

Aus dem Bereich Strahlentherapie und Radioonkologie
Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Ch. Rube

**Neoadjuvante und definitive Radiochemotherapie des
lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms
-eine retrospektive Analyse**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2021

vorgelegt von: Diana Sophie Biegler
geb. am 08.06.1994 in Buchen

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
1. Abstract	7
2. Einleitung	8
2.1 Epidemiologie	8
2.2 Ätiologie	8
2.3 Klassifikation	9
2.4 Symptome/ Klinik	11
2.5 Stadien	12
2.6 Diagnostik	12
2.7 Therapie	13
2.7.1 Operative Therapie	14
2.7.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie	16
2.7.3 Definitive Radiochemotherapie	17
2.8 Prognose	18
3. Material und Methoden	19
3.1 Ziel der Arbeit	19
3.2 Patientenkollektiv	19
3.3 Vorgehen bei der Datenerhebung	19
3.4 Definitionen und Klassifikationsschemata	21
3.4.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	21
3.4.2 Aktivitätsindex nach Karnofsky	21
3.4.3 Dysphagie	22
3.4.4 Toxizität	22
3.4.5 Postoperativer Regressionsgrad	23
3.4.6 Therapieansprechen (Remissionsstatus)	24
3.5 Datenerfassung und statistische Datenauswertung	24
4. Ergebnisse	25
4.1 Patientenkollektiv	25
4.1.1 Geschlechtsverteilung	25
4.1.2 Altersverteilung	25
4.1.3 Therapiegruppen	27

4.1.4 Begleiterkrankungen	27
4.1.5 Alkohol- und Nikotinkonsum	29
4.1.6 Karnofsky-Index	29
4.2 Tumorstaging und Lokalisation	30
4.2.1 Tumorhistologie	30
4.2.2 Tumorlokalisation	31
4.2.3 Prätherapeutisches Tumorstadium	32
4.3 Neoadjuvante und definitive Radiochemotherapie	34
4.3.1 Bestrahlungstechnik	34
4.3.2 Dosiskonzepte Radiotherapie	35
4.3.3 Chemotherapiekonzepte	35
4.3.4 Therapieunterbrechung	37
4.3.5 Hospitalisierung unter Radiochemotherapie	38
4.4 Toxizitätsprofil	39
4.4.1 Dysphagie	39
4.4.2 Gewicht	40
4.4.2.1 Prätherapeutische Gewichtsabnahme	41
4.4.2.2 Gewichtsveränderung im Verlauf der Therapie	41
4.4.3 Akuttoxizitäten	42
4.5 Operative Therapie	42
4.5.1 Bildgebender Remissionsstatus im CT nach Radiochemotherapie	43
4.5.2 Operationsmethoden	44
4.5.3 Anzahl der entfernten Lymphknoten	44
4.5.4 Resektionsstatus	44
4.5.5 Regressionsgrad	44
4.5.6 Postoperatives Stadium ypT0	45
4.5.7 Postoperative Komplikationen	45
4.5.7.1 Revisionseingriff	46
4.5.7.2 Hospitalisierung OP	46
4.5.7.3 Intensivmedizinische Behandlungsdauer	46
4.6 Überlebenszeitanalyse	50
4.6.1 Überlebenszeiten	50

4.6.2 Progressionsfreies Überleben	52
4.7 Analyse einzelner Prognosefaktoren	56
4.7.1 Überleben in Abhängigkeit der Histologie	56
4.7.2 Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus	57
4.7.3 Überleben in Abhängigkeit des Regressionsgrades	57
4.7.4 Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus	58
5. Diskussion	60
5.1 Patientengut	60
5.1.1 Nikotin- und Alkoholabusus	60
5.1.2 Erstsymptomatik	61
5.1.3 Karnofsky-Index	61
5.2 Tumorhistologie, -lokalisierung und prätherapeutisches Tumorstadium	62
5.3 Therapieschema	63
5.3.1 Radiochemotherapie	64
5.3.2 Akuttoxizitäten	66
5.3.3 Operative Therapie	68
5.4 Überleben und progressionsfreies Überleben	71
5.5 Prognosefaktoren	72
5.6 Studienlimitationen	74
5.7 Schlussfolgerung	76
6. Literaturverzeichnis	79
7. Tabellenverzeichnis	88
8. Abbildungsverzeichnis	90
9. Abkürzungsverzeichnis	91
10. Dank	92
11. Lebenslauf	93

1. Zusammenfassung

Die Standardbehandlung des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms umfasst, abhängig von individuellen Faktoren wie histologische Tumorentität, -ausdehnung und -lokalisierung sowie Performancestatus, verschiedene kurative multimodale Behandlungskonzepte, inklusive neoadjuvante und definitive radio-/ chemotherapeutische sowie operative Ansätze.

Prospektive randomisierte Studien zum Vergleich neoadjuvanter Therapiekonzepte mit einer primär definitiven Radio-/ Chemotherapie, stehen aufgrund fehlender Behandlungsstandards für die Ösophaguskarzinome nicht zur Verfügung.

Das Studienziel der vorliegenden klinischen Arbeit ist es, an einem Patientenkollektiv mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom und Indikation für ein kuratives Behandlungskonzept, die beiden multimodalen Therapieverfahren einer neoadjuvanten Radio-/ Chemotherapie (nRCT) und einer definitiven Radio-/ Chemotherapie ohne Operation (dRCT), hinsichtlich des lokalen Therapieansprechens, des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens sowie begleitender Toxizitäten zu untersuchen.

Patienten und Methoden. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv ein Kollektiv von 101 Patienten mit Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms analysiert, die im Zeitraum von 2003 bis 2015 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes im Rahmen einer multimodalen Therapie, entweder mittels nRCT¹ gefolgt von einer Operation oder einer primär dRCT², behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden Patienten mit Erstdiagnose eines histologisch gesicherten, nicht metastasierten, lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, Karzinom in situ, Siegelzellkarzinom und kleinzelliges Karzinom), bei denen eine Indikation für ein kuratives multimodales Behandlungskonzept, inklusive einer kombinierten Radiochemotherapie bestand.

Bei beiden Therapiekonzepten wurde eine platinbasierte Chemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin/ 5-FU oder 5 Zyklen Paclitaxel/ Carboplatin simultan zur Radiotherapie angewendet. Die Radiotherapie wurde bei nRCT mit einer Gesamtdosis von 41-45 Gy, bei dRCT mit 50-60 Gy geplant.

Zur Analyse der Lokalrezidive, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens wurde eine statistische Analyse durchgeführt. Die Auswertung der klinischen Verträglichkeit erfolgte anhand der Dokumentation in den Krankenakten mittels digitaler Praxisdokumentationssysteme.

1 neoadjuvante Radio-/ Chemotherapie

2 definitive Radio-/ Chemotherapie

Ergebnisse. Im Zeitraum 2003 bis 2015 wurden 101 Patienten, 80 Männer (79,2 %) und 21 Frauen (20,8 %), medianes Alter 65 Jahre (Range 43-80) mit einem histologisch gesicherten lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom: 64,4 %, n=65/101; Adenokarzinom: 25,7 %, n=26/101) mit einem kurativen multimodalen Behandlungskonzept behandelt. Das mediane Follow-up des Gesamtkollektives betrug im Therapiearm mit nRCT³ 11 Monate, im Therapiearm mit dRCT⁴ 18 Monate.

Zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes waren von den 101 behandelten Patienten insgesamt 52 Patienten (51,5 %, n=52/101) verstorben. Bei nRCT verstarben 37,8 % (n=17/45) der Patienten, bei dRCT waren es 62,5 % (n=35/56).

Die 2- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen bei 58,5 %/ 38,0 % für die nRCT und 41,0 %/ 34,0 % für die dRCT. Das mediane Gesamtüberleben betrug dabei 44 Monate bei nRCT sowie 20 Monate bei dRCT.

Eine lokale/ lokoregionäre Metastasierung oder Fernmetastasen wurde bei 37,6 % (n=38/101) der Patienten beobachtet. Bei 37,8 % Patienten der nRCT-Gruppe (n=17/45) und 37,5 % der Patienten der dRCT-Gruppe (n=21/56) kam es zu einem Rezidiv. Im Median trat das Rezidiv 42 Monate (nRCT) bzw. 66 Monate (dRCT) nach Erstdiagnose auf. Dabei handelte es sich um 7 Lokalrezidive, 0 lokoregionäre Rezidive und 10 Metastasen bei nRCT bzw. 8 Lokalrezidive, 5 lokoregionäre Rezidive sowie 8 Metastasen bei dRCT.

Tendenziell war das progressions- und metastasenfreie Überleben bei dRCT besser, während das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle bei nRCT besser waren.

Klinische Faktoren wie die histologische Subgruppe und der Lymphknotenstatus hatten einen Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten. Die histologische Subgruppe der Adenokarzinome zeigte in der univariaten Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens bessere Ergebnisse in der dRCT-Gruppe (p=0,022). Nodal positive Patienten (N+, Nx und N1) wiesen einen signifikant schlechteres Gesamtüberleben (OS) in der nRCT Gruppe auf (p=0,017).

Schlussfolgerung In unserer retrospektiv betrachteten Kohorte konnte bezüglich des lokalen Therapieansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen gefunden werden. Die lokale Kontrolle sowie das mediane Gesamtüberleben war unter nRCT in den ersten Jahren tendenziell besser ohne statistische Signifikanz. Das Gesamtüberleben war abhängig von der histologischen Subgruppe sowie des Lymphknotenstatus. Patienten mit Adenokarzinom bei dRCT sowie Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung bei nRCT zeigten ein besseres medianes Gesamtüberleben (p=0,022 bzw. p=0,017).

3 neoadjuvante Radio-/Chemotherapie

4 definitive Radio-/ Chemotherapie

1. Abstract

The aim of the present clinical work was to investigate a local therapy response for patients with locally advanced esophageal carcinoma and indication for a curative treatment concept. The two multimodal therapy modalities of neoadjuvant radio-/ chemotherapy (nRCT) including surgery and definite radio-/ chemotherapy (dRCT) without surgery were compared with regard to overall survival, progression-free survival and toxicity.

Methods We retrospectively analyzed 101 patients with locally advanced esophageal cancer receiving either dCRT or nCRT at our institute between 21.08.2003 and 03.04.2015. Included were patients with initial diagnosis of a histologically confirmed, non-metastatic, locally advanced esophageal carcinoma (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, carcinoma in situ, sealed cell carcinoma and small cell carcinoma) who had an indication for a curative multimodal treatment regimen, including combined radio-/ chemotherapy. In both regimens, platinum-based chemotherapy with 2 cycles of cisplatin/ 5-FU or 5 cycles of paclitaxel/ carboplatin was used simultaneously with radiotherapy. Radiotherapy was planned with a total dose of 41-45 Gy for patients with nRCT and 50-60 Gy for patients with dRCT.

Results In the period 2003-2015, 101 patients, 80 males (79,2 %) and 21 females (20,8 %), median age 65 years (ranging between 43 and 80 years of age), with a histologically confirmed locally advanced oesophageal carcinoma (squamos cell carcinoma: 64,4 %, n=65/101; adenocarcinoma: 25,7 %, n=26/101) were treated with a curative multi-modal treat-ment concept. The median follow-up of the total collective was 11 months in the neoadjuvant arm and 18 months in the definitive arm. By the time our study ended 52 patients (51,5 %) had died. 17 patients had received neoadjuvant therapy (37,5 %, n=17/45), 35 patients (62,2 %, n=35/56) had received definitive therapy. The 2-year overall survival rate was 58,5 % (nRCT) and 41 % (dRCT). 38 patients had a tumor recurrence (37,6 %) after a median time of 42 months (nRCT) respectively 44 months (dRCT). Univariate analysis did not reveal any factors that significantly impacted progression-free survival or local recurrence.

A benefit concerning overall survival could be found in the patients with adenocarcinoma who underwent definitive therapy ($p=0,022$). Patients with a status N+, Nx and N1 and neoadjuvant therapy had a worse outcome ($p=0,017$).

Conclusion Our study failed to discern a difference in locoregional or distant control between cohorts receiving nRCT followed by surgery and dRCT. Local control and median overall survival tended to be better with nRCT in the first few years without statistical significance. Overall survival was dependent on the histological subgroup and the lymph node status. Patients with adenocarcinoma on dRCT and patients without lymph node metastasis on nRCT showed a better median overall survival ($p=0.022$ compared with $p=0.017$).

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

In Deutschland erkrankten nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) im Jahr 2018 etwa 5.700 Männer und 1.700 Frauen an Speiseröhrenkrebs (Inzidenz 6-8 je 100.000 Einwohner im Jahr 2014).^[5, 54, 75-77] Dies entspricht einem Anteil von ca. 3 % an allen bösartigen Neubildungen bei Männern und ca. 1 % bei Frauen. Männer sind etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen, wobei ein gehäuftes Auftreten ab dem 40. Lebensjahr (Häufigkeitsgipfel um das 60. bis 70. Lebensjahr) beobachtet wird.^[5, 33, 54, 75-77]

Der Anteil des Ösophaguskarzinoms an den Krebstodesfällen in Deutschland beträgt für Männer 3,2 %, für Frauen 1,1 %. Die Überlebensraten dieser Patientinnen und Patienten gehören zu den ungünstigsten aller Krebserkrankungen. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten werden in Deutschland derzeit für Männer zwischen 11 % und 22 % und für Frauen zwischen 15 % und 20 % angegeben.^[5, 54, 75-77]

Weltweit steht das Ösophaguskarzinom an achter Stelle der häufigsten Tumoren, bzw. stellt die sechsthäufigste Krebstodesursache dar.^[5, 75-77]

2.2 Ätiologie

Histologisch unterscheidet man das Plattenepithelkarzinom vom Adenokarzinom des Ösophagus, in weniger als 5 % der Fälle finden sich auch andere Entitäten (z.B. Leiomyosarkome).^[47, 58]

In Westeuropa beträgt die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms ca. 40-50 %.^[8, 33, 73, 74, 86] In anderen Teilen der Welt, insbesondere in Asien und dem Nahen Osten, sind Plattenepithelkarzinome dagegen deutlich häufiger als Adenokarzinome, was unter anderem auf die jeweiligen Risikofaktoren und -expositionen zurückzuführen ist.^[8]

Zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms tragen Alkohol- und Nikotinabusus, Adipositas, die Aufnahme von heißen Getränken, eine obst- und gemüsearme Ernährung, Achalasie, Strikturen nach Verätzungen, Nitrosamine, Aflatoxine (Schimmelpilzgifte, die beispielsweise in Nüssen vorkommen) sowie das Plummer-Vinson-Syndrom (Schleimhautschädigung durch Eisenmangel) bei. Auch eine frühere Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich kann dosisabhängig das Risiko für ein späteres Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre erhöhen.^[8, 44, 45, 54, 58, 76]

In den westlichen Industrienationen konnte in den letzten Jahren dagegen eine deutlich steigende Inzidenz von Adenokarzinomen verzeichnet werden.^[8, 47, 76, 73, 74, 86] Dies liegt zum einen an der Zunahme von Risikofaktoren der GERD⁵ durch eine höhere Prävalenz der Adipositas und fettreichere Ernährung, zum anderen an der

⁵ Gastroösophageale Refluxerkrankung

Umgruppierung der Karzinome am gastroösophagealen Übergang (diese wurden zuvor als Magenkarzinome klassifiziert).^[15] Wesentlicher Risikofaktor stellt die präkanzeröse Vorstufe des Adenokarzinoms, der Barrett-Ösophagus, dar.^[6, 28, 50, 54] Dieser entsteht als Komplikation der Refluxösophagitis durch eine persistierende Säureeinwirkung (sowohl Magen- als auch Gallensäure), die zu einem metaplastischen Umbau des Plattenepithels zu Zylinderepithel im unteren Ösophagusabschnitt führt. Hieraus lassen sich auch die beiden unterschiedlichen Lokalisationen der Tumorentitäten ableiten: während das Plattenepithelkarzinom vorwiegend das obere und mittlere Ösophagusdrittel betrifft, findet sich das Adenokarzinom vor allem im unteren Ösophagusdrittel und gastrointestinalen Übergang.^[5, 54]

2.3 Klassifikation

Die TNM-Klassifikation (s. Tabelle 1) ist eine Facetten-Klassifikation zur Einteilung maligner Tumore. Die mehrdimensionale Einteilung gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Größe und Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Metastasierungssituation (M) an.^[54, 108]

Eine zusätzliche Einteilung anhand anatomischer Strukturen ist aufgrund der unterschiedlichen lymphatischen und venösen Abflusswege für die Therapieplanung sinnvoll.^[90] Zu diesem Zweck teilt die UICC (Union for international cancer control) den Ösophagus in vier Abschnitte ein, abhängig vom Bezug zur Zahnreihe (s. Tabelle 2).^[54, 108]

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation^[108]

TNM	Ausdehnung
T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Plura, Perikard, Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N-Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionalen Lymphknoten
M-Fernmetasten	
M0	Keine Fernmetasten
M1	Hämatogene Fernmetastasen oder nicht-regionäre Lymphknoten
pTMN: Pathologische Klassifikation (die pT- und pN-Kategorien entsprechen den T- und N- Kategorien)	
pM1	Fernmetastasen
pN0	Regionale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 7 oder mehr Lymphknoten

Tabelle 2: Anatomische Klassifikation des Ösophagus (UICC)^[108]

Anatomische Bezeichnung	Lokalisation
zervikaler Ösophagus	bis 18 cm hinter der Zahnreihe (bis zur Thoraxapertur)
oberer Ösophagus	18-24 cm hinter der Zahnreihe
mittlerer Ösophagus	24-32 cm hinter der Zahnreihe
unterer Ösophagus	32-40 cm hinter der Zahnreihe (bis zur Kardie des Magens)

2.4 Symptome/ Klinik

Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms ist die Dysphagie (Störung des Schluckaktes). Hierbei kommt es durch eine Behinderung der Passage von Nahrung in der Speiseröhre häufig zu Schluckbeschwerden und Würgereiz.^[11, 43, 65, 86, 80] Diese Dysphagie tritt jedoch meist erst bei fortgeschrittenem, oft nicht mehr kurativ behandelbarem Befund auf.^[43, 65, 80, 86] Mittels Dysphagie-Scores wird daher versucht, das Leitsymptom zu objektivieren und für die klinische Diagnostik zu instrumentalisieren (s. Tabelle 5).

Als weitere Frühsymptome beim Plattenepithelkarzinom gelten Regurgitation und Globusgefühl, beim Adenokarzinom trockener Husten aufgrund der Refluxösophagitis.^[11, 43, 65, 80, 86] Außerdem können gastrointestinale Blutungen, Völlegefühl, Odynophagie, Regurgitation und Aspirationsneigung sowie Heiserkeit, bei tumorbedingter Arrosion des Nervus recurrens bis hin zur Aphonie, bestehen.^[43, 86, 65, 80]

Allgemeinere Symptome, wie retrosternale Schmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust, sind zum einen recht unspezifisch, zum anderen werden sie als Spätsymptome in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch.

