, jedoch solche mit einer R1/2-Resektion waren der primären RCT unterlegen.⁷⁴

In der Studie von Bedenne et al. wurde dem Patientenkollektiv eine Induktions-CT mit 2 Zyklen CP/5-FU und eine simultane Radiotherapie verabreicht. Die Radiotherapie wurde entweder konventionell (2Gy pro Tag; 5 mal pro Woche; in 4,5 Wochen, Gesamt 46Gy) oder aufgeteilt in zwei Sequenzen (3 Gy pro Fraktion; 5 mal pro Woche, in Woche 1 und 4; Gesamt 30Gy) verabreicht. Daraufhin wurden nur die Responder, welche auf die Initialtherapie ansprachen, in die neoadj. oder primäre Radiochemotherapie-Gruppe randomisiert. Nach 2 Jahren ergibt sich kein Überlebensvorteil der neoadjuvanten Therapiegruppe ($p=0,44$). Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach 2 Jahren war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,23$), jedoch wurden in der alleinigen RCT-Gruppe signifikant mehr lokoregionäre Rückfälle beobachtet. Die 3- und 6-Monatsmortalitätsrate war im OP-Arm signifikant erhöht. Diese Daten vermitteln, dass v. a. bei PECA, die auf eine initiale Therapie ansprechen, eine zusätzliche Operation keinen Überlebensvorteil bringt.⁴⁸

Wolf et al. konnte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,84$) zwischen der neoadjuvanten RCT mit anschließender OP und der primären Radiochemotherapie bei Patienten, welche von 1998-2007 an der LMU München behandelt wurden, feststellen.⁷⁹

Auch die Studie von Rawat et al. mit PECA konnte nach 2 Jahren keinen Überlebensvorteil der neoadjuvanten Therapie nachweisen ($p=0,39$). Für das rezidivfreie Intervall ergaben sich ähnliche Werte. Nur die Rezidivwahrscheinlichkeit von lokoregionären Rezidiven war in der primären RCT-Gruppe bzw. die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen in der neoadj. Therapiegruppe signifikant höher ($p=0,00$).

Ähnliche Ergebnisse erzielte auch Stahl et al., welcher die zwei Therapiemodalitäten wiederum bei PECA verglich. Trotz besserer lokaler Tumorkontrolle durch die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender OP kam es nicht zu einem verbesserten Überleben im Vergleich zur primären Radiochemotherapie.⁷⁶ Ein Tumoransprechen auf die Induktions-CT zeigte wie bei Bedenne et al.⁴⁸ eine Prognoseverbesserung unabhängig von der Therapie.⁷⁶ Auch die Metaanalyse von Kranzfelder et al. ergab, dass die neoadj. RCT verglichen mit der def. RCT keinen Überlebensvorteil aufweist.⁴¹

Im Jahre 2012 fand in St. Gallen die erste EORTC-Gastrointestinale Tumorkonferenz statt, welche Empfehlungen für die Behandlung von Ösophagustumoren erarbeitete. Die Empfehlung für PECA lautete mehrheitlich bei Operabilität, eine neoadjuv. Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation durchzuführen. Eine Minderheit der Experten sah die primäre RCT bei einem Ansprechen auf die neoadjuv. Radiochemotherapie als allgemeingültige Alternative. Die definitive RCT mit einer Dosis von $\geq 50,4$ Gy wurde mehrheitlich nur als Alternative für nicht resektable Tumore oder bei Patienten mit starker Lymphknotenmetastasierung genannt.³⁸

Für AEG I Tumore wurde für operable Tumore die neoadjuv. Radiochemotherapie mit anschließender OP favorisiert.

Es wird deutlich, dass in vielerlei Hinsicht noch immer kein eindeutiger Konsens besteht, welche Therapie für welches Stadium und welche Histologie die Richtige ist. Im Juni 2015 ist die erste deutsche S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie von Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus geplant.

4.4 Karnofsky-Index

Im Regensburger Kollektiv zeigt sich prätherapeutisch eine signifikante Ungleichverteilung zwischen den einzelnen Therapiegruppen ($p=0,01$). Die Patienten, welche einer alleinigen Radiotherapie unterzogen wurden, zeichneten sich durch einen schlechteren medianen KI aus, als die Patienten mit primärer Radiochemotherapie oder neoadjuvantem Therapiekonzept. Die Patienten, welche nur mit einer alleinigen primären Bestrahlung therapiert werden, sind oftmals durch unterschiedliche Komorbiditäten derart geschwächt, so dass sie eine zusätzliche Chemotherapie nicht tolerieren würden. Dies wird auch in dem niedrigeren Karnofsky-Index dieser Therapiegruppe deutlich. Während der Radiotherapie bleiben in jeder Gruppe die medianen KI-Werte stabil. Nur Patienten der Gruppe RT verbesserten sich zum Ende der Therapie.

Die Lebensqualität wird in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Indizes beschrieben (anhand des Karnofsky-Index ^{49 71 75}, der ECOG ^{73 74}, des Spitzer-quality-life-Index ⁴⁸, der WHO ^{46 76}).

Auch werden bei prospektiv randomisierten Studien Patienten mit einem guten prätherapeutischen Performance-Status ausgewählt und die Teilkollektive so gestaltet, dass sie in vielen Variablen ähnlich und damit besser vergleichbar sind. ^{46 71 76} Des Weiteren liegen meist nur prätherapeutische Informationen vor. ^{71 73 74 75}

4.5 Toxizitäten

Ösophaguskarzinome führen aufgrund ihrer Lokalisation bereits vor der Therapie zu einer Dysphagie. Die Dysphagie gehört zu den Leitsymptomen eines Ösophaguskarzinoms.

Im Regensburger Kollektiv zeichneten sich vor Therapiebeginn die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten durch tendenziell geringere Dysphagiesymptome aus ($p=0,08$).