2.5 Stadien

Unter Beachtung der TNM-Klassifikation erfolgt eine Stadiengruppierung nach UICC (Union for international cancer control) zur Schweregradeinteilung des Tumors, die mit Prognose und therapeutischen Implikationen korreliert (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadiengruppierung TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach UICC^[108]

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

2.6 Diagnostik

Aufgrund der meist erst spät auffallenden klinischen Symptomatik des Ösophaguskarzinoms (progrediente oder rezidivierende Dysphagie, gastrointestinale Blutung, rezidivierendes Erbrechen, Aspirationspneumonie) sollten anamnestisch erhobene „Warn- oder Alarmsymptome“ dem klinischen Untersucher zunächst immer suspekt erscheinen und Anlass zu weiterführender Diagnostik geben.^[54]

Die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mittels hochauflösender Videoendoskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien aller Stadien des oberen Gastrointestinaltraktes und stellt somit das Standardverfahren zur Diagnosesicherung dar.^[54] Vorteile der hochauflösenden ÖGD sind die direkte Visualisierung und Lokalisierung des Tumors, die Möglichkeit zur Entnahme von Biopsien, der Chromoendoskopie mit Lugol'scher Lösung, der Vergrößerungsendoskopie sowie der computerbearbeiteten virtuellen Chromoendos-

kopie.^[54, 108] Insbesondere bei Risiko-Patienten für ein Ösophaguskarzinom (Zustand nach Plattenepithelkarzinom des Mundes, der Nase, des Rachens oder des Bronchial-Systems, Nikotin- und Alkoholabusus) sollten diese Verfahren zur Detektion von Dysplasien bzw. Frühkarzinomen eingesetzt werden.^[54, 108] Bei hochgradig stenosierenden, hoch-sitzenden Tumoren kommt hierbei ein dünnkalibriges Spezialendoskop (ca. 4-5 mm durchmessend) zum Einsatz, um passagebedingte Komplikationen wie Perforation oder Blutungen zu vermeiden.^[54, 108]

Ein möglichst genaues, prätherapeutisches Staging ist zur Therapiesteuerung wichtig, da die Prognose der Patienten mit der lokalen Tumordinfiltrationstiefe (T-Kategorie der TNM-Klassifikation) und dem Befall regionaler Lymphknoten (N-Kategorie der TNM-Klassifikation) korreliert.^[54, 108] Die Endosonographie (EUS) besitzt hierbei die höchste Sensitivität und Spezifität, vor allem für die höheren T-Stadien (Sensitivität 83-92 %, Spezifität 94-99 % bei T3 [Puli et al, 2008]).^[54] Die zusätzliche Verwendung von endosonographisch gesteuerten Feinnadel-Biopsien kann die Genauigkeit des nodalen Stagings erhöhen.^[54]

Ergänzt wird das Staging durch die Computertomographie von Abdomen/ Thorax (Multidetektor-Computertomographie) zur Erhebung des Lymphknotenstatus, der Abdomensonographie zum Ausschluss hepatischer Metastasen sowie ggf. der zervikalen Sonographie zum Ausschluss zervikaler Lymphknotenmetastasen bei hoch-sitzendem Tumor. Darüber hinaus wird in der aktuellen S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom die Positronenemissionstomographie (PET-CT) bei Fehlen von Fernmetastasen und kurativem therapeutischem Ansatz sowie eine flexible Bronchoskopie bei fortgeschrittenen Tumoren mit Kontakt zum Tracheobronchialsystem empfohlen. Präoperativ folgen bei operablem Befund eine erweiterte Labordiagnostik, Elektrokardiographie (EKG), Echokardiographie und Lungenfunktionsprüfung zur Abschätzung des operativen Risikos.^[54]

2.7 Therapie

Neben der bereits ausgeführten Problematik der späten Diagnosenstellung des Ösophaguskarzinoms, stellt das oberflächlich gelegene Lymphdrainagesystem der Speiseröhre einen die Therapie limitierenden Faktor dar. Abweichend von den gastrointestinalen Karzinomen anderer Lokalisation, muss selbst bei frühen submukosal infiltrierenden Tumoren (pT1a) bei 20-30 % der Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen gerechnet werden.^[16] Lokal fortgeschrittene Tumoren weisen sogar bei über 80 % der Patienten Lymphknotenmetastasen auf.^[75, 95]

Darüberhinaus führt das Fehlen der Tunica serosa in den zervikalen und thorakalen Abschnitten der Speiseröhre zu einer viel rascher voranschreitenden Infiltration benachbarter Strukturen als im übrigen gastrointestinalen System. Eine Eigenart des Ösophaguskarzinoms im Hinblick auf die Tumorausbreitung ist auch die intramurale

Schleimhautmetastasierung über das lokoregionäre Lymphsystem („skip lesions“), die sowohl nach kranial als auch kaudal erfolgen kann. Diese intramurale lymphogene Tumorzellausbreitung besitzt Implikationen für die Strahlentherapieplanung hinsichtlich der Zielvolumendefinition des klinischen Zielvolumens (CVT) nach kraniokaudal (hier ca. 3-5 cm kraniokaudale Ausdehnung).

Die Besonderheiten im Metastasierungsweg sowie die anatomische Lage des Tumors mit Nachbarschaft zu wichtigen Organen stellen hohe Anforderungen an die beteiligten Fachdisziplinen. Daher ist ein hoher Grad an Interdisziplinarität erforderlich, um die Patienten, unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation, Tumorausdehnung, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen, einer stadiengerechten Therapie zuzuführen.^[43, 54] Dies beinhaltet besonders die Entscheidung, welche Patienten alleine durch eine Operation und welche Patienten durch eine Kombination einer neoadjuvanten Radiochemotherapie plus Operation oder durch eine definitive, alleinige Radiochemotherapie, behandelt werden sollten.

2.7.1 Operative Therapie

Der chirurgischen Intervention durch lokal ablativ Techniken oder Resektion, ist eine große Rolle im Rahmen der kurativen, multimodalen Therapie (chirurgische Intervention in Kombination mit Chemo- und Radiotherapie) zuzuschreiben.

Nach den interdisziplinären Empfehlungen zur Therapie in der Onkologie 2015, stellt die ablativ endoskopische Resektion eine ausreichende Alternative zur chirurgischen Resektion bis zum Tumorstadium T1, N0, M0 dar.^[54] Beim Plattenepithelkarzinom darf zudem keine Infiltration von Lymphgefäßen oder Venen (L0, V0), keine Ulzeration und keine höhere Differenzierung (G1/ G2) vorliegen.^[54] Der Begriff der endoskopischen Resektion (ER) beinhaltet dabei sowohl die endoskopische Mukosaresektion (EMR), als auch die Submukosadisektion (ESD). Die endoskopische Mukosaresektion ist in vielen Ländern das Standardtherapieverfahren für hochgradige intraepitheliale Neoplasien und mukosale Adenokarzinome. Zahlreiche Kohortenstudien bestätigten die Sicherheit und Effektivität bei gleicher Kurationsrate und geringer Morbidität und Mortalität im Vergleich zur chirurgischen Resektion.^[27, 54] Für größere Läsionen ist die Submukosadisektion (ESD) der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) überlegen.^[27, 54] Bei Plattenepithelkarzinomen scheint die ESD bessere Ergebnisse bezüglich R0-Status und Lokalrezidiven zu erzielen.^[27, 54]

Ein chirurgisches Verfahren sollte jedoch gewählt werden, wenn mittels ER keine R0-Resektion möglich ist bzw. eine Lymph- oder Veneninvasion (L1, V1), ein schlechter Differenzierungsgrad ($\geq G3$) oder eine tiefe Submuskosainfiltration ($\geq 500 \mu\text{m}$) vorliegen.

Bei kurativer Intention stellt die chirurgische Resektion eine standardisierte Therapie für alle potentiell resektablen Ösophaguskarzinome im mittleren und distalen Drittel

dar. Eine Ausnahme bilden die auf die Mukosa begrenzte Karzinome (T1a, N0, M0), sofern diese endoskopisch R0 reseziert werden können. Vorteile einer chirurgischen Therapie sind dabei die beste lokale Kontrolle des Tumors sowie die lokoregionale Rezidivfreiheit, sowohl bei Adeno- als auch Plattenepithelkarzinomen, im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie.^[69,71] Als primäres Ziel der onkologischen Ösophaguschirurgie wird eine R0-Resektion sowie ausreichende Lymphadenektomie (i.d.R. Zweifeld-Lymphadenektomie) angestrebt. Um diese zu erreichen, muss bei allen Speiseröhrentumoren ein Sicherheitsabstand nach proximal und distal von je 3-4 cm eingehalten werden. Kontraindikationen für das chirurgische Vorgehen sind der Nachweise von Fernmetastasen (ab Stadium M1) sowie Risikofaktoren des Patienten bzgl. einer operativen Therapie.^[40, 46, 47, 52, 54, 57, 91, 95, 102, 105]

Das Operationsverfahren richtet sich nach der Tumorlokalisierung, grundsätzlich werden nach Möglichkeit minimalinvasive gegenüber offen-chirurgischen Verfahren bevorzugt.^[44, 45] Bei Karzinomen des distalen Ösophagus (Siewert Typ I⁶) erfolgt in der Regel eine transthorakale subtotale Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens, Magenhochzug und intrathorakaler Anastomose. Die Anastomosierung im Brustkorb mindert dabei das Risiko eines postoperativen Refluxes. Bei einer weiter distal gelegenen Anastomosierung, bei der der Magen halb im Abdomen und halb im Thorax läge, würde die Magensäure dem negativen thorakalen Druck folgen. Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (Siewert Typ II⁷ und III⁸) werden operativ versorgt durch eine transhiatale erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion. Ist der Tumor im oberen, thorakalen Ösophagus gelegen, erfolgt eine subtotale Ösophagektomie mit Ausweitung des Resektionsmaßes nach oral. Bei thorakal gelegenen Plattenepithelkarzinomen wird die transthorakale Ösophagusdissektion empfohlen. Nur dieses Verfahren erlaubt eine präzise Resektion und Ausräumung der paratrachealen und an der Bifurkation liegenden Lymphknoten aufgrund der engen Lagebeziehung zu Trachea und den Bronchien. Zervikal gelegene Plattenepithelkarzinome können die Mitresektion von Teilen des Pharynx, des Larynx und der Schilddrüse notwendig machen. Aufgrund der hohen Komplikationsrate (Schluckstörung, Rekurrensparese) wird bei zerviaklen Tumoren in der Regel eine Radiochemotherapie durchgeführt.

6 Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Karzinome) werden seit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation den Ösophaguskarzinomen zugeordnet. In der klinischen Praxis ist die Siewert-Klassifikation gebräuchlich. Die Einteilung erfolgt ausgehend vom Tumorzentrum und dessen Abstand zur Z-Linie (Wechsel zwischen ösophagealem Plattenepithel und gastralem Zylinderepithel).

Siewert Typ I: Zentrum der Raumforderung 1-5 cm oberhalb der Z-Linie

7 Siewert Typ II: Zentrum der Raumforderung 1cm über bis 2cm unter der Z-Linie

8 Siewert Typ III: Zentrum der Raumforderung 2-5cm unterhalb der Z-Linie

Die Wiederherstellung der Nahrungspassage erfolgt durch Magenhochzug. Die Rekonstruktion kann alternativ auch durch ein Koloninterponat, seltener durch ein Dünndarminterponat erfolgen, was allerdings erhebliche Nachteile im Vergleich zur Rekonstruktion durch einen Schlauchmagen (Foetor ex ore, Notwendigkeit von drei Anastomosen) mit sich bringt.

Die wichtigsten postoperativen Komplikationen stellen die Anastomoseninsuffizienz (gegebenenfalls mit begleitender Mediastinitis), Interponatnekrosen, Blutungen, Fistelbildung, Pneumonie, akutes Atemnotsyndrom (ARDS), Tachyarrhythmien und Rekurrensparese dar.^[98]

2.7.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Der Begriff der neoadjuvanten Therapie bezeichnet in der Onkologie eine Therapie, die *vor* der geplanten operativen Sanierung einer Tumorerkrankung durchgeführt wird. Eine neoadjuvante Therapie kann dabei aus einer Chemotherapie, einer Strahlentherapie (ggf. in Kombination als Radio-/ Chemotherapie) oder einer Hormontherapie (z.B. bei Prostata- oder Mammakarzinomen) bestehen.^[68] Das Ziel der neoadjuvanten Therapie ist es, über eine Reduktion der Tumorausdehnung („Downstaging“), eine leichtere operative Entfernung zu ermöglichen und das Risiko für Lokalrezidive zu reduzieren.

Hinsichtlich des Ösophaguskarzinoms muss die präoperative Radiochemotherapie (Kombination aus neoadjuvanter Chemo- und Radiotherapie) von der perioperativen Chemotherapie (Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie in kurativer Intention) unterschieden werden.

Um den Stellenwert und die prognostische Bedeutung dieser beiden Therapieansätze in der Therapie des Ösophaguskarzinoms zu untersuchen, wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ein Evidenzbericht⁹ erstellt, der Publikationen bis Februar 2013 einschloss.^[54] Der Großteil der systematischen Übersichtsarbeiten zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil unter präoperativer Radiochemotherapie plus Resektion gegenüber einer alleinigen Operation oder einer perioperativen Chemotherapie.^[15, 19, 20, 63, 66, 100, 102, 105-107] Zudem werden höhere R0-Resektionsraten und geringere lokoregionale Rezidivneigung beschrieben.^[19, 20, 66, 100, 102, 105-107] Die präoperative Radiochemotherapie ist indiziert bei resektablen Plattenepithelkarzinomen der Kategorie T2-T4 sowie Adenokarzinomen, einschließlich Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs der Kategorie T3 und resektablen T4-Tumoren.

⁹ 17 systematische Reviews, Metaanalysen und 13 randomisierte klinische Studien zur präoperativen Radiochemotherapie^[18, 19, 52, 66, 84, 93, 100, 102], sowie 15 systematischen Reviews, Metaanalysen und 6 randomisierte klinische Studien zur perioperativen Chemotherapie^[17, 47, 112]

Als Standard für die neoadjuvante Radiochemotherapie hat sich eine Kombination aus Cisplatin/ 5-FU (ggf. plus dritter Substanz) oder Carboplatin/ Paclitaxel und eine Radiotherapie mit einer Dosis von 40,0-50,4 Gy etabliert (konventionelle Fraktionierung 1,8 Gy bis 2,0 Gy pro werktäglicher Einzelfraktion). Cisplatin kann dabei auch durch Oxaliplatin ersetzt werden, da die Gleichwertigkeit von FOLFOX gegenüber Cisplatin/ 5-FU im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie belegt wurde.^[22]

Die perioperative Chemotherapie ohne Radiatio bietet keinen Überlebensvorteil bei der histologischen Entität der Plattenepithelkarzinome.^[25] Zwar können mittels perioperativer Chemotherapie auch bei Plattenepithelkarzinomen die Raten an R0-Resektionen erhöht werden, insgesamt zeigen sich jedoch keine Verbesserungen der Überlebenszeiten im Vergleich zur alleinigen Operation. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom wird daher die neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen.^[87] Indiziert ist die perioperative Chemotherapie bei Adenokarzinomen (inklusive Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs) der Kategorie T2, T3 und resektablen T4-Tumoren. Alternativ kann hier auch eine präoperative Radiochemotherapie erwogen werden. Therapiestandard der perioperativen Chemotherapie ist eine Kombination aus Docetaxel, Oxaliplatin und 5-FU (FLOT-Schema).

Zusammenfassend wird die neoadjuvante Radiochemotherapie international als Standard in der Behandlung lokal fortgeschrittener Ösophaguskarzinome angesehen.^[15, 19, 20, 63, 66, 100, 102, 105-107] Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms empfiehlt dennoch ein genaues, individuelles Abwägen bei der Entscheidung, welcher Patient eine neoadjuvante Therapie erhalten soll.^[54] Zudem sollte die Therapiedurchführung in speziellen onkologischen Organzentren mit Expertise erfolgen, um die therapiebedingte Morbidität zu minimieren.^[25, 54]

2.7.3 Definitive Radiochemotherapie

Das Behandlungskonzept der definitiven Radiochemotherapie unterscheidet sich grundsätzlich von der neoadjuvanten Therapie dadurch, dass der Tumor ausschließlich durch Radiochemotherapie behandelt wird, ohne dass eine Operation erfolgt.

Eine definitive Radiochemotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Karzinoms erfolgen, wenn der Tumor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch bzw. endoskopisch nicht resektabel eingestuft wird, wenn der Patient funktionell nicht operabel ist oder die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.^[54] Auch für diese Patienten besteht, sofern keine Fernmetastasen vorliegen, eine kurative Chance mit definitiver Radiochemotherapie. Langzeitüberlebensraten werden, sowohl bei Adeno- als auch Plattenepithelkarzinomen im Stadium II-III, mit 10-35 % nach 5 Jahren angegeben.^[2, 21, 25, 46, 48, 54, 110] Eine kombi-

nierte Radiochemotherapie ist dabei effektiver einzustufen als die alleinige Strahlentherapie.^[2, 21, 25, 46, 48, 54, 110]

Als Chemotherapieschemata sind simultan zur Strahlentherapie Cisplatin/ 5-FU^[8, 26, 54, 61], Carboplatin/ Paclitaxe^[54, 59, 66], Cisplatin/ Paclitaxel^[99] oder das FOLFOX4-Schema^[22] effektiv und tolerabel.^[54] Bezüglich der Gesamtstrahlendosis spricht die vorhandene Evidenz für eine Gesamtdosis von 50,0-60,0 Gy in konventioneller Fraktionierung (1,8-2,0 Gy werktäglich), sofern die Grenzwerte der Normalgewebetoleranz bei der Radiatio nicht überschritten werden.^[54] Auch in den chinesischen, japanischen und amerikanischen Leitlinien wird eine Gesamtdosis von 50,0-60,0 Gy für die definitive Radiochemotherapie empfohlen.^[1, 35, 48]

2.8 Prognose

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist trotz aller Fortschritte in der multimodalen Therapie mit einem 5-Jahres-Überleben von 10-25 % weiterhin als ungünstig einzustufen.^[54, 77] Gründe hierfür sind unter anderem die sehr frühe lymphogene und hämatogene Tumorausbreitung, die spät auftretende Symptomatik und die damit einhergehende späte Diagnose der Tumorerkrankung. Bei einem Großteil der Patienten liegt bei Erstdiagnose bereits ein Stadium T3 sowie ein Lymphknotenbefall vor.^[54, 77]

Ist die Diagnose gesichert, korreliert die Prognose der Patienten mit der lokalen Tumordinfiltrationstiefe (T-Kategorie) und dem Grad der lymphatischen Aussaat (N-Kategorie).^[12, 13, 40, 54]

Der wichtigste gesicherter Prognosefaktor für die lokale Kontrolle und das progressionsfreie Überleben ist der R-Status (Infiltration des oralen bzw. aboralen Resektionsrandes).^[41, 54] Entscheidendes chirurgisches Ziel ist daher die vollständige Resektion des Tumors (R0-Resektion).

Ein möglichst genaues prätherapeutisches Staging (s. Kapitel 2.3 und 2.5) zur Therapiesteuerung ist daher äußerst wichtig und prognosebestimmend.^[54]

3. Material und Methoden

3.1 Ziel der Arbeit

Studienziel der vorliegenden Arbeit war es, an einem Patientenkollektiv mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom und Indikation für ein kuratives Behandlungskonzept, die beiden multimodalen Therapieverfahren einer neoadjuvanten Radiochemotherapie einschließlich Operation (nRCT) und einer definitiven Radiochemotherapie ohne Operation (dRCT) hinsichtlich des lokalen Therapieansprechens, des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens sowie des Toxizitätsspektrums zu untersuchen. Zuletzt sollen die Ergebnisse der aktuellen Literatur gegenübergestellt und diskutiert werden.

3.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 21.08.2003 bis zum 03.04.2015 wurden insgesamt 110 Patienten und Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms, die eine neoadjuvante oder definitive Radio-/ Chemotherapie in der Strahlenklinik im Universitätsklinikum des Saarlandes erhielten, betrachtet und retrospektiv analysiert.

Insgesamt 9 Patienten wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt,

- bei denen bereits ein anderes Tumorleiden bestand bzw. der Primärtumor kein Ösophaguskarzinom war
- bei denen die Therapie im Rahmen eines palliativen-Settings durchgeführt wurde
- bei denen ein Abbruch der Therapie stattfand
- Patienten, deren Unterlagen nicht die zu ermittelnde Informationen enthielten.