Während der Radiotherapie nehmen in allen Therapie-Gruppen die Schluckbeschwerden zu. Außer bei Gruppe RT, wo eine Verbesserung der Schluckbeschwerden bis zum Ende der Therapie zu verzeichnen ist, stagnieren die medianen Werte von Gruppe RCT und NA. Gruppe RCT zeichnet sich zu Radiotherapieende durch signifikant höhere Dysphagiegrade aus. Sechs Wochen nach Ende der Radiotherapie verschlechtern sich die Werte der Gruppe NA nochmal um einen Grad auf median CTC-Grad-3. Dieser Zeitpunkt fällt jedoch mit der postoperativen Phase zusammen, in der die Patienten hauptsächlich durch die PEG/PLAG ernährt werden müssen. Auch bei Gruppe RT verschlechtern sich die Werte um ein halbes Grad, jedoch kann dies aufgrund der niedrigen Patientenzahl auch zufälliger Natur sein.

Eine andere Studie, welche sich mit der Dysphagie während der Therapie auseinandersetzte stammt von Bedenne et al.. Sie klassifizierten die Schluckbeschwerden nach den O'Rourke Criteria und konnten in der neoadjuvanten Therapiegruppe im Gegensatz zur primären Radiochemotherapiegruppe mehr Grad4-Toxizitäten feststellen.⁴⁸ In der RTOG-8501-Studie, welche die alleinige RT mit der kombinierten RCT verglich, konnten im kombinierten Arm mehr Patienten nicht mehr schlucken oder nur mehr Flüssigkeiten aufnehmen (43 vs. 26%), jedoch ohne statistische Signifikanz.⁵⁰

Bei Studien, welche die primäre Radiochemotherapie mit der alleinigen Radiotherapie verglichen, wurden höhere Akuttoxizitäten im Radiochemotherapie-Arm beobachtet.^{49 50 51 53 73 80}

Dies deckt sich mit den Daten des Regensburger Kollektivs.

Durch die zusätzliche Gabe von Chemotherapeutika waren in der primären Radiochemotherapie-Gruppe sowie in der neoadjuvanten Therapie-Gruppe höhere hämatologische Akuttoxizitäten zu beobachten als bei den Patienten mit einer alleinigen Radiotherapie.

Vor allem Cisplatin verfügt über eine myelosuppressive Wirkung. Im Therapieverlauf entwickelten vor allem die Patienten der Gruppe RCT signifikant schlechtere Leukozyten- und in der Tendenz schlechtere Hämoglobinwerte.

Der Kreatininwert in Gruppe RCT und NA verschlechterte sich bei einem Drittel der Patienten über die Norm. Dies ist unter anderem durch die nephrotoxische Wirkung des Cisplatin zu erklären. Da in Gruppe RT schon zu Beginn der Radiotherapie ca. die Hälfte der Patienten einen erhöhten Kreatininwert aufweisen und die toxische Chemotherapie hier nicht gegeben wird, ist die Bewegung hin zu schlechteren Werten geringer. Jedoch blieben die Unterschiede in der Entwicklung des Kreatininwerts als auch der Thrombozytenwerte im Therapieverlauf beim Vergleich der drei Therapieansätze ohne statistische Signifikanz.

Rades et al. konnten bezüglich der Hämatotoxizität zwischen primärer und neoadjuvanten Radiochemotherapie keine großen Unterschiede feststellen.⁷⁴

Rawat et al. beobachtete in der primären RCT-Gruppe mehr hämatologische Nebenwirkungen. Dieser Unterschied konnte statistisch nicht belegt werden ($p=0,06$).⁷¹

Jedoch ist es schwierig, die Studien untereinander zu vergleichen, da oftmals unterschiedliche Chemotherapie-Regime verwendet werden, mit quantitativ unterschiedlichen Strahlendosen therapiert wird sowie unterschiedliche Klassifizierungsschemata für die Toxizitäten verwendet werden.

4.6 Prognosefaktoren für Gesamtüberleben- und rezidivfreies Intervall

Das erklärte Ziel einer kurativen Therapie ist die lokale bzw. lokoregionale und distante Tumorkontrolle. Die Endpunkte von klinischen Studien sind daher zum einen das Gesamtüberleben und zum anderen das rezidivfreie Intervall.

Da das Patientenkollektiv des UKR sehr klein war und die einzelnen Variablen des Kollektivs auf die einzelnen Gruppen oft sehr ungleich verteilt waren (Bsp. Geschlecht m/w=45/6; Histologie PECA/AdenoCA=45/5; N-Status N0/N1=8/43), ist hier die Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens bzw. rezidivfreien Intervalls eingeschränkt.

Gesamtüberleben

Patienten mit einem Adenokarzinom weisen oft als Begleiterkrankung eine koronare Herzerkrankung auf. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom leiden zum Diagnosezeitpunkt häufig an einer obstruktiven Lungenfunktionsstörung (chronischer Nikotinabusus), einer Malnutrition und Leberfunktionsstörung bis hin zur Leberzirrhose (chronischer Alkoholabusus).^{11 22}

Somit ist die Aussagekraft von Überlebenszeitanalysen aufgrund der bereits vielen Komorbiditäten limitiert.

Im Kollektiv des Uniklinikums Regensburg beeinflusste im Log-rank-Test die Therapie und der T-Status das Überleben signifikant. Patienten der Gruppe RCT und NA bzw. Patienten mit einem T3-Tumor zeigten bessere Überlebensraten als Patienten mit alleiniger Radiotherapie bzw. Patienten mit einem T4-Tumor.

Keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten Alter, Geschlecht, Histologie, Tumorstadium, Differenzierungsgrad, klinischer Nodalstatus, Tumurlänge, Erhalten einer PEC/PLAG vor der Therapie, Alkohol- und Nikotin-Abusus sowie der minimalste KI im Therapieverlauf.

Eine Tendenz zu besserem Überleben zeigten trotz fehlender Signifikanz, Patienten, deren Tumor eine Länge von weniger als 5 cm aufweist, sowie Patienten mit einem minimalen KI im Therapieverlauf von 80% oder mehr.