3.3 Vorgehen bei der Datenerhebung

Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 03.04.2015. Dabei entstammen die Informationen folgenden Quellen:

- Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes im Praxisdokumentationssystem „Medistar“ (Konsile, histopathologische Befunde, Laborbefunde, Bestrahlungs- und Chemotherapieprotokolle, Anamnesebögen der Klinik für Strahlentherapie sowie der Klinik für Allgemein-, Viszeralchirurgie und Anästhesie, Pflegeberichte der Station für Strahlentherapie)
- Arztbriefe der Klinik für Strahlentherapie sowie der anderen mitbehandelnden Kliniken und Institute
- Digitale Befunddokumentation (SAP) der Universitätsklinik des Saarlandes.

Diese Quellen wurden gesichtet, patientenbezogene Daten anonymisiert und systematisch ausgewertet. Nicht vorhandene Daten wurden als fehlend gewertet.

Zunächst wurde anhand der digitalen Befunddokumentation der Klinik für Strahlentherapie eine Liste erstellt mit all denjenigen Patienten, die aufgrund eines Ösophaguskarzinoms behandelt wurden. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien

reduzierte sich die Zahl der Patienten auf einhunderteins. Diese wurden aufgrund der erfolgten Therapie entweder dem Kollektiv der definitiv behandelten Patienten oder dem Patientenkollektiv der neoadjuvant Behandelten zugeordnet.

Die Berechnungen der Überlebensraten erfolgte anhand der Dokumentation der Nachsorgesprechstunden in der Klinik für Strahlentherapie.

Für die Patienten, die nicht die Nachsorge wahrgenommen hatten, erfolgten die Berechnungen anhand telefonischer und schriftlicher Anfragen bei den zuständigen Hausärzten. Dabei bezog sich die Anfrage auf den 03.04.2015 als Stichtag.

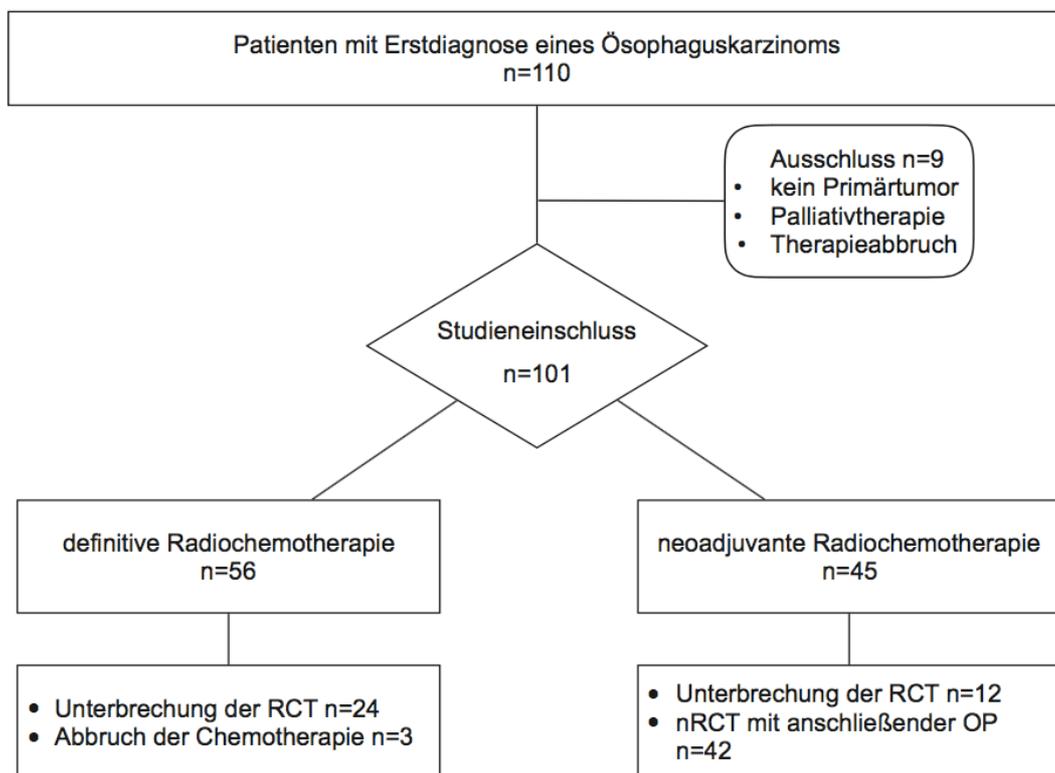


Abbildung 1: Studienprofil

3.4 Definitionen und Klassifikationsschemata

3.4.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Zur Klassifizierung des Tumorgeschehens wurde das TNM-Klassifikationssystem der UICC (Union internationale contre le cancer) von 2010 berücksichtigt (s. Kapitel 2.3).^[108] Die weitere Beurteilung von Prognosefaktoren und Überlebenszeiten erfolgte anhand der Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer, AJCC (s. Kapitel 2.5).^[108]

3.4.2 Aktivitätsindex nach Karnofsky

Zur Abschätzung und Objektivierung des subjektiven Befindens des Patienten wurde vor und nach der Radiochemotherapie der Aktivitätsindex nach Karnofsky bestimmt. Hierbei wurde die folgende Klassifizierung berücksichtigt (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Definition Performance Status nach Karnofsky^[108]

100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40 %	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30 %	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20 %	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0 %	Patient ist tot

3.4.3 Dysphagie

Die Graduierung der Dysphagie erfolgt mittels gängiger Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Diese Toxizitätsbewertung der Dysphagie berücksichtigt vor allem klinische Symptome sowie die Ernährung der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 5: CTCAE Klassifikation Dysphagie^[108]

Grad	Symptomatik
0	keine
1	symptomatisch, normale Ernährung möglich
2	symptomatisch, verändertes Essverhalten/ Schlucken (z.B. orale Zusatznahrung), i.v.-Flüssigkeit < 24h
3	symptomatisch, stark verändertes Essverhalten (inadäquate orale Zufuhr), i.v.-Flüssigkeit, o. PEG-Sonde > 24h indiziert
4	lebensbedrohliche Konsequenzen (z.B. Obstruktion, Perforation)

3.4.4 Toxizität

Die Toxizität der Chemotherapie wurde mittels regelmäßiger Laborkontrollen (Blutbild, klinische Chemie sowie Entzündungsparameter) vor, nach und während jedes Chemotherapiezyklus überwacht. Für eine übersichtlichere Auswertung wurde für jeden Patienten der jeweils niedrigste gemessene Thrombozyten-, Leukozyten- und Hämoglobinwert ermittelt. International existieren mehrere Klassifikationen zur Einteilung von akuten Nebenwirkungen. Die Systematik der World Health Organization (WHO) ist auf chemotherapiebedingte Nebenwirkungen ausgerichtet und wurde vom National Cancer Institute (NCI) zu den „Common Toxicity Criteria“ (CTC) erweitert.

Tabelle 6: Toxizität Chemotherapie nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]

Grad	Leukozyten (10^9 /l)	Thrombozyten (10^9 /l)	Hämoglobin (g/dl)
0	> 4,0	> 100	> 11
1	3,0-3,9	75,0-99,9	10,0-10,9
2	2,0-2,9	50,0-74,9	< 8,0-9,9
3	1,0-1,9	25,0-49,9	6,5-7,9
4	< 1	< 25	< 6,5

3.4.5 Postoperativer Regressionsgrad

Der postoperative Regressionsgrad wurde den histopathologischen Befunden des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes entnommen. Entsprechend der gültigen Klassifikationen erfolgte dabei eine Einteilung in die Regressionsgrade 1-4. Zu beachten ist an dieser Stelle, dass unterschiedliche Klassifikationen existieren und sich die zuständigen Pathologen bei ihrer Bewertung nicht auf ein einheitliches System beschränkten. Die für diese Arbeit relevanten Klassifikationssysteme waren: Regressionsgrad nach Baldus SE et al. 2004, Regressionsgrad nach der TU München, Regressionsgrad nach der Japanischen Gesellschaft für Ösophaguserkrankungen 1992, Regressionsgrad nach der Japanischen Gesellschaft für Magenerkrankungen, Regressionsgrad nach Mandard AM et al., Regressionsgrad nach Becker et al 2003, Regressionsgrad nach Herrmann et al 2006. Für alle Patienten wurde die im folgenden aufgeführte Klassifikation nach Becker et al. verwendet, um eine Vergleichbarkeit der operierten Fälle zu schaffen.

Tabelle 7: Tumorregressionsgrad für Adenokarzinome nach Becker et al.^[108]

Regressionsgrad	Definition
1a	komplette Regression
1b	subtotale Regression (1-<10 % Residualtumor/Tumorbett)
2	partielle Regression (10-50 % Residualtumor/ Tumorbett)
3	geringe/ keine Regression (> 50 % Residualtumor/ Tumorbett).

3.4.6 Therapieansprechen (Remissionsstatus)

Eine Graduierung des Remissionsstatus der Patienten wurde anhand des Kriterienkataloges RECIST¹⁰ (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) vorgenommen.

Tabelle 8: Remissionsgrad nach RECIST^[108]

Komplette Remission (complete response, CR)	vollständige Rückbildung aller Tumormanifestationen
Partielle Remission (partial response, PR)	Tumorrückbildung; die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen ist um mind. 30 % gegenüber dem Ausgangsbefund gesunken
Stabile Erkrankung (stable disease, SD)	keine Änderung gegenüber dem Ausgangsbefund, weder PR noch PD
Progression (progressive disease, PD)	Fortschreiten aller Tumormanifestationen; die Summe der längsten Durchmesser aller Target-Läsionen ist um mind. 20 % gestiegen oder es haben sich neue Läsionen gebildet

3.5 Datenerfassung und statistische Datenauswertung

Die interessierenden Parameter wurden mittels des Programms Microsoft Office Access für Windows in einer Datenbank gesammelt und später in eine Exeltabelle anonymisiert übertragen.

Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels des Programms IBM SPSS Statistics 24.0 für Mac OS X.

Der Chi-Quadrat-Test bzw. der Fisher-Exakt-Test wurden zur Assoziationsanalyse zwischen Verteilungshäufigkeit und untersuchtem Merkmal durchgeführt.

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens wurde der Zeitraum von Tumorerstdiagnose bis zum 03.04.2015 (Stichtag) betrachtet. Die Berechnung der Überlebenszeitwahrscheinlichkeiten sowie des rezidivfreien Überlebens wurden unter Berücksichtigung zensierter Daten mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und mit dem Log-rank-Test bzw. einer Cox-Regressions-Analyse auf statistische Signifikanz durchgeführt. Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,05$ galten als signifikant. Das Konfidenzintervall betrug 95 %.

¹⁰ Therasse P, Arbuck SG, et al.: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute 2000 92(3):205-216] doi:10.1093/jnci/92.3.205

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 101 Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum vom 21.08.2003 bis zum 03.04.2015 mit Diagnose eines Ösophaguskarzinoms am Universitätsklinikum in Homburg in den Kliniken für Strahlentherapie und Allgemeinchirurgie mittels neoadjuvanter oder definitiver Radiochemotherapie behandelt wurden.

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Das Kollektiv setzt sich insgesamt aus 80 männlichen Patienten (79,2 %, n=80/101) und 21 weiblichen Patientinnen (20,8 %, n=21/101) zusammen. Das Geschlechterverhältnis Frauen zu Männer entspricht 1:3,8. Im Therapiearm mit dRCT wurden 47 Männer (83,9 %, n=47/56) sowie 9 Frauen (16,1 %, n=9/56) behandelt. Im Therapiearm mit nRCT waren es 33 Männer (73,3 %, n=33/45) sowie 12 Frauen (26,7 %, n=12/45).

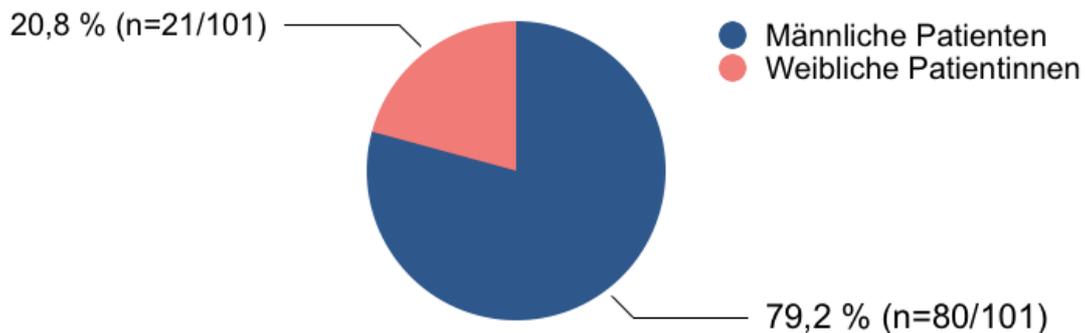


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

4.1.2 Altersverteilung

Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose betrug 64 Jahre (Range 37), das mediane Alter bei Diagnosenstellung 65 Jahre. Patienten, die eine dRCT erhielten, waren durchschnittlich 3,8 Jahre älter als Patienten, die eine nRCT erhielten.

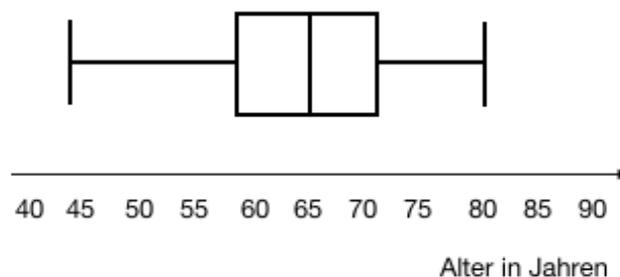


Abbildung 3: Altersverteilung

Tabelle 9: Altersverteilung nach Therapieregime

Alter (in Jahren)	dRCT	nRCT
Min	45	43
Max	80	77
Mittelwert	65,6	61,8
Median	67	61

4.1.3 Therapiegruppen

Die definitive Radiochemotherapiegruppe umfasste 56 Patienten (55,4 %, n=56/101), die neoadjuvante Gruppe 45 Patienten (44,6 %, n=45/101).

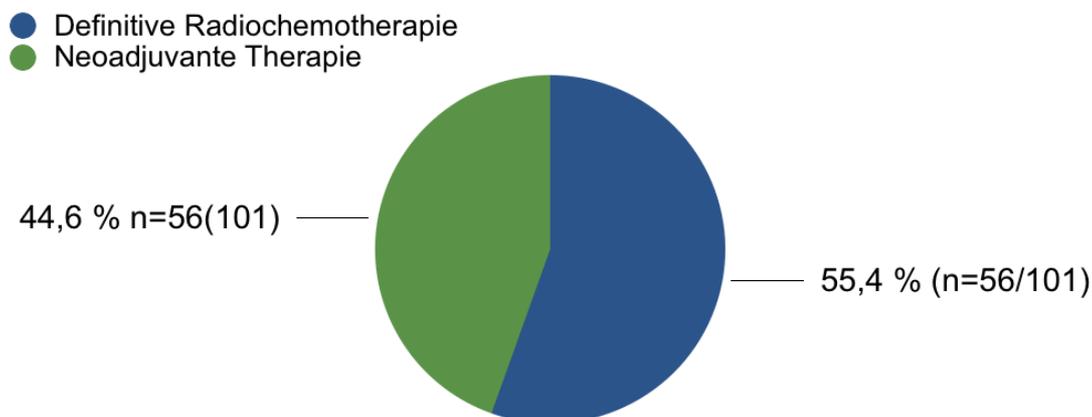


Abbildung 4: Therapieschema

4.1.4 Begleiterkrankungen

99 % (n=100/101) der behandelten Patientinnen und Patienten litten zum Diagnosezeitpunkt an einer chronischen Erkrankung. Zu den häufigsten Begleiterkrankungen gehörten die arterielle Hypertonie (51,5 %), die koronare Herzkrankheit (22,8 %), Diabetes mellitus Typ 2 sowie Vorhofflimmern (jeweils mit 13,9 %). 9,9 % (n=10/101) der Patienten hatten einen Herzinfarkt bzw. 7,9 % der Patienten einen Apoplex erlitten. Interessanterweise bestand bei 20 Patienten in der medizinischen Vorgeschichte ein Zweitmalignom, am häufigsten ein Blasen- oder Prostatakarzinom mit je 5 % (n=5/101). Im Therapiearm der neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCT) waren es 15,6 % (n=7/45) mit Zweitmalignom, bei definitiver Radiochemotherapie (dRCT) 25 % (n=14/56). Eine arterielle Hypertonie bestand bei 51% der Patienten (n=23/45) mit nRCT und 52 % (n=29/56) mit dRCT. Auch der Diabetes mellitus Typ 2 war in beiden Therapieregimen etwa gleich häufig (16 %, n=7/45 bei nRCT bzw. 13 %, n=7/56 bei dRCT). Unter einer koronaren Herzerkrankung und Vorhofflimmern litten deutlich mehr Patienten mit dRCT: 36 % (n=20/56) KHK bzw. 20 % (n=11/56) Vorhofflimmern bei dRCT im Vergleich zu jeweils 7 % (n=3/45) KHK und Vorhofflimmern bei nRCT. Weitere jedoch seltenere Begleiterkrankungen können der beigefügten Tabelle entnommen werden.

Tabelle 10: Begleiterkrankungen ([%]= Anzahl n/ 101)

Erkrankung	Anzahl n	Prozent %
Arterielle Hypertonie	52	51,5
Koronare Herzerkrankung	23	22,8
Diabetes mellitus Typ 2	14	13,9
Vorhofflimmern	14	13,9
Hypothyreose	10	9,9
Z.n. Myokardinfarkt	10	9,9
Z.n. Apoplex	8	7,9
Hiatushernie	7	6,9
Z.n. Cholezystektomie	7	6,9
Osteoporose	7	6,9
Refluxösophagitis	6	5,9
Steatosis	6	5,9
COPD	6	5,9
Gastritis	6	5,9
Z.n. Prostatakarzinom	5	5,0
Z.n. Blasenkarzinom	5	5,0
Mitralinsuffizienz	4	4,0
Z.n. Bronchialkarzinom	4	4,0
Leberzirrhose	4	4,0
Aortenaneurysma	4	4,0
Sigmadivertikel	3	3,0
Benigne Prostatahyperplasie	3	3,0
Z.n. Kopf-Hals-Tumor	3	3,0
Depression	3	3,0
Hypakusis	2	2,0
Z.n. Knie-TEP	2	2,0
Makuladegenertion	2	2,0
Aorteninsuffizienz	2	2,0
Zystenniere	2	2,0
Z.n. Kolonkarzinom	2	2,0

Erkrankung	Anzahl n	Prozent %
chronische Niereninsuffizienz	2	2,0
Demenz	2	2,0
chronische Pankreatitis	2	2,0
Faktor-V-Leiden-Mutation	1	1,0
Morbus Bechterew	1	1,0
Psoriasis Arthritis	1	1,0
Rekurrensparese	1	1,0
Trikuspidalinsuffizienz	1	1,0
Morbus Crohn	1	1,0
Hyperthyreose	1	1,0
AV-Block	1	1,0
Glaukom	1	1,0
Z.n. Tuberkulose	1	1,0
Z.n. Mammakarzinom	1	1,0

4.1.5. Alkohol- und Nikotinkonsum

Sowohl Alkohol- als auch Nikotinabusus sind gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms.[5, 6, 11, 15, 30]

Die dazu erhobenen Daten sind abhängig von der Anamneseerhebung und Dokumentation des jeweiligen Untersuchers. So muss vorausgesetzt werden, dass diese Risikofaktoren ordnungsgemäß erfragt und dokumentiert wurden. 27 der insgesamt 100 Patienten (26,7 %) konsumierten zum Zeitpunkt der Tumor-Erstdiagnose Nikotin. Bei 13 Patienten (12,9 %) bestand ein relevanter Alkoholkonsum.

4.1.6 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index wurde bei allen Patienten vor und nach der Radiochemotherapie bestimmt, um das subjektive Befinden zu objektivieren (Klassifikationsschema in Kapitel 3.4.2). Die erhobenen Daten sind in Tabelle 10 und 11 zusammengefasst.

Hervorzuheben ist, dass in der Gruppe dRCT deutlich mehr Patienten einen Index von 100 % nach der Therapie erreichen (12,5 % nach RCT im Vergleich zu 5,4 % vor der Therapie). Im Gegensatz dazu erreicht bei nRCT nur noch die Hälfte der Patienten diesen Wert nach Abschluss der Radiochemotherapie.

Tabelle 11: Definitive Radiochemotherapie; Karnofsky-Index vor und nach Radiochemotherapie (n=56)

Karnofsky-Index	vor Radiochemotherapie		nach Radiochemotherapie	
	<i>Anzahl n</i>	<i>Prozent %</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>Prozent %</i>
Keine Angabe	1	1,8	1	1,8
70,00 %	8	14,3	8	14,3
75,00 %	0	0,0	1	1,8
80,00 %	26	46,4	22	39,3
85,00 %	2	3,6	2	3,6
90,00 %	17	30,4	16	28,6
100,00 %	3	5,4	7	12,5

Tabelle 12: Neoadjuvante Radiochemotherapie; Karnofsky-Index vor und nach Radiochemotherapie (n=45)

Karnofsky-Index	vor Radiochemotherapie		nach Radiochemotherapie	
	<i>Anzahl n</i>	<i>Prozent %</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>Prozent %</i>
Keine Angabe	0	0,0	2	4,4
70,00 %	2	4,4	3	6,7
80,00 %	13	28,9	15	33,3
90,00 %	27	60,0	24	53,3
100,00 %	4	8,9	2	4,4

4.2 Tumorstaging und Lokalisation

4.2.1 Tumorphistologie

In beiden Therapiegruppen stellt das Plattenepithelkarzinom die häufigste histologische Tumorentität dar (75,0 %, n=42/56 bei dRCT; 55,6 %, n=25/45 bei nRCT). Am zweithäufigsten wurde ein Adenokarzinom diagnostiziert. Mit 35,6 % (n=16/45) trat das Adenokarzinom bei Patienten mit nRCT doppelt so häufig wie in der Gruppe dRCT auf (17,9 %, n=10/56). Seltener histologische Typen sind in Abbildung 4 und 5, nach Therapieschema geordnet, dargestellt.

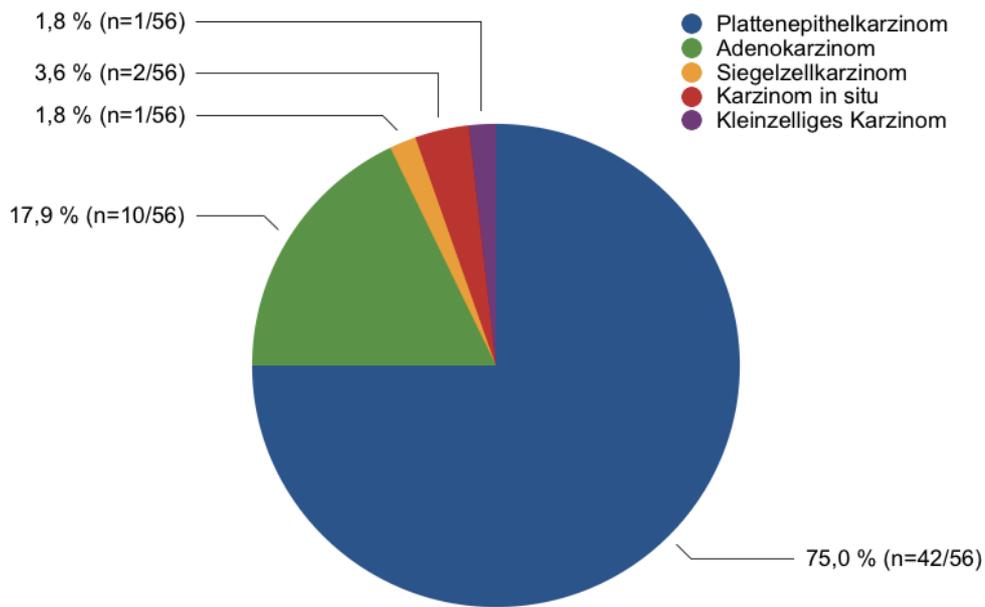


Abbildung 5: Tumorhistologie definitive Radiochemotherapie (n=56)

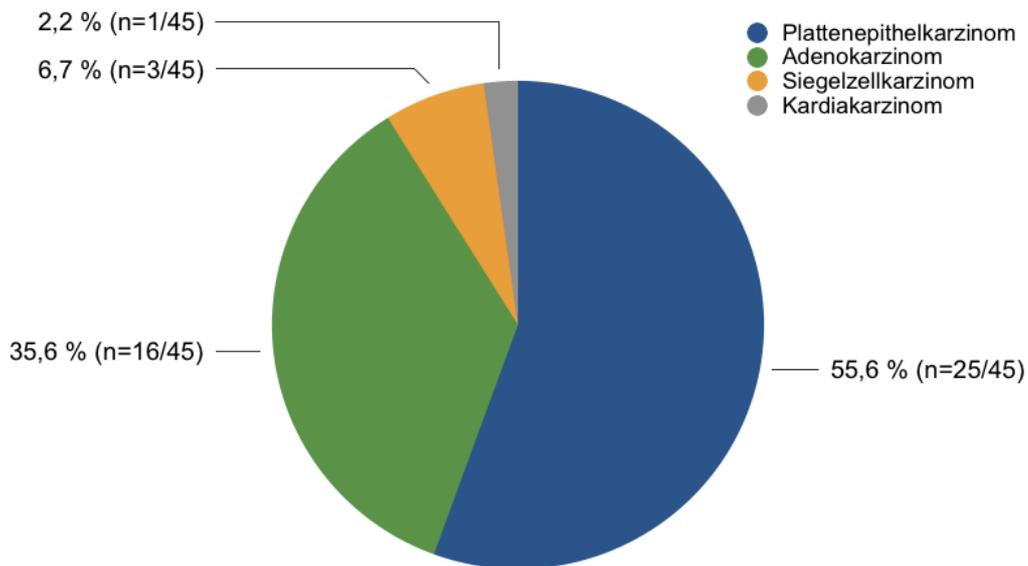


Abbildung 6: Tumorhistologie neoadjuvante Radiochemotherapie (n=45)

4.2.2 Tumorlokalisation

Bei der Lokalisation des Tumors finden sich große Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Der Großteil der Patienten mit dRCT litt an einem Tumor des mittleren Ösophagus (46,4 %, n=26/56), gefolgt von der Lokalisation im oberen (28,6 %, n=16/56) und unteren Ösophagus (17,9 %, n=10/56).

Bei den Patienten mit nRCT befand sich der Primärtumor mit 40,0 % (n=18/45) am häufigsten im unteren Ösophagus, gefolgt von der Lokalisation im mittleren Ösophagus bei 17 Patienten (37,8 %). Häufiger als in der Vergleichsgruppe wurde bei nRCT ein Malignom im gastroösophagealen Übergang gefunden (17,8 %, n=8/45 bei nRCT im Vergleich zu 7,1 %, n=4/56 bei dRCT).

Tumore des oberen Ösophagus finden sich hauptsächlich bei Patienten mit dRCT (28,6 %, n=16/56 im Vergleich zu 4,4 %, n=2/45 bei nRCT).

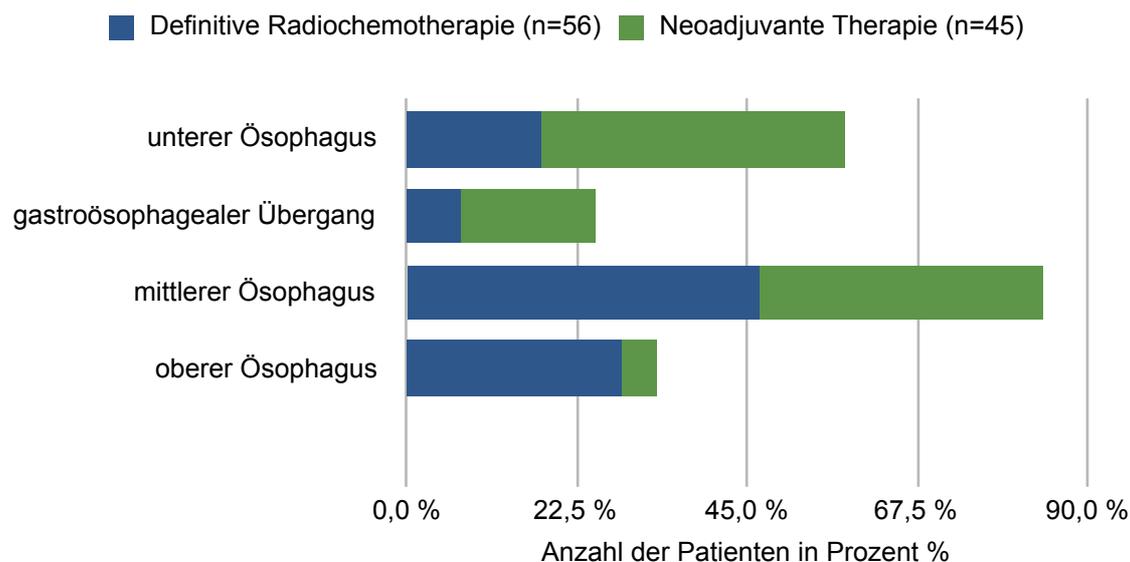


Abbildung 7: Tumorlokalisation

4.2.3 Prätherapeutisches Tumorstadium

Die häufigsten prätherapeutischen Tumorstadien im Patientenkollektiv dRCT waren die Stadien uT3N1M0 (17,9 %, n=10/56) sowie uT3N+M0 (14,3 %, n=8/56). In der Vergleichsgruppe bei nRCT wurde mit 42,2 % (n=19/45) am häufigsten das Stadium uT3N+M0 gefunden. Die genaue Darstellung der Verteilung des prätherapeutischen Tumorstadiums kann Tabelle 12 entnommen werden. Bei den Patienten mit M1-Situation handelte es sich ausschließlich um pulmonale und ossäre Metastasen.

Tabelle 13: Prätherapeutisches Tumorstadium

Tumorstadium	definitive RCT		neoadjuvante RCT	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
uT1N0M0	2	3,6 %	0	0,0 %
uT1N+M0	2	3,6 %	1	2,2 %
uT2N0M0	3	5,4 %	0	0,0 %
uT2N0M1	1	1,8 %	0	0,0 %

Tumorstadium	definitive RCT		neoadjuvante RCT	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
uT2N1M0	1	1,8 %	1	2,2 %
uT2N1M1	2	3,6 %	0	0,0 %
uT2N2M0	3	5,4 %	2	4,4 %
uT2N2M1	1	1,8 %	0	0,0 %
uT2N+M0	7	12,5 %	2	4,4 %
uT3N0M0	4	7,1 %	5	11,1 %
uT3N+M0	8	14,3 %	19	42,2 %
uT3N+M1	3	5,4 %	2	4,4 %
uT3N1M0	10	17,9 %	7	15,6 %
uT3N1M1	2	3,6 %	0	0,0 %
uT3N2M0	0	0,0 %	2	4,4 %
uT4N0M0	1	1,8 %	0	0,0 %
uT4N+M0	4	7,1 %	1	2,2 %
uT4N+M1	0	0,0 %	2	4,4 %
uTx	2	3,6 %	1	2,2 %

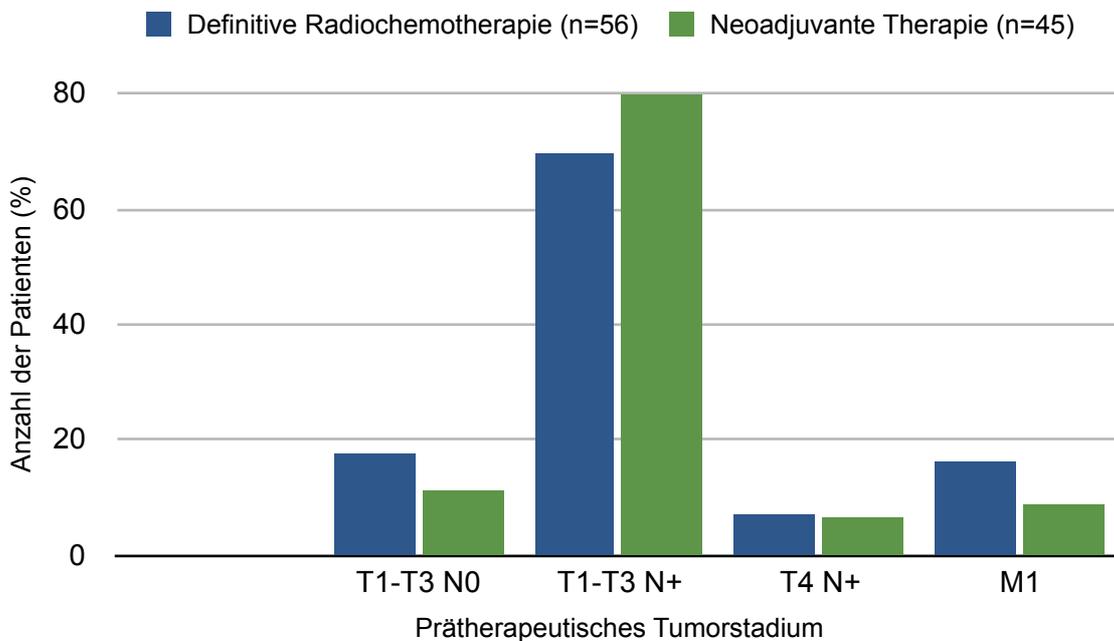


Abbildung 8: Prätherapeutisches Tumorstadium

4.3 Neoadjuvante und definitive Radiochemotherapie

4.3.1 Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlungstechnik differenziert zwischen intensitätsmodulierter Technik (IMRT), Mehrfeldertechnik und Brachytherapie. Als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) bezeichnet man eine spezielle Technik in der Teletherapie, die es ermöglicht, eine hohe Bestrahlungsdosis im Tumor zu erreichen, während das umgebende Gewebe geschont wird. Dazu wird bei der IMRT über mehrere Felder bestrahlt. Zusätzlich kommen bewegliche Lamellenkollimatoren zum Einsatz, die die Intensität der Photonenstrahlung modulieren, mit Fokussierung auf die tumorbefallene Region unter möglichst guter Aussparung der Risikoorgane in der Umgebung.

Der Großteil der Patienten mit nRCT wurden mittels dieser Technik bestrahlt (64,4 %, n=29/45), bei dRCT waren es 41,1 % (n=23/56).

Die Mehrfeldertechnik stellt die häufigste angewandte Technik bei den Patienten mit dRCT (48,2 %, n=27/56) bzw. die zweithäufigste bei nRCT (35,6 %, n=16/45) dar. Wie auch bei der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) wird der Tumor aus verschiedenen Richtungen mit nicht bewegenden Feldern und Lamellenkollimatoren oder Bleiblockeinsätzen bestrahlt (Mehrfeldertechnik), wobei sich die Strahlenbündel jeweils im Tumorbereich überlappen. Ziel dabei ist es, umliegendes Gewebe so gut wie möglich zu schonen.

Die Brachytherapie, bei der mit Hilfe einer radioaktiven Strahlenquelle (Iridium 192) aus kurzer Entfernung (direkt auf der Körperoberfläche, im Gewebe oder in Körperhöhlen) bestrahlt werden kann, fand am seltensten Verwendung. Lediglich 6 der 56 Patienten (10,7 %) mit dRCT wurden auf diese Weise radiotherapiert.

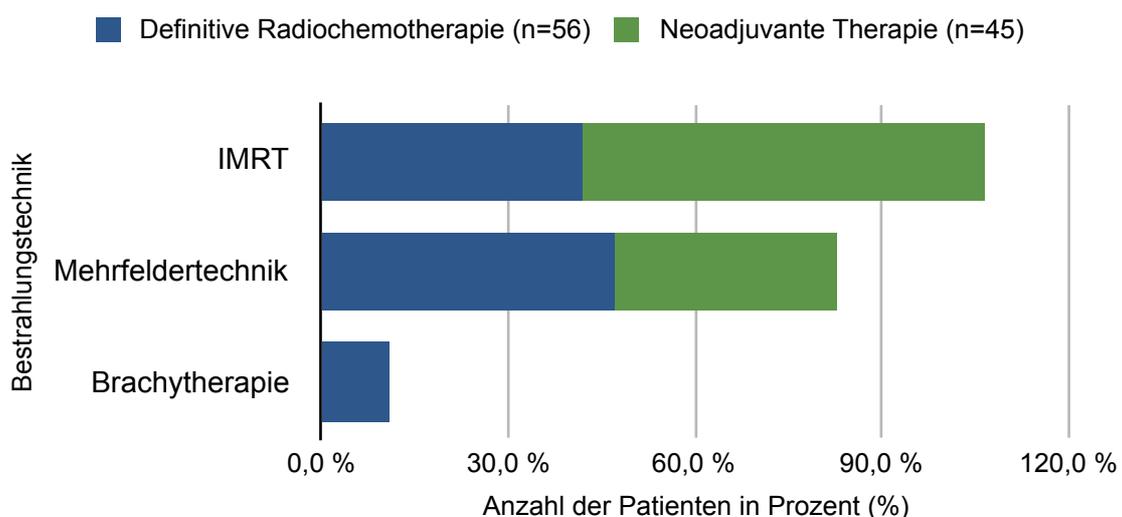


Abbildung 9: Bestrahlungstechnik nach Therapieregime

4.3.2 Dosiskonzepte Radiotherapie

Patienten mit dRCT wurden mit einer höheren durchschnittlichen Gesamtdosis von 56,00 Gy bestrahlt. Der Median ist mit 59,40 Gy anzugeben. Dabei betrug die minimale Gesamtdosis 45,00 Gy, die höchste erreichte Dosis 63,00 Gy.

Bei nRCT wurde mit einer Dosis von mindestens 39,60 Gy bis maximal 55,80 Gy, im Durchschnitt mit 44,24 Gy bestrahlt. Somit liegt der Mittelwert mehr als 10 Gy unter dem Mittelwert bei dRCT. Auch der Median liegt mit 41,40 bei nRCT deutlich niedriger als bei dRCT mit 59,40 Gy.

Tabelle 14: Dosiskonzepte Radiotherapie nach Therapieregime

Dosisgesamt	Dosiskonzepte dRCT	Dosiskonzepte nRCT
	<i>Anzahl (n)</i>	<i>Anzahl (n)</i>
39,60 Gy	0	1
41,40 Gy	0	26
45,00 Gy	1	7
50,00 Gy	1	0
50,40 Gy	17	10
50,90 Gy	1	0
54,00 Gy	1	0
55,80 Gy	1	1
58,40 Gy	0	0
59,40 Gy	31	0
60,00 Gy	2	0
63,00 Gy	1	0
Median	59,40 Gy	41,40 Gy
Min	45,00 Gy	39,60 Gy
Max	63,00 Gy	55,80 Gy
Mittelwert	56,00 Gy	44,24 Gy

4.3.3 Chemotherapiekonzepte

56 Patienten, die mittels definitiver Radiochemotherapie behandelt wurden, erhielten mindestens einen, maximal 6, im Durchschnitt 2,1 Zyklen Chemotherapie. In der Vergleichsgruppe mit nRCT waren es maximal 5 Zyklen, durchschnittlich 3,2 Zyklen Chemotherapie.