Ein minimaler Karnofsky-Index von 80 oder mehr im Therapieverlauf erhöhen die Chancen, eine Therapie planmäßig zu durchlaufen. Bei Patienten mit einem niedrigeren Karnofsky-Index kommt es häufiger zu einer Unterbrechung der Therapie oder zu Modifikationen bzw. Dosisreduktionen des geplanten Chemotherapie- bzw. Bestrahlungsprotokolls. Dies hat wiederum negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg.

Betrachtet man den N-Status so zeigt die RTOG-8501-Studie sowie Wolf et al. signifikant bessere Überlebensraten für Patienten mit einem N0-Status bei Diagnose.^{49 50 51 52} Mit der lymphogenen Metastasierung findet ein Übergang von einer lokalen hin zu einer systemischen Erkrankung statt.

Laut Boda-Heggemann et al. ist der N-Status der wichtigste Prognosefaktor dieser Erkrankung.³⁵ Aufgrund der geringen Anzahl an N0-Tumoren im Regensburger Kollektiv (N=8) kann man hier keine ausreichend fundierte Aussage treffen.

Die Häufigkeit der nodalen Metastasierung sowie von Fernmetastasen ist abhängig von der Tumurlänge. Bei weniger als 5cm Tumurlänge weisen schon 35%, bei ≥ 5 cm 75% der Patienten Metastasen auf.³⁵ Im Regensburger Kollektiv zeigte sich ein Trend hin zu besserem Überleben mit einer Tumurlänge von weniger als 5cm. Bei Rades et al. ging eine Tumurlänge von ≤ 6 cm mit einem signifikant besseren Überleben einher ($p=0,00$).⁷⁴

Bezüglich des T-Status ergab sich bei Rades et al. ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit mit einem Überlebensvorteil für T3-Tumore im Gegensatz zu T4-Tumoren.

Der Einfluss der Histologie auf das Überleben zeigt in Studien unterschiedliche Ergebnisse. Bei Siewert und Ott zeigte sich die Histologie als unabhängiger prognostischer Faktor mit besseren Überlebensraten für das Adenokarzinom ($p<0.01$).⁴⁵

Jedoch sind die Vorteile hauptsächlich aus früheren Stadien abgeleitet. Adenokarzinome entstehen häufig durch eine chronische Entzündung bei Patienten mit Refluxbeschwerden, woraufhin es zu einer Okklusion der oberflächlichen Lymphgefäße kommt und somit zunächst die Ausbreitung über das ausgedehnte submukosale Lymphgefäßgeflecht im Ösophagus verhindert wird.⁷⁸

Smit et al. stellte eine signifikant bessere Überlebensrate für die PECA fest. Auch die lokoregionäre Tumorkontrollrate war bei den PECA signifikant besser als bei den AdenoCA.⁷⁷ Nach Siewert und Ott geht jedoch der Trend in jüngeren Studien hin zu besserem Überleben der Adenokarzinome des Ösophagus.⁴⁵ Im Regensburger Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Histologien.

Rezidivfreies Intervall

Bezüglich des rezidivfreien Intervalls entwickelten im Regensburger Kollektiv im Laufe der Tumorerkrankung 27,5% der Patienten ein Lokalrezidiv, 21,6% der Patienten ein lokoregionäres Rezidiv und 41,2% der Patienten Fernmetastasen. Bei der Analyse des rezidivfreien Intervalls wurde nicht in Lokal-, lokoregionäres Rezidiv bzw. Fernmetastasen unterschieden, da die Patientenzahl dafür zu klein war. Es wurde lediglich die Abhängigkeit des Zeitpunkts des Auftretens eines Rezidivs bezüglich verschiedener Parameter untersucht.

Im Kollektiv des Uniklinikums Regensburg ist ein signifikanter Vorteil in der Tumorkontrolle bei Patienten festzustellen, die im Therapieverlauf einen KI von 80% und mehr aufweisen ($p=0,04$). Ein Tumor mit einer Länge von weniger als 5 cm ist tendenziell ($p=0,08$) mit einer längeren Tumorkontrolle verbunden als größere Tumore.

Dies deckt sich mit der Aussage, dass eine Tumurlänge von weniger als 5 cm auch mit einer geringeren Streuung der Tumorzellen verbunden ist.³⁵

Das Kollektiv von Rades et al. zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Tumurlänge bzgl. des metastasenfrenen Intervalls, jedoch nicht bzgl. der lokalen Tumorkontrolle.

In unserem Patientenkollektiv zeigt sich des Weiteren auch eine Tendenz hin zu besseren Tumorkontrollraten bei Patienten mit primärer Radiochemotherapie und neoadjuvanter Radiochemotherapie ($p=0,08$). In der Gruppe der Patienten mit primärer Radiochemotherapie sind nach 12 Monaten noch 58% bzw. in der neoadjuvanten Therapie-Gruppe noch 61,4% rezidivfrei, während in der Gruppe der alleinigen Radiotherapie nur noch 22,2% der Patienten rezidivfrei sind.

Die RTOG8501-Studie ergab für die Gruppe der Patienten, welche eine primäre Radiochemotherapie erhielten statistisch signifikant weniger lokale Rezidive ($p=0,02$) und Fernmetastasen ($p=0,01$) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie.⁴⁹ Des Weiteren zeigte sich bei Plattenepithelkarzinomen ($p=0,00$) und bei einem prätherapeutischen N0-Status ($p=0,05$) ein längeres rezidivfreies Intervall.⁵⁰ Auch die Metaanalyse von Wong et al. ergab eine signifikante Reduzierung der Rezidivrate mit primärer simultaner RCT im Gegensatz zur alleinigen Radiotherapie ($p=0,00$).⁵⁴

Vergleicht man nur Gruppe RCT mit der Gruppe NA, so ergeben sich im Regensburger Kollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Studie von Stahl et al. resultierte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Operation bei Patienten mit fortgeschrittenem PECA in signifikant besseren Tumorkontrollraten ($p=0,00$) als die primäre Radiochemotherapie.⁷⁶ In einer weiteren Studie von Stahl et al. über Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs ging die neoadjuvante Radiochemotherapie ebenfalls mit tendenziell besseren 3-Jahres-Tumorkontrollraten einher ($p=0,06$).⁴⁶

Bedenne et al. und Rawat et al. untersuchten in ihren Studien die neoadjuvante sowie die primäre Radiochemotherapie von PECA des Ösophagus.

In beiden Studien war kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Intervall bezüglich der Therapie zu erkennen.^{48 71}

5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Auswertung umfasst Daten von 51 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, welche zwischen 09/2003 und 01/2011 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Regensburg bestrahlt wurden.

Eingeschlossen waren 45 Männer (88,2%) und 6 Frauen (11,8%) mit einem medianen Alter von 60,2 Jahren. 45 Patienten (88,2%) erkrankten an einem Plattenepithelkarzinom, 5 Patienten (9,8%) an einem Adenokarzinom und ein Patient (2%) an einem Siegelringkarzinom des Ösophagus.

Bei 31 Patienten erfolgte eine primäre Radiochemotherapie mit einer medianen Gesamtdosis von 66,6Gy (Gruppe RCT), bei 7 Patienten wurde eine primäre Radiotherapie mit einer medianen Gesamtdosis von 65,4Gy (Gruppe RT) durchgeführt und bei 13 Patienten erfolgte eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender operativen Resektion mit einer medianen Gesamtdosis von 45Gy. Die Bestrahlung wurde in der Mehrheit in der Konformations-RT durchgeführt. Seit April 2006 erfolgte die Bestrahlung teilweise auch in IMRT-Technik. Alle wurden in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 – 2Gy pro Tag fünf Mal die Woche bestrahlt. Die verabreichten Chemotherapeutika und Regime waren in diesem Kollektiv sehr heterogen.

Zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums waren 35 Patienten (68,6%) der 51 Patienten bereits verstorben. Nach 1, 2 bzw. 3 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 64,7%, 47,1% bzw. 33,1%. Das Gesamtüberleben zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Therapie und dem T-Status.

Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 17,3 Monaten entwickelten insgesamt 30 Patienten ein Rezidiv. Im Laufe der Erkrankung wurde bei 14 Patienten (27,5%) ein Lokalrezidiv, bei 11 Patienten (21,6%) ein lokoregionäres Rezidiv und bei 21 Patienten (41,2%) Fernmetastasen diagnostiziert.

Nach 1 bzw. 2 Jahren betrug der Anteil an rezidivfrei Überlebenden 54,9% bzw. 33,4%.

Ein Karnofsky-Index von 80% oder mehr zeigte einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das rezidivfreie Intervall.

Insgesamt stellt die Anzahl von 51 Patienten ein sehr kleines Kollektiv dar. Insbesondere die Anzahl an Adenokarzinomen war mit insgesamt 5 sehr klein, so dass für diese keine repräsentativen Aussagen getroffen werden können. Weiterhin erschwerte die heterogene Gabe von Chemotherapeutika den Vergleich der drei untersuchten Therapieansätze. Dieser Bias stellt den Nachteil einer retrospektiven Studie dar.

Für eine weitere Studie wäre es daher wünschenswert ein größeres Patientenkollektiv zu haben. Weiterhin sollten die Tumorentitäten homogener verteilt sein, um eine bessere Aussagekraft zu erzielen.

6 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Gliederung des Ösophagus ¹ | 6 |
| Abb. 2: Darstellung der drei Therapie-Gruppen (rot: primäre Radiotherapie (Bestrahlung des Primärtumors inkl. des lokalen LAG); gelb: lokale Aufsättigung des Primärtumors (Boost); grün: Therapiepause (Gruppe RCT), Therapiepause und Restaging (Gruppe NA); lila: sCT (simultane Chemotherapie), kCT (konsolidierende Chemotherapie); blau: Operation.... | 47 |
| Abb. 3: Altersverteilung im Patientenkollektiv..... | 56 |
| Abb. 4: Erstsymptomatik des Kollektivs (Mehrfachnennungen möglich)..... | 57 |
| Abb. 5: Karnofsky Index der drei Therapie-Gruppen zu Beginn der Therapie. (49 von 51 Patienten auswertbar)..... | 74 |
| Abb. 6: Karnofsky Index der drei Therapie-Gruppen zum Ende der Therapie. (46 von 51 Patienten auswertbar)..... | 75 |
| Abb. 7: Entwicklung des Karnofsky Index der drei Therapie-Gruppen im Verlauf der Radiotherapie..... | 76 |
| Abb. 8: Dysphagie zu Beginn der Radiotherapie (CTC Version 3.0) | 77 |
| Abb. 9: Dysphagie bei Ende der Radiotherapie (CTC Version 3.0)..... | 78 |
| Abb. 10: Entwicklung der Dysphagie der drei Therapie-Gruppen im Verlauf der Radiotherapie (CTC Version 3.0)..... | 79 |
| Abb. 11: Vergleich der Mindestwerte der Leukozyten im Therapieverlauf der Gruppen RCT,RT und NA | 80 |
| Abb. 12: Vergleich der Mindestwerte der Thrombozyten im Radiotherapieverlauf der Gruppen RCT,RT und NA..... | 81 |
| Abb. 13: Vergleich der Mindestwerte des Hämoglobins im Therapieverlauf der Gruppen RCT, RT und NA | 82 |
| Abb. 14: Überlebenszeit im Kollektiv; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten | 85 |
| Abb. 15: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Therapie; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten..... | 86 |

Abb. 16: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter (< >= 60Jahre); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....87

Abb. 17: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....88

Abb. 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....89

Abb. 19: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Status des Tumors; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....90

Abb. 20: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....91

Abb. 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (G2, G3); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten92

Abb. 22: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Nodalstatus; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....93

Abb. 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Länge des Tumors (<5cm, ≥5cm); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....94

Abb. 24: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Erhalten einer PEG/PLAG; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten95

Abb. 25: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Alkohol; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten.....96

Abb. 26: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Nikotin; Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten.....97

Abb. 27: Überlebenszeit in Abhängigkeit von des minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf (<≥80%); Anteil Überlebender nach 6, 12, 24 bzw. 36 Monaten98