Die verabreichten Chemotherapiesubstanzen sind in Tabelle 14 dargestellt. Am häufigsten (63,4 %, n=64/101) wurde die Kombination aus Cisplatin und dem Pyrimidinanalogon 5-FU gegeben. Am Zweithäufigsten (25,7 %, n=26/101) das Taxan Paclitaxel und Carboplatin (analog CROSS-Protokoll in der neoadjuvanten Gruppe).^[36, 66, 93, 112]

Tabelle 15: Chemotherapiesubstanzen

Chemosubstanz 1	Chemosubstanz 2	Chemosubstanz 3	Anzahl (n)
5-FU			3
Carboplatin			1
Cisplatin			1
Cisplatin	5-FU		62
Cisplatin	Paclitaxel		1
Cisplatin	5-FU	Docetaxel	1
Paclitaxel	Carboplatin		19
Carboplatin	Etoposid		1
Carboplatin	Paclitaxel		7
5-FU	Cisplatin		2
5-FU	Carboplatin		1
5-FU	Folinsäure	Irinotecan	1
Mitomycin C	5-FU		1

Die Dosiskonzepte der Chemotherapie sind für beide Gruppen zusammengefasst in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 16: Dosiskonzepte Chemotherapie

	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
Dosis (mg/m² KOF)	<i>Anzahl (n)</i>	<i>Anzahl (n)</i>	<i>Anzahl (n)</i>
10	1	0	0
20	62	3	0
35	0	0	1
50	19	8	0
75	0	0	0
85	0	0	1
400	0	1	0
500	0	1	0
600	0	3	0
1000	4	59	0
2000	1	0	0
2AUC	9	19	0
4AUC	3	0	0
5AUC	1	0	0
20AUC	0	3	0
Median (mg/m ² KOF)	20,0	1000	58
Mittelwert (mg/m ² KOF)	82,9	662,7	57,5

4.3.4 Therapieunterbrechung

Von den insgesamt 101 Patienten erhielten 97 % (n=98/101) eine Chemotherapie. Lediglich 3 Patienten mit dRCT wurden im späteren Therapieverlauf bei Verzicht auf die simultane Chemotherapie ausschließlich bestrahlt. Die Gründe hierfür waren eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Lungenfunktion, die tumoröse Infiltration des Hauptbronchus und eine ösophagotracheale Fistel. Da diese Patienten dennoch in kurativer Intention behandelt wurden und die Therapie (abgesehen von der vollständigen Chemotherapie) wie geplant fortgesetzt werden konnten, fallen sie nicht unter die Ausschlusskriterien und finden in dieser Auswertung Berücksichtigung.

Definitionsgemäß wurde eine Therapie vollständig durchgeführt wenn 2 Zyklen Cisplatin/ 5-FU oder 5 Zyklen Paclitaxel/ Carboplatin nach dem CROSS Protokoll verabreicht wurden. Eine inkomplette Radiochemotherapie lag hingegen bei weniger als zwei beziehungsweise fünf Zyklen Chemotherapie vor.

Gründe einer solchen Unterbrechung waren sehr vielfältig: Infektionen, Atemwegsinfekte, respiratorische Insuffizienz, radiogene Pneumopathie, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Kreislaufdysregulation, unter Bestrahlung auftretende Arrhythmien, kardiale Dekompensation, ösophagotracheale Fistel, Ösophagusstenosen, Ösophagusruptur, Ösophagusstentdislokation, radiogene Ösophagitis, Dysphagie, Polyneuropathien, allergische Reaktionen, Nierenversagen, Aszites, Portdislokation, gastrointestinale Blutungen, Thrombosen, Akuttoxizitäten (siehe dazu Kapitel 4.4) oder Ablehnung des Patienten.

Hierbei ist festzuhalten, dass zwar bei 73,3 % (n=33/45) der Patienten mit neoadjuvanter Therapie eine der oben genannten Komplikationen auftraten, jedoch führte dies nur bei 26,7 % (n=12/45) zum Pausieren des Chemotherapiezyklus. Bei 73,3 % (n=33/45) konnten die Chemotherapeutika wie vorgesehen ohne Komplikationen verabreicht werden. Demgegenüber traten bei fast 79 % (n=44/56) der Patienten mit dRCT solche unerwünschten Nebenwirkungen unter Therapie auf, was in 42,9 % (n=24/56) der Fälle Auswirkungen auf die Durchführung der Chemotherapie hatte.

4.3.5 Hospitalisierung unter Radiochemotherapie

Bezüglich der Hospitalisierung unter Radiochemotherapie bestehen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Patienten mit neoadjuvanter Therapie befanden sich während der Radiochemotherapie im Mittel ca. 7 Tage weniger in stationärer Behandlung als Patienten mit dRCT.

Tabelle 17: Hospitalisierung unter Radiochemotherapie

	dRCT Anzahl in Tagen (d)	nRCT Anzahl in Tagen (d)
Minimum	1	5
Maximum	69	59
Median	29	20
Mittelwert	29,1	21,7
Modalwert	22	20

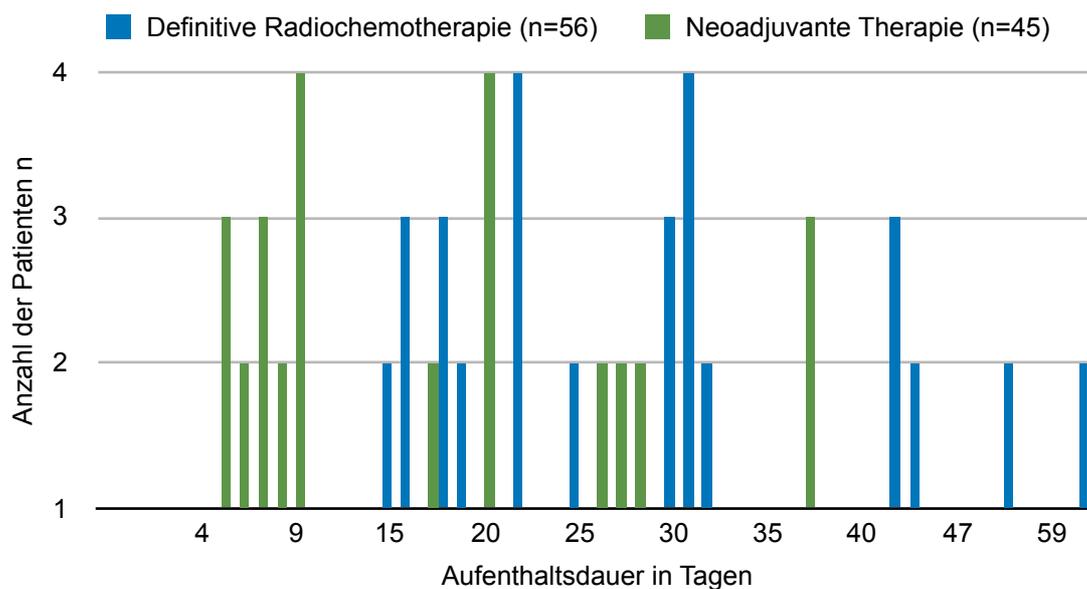


Abbildung 10: Hospitalisierung unter Radiochemotherapie

4.4 Toxizitätsprofil

4.4.1 Dysphagie

Die Klassifikation der Dysphagie, auf die im Folgenden Bezug genommen wird, ist in Kapitel 3.4.3 nähergehend erläutert.¹¹

Die Patienten beider Therapiegruppen profitierten von der jeweilig erfolgten Therapie sowohl bezüglich ihrer dysphagischen Symptome als auch ihrer Nahrungsaufnahme. So erreichten vor Therapie 21,4 % (n=12/56) der Patienten mit dRCT den Grad 0, während der Anteil nach dRCT auf 57,1 % (n=32/56) anstieg. Bei nRCT waren es 13,3 % (n=6/45) vor Radiochemotherapie, 28,9 % (n=13/45) danach, sowie 46,7 % (n=21/45) nach der Operation.

Die Zunahme dysphagischer Beschwerden im Sinne eines Grad 3 nach der Radiochemotherapie werden durch radiogene Akutnebenwirkungen wie eine Mukositis bedingt. Die aufgeführten dysphagischen Beschwerden nach RCT wurden dabei im Rahmen der ersten Nachuntersuchung (ca. 6 Wochen nach Radiochemotherapie) erhoben.

¹¹ CTCAE Klassifikation Dysphagie^[108]

Grad 0 keine Symptome

Grad 1 symptomatisch, normale Ernährung möglich

Grad 2 symptomatisch, verändertes Essverhalten/ Schlucken, i.v.-Flüssigkeit < 24h

Grad 3 symptomatisch, stark verändertes Essverhalten, i.v.-Flüssigkeit/ PEG-Sonde > 24h

Grad 4 lebensbedrohliche Konsequenzen (z.B. Obstruktion, Perforation)

Tabelle 18: Dysphagie vor und nach Radiochemotherapie bzw. nach Operation¹²

	definitive RCT	neoadjuvante RCT
Dysphagie vor Therapie		
Grad 0	12	6
Grad 1	28	22
Grad 2	16	17
Grad 3	0	0
Grad 4	0	0
Dysphagie nach RCT		
Grad 0	32	13
Grad 1	10	23
Grad 2	11	3
Grad 3	2	5
Grad 4	0	0
unbekannt	1	1
Dysphagie nach OP		
Grad 0		21
Grad 1		8
Grad 2		3
Grad 3		2
Grad 4		0
unbekannt		11

4.4.2 Gewicht

Starker Gewichtsverlust im Rahmen einer konsumierenden Erkrankung, wie beispielsweise dem Ösophaguskarzinom, geht zum Teil mit einer schlechteren Prognose einher.^[54, 113] Der Gewichtsverlust für sich bedeutet eine Veränderung der Körper-

¹² CTCAE Klassifikation Dysphagie^[108]

Grad 0 keine Symptome

Grad 1 symptomatisch, normale Ernährung möglich

Grad 2 symptomatisch, verändertes Essverhalten/ Schlucken, i.v.-Flüssigkeit < 24h

Grad 3 symptomatisch, stark verändertes Essverhalten, i.v.-Flüssigkeit/ PEG-Sonde > 24h

Grad 4 lebensbedrohliche Konsequenzen (z.B. Obstruktion, Perforation)

zusammensetzung mit resultierender Erhöhung des metabolischen Risikos, welches bei Patienten vor und während der Behandlung wie auch bei einer Operation berücksichtigt werden muss.^[54, 113] Um die Gewichtsveränderungen unserer Patienten besser objektivieren zu können wurde zum einen die prätherapeutische Gewichtsabnahme erfasst, zum anderen wurde der Gewichtsverlauf unter der Therapie dokumentiert. Dieser Gewichtsverlauf errechnet sich aus der Differenz zwischen dem Gewicht vor, während und nach der Radiochemotherapie. Wurden die Patienten zusätzlich im Setting einer neoadjuvanten Behandlung operiert, wurde zusätzlich das niedrigste Gewicht berücksichtigt, das nach der Operation im Rahmen des stationären Aufenthalts gemessen wurde.

4.4.2.1 Prätherapeutische Gewichtsabnahme

62,5 % (n=35/56) der Patienten mit dRCT litten unter einer prätherapeutischen Gewichtsabnahme, bei nRCT waren es 37,8 % (n=17/45). Im Durchschnitt hatten Patienten mit dRCT vor der Therapie 6,5 kg abgenommen (Median 4 kg). Bei den Patienten mit nRCT betrug die durchschnittliche Gewichtsabnahme vor Therapiestart 5,1 kg, auch der Median liegt mit 3 kg niedriger als bei den Patienten mit dRCT.

Tabelle 19: Prätherapeutische Gewichtsabnahme

	dRCT Abnahme (kg)	nRCT Abnahme (kg)
Min	0	0
Max	40	40
Mittelwert	6,5	5,1
Median	4	3

4.4.2.2 Gewichtsveränderung im Verlauf der Therapie

In beiden Therapiegruppen kann im Verlauf der Therapie eine Gewichtsreduktion beobachtet werden. Bei nRCT mit OP ist die durchschnittliche Gewichtsreduktion mit 7,1 kg größer als bei dRCT mit 4,3 kg.

Tabelle 20: Gewichtsveränderung im Therapieverlauf

	dRCT (kg)	nRCT (kg)
Minimum	-23,0	-40,0
Maximum	+8,0	+6,0
Mittelwert	-4,3	-7,1
Median	-4,0	-6,0

4.4.3 Akuttoxizitäten

Als Maß der Akuttoxizität der jeweiligen Therapie sollen in dieser Arbeit neben der Dysphagie und dem Gewichtsverlust die Veränderungen des blutbildenden Systems betrachtet werden. Die Klassifikation nach CTC (Common Toxicity Criteria), auf welche dabei Bezug genommen wird, ist in Kapitel 3.4.4 erläutert.

Fasst man der Vereinfachung halber die Grade 1-2¹³ sowie 3-4¹⁴ zusammen, um sie Grad 0 gegenüber zu stellen, so zeichnet sich folgende Tendenz ab: die größten Veränderungen im Blutbild betreffen, unabhängig von der erfolgten Therapie, die Leukozyten. 53,6 % (n=30/56) der Patienten mit dRCT bzw. 57,8 % (n=26/45) der Patienten mit nRCT erreichten nach Behandlungsende den Grad 1-2. Eine Leukopenie Grad 3-4 trat bei 16,1 % (n=9/56) bei dRCT bzw. 24,4 % (n=11/45) bei nRCT als Therapienebenwirkung auf. Die Thrombozytenzahl und der Hämoglobinwert lagen bei dem Großteil der Patienten unabhängig vom Therapieregime nach der Behandlung im unteren Normbereich.

Tabelle 21: Akuttoxizitäten

	Leukopenie		Thrombopenie		Anämie	
	dRCT	nRCT	dRCT	nRCT	dRCT	nRCT
Grad 0	16	8	39	33	21	28
Grad 1	7	11	7	5	15	10
Grad 2	23	15	5	5	17	6
Grad 3	9	8	4	2	2	1
Grad 4	0	3	0	0	0	0
unbekannt	1	0	1	0	1	0

4.5 Operative Therapie

Im Patientenkollektiv der neoadjuvanten RCT einschließlich Operation wurde bei 42 der insgesamt 45 Patienten wie geplant eine Resektion durchgeführt. Bei den nicht operablen Patienten zeigten die Befunde der bildgebenden Untersuchungen im Ver-

¹³ Toxizität Chemotherapie 1. Grades nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]:
Leukozyten 3,0-3,9 (10⁹ /l); Thrombozyten 75,0-99,9 (10⁹ /l); Hämoglobin 10,0-10,9 g/dl
Toxizität Chemotherapie 2. Grades nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]:
Leukozyten 2,0-2,9 (10⁹ /l); Thrombozyten 50,0-74,9 (10⁹ /l); Hämoglobin <8,0-9,9 g/dl

¹⁴ Toxizität Chemotherapie 3. Grades nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]:
Leukozyten 1,0-1,9 (10⁹ /l); Thrombozyten 25,0-49,9 (10⁹ /l); Hämoglobin 6,5-7,9 g/dl
Toxizität Chemotherapie 4. Grades nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]:
Leukozyten <1 (10⁹ /l); Thrombozyten <25 (10⁹ /l); Hämoglobin <6,5 g/dl

gleich zu den Voruntersuchungen zwar einen rückläufigen Lokalbefund des Ösophaguskarzinoms, jedoch auch eine neu aufgetretene multifokale Lebermetastasierung bei zwei Patienten, bzw. eine neu aufgetretene Hirnmetastasierung. Bei diesen Patienten erfolgte nach interdisziplinärer Besprechung des Falles der Entschluss zur weiteren palliativen Therapie.

4.5.1 Bildgebender Remissionsstatus im CT nach Radiochemotherapie

Etwa 4-8 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie wurde vor dem operativen Eingriff eine bildgebende Kontrolle in Form einer Computertomographie (CT) durchgeführt, um den Erfolg der Therapie zu evaluieren. Der Vergleich mit dem Befundmaterial bei Diagnosestellung erlaubte so eine Zuordnung bezüglich eines lokalen Fortschreitens oder einer Rückbildung der Tumorerkrankung. Die zugrundeliegende Einteilung nach RECIST¹⁵ (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) findet sich in Kapitel 3.4.6 (Tabelle 8). Bei 21 Patienten (46,7 %) kam es nach Abschluss der nRCT zu einer partiellen Remission. Eine unveränderte Situation (Stable disease) bestand bei 17 Patienten (37,8 %). Zwei Patienten (4,4 %) zeigten eine komplette Remission, bei 5 Patienten (11,1 %) war die Tumorerkrankung sogar fortgeschritten (progressive disease). Drei dieser fünf Patienten wurden aufgrund der neu aufgetretene Leber- bzw. Hirnmetastasierung nicht operiert.

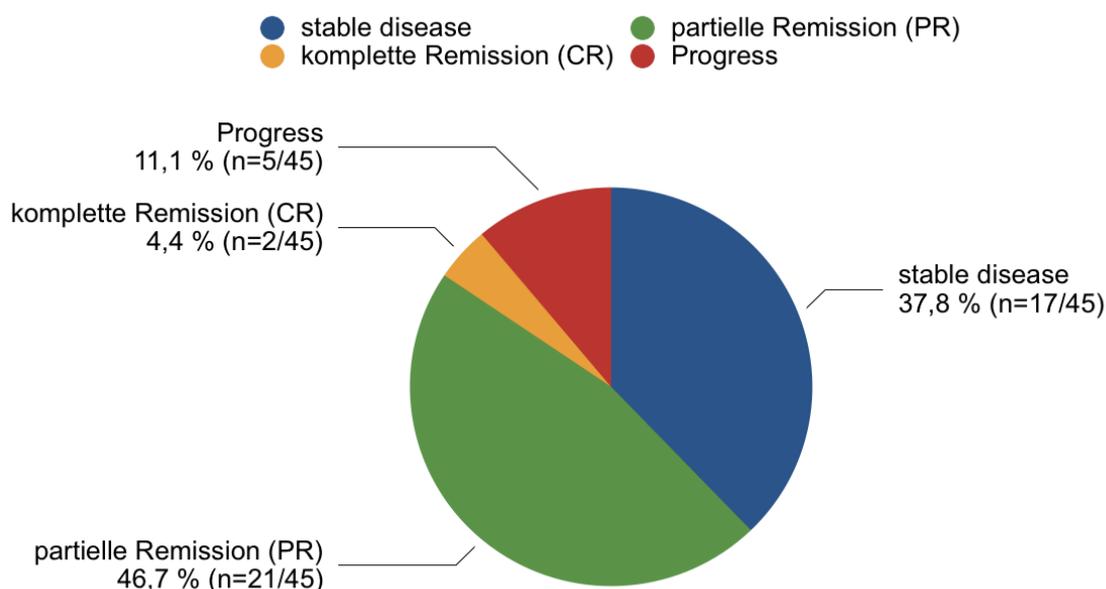


Abbildung 11: Restaging CT neoadjuvante Radiochemotherapie (n=45)

¹⁵ Therasse P, Arbuck SG, et al.: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute 2000 92(3):205-216] doi:10.1093/jnci/92.3.205

4.5.2 Operationsmethoden

Die abdomino-thorakale Ösophagusresektion mit Lymphadenektomie und Magenhochzug, gefolgt von einer thorakalen Anastomose (vgl. dazu Kapitel 2.7.1.1), erfolgte in 90,5 % (n=38/42) der Fälle. Bei den restlichen 4 Patienten wurde eine Resektion des distalen Ösophagus mit transhiatal erweiterter Gastrektomie durchgeführt. Bei 21,4 % der Patienten (n=9/42) wurde die Operationsmethode mit einer Tracheostomaanlage, einer Pyloro-Plastik, einer Cholezystektomie, einer Leberteilektomie, einer partiellen oder transhiatal erweiterten Gastrektomie oder explorativen Laparotomie kombiniert.

4.5.3 Anzahl der entfernten Lymphknoten

Intraoperativ wurden durchschnittlich 15,9 Lymphknoten entfernt (Median 15, Range 48).