Abb. 28: Rezidivfreies Intervall des Kollektivs im Follow Up; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten.....99

Abb. 29: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapie; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... 101

| | |
|--|-----|
| Abb. 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 102 |
| Abb. 31: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 103 |
| Abb. 32: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Status; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 104 |
| Abb. 33: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Stadium; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten | 105 |
| Abb. 34: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Nodalstatus; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 106 |
| Abb. 35: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading des Tumors; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 107 |
| Abb. 36: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Tumurlänge; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 108 |
| Abb. 37: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Alkohol; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 109 |
| Abb. 38: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Nikotin; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 110 |
| Abb. 39: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit des Karnofsky-Index; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 111 |
| Abb. 40: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Dysphagie; Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten..... | 112 |

7 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1: arterielle Versorgung und venöse Drainage der Abschnitte des Ösophagus | 8 |
| Tab. 2: TNM-Klassifikation der UICC 6. Auflage 2002 ³ (In dieser Arbeit wurde M nicht in M1a und M1b unterteilt) | 18 |
| Tab. 3: Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion nach UICC 6. Auflage 2002 ³ | 20 |
| Tab. 4: Stadieneinteilung der UICC 6. Auflage 2002 ³ | 20 |
| Tab. 5: Histopathologisches Grading ^{3 5} | 21 |
| Tab. 6: Residualtumor-(R-)Klassifikation ³ | 21 |
| Tab. 7: CTC-Klassifikation Version 3.0 des National Cancer Institute ⁶⁴ | 37 |
| Tab. 8: CTC-Klassifikation der hämatologischen Parameter (Leukozyten-, Thrombozyten- und Hämoglobinwerte) ⁵ | 37 |
| Tab. 9: Karnofsky-Index ⁵ | 38 |
| Tab. 10: Nikotin- und Alkoholabusus im Kollektiv..... | 56 |
| Tab. 11: Lokalisation der Tumore im Ösophagus im gesamten Patientenkollektiv | 59 |
| Tab. 12: Häufigkeiten des cT-, cN- und cM-Status (UICC 2002, 6.Auflage) im Gesamtkollektiv (N=51)..... | 60 |
| Tab. 13: Verteilung des Kollektivs auf die unterschiedlichen Therapie-Gruppen..... | 61 |
| Tab. 14: Angewandte Bestrahlungstechnik der primären Bestrahlung der einzelnen Therapieansätze [Anzahl(Spalten-%)]..... | 62 |
| Tab. 15: Angewandte Bestrahlungstechnik des Boostes der einzelnen Therapieansätze [Anzahl(Spalten-%)]..... | 62 |
| Tab. 16: Dosierung von Cisplatin/5-FU bei simultaner bzw. konsolidierender Chemotherapie | 63 |
| Tab. 17: verabreichte Dosen der simultan gegebenen Chemotherapeutika in Bezug auf Gruppe RCT und NA (mg/m ²)..... | 64 |

| | |
|--|----|
| Tab. 18: verabreichte Dosis der konsolidierend gegebenen Chemotherapeutika in Gruppe RCT (mg/m ²) | 65 |
| Tab. 19: yp TNM-Klassifikation, Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion nach erfolgter OP | 66 |
| Tab. 20: TN-Status nach UICC 2002 vor der neoadjuvanten Radiochemotherapie (cTN) bzw. nach der Operation (ypTN)..... | 66 |
| Tab. 21: Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Histologien [Anzahl(Spalten%)] | 68 |
| Tab. 22: mittleres Alter der Patienten bezüglich der verschiedenen Therapiegruppen (Jahre)..... | 68 |
| Tab. 23: mittleres Alter der Patienten bezüglich der Histologie (Jahre)..... | 69 |
| Die Patienten mit einem Adenokarzinom werden in diesem Kollektiv alle neoadjuvant radiochemotherapiert – PECA-Patienten erhalten in der Mehrzahl eine primäre RCT oder RT (Tab. 24). Die unterschiedliche Behandlungsstrategie lässt sich statistisch nachweisen (p=0,00). | 70 |
| Tab. 25 Therapien der einzelnen Histologien [Anzahl(Spalten%)] | 70 |
| Tab. 26: Häufigkeiten von G innerhalb der einzelnen Therapie-Gruppen [Anzahl(Zeilen%)] | 70 |
| Tab. 27: Häufigkeiten von G innerhalb der einzelnen Histologien [Anzahl(Spalten%)] | 71 |
| Tab. 28: Verteilung der Tumorlokalisation und der Histologie [Anzahl(Spalten%)] | 71 |
| Tab. 29: Verteilung von cTNM innerhalb der Histologien [Anzahl(Spalten%)] | 72 |
| Tab. 30: Stadieneinteilung in Bezug auf die histologische Diagnose [Anzahl(%)]..... | 73 |
| Tab. 31: Kreatininwerte der einzelnen Therapiegruppen sowie des Gesamtkollektivs vor Beginn der Radiotherapie..... | 83 |

| | |
|---|----|
| Tab. 32: Entwicklung der Kreatininwerte der einzelnen Therapiegruppen sowie des Gesamtkollektivs von Radiotherapiebeginn bis zum maximalsten Wert während der Radiotherapie | 83 |
| Tab. 33: Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 85 |
| Tab. 34: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapie nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 86 |
| Tab. 35: Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit vom Alter (< und ≥ 60 Jahre) nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 87 |
| Tab. 36: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 88 |
| Tab. 37: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 89 |
| Tab. 38: Überlebensraten in Abhängigkeit vom T-Status nach 6, 12, 24 und 36 Monaten..... | 90 |
| Tab. 39: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 91 |
| Tab. 40: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad nach 6, 12, 24 und 36 Monaten..... | 92 |
| Tab. 41: Überlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus nach 6, 12, 24 und 36 Monaten..... | 93 |
| Tab. 42: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Länge des Tumors nach 6, 12, 24 und 36 Monaten..... | 94 |
| Tab. 43: Überlebensraten in Abhängigkeit von dem Erhalten einer PEG/PLAG nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 95 |
| Tab. 44: Überlebensraten in Abhängigkeit von Alkoholabusus nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 96 |
| Tab. 45: Überlebensraten in Abhängigkeit von Nikotinabusus nach 6, 12, 24 und 36 Monaten | 97 |

Tab. 46: Überlebensraten in Abhängigkeit vom minimalsten Karnofsky-Index im Therapieverlauf nach 6, 12, 24 und 36 Monaten 98

Tab. 47: Rezidivfreies Überleben im gesamten Kollektiv; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten 99

Tab. 48: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapie; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten101

Tab. 49: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten102

Tab. 50: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten103

Tab. 51: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Status (UICC 2002); Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten104

Tab. 52: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC 2002); Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten105

Tab. 53: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten106

Tab. 54: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten107

Tab. 55: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Tumورlänge; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten108

Tab. 56: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Alkoholabusus; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten109

Tab. 57: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Nikotinabusus; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten110

Tab. 58: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten111

Tab. 59: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Dysphagie; Anteil rezidivfrei Überlebender nach 12 und 24 Monaten112

Tab. 60: Patienten- und tumorspezifische Daten einzelner Studien, welche die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Operation mit der definitiven primären Radiochemotherapie vergleichen. 115

Tab. 61: Patienten- und tumorspezifische Daten einzelner Studien, welche die alleinige definitive Radiotherapie mit der definitiven primären Radiochemotherapie vergleichen. 116

Tab. 62: Übersicht über therapiespezifische Daten sowie über die Überlebensraten einzelner Studien, welche die definitive primäre Radiochemotherapie mit der definitiven alleinigen Radiotherapie vergleichen 122

Tab. 63: Übersicht über therapiespezifische Daten sowie die Überlebensraten einzelner Studien, welche die definitive primäre RCT mit der neoadjuvanten RCT mit anschließender Operation vergleichen. 127

8 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| 3-dim. | 3-dimensional |
| 5-FU | 5-Fluoruracil |
| A. | Arteria |
| bspw. | beispielsweise |
| bzgl. | Bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| CA | Karzinom |
| ca. | Circa |
| CP | Cisplatin |
| CT | Chemotherapie |
| CT | Computertomographie |
| CTC | Common Toxicity Criteria |
| CTV | Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen) |
| def. | Definitive |
| G | Histopathologisches Grading |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| G-Phase | Phase des Zellzyklus |
| GTV | Gross Tumor Volume (makroskopisches Zielvolumen) |
| Gy | Gray |
| HDR | High-Dose-Rate |
| HNO | Hals-Nasen-Ohrenkunde |
| i.v. | intravenös |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| JÜR | Jahres-Überlebensrate |
| kCT | Konsolidierende Chemotherapie |
| KI | Karnofsky-Index |
| Konformations-RT | Konformationsradiotherapie |
| L | Lymphgefäßinvasion |
| LAG | Lymphabflussgebiet |
| LJ. | Lebensjahr |
| LK | Lymphknoten |
| M-Phase | Phase des Zellzyklus |
| M-Status | Fernmetastasierung |
| N | Anzahl |

| | |
|--------------------|---|
| N | Normwert |
| N. | Nervus |
| NA | neoadjuvante Therapie |
| Neoadj. | Neoadjuvant |
| Nll. | Nodi |
| N-Status | Lymphknotenstatus |
| OP | Operation |
| p | Signifikanz |
| PECA | Plattenepithelkarzinom |
| PEG | Perkutan endoskopisch kontrollierte Gastrostomie |
| PLAG | Perkutan laparoskopisch kontrollierte Gastrostomie |
| PEJ | Perkutan endoskopische Jejunostomie |
| R | Residualtumor |
| RCT | Radiochemotherapie |
| RK | Regensburger Kollektiv |
| RT | Radiotherapie |
| sCT | Simultane Chemotherapie |
| TNM-Klassifikation | Klassifikation der UICC zur prätherapeutischen Stadienbestimmung maligner Tumore |
| T-Status | Tumor |
| u.a. | unter anderem |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| V | Veneninvasion |
| V. | Vena |
| Vgl. | Vergleich |
| vs. | Versus |
| WHO | World Organization |

9 Literaturverzeichnis

1. Karstens JH, Meyer A, Warszawski A, Bruns F. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. Mit 87 Tabellen*. 4., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, LOB.de; 2005. Medizin. Kap. 12.6.1; S. 109-113.
2. Schünke M, Schumacher U, Schulte E, Rude J. *Prometheus Lernatlas der Anatomie. Hals und Innere Organe*. Stuttgart [etc.]: Georg Thieme; 2005. S. 70-75; 118-119; 128-131; 134-135; 142-143.
3. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer; 2003. S. 1-17; 55-58.
4. Stahl M, Wilke H, Eigler FW, Budach V. Ösophaguskarzinom. In: Schmoll H, Höffken K, Possinger K, eds. *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie*. 2., völlig neu bearb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer. Stahl M, Wilke H, Eigler FW, Budach V; 1997:633–651.
5. Stöver I, Feyer P. *Praxismanual Strahlentherapie*. 3. Aufl. Berlin, New York: Springer; 2010. Kap. 1, S.3-10; Kap.2, S.11-32 Kap. 13, S. 149-157.
6. Messmann H, ed. *Klinische Gastroenterologie. Das Buch für Fort- und Weiterbildung*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. Kap. 3, S. 135-147.
7. Husemann B. Maligne Tumoren des Ösophagus. In: Gall FP, ed. *Chirurgische Onkologie. Histologie- u. stadiengerechte Therapie maligner Tumoren*. Berlin [u.a.]: Springer; 1986:325–346. Die Praxis der Chirurgie.
8. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., ed. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Aufl., neue Ausg. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland.
9. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern, ed. *Jahresbericht 2012 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern - Krebs in Jahresbericht*