4.5.4 Resektionsstatus

Bei 95,2 % der Patienten (n=40/42) konnte nach nRCT eine komplette Resektion des Tumors im Sinne einer R0-Resektion erreicht werden. Bei 4,8 % (n=2/42) konnte lediglich eine R1-Resektion mit mikroskopischen Tumorresten am Resektionsrand erzielt werden, bei einem Patienten ist der postoperative Resektionsstatus unbekannt.

4.5.5 Regressionsgrad

Der zugrundeliegende Score zur Beurteilung der pathologischen Tumorregression bei vorausgegangener nRCT nach Becker et al.¹⁶ ist in Kapitel 3.4.5 beschrieben. 19,0 % der operierten Patienten (n=8/42) erreichten eine komplette Regression (Grad 1a). Eine subtotale bzw. partielle Regression nach Becker et al. (Stadium 1b und Stadium 2) lag bei 50,0 % (n=21/42) der Fälle vor.

¹⁶ Regressionsgrad nach Becker et al.

Grad 1a komplette Regression

Grad 1b subtotale Regression (1-<10 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 2 partielle Regression (10-50 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 3 geringe/ keine Regression (>50 % Residualtumor/ Tumorbett)

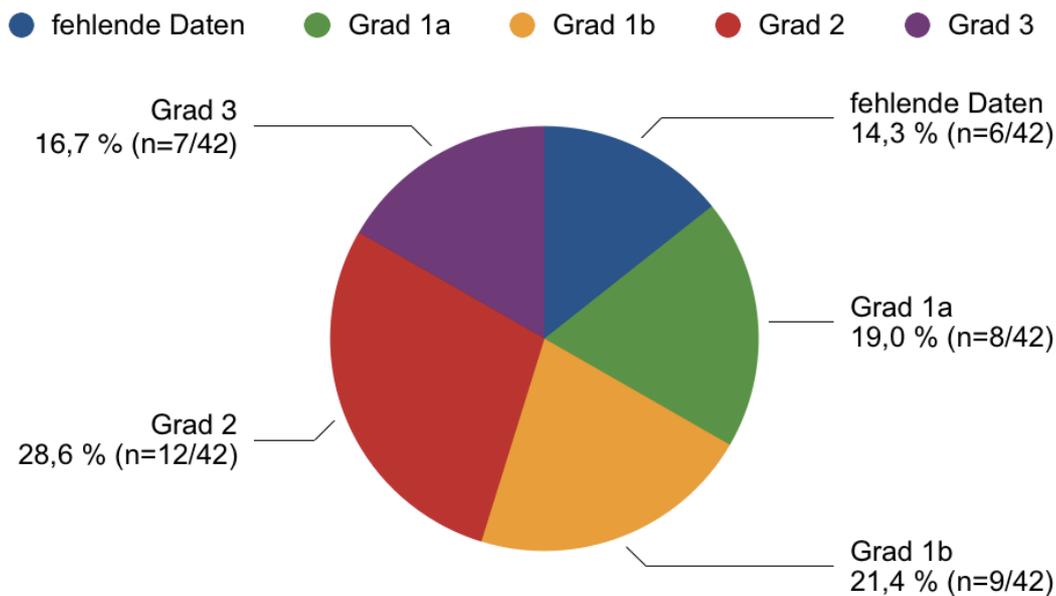


Abbildung 12: Regressionsgrad nach Becker et al.¹⁷

4.5.6 Postoperatives Stadium ypT0

Das Tumorstadium ypT gibt das postoperative Staging nach erfolgter Behandlung an, bei dem sowohl die Erkenntnisse aus einem chirurgischen Eingriff als auch aus histopathologischen Untersuchungen einfließen (siehe dazu auch Kapitel 2.3). Das Stadium ypT0 bezeichnet dabei einen pathologischen „complete response“. 11 Patienten (26,2 %, n=11/42) erreichten das Stadium ypT0. Die Diskrepanz zu den Daten bzgl. des Regressionsgrades (19,0 %, n=8/42 Patienten mit Regressionsgrad 1a) liegt in den fehlenden pathologischen Daten begründet.

4.5.7 Postoperative Komplikationen

Die Komplikationen, unter denen die Patienten nach ihrer Operation litten, sind sehr vielfältig. Zu den häufigsten gehörten die respiratorische Insuffizienz (31,0 %, n=13/42), Pneumonitis und Pleuraerguss (jeweils 14,3 %, n=6/42) sowie eine Insuffizienz der thorakalen Anastomose (7,1 %, n=3/42). Bei 4 Patienten (9,5 %, n=4/42) trat nach der Operation eine Sepsis auf.

Weitere jedoch seltenere Komplikationen waren (Mehrfachnennung möglich): Kolitis (4,8 %, n=2/42), Thrombose (4,8 %, n=2/42), Rekurrensparese (4,8 %, n=2/42), Enterothorax mit Zwerchfelldefekt (4,8 %, n=2/42), Pneumothorax (4,8 %, n=2/42),

¹⁷ Regressionsgrad nach Becker et al.

Grad 1a komplette Regression

Grad 1b subtotale Regression (1-<10 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 2 partielle Regression (10-50 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 3 geringe/ keine Regression (>50 % Residualtumor/ Tumorbett)

Ösophagusstentdislokation (2,4 %, n=1/42), Chylothorax (4,8 %, n=2/42), Ösophagusinsuffizienz (2,4 %, n=1/42), Pleuraempyem (2,4 %, n=1/42), Fistel von Magen oder Duodenum (2,4 %, n=1/42), Harnwegsinfekt (2,4 %, n=1/42), gastrointestinale Blutung (2,4 %, n=1/42) oder Narbenhernie (2,4 %, n=1/42).

4.5.7.1 Revisionseingriff

Lediglich bei 2 der 42 operierten Patienten (4,8 %) war ein Revisionseingriff aufgrund einer Insuffizienz der thorakalen Anastomose notwendig.

4.5.7.2 Hospitalisierung OP

Im Durchschnitt betrug die postoperative Hospitalisierung 28,3 Tage (Median 20 Tage). Die kürzeste Verweildauer lag dabei bei 8 Tagen, die längste stationäre Liegedauer nach durchgeführter Operation bei 147 Tagen.

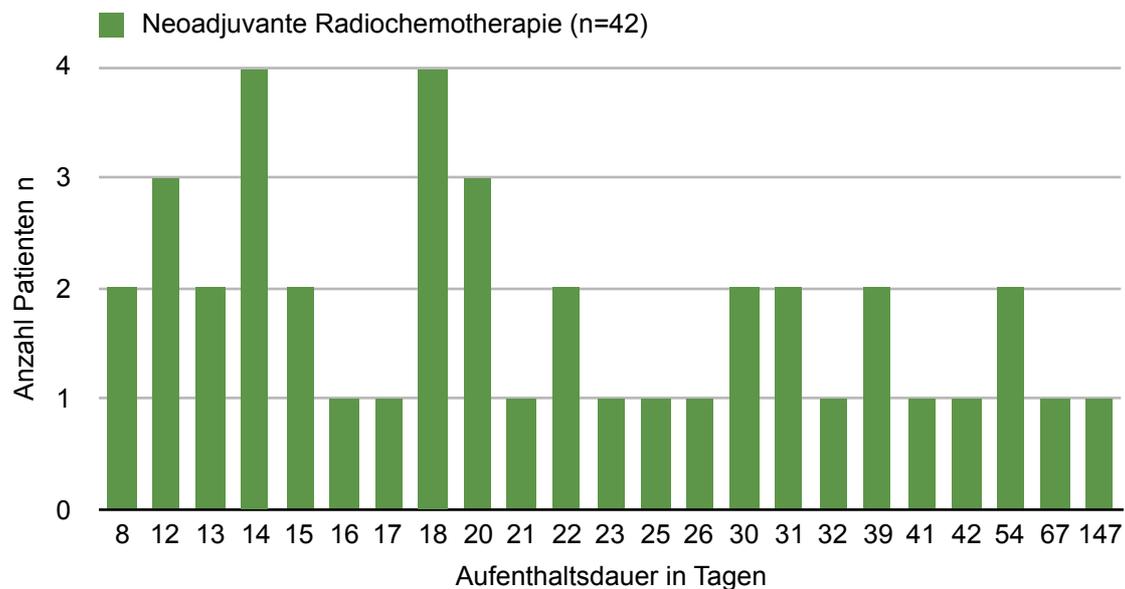


Abbildung 13: Hospitalisierung Operation

4.5.7.3 Intensivmedizinische Behandlungsdauer

Neben der postoperativen Hospitalisierung auf einer chirurgischen Station zur Überwachung, muss die Liegezeit auf einer Intensivstation aufgrund von postoperativen Komplikationen oder zur eintägigen Überwachung abgegrenzt werden. Jeweils fünf Patienten (je 11,9 %, n=5/42) wurden ein bis drei oder acht Tage intensiv überwacht. Bei 4 Patienten (9,5 %, n=4/42) betrug die Aufenthaltsdauer 7 Tage.

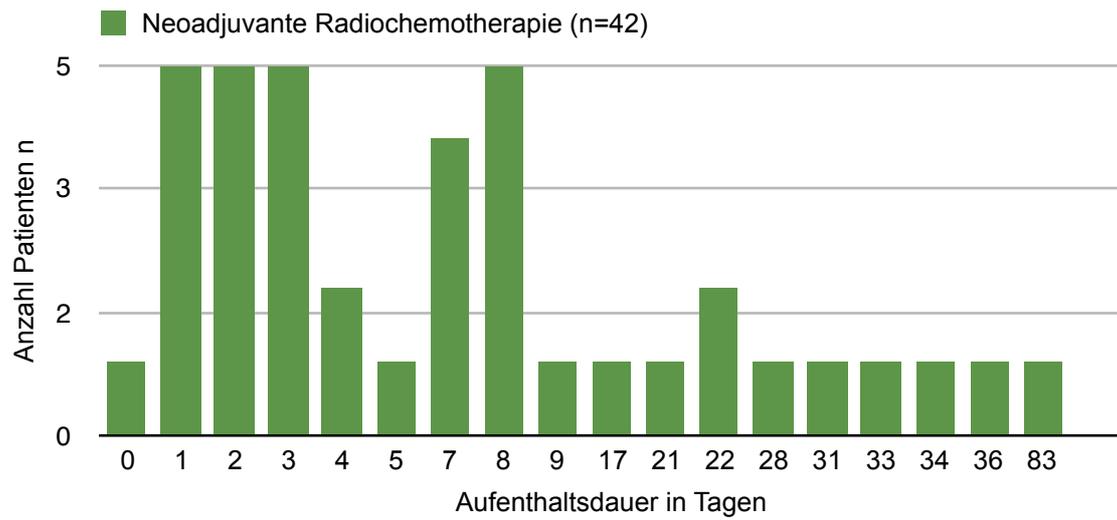


Abbildung 14: Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

Tabelle 22: Übersicht Patientencharakteristika

	<i>definitive RCT</i>	<i>neoadjuvante RCT</i>
Patientengesamtzahl	56	45
<i>Geschlecht (Anzahl n)</i>		
männlich	47 (83,9 %)	33 (73,3 %)
weiblich	9 (16,1 %)	12 (26,7 %)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert	65,6	61,8
Median	67	61
Range	45-80	43-77
<i>Histologie (Anzahl n)</i>		
Plattenepithelkarzinom	42 (75,0 %)	25 (55,6 %)
Adenokarzinom	10 (17,9 %)	16 (35,6 %)
Sonstige	4 (7,1 %)	4 (8,9 %)
<i>Tumorklassifikation (Anzahl n)</i>		
oberer Ösophagus	16 (28,6 %)	2 (4,4 %)
mittlerer Ösophagus	26 (46,4 %)	17 (37,8 %)
unterer Ösophagus	10 (17,9 %)	18 (40,0 %)
gastroösophagealer Übergang	4 (7,1 %)	8 (17,8 %)
<i>Tumorstadium (Anzahl n)</i>		
T1-T3N0	10 (17,9 %)	5 (11,1 %)
T1-T3N+	39 (69,6 %)	36 (80,0 %)
T4N+	4 (7,1 %)	3 (6,7 %)
M1	9 (16,1 %)	4 (8,9 %)
<i>Bestrahlungstechnik (Anzahl n)</i>		
IMRT	23 (41,1 %)	29 (64,4 %)
Mehrfeldtechnik	27 (48,2 %)	16 (35,6 %)
Brachytherapie	6 (10,7 %)	0
<i>Kumulative Radiotherapiedosis (Gy)</i>		
Mittelwert	56,00 Gy	44,24 Gy
Median	59,40 Gy	41,40 Gy
Range	45,00-63,00 Gy	39,60-55,80 Gy
Chemotherapie		
Therapieunterbrechung unter RCT (Anzahl n)	24 (42,9 %)	12 (26,7 %)
Therapieabbruch Chemotherapie (Anzahl n)	3 (5,4 %)	0

	<i>definitive RCT</i>	<i>neoadjuvante RCT</i>
Hospitalisierung unter RCT (Anzahl in Tagen)		
Mittelwert	29,1	21,7
Median	29	20
Range	1-69	5-59
Gewichtsverlust Therapieverlauf (kg)		
Mittelwert	-4,3	-7,1
Median	-4,0	-6,0
Range	-23,0 - +8,0	-40,0 - +6,0
Überleben		
medianes Gesamtüberleben (Monate)	20	44
Gesamtüberleben Range (Monate)	3-153	4-114
2-Jahres-Überlebensrate	41,0 %	58,5 %
5-Jahres-Überlebensrate	34,0 %	38,0 %
progressionsfreies Überleben Gesamt	62,5 %	62,2 %
progressionsfreies Überleben 2 Jahre	66,1 %	66,7 %
progressionsfreies Überleben 5 Jahre	64,3 %	62,2 %
Rezidiv		
rezidivfreies Überleben Median (Monate)	66	42
Lokales Rezidiv	8	7
Lokoregionäres Rezidiv	5	0
Metastasen gesamt	8	10
Rezidiv gesamt	21	17

medianes Gesamtüberleben $p=0,331$, progressionsfreies Überleben Gesamt $p=0,382$, lokal/
lokoregionäres rezidivfreies Überleben $p=0,841$, fernmetastasenfreies Überleben $p=0,224$

4.6 Überlebenszeitanalyse

4.6.1 Überlebenszeiten

Die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten ist definiert als Zeit ab Erstdiagnose bis zum Eintritt des Todes beziehungsweise des Stichtages am 03.04.2015. An diesem Stichtag lebten von den insgesamt 101 behandelten Patienten noch 49 (48,5 %). 52 Patienten (51,5 %) waren bis zu diesem Zeitpunkt verstorben. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 62,5 % der Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhalten hatten (n=35/56). Bei den Patienten, die neoadjuvant therapiert wurden, waren es 37,8 % (n=17/45), was im Trend einen Überlebensvorteil für neoadjuvant behandelte Patienten darstellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit von Diagnosenstellung bis zum Todeseintritt betrug 11 (nRCT) bzw. 18 Monate (dRCT).

Tabelle 23: Überleben in Abhängigkeit des Therapieregimes

	dRCT	nRCT	Gesamt
nicht verstorben (%)	21 (37,5 %)	28 (62,2 %)	49 (48,5 %)
verstorben (%)	35 (62,5 %)	17 (37,8 %)	52 (51,5 %)

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens konnte kein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben gefunden werden ($p=0,331$).

Das mediane Gesamtüberleben lag in der Patientengruppe mit neoadjuvanter Therapie bei 44 Monaten, im Vergleich zu 20 Monaten bei definitiver Radiochemotherapie. Während sich die Überlebensraten der beiden Kollektive bis zum vierten Jahr nach Therapieende deutlich unterscheiden, gleichen sich die Überlebensraten ab diesem Zeitpunkt einander an. Das 2-Jahres-Überleben ist mit 58,5 % (nRCT) und 41 % (dRCT) anzugeben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 38 % (nRCT) bzw. 34 % (dRCT). Das Überleben wurde nach Therapieregime ausgewertet und ist Abbildung 15 zu entnehmen.

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Funktion Gesamtüberleben

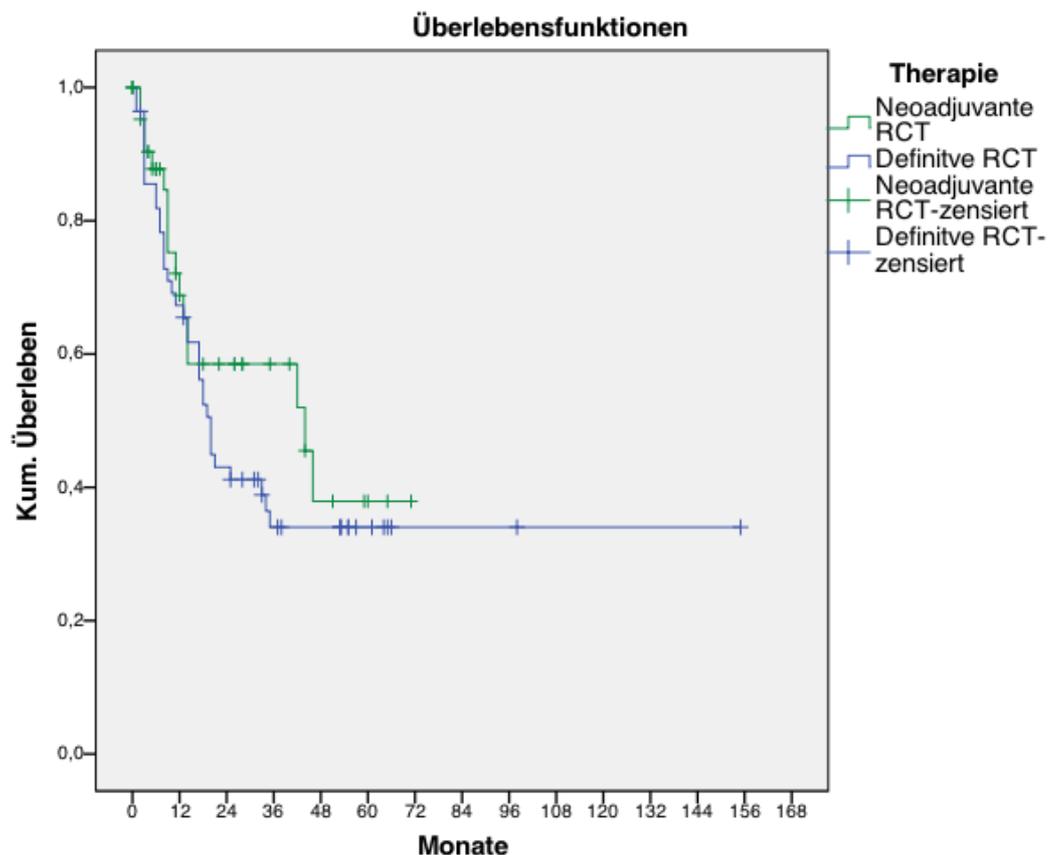


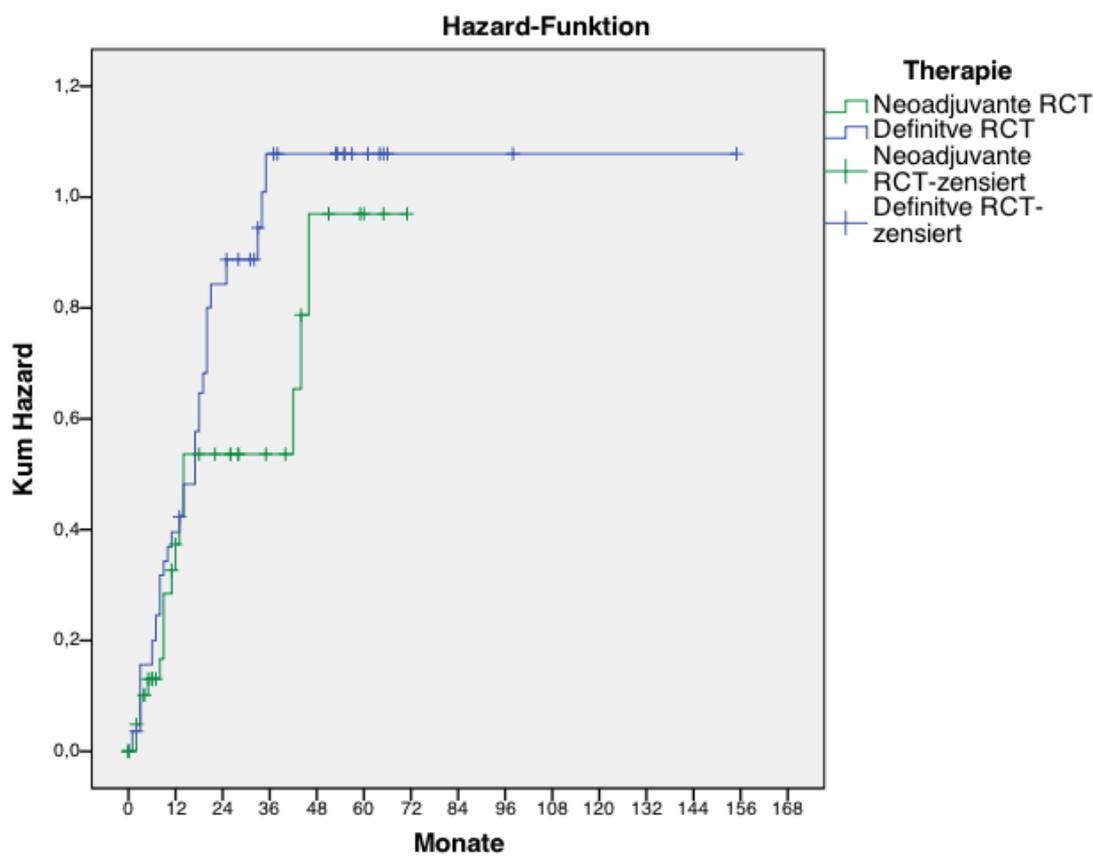
Tabelle 24: Number at risk Überleben, neoadjuvante RCT (n=45)

Follow-up-time	0	12	26	35	46	60	71
Number at risk	45	34	31	31	28	28	28

Tabelle 25: Number at risk Überleben, definitive RCT (n=56)

Follow-up-time	0	12	25	35	53	61	98
Number at risk	56	37	24	21	21	21	21

Abbildung 16: Hazard-Funktion Gesamtüberleben



4.6.2 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen Therapieende und Progress der Malignomerkrankung (lokaler bzw. lokoregionärer Progress/Metastasen). Gemäß der Definition eines Rezidivs sind nur jene Fälle erfasst, welche zwischen der Primärtherapie und dem Auftreten einer erneuten Tumormanifestation ein klinisch tumorfreies Intervall aufwiesen.

Wie bei der Analyse des Gesamtüberlebens konnte bei der Analyse des rezidivfreien Intervalls (lokal/ lokoregionär und distant) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gefunden werden ($p=0,84$ für lokal/ lokoregionäres rezidivfreies Überleben, $p=0,22$ für metastasenfreies Überleben).

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit kam es insgesamt zu 38 Rezidiven (37,6 %, $n=38/101$). Davon traten 17 Ereignisse nach nRCT auf (37,8 %, $n=17/45$), 21 Ereignisse bei dRCT (37,5 %, $n=21/56$). In Tabelle 29 sind die Lokalisationen (lokal/ lokoregionär sowie distant) aufgeführt.

Im Median trat das Rezidiv 42 (nRCT) bzw. 66 (dRCT) Monate nach Erstdiagnose auf. Das progressionsfreie 2-Jahresüberleben beträgt 66,1 % (dRCT) bzw. 66,7 % (nRCT). Nach 5 Jahren sind es noch 64,3 % (dRCT) bzw. 62,2 % (nRCT).

Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Therapieregimes

	dRCT	nRCT	Gesamt
kein Progress (%)	35 (62,5 %)	28 (62,2 %)	63 (62,4 %)
Progress (%)	21 (37,5 %)	17 (37,8 %)	38 (37,6 %)

Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben -lokale Kontrolle und Metastasen

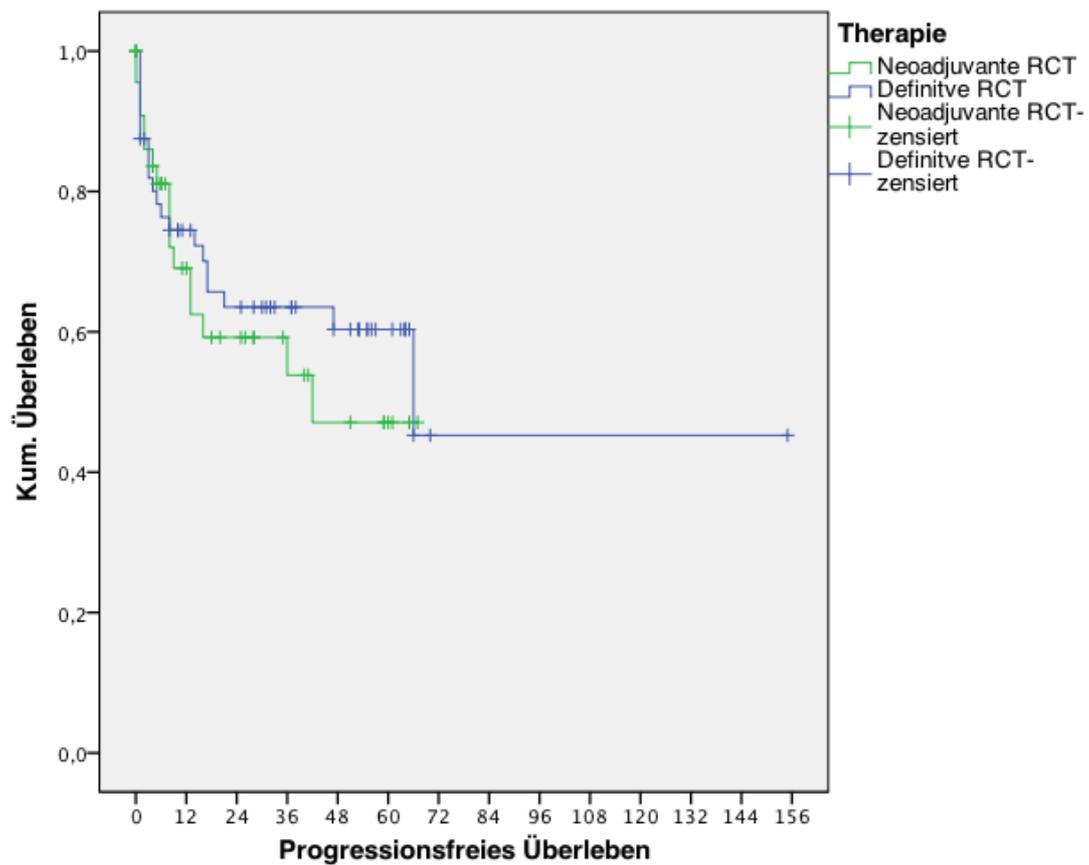


Tabelle 27: Number at risk Progress, neoadjuvante RCT (n=45)

Follow-up-time	0	12	26	35	51	60	71
Number at risk	45	33	30	30	28	28	28

Tabelle 28: Number at risk Progress, definitive RCT (n=56)

Follow-up-time	0	12	26	35	51	60	71
Number at risk	56	42	37	37	36	36	35

Abbildung 18: Hazard Funktion Progressionsfreies Überleben -lokale Kontrolle und Metastasen

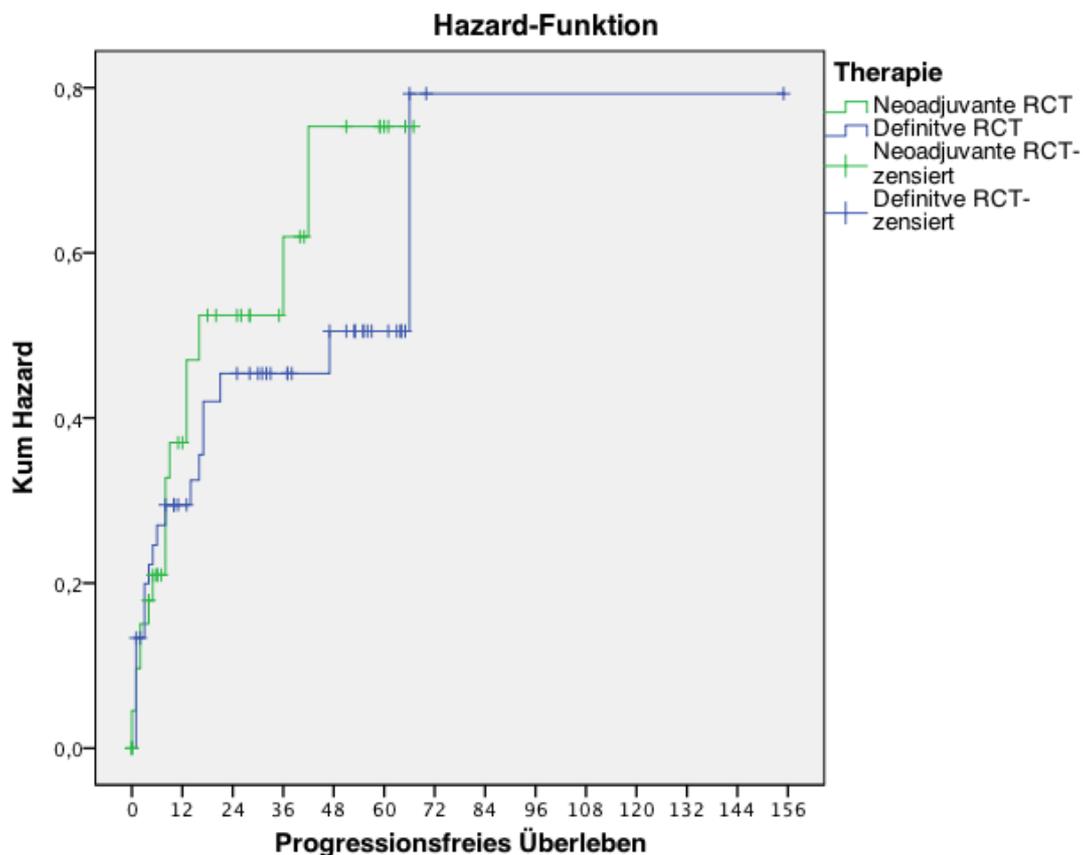


Tabelle 29: Lokalisation Rezidiv (lokal/ lokoregionär/ distant)

	definitive RCT	neoadjuvante RCT
Lokales Rezidiv	8	7
Lokoregionäres Rezidiv	5	0
Metastasen gesamt	8	10
Hirn	1	2
Lunge/ Pleurakarzinose	3	5
Leber	2	2
Knochen	2	1
Rezidiv gesamt	21	17

Abbildung 19: Lokalrezidivfreies Überleben (lokal/ lokoregionär)

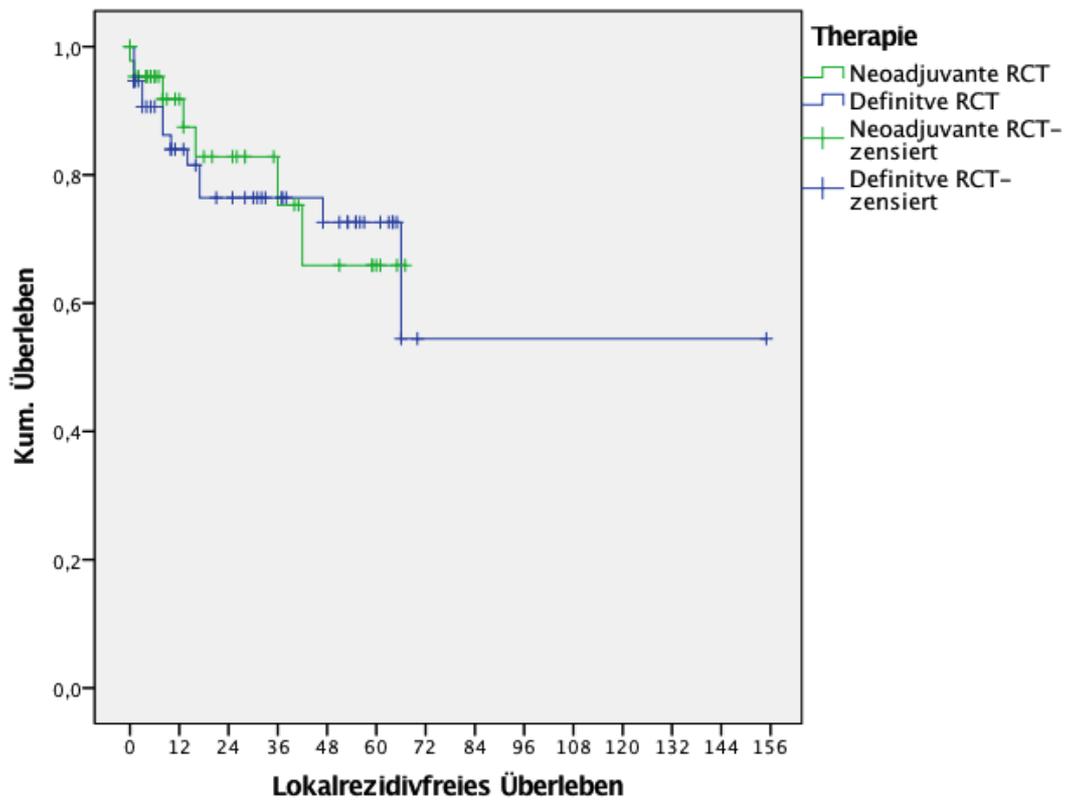
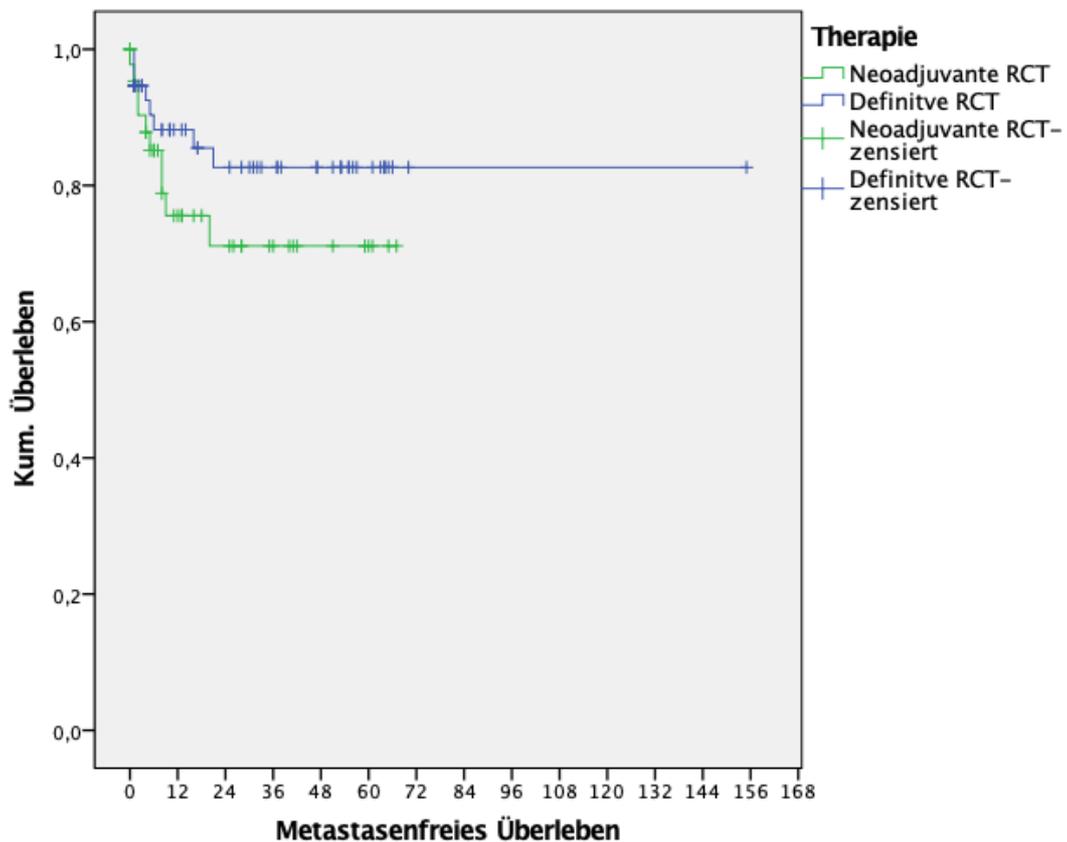


Abbildung 20: Fernmetastasenfreies Überleben



4.7 Analyse einzelner Prognosefaktoren

Das erklärte Ziel einer kurativen Therapie ist die Tumorkontrolle, betreffend zum einen das Gesamtüberleben, zum anderen das progressionsfreie Intervall (Rezidiv/Metastasen). Daneben interessieren auch Prognose- und Einflussfaktoren, die das Gesamtüberleben und/ oder das progressionsfreie Überleben statisch signifikant beeinflussen. Zur Erinnerung: in unserem Kollektiv konnte kein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des lokalen Therapieansprechens oder des progressionsfreien Überlebens gefunden werden, Einflussfaktoren bzgl. des Gesamtüberlebens hingegen schon. Eine tabellarische Übersicht über die im nachfolgenden aufgeführten Prognosefaktoren findet sich am Ende dieses Kapitels.

4.7.1 Überleben in Abhängigkeit der Histologie

Für eine übersichtlichere Auswertung wurden die histologischen Entitäten zusammengefasst. Dabei wurden das Barrett-Karzinom, das Siegelzellkarzinom, das kleinzellige Adenokarzinom sowie das Kardiakarzinom der Gruppe der Adenokarzinome zugeschrieben und den Plattenepithelkarzinomen gegenüber gestellt.

Eine statistische Signifikanz ($p=0,022$) fand sich bei definitiver Radiochemotherapie. In dieser Gruppe bestand bei 65,7 % ($n=23/35$) der verstorbenen Patienten ein Plattenepithelkarzinom, 34,3 % ($n=12/35$) der Verstorbenen litten unter einem Adenokarzinom. Die beiden Patienten, die ein Carcinoma in situ aufwiesen, lebten zum Stichtag noch.

Keine statistische Signifikanz konnte jedoch in der Vergleichsgruppe nRCT ermittelt werden ($p=0,372$). Hier verstarben 64,7 % ($n=11/17$) der Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 35,3 % ($n=6/17$) mit Adenokarzinom.

Eine Korrelation mit der lokalen/ lokoregionären Kontrolle ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,84$ bei dRCT; $p=0,68$ bei nRCT). Auch die Korrelation mit dem metastasenfrem Überleben zeigte keine Signifikanz ($p=0,57$ bei dRCT; $p=0,73$ bei nRCT).

Tabelle 30: Überleben in Abhängigkeit der Histologie

Tumorhistologie	verstorben dRCT	verstorben nRCT	Gesamt
Adenokarzinom	12	6	18
Plattenepithelkarzinom	23	11	34
Karzinom in situ	0	0	0
Gesamt	35	17	52

4.7.2 Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

Die Überlebensanalyse abhängig vom Lymphknotenstatus der Patienten zeigte wie auch bereits in der Histologie nur in einer der beiden Therapieregime eine statistische Signifikanz. Bezüglich des Lymphknotenstatus zeigte sich ein Überlebensvorteil für die neoadjuvante Therapiegruppe ($p=0,017$) mit Lymphknotenbefallsmuster N0 und N2. Von den 17 Patienten, die in dieser Gruppe verstarben, wiesen 41,2 % ($n=7/17$) einen Status N+ auf, gefolgt von N1 (11,8 %, $n=2/17$). Bei 35,3 % ($n=6/17$) war der Befall der Lymphknoten im prätherapeutischen Staging bzw. intraoperativ nicht näher bestimmbar (Nx).