- 2012 des Jahresbericht 2012 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern - Krebs in Bayern in den Jahren 2009 und 2010 2010.*
Erlangen; 2013. S. 1-23.
10. World Health Organisation - International Agency for Research on Cancer. Oesophageal Cancer - Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
 11. Aaltonen LA, Hamilton SR. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Chapter 1,2.* Lyon, Oxford: IARC Press; Oxford University Press (distributor); 2000. World Health Organization classification of tumours; vol. 2.
 12. Brown LM, Devesa SS, Chow W. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100(16):1184–1187.
 13. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(23):2241–2252.
 14. Siewert JR, Stein HJ, Lordick F. Ösophaguskarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, eds. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie.* Berlin: Springer. Siewert JR, Stein HJ, Lordick F; 2006:403–426.
 15. Sarbia M. Morphologie, molekulare Prognoseparameter und TNM-System des Ösophaguskarzinoms. In: Roth et al., ed. *Klinische Onkologie 2004/2005. Symposiumband anlässlich der Fortbildung Klinische Onkologie 2004/2005.* 1. Auflage. Kempten: AZ Druck und Datentechnik GmbH. Sarbia M; 2004:109–112.
 16. Fritz P. Kap. 20 Ösophaguskarzinom. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, eds. *Strahlentherapie.* Berlin: Springer. Fritz P; 2006:507–522.
 17. Hofheinz R, Frick S, Claßen J. Ösophaguskarzinom. In: Preiß J, Dornoff W, Hagmann F, Schmieder A, eds. *Taschenbuch Onkologie 2012/13. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie.* 16. Aufl. München:

- Zuckschwerdt; 2012:208–209. Taschenbuch Onkologie: Kap. B26, S. 208–211.
18. Kiesslich R, Möhler M, Hansen T, Galle PR, Lang H, Gockel I. Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms. *Internist (Berl)*. 2012;53(11):1315-27; quiz 1328-9.
 19. Behrens A, May A, Manner H, Pohl J, Ell C. Präkanzerosen im Ösophagus: Früherkennung, sichere Behandlung und Erhalt der Lebensqualität. *Internist (Berl)*. 2013;54(6):683–690.
 20. Engel LS, Chow W, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95(18):1404–1413.
 21. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(1):2–9.
 22. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83(10):2049–2053.
 23. Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis. A lethal genetic combination. *Cancer.* 1993;72(1):17–19.
 24. Zehentmayr F, Wolf M, Budach W, Belka C. Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms. *Onkologe.* 2010;16(5):510–514.
 25. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(26):2548–2556.
 26. Vom Dahl S. Barrett-Karzinom: Endoskopische Diagnostik, Prävention und Therapie. In: Roth et al., ed. *Klinische Onkologie 2004/2005. Symposiumband anlässlich der Fortbildung Klinische Onkologie 2004/2005*. 1. Auflage. Kempten: AZ Druck und Datentechnik GmbH. Vom Dahl S; 2004:113–117.

27. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87(2):104–109.
28. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12(8):721–732.
29. Richter E, Feyerabend T. *Grundlagen der Strahlentherapie. Mit 86 Tabellen.* 2., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 2002. Kap. 4, S. 61-103; Kap. 8, S. 252-264.
30. Ojala K, Jokinen K, Sorri M, Kairaluoma MI. Symptoms and diagnostic delay in patients with carcinoma of oesophagus and gastric cardia: a retrospective study of 225 patients. *Postgrad Med J.* 1982;58(679):264–267.
31. Siewert JR. Ösophaguskarzinom. *Chirurg.* 2007;78(5):475-84; quiz 485.
32. Ehrenfeld M, Prein J, Jundt G. Tumoren und tumorähnliche Läsionen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. In: Schwenzer N, ed. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.* 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011:56–163. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Lehrbuchreihe zur Aus- und Weiterbildung / hrsg. von Norbert Schwenzer ... Bd. [2].
33. Stahl M, Budach W, Meyer H, Cervantes A. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v46-9.
34. Hofheinz R, Frick S, Claßen J. Ösophaguskarzinom. In: Preiß J, Dornoff W, Hagemann F, Schmieder A, eds. *Taschenbuch Onkologie 2012/13. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie.* 16. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2012:208–211. Taschenbuch Onkologie: Kap. B26, S. 208-211.
35. Boda-Heggemann J, Bürgy D, Ronellenfitsch U, Fitz P, Lohr F. Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs.

- In: Wannemacher M, ed. *Strahlentherapie. Mit 298 Tabellen*. 2., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer. Boda-Heggemann J, Bürgy D, Ronellenfitsch U, Fitz P, Lohr F; 2013:593–618.
36. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer*. 1996;78(8):1820–1828.
37. Preiß J, Dornoff W, Hagmann F, Schmieder A, eds. *Taschenbuch Onkologie 2012/13. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie*. 16. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2012. Taschenbuch Onkologie. Kap. B26, S. 208-211.
38. Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur. J. Cancer*. 2012;48(16):2941–2953.
39. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8(3):226–234.
40. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2011;12(7):681–692.
41. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):768–783.
42. van Hagen P, Hulshof, M C C M, van Lanschot, J J B, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med*. 2012;366(22):2074–2084.

43. Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;153(5):690–692.
44. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg.* 1987;11(4):426–432.
45. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(1):38–44.
46. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(6):851–856.
47. Stahl M. Multimodale Therapie beim Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. *Onkologe.* 2010;16(5):504–509.
48. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(10):1160–1168.
49. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(24):1593–1598.
50. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1997;15(1):277–284.
51. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 1999;281(17):1623–1627.

52. Wolf M, Zehentmayr F, Niyazi M, et al. Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(7):374–381.
53. Mücke R, Ziegler PG, Libera T, Klautke G, Fietkau R. Multimodale Therapie des fortgeschrittenen inoperablen Ösophaguskarzinoms. Eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol.* 2000;176(8):350–355.
54. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD002092.
55. Weber K.-J., Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannemacher M, ed. *Strahlentherapie. Mit 298 Tabellen.* 2., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer. Weber K.-J., Wenz F; 2013:47–85.
56. Karstens J. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht.* 5., aktual. und umgestalt. Aufl. Berlin: Lehmanns Media; 2010. Radioonkologie.
57. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie.* 5., völlig überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
58. Hofheinz R, Hochhaus A. Kombination von Zytostatika mit Strahlentherapie: Radio-Chemo-Therapie. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, eds. *Strahlentherapie.* Berlin: Springer. Hofheinz R, Hochhaus A; 2006:197–214.
59. Schmoll H, Höffken K, Possinger K, eds. *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie.* 2., völlig neu bearb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 1997.
60. Pöttgen C, Stuschke M. Multimodale Therapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. *Onkologe.* 2010;16(5):496–503.
61. Dörr W. Strahlenpathologie. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, eds. *Strahlentherapie.* Berlin: Springer. Dörr W; 2006:81–91.

62. Feyer P. et al. Leitlinie der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie E.V.); Supportive Maßnahmen Version 2006. AG Nebenwirkungen / Supportivtherapie.
63. Seegenschmiedt MH. Nebenwirkungen. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, eds. *Strahlentherapie*. Berlin: Springer. Seegenschmiedt MH; 2006:229–284.
64. National Cancer Institute (NCI): Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Accessed June 15, 2014.
65. Nömayr A, Lukas P. Onkologische Diagnostik: Tumoren des Gastrointestinaltrakts. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, eds. *Strahlentherapie*. Berlin: Springer. Nömayr A, Lukas P; 2006:306–309.
66. Junginger T, Gockel I, Gönner U, Schmidberger H. Palliativtherapie beim Ösophaguskarzinom. *Zentralbl Chir*. 2010;135(6):541–546.
67. Hagenmüller F. Palliative Therapiemöglichkeiten beim Ösophaguskarzinom. *Chirurg*. 2005;76(11):1044–1052.
68. Frenken M. Best palliation in esophageal cancer: surgery, stenting, radiation, or what? *Dis. Esophagus*. 2001;14(2):120–123.
69. Eickhoff A, Jakobs R, Riemann JF. Ösophagus- und Magenkarzinom. *Internist (Berl)*. 2004;45(7):756–768.
70. Wong, Simon K H, Chiu, Philip W Y, Leung SF, et al. Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a case-control study. *Ann. Surg. Oncol*. 2008;15(2):576–582.
71. Rawat S, Kumar G, Kakria A, Sharma MK, Chauhan D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced squamous cell carcinoma esophagus: is surgical resection required? *J Gastrointest Cancer*. 2013;44(3):277–284.

72. Daly JM, Fry WA, Little AG, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J. Am. Coll. Surg.* 2000;190(5):562-72; discussion 572-3.
73. Araújo CM, Souhami L, Gil RA, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer.* 1991;67(9):2258-2261.
74. Rades D, Schulte R, Yekebas EF, Homann N, Schild SE, Dunst J. Radio(chemo)therapy plus resection versus radio(chemo)therapy alone for the treatment of stage III esophageal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(1):10-16.
75. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(5):1167-1174.
76. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(10):2310-2317.
77. Smit JK, Muijs CT, Burgerhof, Johannes G M, et al. Survival after definitive (chemo)radiotherapy in esophageal cancer patients: a population-based study in the north-East Netherlands. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20(6):1985-1992.
78. Stein HJ, Feith M, Bruecher, Bjorn L. D. M., Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early Esophageal Cancer: Pattern of Lymphatic Spread and Prognostic Factors for Long-Term Survival After Surgical Resection. *Annals of Surgery.* 2005;242(4):566-575.
79. Wolf MC, Zehentmayr F, Schmidt M, Hölzel D, Belka C. Treatment strategies for oesophageal cancer - time-trends and long term outcome data from a large tertiary referral centre. *Radiat Oncol.* 2012;7:60.

80. Wong, Rebecca K S, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;55(4):930–942.
81. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD001799.
82. Moehler M, Al-Batran S, Andus T, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ -. *Z Gastroenterol.* 2011;49(04):461–531.

10 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

| | |
|---------------------|--------------------------|
| Name | Rupprecht |
| Vorname | Christina |
| Geburtsdatum | 15.07.1982 |
| Geburtsort | Neustadt an der Waldnaab |
| Familienstand | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

SCHULISCHE AUSBILDUNG

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| 1988 – 1992 | Grundschule Krummennaab |
| 1992 – 1993 | Mittelschule Erbendorf |
| 1993 – 2002 | Stiftland Gymnasium Tirschenreuth |
| Juni 2002 | Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |

BERUFLICHE AUSBILDUNG

| | |
|-------------|--|
| 2003 – 2005 | Berufsfachschule für Porzellan in Selb |
| Juli 2005 | Abschluss als staatlich geprüfte Modelleurin |
| 2005 – 2007 | Fachschule für Porzellan und industrielle Formgestaltung in Selb |
| Juli 2007 | Abschluss als staatlich geprüfte Formenentwerferin |

STUDIUM

| | |
|------------|---|
| Seit 2007 | Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg |
| Okt. 2008 | Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Regensburg |
| Okt. 2010 | Zahnärztliche Vorprüfung an der Universität Regensburg |
| Juni 2013 | Zahnärztliche Prüfung an der Universität Regensburg |
| Sept. 2013 | Approbation als Zahnärztin |

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Juli 2014-Sept. 2014

Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr. Wolfgang Trumm
in Hanau/Steinheim

Seit Okt. 2014

Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr. Bernd Schöneich
und Kollegen in Frankfurt am Main

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die durch ihre vielfältige Hilfe zum Gelingen und zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Oliver Kölbl für die Möglichkeit, an seinem Lehrstuhl promovieren zu dürfen.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, die mich immer sehr freundlich und hilfsbereit bei meiner Datenrecherche unterstützt haben.

Weiterer Dank gilt auch den Mitarbeitern des Archivs.

Vielen Dank auch an das Tumorzentrum Regensburg e. V. für die Unterstützung bei der Vervollständigung der Patientendaten.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Hannah Treß für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Ich hatte mit ihr eine sehr sympathische und stets hilfsbereite Ansprechpartnerin.

Ganz besonders danke ich Roland, der mir mit viel Liebe, Motivation und Geduld zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, die mich auf meinem Lebensweg immer mit viel Liebe und Unterstützung begleitet hat.