Auch bei dRTC fand sich die größte Mortalität bei einem Befallsmuster N+ (34,3 %, $n=12/35$), gefolgt von N1 (31,4 %, $n=11/35$), jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant. In dieser Gruppe lag nur bei 8,6 % der Verstorbenen eine unbekannte Lymphknotensituation Nx vor.

Eine Korrelation mit der lokalen/ lokoregionären Kontrolle zeigte keine Signifikanz ($p=0,62$ bei dRCT; $p=0,63$ bei nRCT), ebenso die Korrelation mit dem metastasenfrem Überleben ($p=0,056$ bei dRCT; $p=0,26$ bei nRCT).

4.7.3 Überleben in Abhängigkeit des Regressionsgrades

Da der Regressionsgrad nur bei denjenigen Patienten vorliegt, die einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation zugeführt wurden, beziehen sich die folgenden Daten (wie auch die Analyse des Resektionsstatus) auf dieses Kollektiv von 42 Patienten. 3 Patienten waren aufgrund einer Hirn- und Lebermetastasierung nicht operabel gewesen.

Aus den erhobenen Daten lassen sich zwar Tendenzen ablesen, jedoch besteht keine statistische Signifikanz ($p=0,427$). Bei der Mehrzahl der verstorbenen Patienten war im Vorfeld ein Regressionsgrad 2¹⁸ (28,6 %, $n=12/42$) bzw. Grad 3 (16,7 %, $n=7/42$) diagnostiziert worden. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 31 dargestellt.

Die Korrelation des Regressionsgrades mit der lokalen/ lokoregionären und distant Kontrolle (Fernmetastasierung) war statistisch nicht signifikant ($p=0,85$ und $p=0,82$).

¹⁸ Regressionsgrad nach Becker et al.

Grad 1a komplette Regression

Grad 1b subtotale Regression (1-<10 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 2 partielle Regression (10-50 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 3 geringe/ keine Regression (>50 % Residualtumor/ Tumorbett)

Tabelle 31: Überleben in Abhängigkeit des Regressionsgrades nRCT (n=42)¹⁹

Regressions-grad	verstorben	(%, n=42)	nicht verstorben	(%, n=42)	Gesamt
Grad 1a	1	2,4 %	7	16,7 %	8
Grad 1b	2	4,8 %	7	16,7 %	9
Grad 2	5	11,9 %	7	16,7 %	12
Grad 3	4	9,5 %	3	7,1 %	7
unbekannt	3	7,1 %	3	7,1 %	6
Gesamt	15	35,7 %	27	64,3 %	42
inoperabel	2	4,8 %	1	2,4 %	3

4.7.4 Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Im Patientenkollektiv der neoadjuvant behandelten Patienten konnte nach erfolgter Operation bei 95,2 % (n=40/42) eine R0-Situation geschaffen werden. Trotz der hohen Zahl an Patienten mit R0-Resektionsstatus nach OP, ergibt die Analyse bezüglich des Überlebens keine statistische Signifikanz (p=0,116). Ebenso waren die Korrelation mit der lokalen/ lokoregionären Kontrolle (p=0,30) und dem metastasenfreien Überleben (p=0,29) nicht signifikant. In der univariaten Analyse zeichnete sich jedoch ein Trend zur Verbesserung des progressionsfreien (p=0,060, HR 0,290) und des lokal-/ lokoregionären rezidivfreien Überlebens (p=0,070, HR 0,149) ab (s. Tabelle 33).

Tabelle 32: Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Resektions-status	verstorben	(%, n=42)	nicht verstorben	(%, n=42)	Gesamt
R0	13	31 %	27	64,3 %	40
R1	2	4,8 %	0	0	2
Gesamt	15	35,7 %	27	64,3 %	42
inoperabel	2	4,8 %	1	2,4 %	3

¹⁹ Regressionsgrad nach Becker et al.

Grad 1a komplette Regression

Grad 1b subtotale Regression (1-<10 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 2 partielle Regression (10-50 % Residualtumor/ Tumorbett)

Grad 3 geringe/ keine Regression (>50 % Residualtumor/ Tumorbett)

Tabelle 33: Hazardratio (HR= h2(t)/ h1(t)) mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) in univarianter Analyse für Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), lokalrezidivfreies Überleben (LR) und metastasenfreies Überleben (DR)

	OS		PFS		LR		DR	
	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert
Therapieschema (dRCT/ nRCT)	1,328 [0,743; 2,373]	0,331	0,753 [0,399; 1,418]	0,382	1,099 [0,435; 2,775]	0,841	0,562 [0,221; 1,427]	0,224
Histologie (PEC/ Adeno-Ca)	1,192 [0,661; 2,149]	0,562	1,574 [0,823; 3,009]	0,177	1,671 [0,666; 4,191]	0,282	1,661 [0,654; 4,216]	0,293
Lymphknotenstatus N0/ N1-3	0,791 [0,429; 1,461]	0,463	0,900 [4,26; 1,902]	0,785	2,335 [0,539; 10,112]	0,205	0,737 [0,263; 2,068]	0,571
Resektionsstatus R0/ R1+ unbekannt	0,437 [0,152; 1,252]	0,148	0,290 [0,091; 0,927]	0,060	0,149 [0,023; 0,960]	0,070	0,399 [0,082; 1,928]	0,296
Regressionsgrad 1-2/ Grad 3-4 und inoperabel	0,408 [0,118; 1,416]	0,122	0,584 [0,192; 1,776]	0,321	0,329 [0,039; 2,737]	0,245	0,900 [0,232; 3,483]	0,877

OS Overall survival (Gesamtüberleben), PFS progression-free survival (Progressionsfreies Überleben), LR local recurrence (lokal/ lokoregionäres rezidivfreies Überleben), DR distant recurrence (Metastasenfreies Überleben), PEC Plattenepithelkarzinom, Adeno Adenokarzinom, RCT Radiochemotherapie, nCRT neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation, dCRT definitive Radiochemotherapie

5. Diskussion

5.1 Patientengut

Die soziodemographischen bzw. tumorspezifischen Charakteristika der 101 Patienten aus Homburg, sind vergleichbar mit der vorhandenen Literatur.^[8, 38, 39, 74, 73, 91, 93, 109] Tabelle 34 soll einen Überblick über eine Auswahl solcher Charakteristika der Kollektive unterschiedlicher Studien geben.^[8, 38, 39, 73, 73, 80, 91, 93, 109]

Alle in Tabelle 34 aufgeführten Kollektive enthalten wesentlich mehr Männer als Frauen, mit Ausnahme der Studie von Rawat aus Indien, die verhältnismäßig mehr Frauen enthält (35,6 %).^[74] Bei uns waren es insgesamt 79,2 % männliche Patienten (n=80/101) und 20,8 % weibliche Patientinnen (n=21/101). Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten beträgt 64 Jahre, das mediane Alter bei Diagnosestellung 65 Jahre (Range 38 Jahre). Damit liegt das mediane Alter über dem in den Vergleichsstudien angegebenen medianen Alter. Die Patienten dieser Studien waren zum Diagnosezeitpunkt deutlich jünger. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem medianen Alter und den Therapieansätzen oder der Tumorphistologie bestand im Kollektiv des UKS nicht. Tendenziell waren die Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder definitiver Radiochemotherapie jedoch älter. Bei Siewert und Ott, Smith et al. und Wolf waren die Patienten mit Plattenepithelkarzinom signifikant jünger als die Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom.^[81, 86, 109] Dies lies sich in unserem Kollektiv nicht bestätigen, jedoch war der Anteil an Adenokarzinomen vergleichsweise geringer.

5.1.1 Nikotin- und Alkoholabusus

Nikotin- und Alkoholabusus stellen gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus dar.^[5, 6, 11, 15, 30] Bei 27 der insgesamt 101 Patienten (26,7 %) bestand zum Untersuchungszeitpunkt der Erstdiagnose ein Nikotin- bzw. bei 13 Patienten (12,9 %) ein Alkoholabusus.

Die Studie von Siewert und Ott^[86] untersuchte ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinom, mit einem Anteil von 69,7 % an Alkoholikern und 69,3 % Rauchern. Auch die Gruppe von Rawat bestand ausschließlich aus Patienten mit Plattenepithelkarzinom, wovon 46,7 % Raucher waren.^[74]

Dafür dass der Anteil der Plattenepithelkarzinome 66,3 % (n=67/101) beträgt, sind sowohl der Anteil des Alkohol-, als auch des Nikotinabusus deutlich geringer als die Werte der Vergleichsstudien.

5.1.2 Erstsymptomatik

Ojala et al. beschäftigte sich in seiner Studie mit den Symptomen des Speiseröhrenkrebs. Beinahe alle seiner Patienten (93 %) litten unter Dysphagie, 46 % unter Gewichtsverlust. Weitere, jedoch seltenere, Symptome waren Husten und Heiserkeit sowie Schmerzen in der Region des Magens, des Thorax und des unteren Abdomens.^[65]

Auch die Patienten von Daly et al. litten in der Mehrzahl (74 %) an Dysphagie und Gewichtsverlust (57,3 %) sowie an Heiserkeit, Sodbrennen, Husten und Atemnot.^[29]

Auch unsere retrospektiven Daten bestätigen diese auftretende Symptomatik. Die Leitsymptome waren hier ebenfalls Dysphagie und Gewichtsverlust. 86,7 % (n=39/45) der Patienten mit nRCT litten bei Erstdiagnose ihres Tumorleidens unter einer Dysphagie, bei dRCT waren es 78,6 % (n=44/56).

62,5 % (n=35/56) mit dRCT wiesen eine prätherapeutische Gewichtsabnahme von durchschnittlich 4,3 kg (Median 4,0 kg) auf. Bei nRCT waren es 37,8 % (n=17/45) mit einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 7,1 kg (Median 6,0 kg).

5.1.3 Karnofsky-Index

Patienten mit dRCT erreichten nach Abschluss der Radiochemotherapie häufiger einen Karnofsky-Index von 100 %²⁰ als Patienten mit nRCT. Bei dRCT waren es 12,5 % mit einem Karnofsky-Index von 100 % nach Abschluss der Therapie im Vergleich zu 5,4 % vor der Therapie. Im Gegensatz dazu erreichten nach nRCT und Operation von den 8,9 % mit dem höchsten Indexwert nur noch die Hälfte der Patienten diesen Wert nach Therapieabschluss.

Patienten mit dRCT sind aufgrund unterschiedlicher Komorbiditäten, späterem Diagnosezeitpunkt mit fortgeschrittenem Tumorstadium oder fortgeschrittenem Alter nicht für eine Operation geeignet. In unserem Kollektiv bestand bei 25 % der Patienten mit dRCT (n=14/56) ein Malignom in der medizinischen Vorgeschichte, bei nRCT waren es nur 15,6 % (n=7/45). Deutlich häufiger litten die Patienten mit dRCT auch an einer koronaren Herzerkrankung und Vorhofflimmern: 36 % (n=20/56) KHK bzw. 20 % (n=11/56) Vorhofflimmern bei dRCT im Vergleich zu jeweils 7 % (n=3/45) KHK und Vorhofflimmern bei nRCT. Zudem waren die Patienten mit dRCT im Trend deutlich älter. Der Performancestatus bei Diagnosenstellung war somit bei dRCT schlechter und besserte sich nach der Therapie erheblich.

Ein Grund für den schlechteren Karnofsky-Index posttherapeutisch bei neoadjuvan-tem Therapieregime ist, dass Patienten unmittelbar nach einer Operation (aufgrund

²⁰ Performancestatus nach Karnofsky [74, 108]

100 %: Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung

der Invasivität der Therapie) einen schlechteren Performance-Status aufweisen als nach alleiniger Radiochemotherapie (dRCT).

Eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien wird erschwert durch die Verwendung unterschiedlicher Indizes zur Beschreibung der Lebensqualität (Karnofsky-Index^[74], ECOG^[73], Spitzer-quality-life-Index^[8], WHO^[93, 91]). Zudem besteht ein Bias durch sorgfältige Patientenselektion in prospektiv randomisierten Studien, da nur Patienten mit gutem prätherapeutischem Performance-Status eingeschlossen wurden.

5.2 Tumorhistologie, -lokalisierung und prätherapeutisches Tumorstadium

Alle in den Vergleich mit einbezogenen Studien weisen eine sehr ähnliche Verteilung der Tumorhistologie innerhalb ihrer Kollektive auf, wie in Tabelle 34 dargestellt. Die in allen Arbeiten dominierende Entität ist das Plattenepithelkarzinom. Auch in unserem Kollektiv wurde bei der Mehrzahl der Patienten histologisch ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert (75,0 % bei dRCT und 55,6 % bei nRCT).

Bezüglich der Tumorlokalisierung gestaltet sich der Literaturvergleich angesichts uneinheitlicher Definitionen der Lokalisationseinteilung problematisch. Aufgrund der ähnlichen Zusammensetzung der Kollektive mit denen von Haefner und Hegemann bietet sich jedoch ein Vergleich mit diesen Studien an. Haefner et al. bestätigt den Trend der Tumorlokalisierung in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten. Wie in unserem Kollektiv findet sich die große Mehrzahl der Tumoren (59,5 %) im unteren, gefolgt vom mittleren (29,7 %) Ösophagus. Bei den Patienten mit nRCT befand sich der Primärtumor mit 40,0 % (n=18/45) ebenfalls am häufigsten im unteren Ösophagus, gefolgt von der Lokalisation im mittleren Ösophagus bei 17 Patienten (37,8 %). Auch die Studie von Hegemann et al., die sich auf die Daten von 41 Patienten mit nRCT stützt, bestätigt das Muster der Tumorlokalisierung. Hier fanden sich 51 % der Karzinome im unteren Ösophagus, 27 % im oberen Teil der Speiseröhre.

Die Verteilung in Bezug auf die Gruppe mit dRCT konnte sich nicht bestätigen. Die Mehrzahl der Tumore bei Haefner et al. wurde im oberen und unteren Ösophagus (und nicht wie bei uns im mittleren Teil der Speiseröhre) diagnostiziert. Der Großteil unserer Patienten mit dRCT litt an einem Tumor des mittleren Ösophagus (46,4 %, n=26/56), gefolgt von der Lokalisation im oberen (28,6 %, n=16/56) und unteren Ösophagus (17,9 %, n=10/56).

Eine große Heterogenität besteht zwischen den Studien bezüglich der Einteilung in ein prätherapeutisches Tumorstadium anhand der TNM-Klassifikation. Diese Unterschiede liegen im Studientyp begründet. So finden sich Unterschiede zwischen prospektiven und retrospektiven Studien, da prospektive Studien definierte Ein- und Ausschlusskriterien (auch bezüglich der Tumorstadien) aufweisen. Beispielsweise

werden in einigen Studien Patienten mit Fernmetastasen ausgeschlossen^[8, 93, 91] oder nur bestimmte T- oder N-Stadien berücksichtigt.^[8, 74, 91, 93]

Auch die Klassifikationsschemata weichen aufgrund der unterschiedlichen Klassifikationssysteme voneinander ab (siehe dazu auch Kapitel 3.4 „Definitionen und Klassifikationsschemata“). Die Häufigkeitsverteilung des in dieser Arbeit zu diskutierenden Patientenkollektivs ähnelt der von Haefner et al. mit einer Mehrzahl von T3-Tumoren, gefolgt von T4-Tumoren.^[38] So findet sich in 61,5 % der Fälle bei Haefner ein T3-Status (UKS²¹: 61,4 %, n=62/101) und in 16,2 % ein T4-Status (UKS: 7,9 %, n=8/101).

5.3 Therapieschema

Wie bereits in der Einführung dargelegt, wurde die alleinige operative Entfernung des Ösophaguskarzinoms lange Zeit als einzige kurative Therapie dieses Tumors angesehen. Nicht zufriedenstellend war allerdings das Langzeitüberleben dieser Patienten, insbesondere der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium.^[27, 54, 69] Die alleinige Resektion wird heute nur in den frühen Stadien (bis maximal T2N0) empfohlen. Ansonsten gilt die neoadjuvante Vorbehandlung als kurativer Therapiestandard, sofern keine Fernmetastasen vorliegen.^[15, 27, 54]

Eine definitive Radiochemotherapie wird bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen der oberen Speiseröhre oder bei nicht resektablen Tumoren empfohlen.^[15] Differenziert werden muss auch zwischen der jeweiligen Tumorhistologie. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom fehle laut Stahl et al. die Evidenz für ein kuratives Therapiekonzept ohne Operation bei den Adenokarzinomen der Speiseröhre. So stellt die komplette operative Tumorsektion die wichtigste Säule des kurativen Therapiekonzepts für Adenokarzinome des Ösophagus dar.^[90] Im Laufe der Jahre beschäftigten sich viele Studien bezüglich des Outcomes ihrer Patienten mit der Frage nach einer Kombination zwischen Radio- und Chemotherapie gegenüber deren alleinigem Einsatz ggf. mit einer anschließenden Operation. Viele Studien, darunter auch die RTOG-8501-Studie, konnten einen signifikanten Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie nachweisen.^[2, 23, 109, 110, 111] Dabei scheint der simultane Einsatz von Radiotherapie und Chemotherapie dem sequenziellen Einsatz überlegen zu sein.^[111] Die Kombination aus Radio- und Chemotherapie gefolgt von einer Operation wurde in den letzten Jahren zunehmend im Rahmen von multimodalen Behandlungskonzepten in klinischen Studien geprüft.^[90] Eine alleinige neoadjuvante Radiotherapie konnte sich nicht etablieren, da kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, jedoch liefert sie bei operablen Plattenepithelkarzinomen die besten Überlebensraten.^[37, 51]

²¹ Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)

In unserem Kollektiv lieferte nicht die nRCT bei den Plattenepithelkarzinomen die besseren Überlebensraten, sondern die dRCT ($p=0,022$).

2007 publizierte GebSKI eine Metaanalyse bestehend aus 10 randomisierten Studien mit insgesamt 1209 Patienten, welche die neoadjuvante Radiochemotherapie und Chemotherapie mit der alleinigen Operation verglich. Die Analyse ergab einen signifikanten Überlebensvorteil von 13 % ($p=0,002$) nach zwei Jahren für die durch präoperative Radiochemotherapie behandelten Patienten unabhängig von der Tumorphistologie. Das Ergebnis wurde in einem Update dieser Metaanalyse bestätigt.^[36, 87] Aufgrund dieser von GebSKI erhobenen Daten empfehlen viele Autoren die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie für Patienten im Tumorstadium T3.

Einen Überblick über die im Folgenden diskutierten Studien geben Tabelle 34 und 35.^[8, 38, 39, 73, 74, 80, 91, 93, 109]

5.3.1 Radiochemotherapie

Patienten mit dRCT wurden am UKS²² mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 56,00 Gy bestrahlt (Median 59,40 Gy, Range 45,00-63,00 Gy). Auch das unserem sehr ähnliche Kollektiv von Haefner et al. gibt die mittlere kumulative Radiochemotherapie-Dosis für diese Gruppe mit 56,2 Gy an (Median 56 Gy, Range 50,00-70,20 Gy).^[38] Wie auch in der aktuellen S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom^[54] empfohlen, spricht die bisherige Evidenz bei der definitiven Radiochemotherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom für diese Gesamtdosis von 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung. Moderne Verfahren wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) führen zur Dosisreduktion in umliegenden Risikoorganen wie Lunge und Herz und ermöglichen so eine Dosisescalation am tumorbefallenen Organ. Retrospektive Daten aus Taiwan an 648 Patienten mit Ösophaguskarzinom ergaben, dass die Dosisescalation ≥ 60 Gy durch moderne Bestrahlungstechniken komplikationslos möglich ist und zu einer Verbesserung des Überlebens führt ($p=0,0004$).²³

Im Therapiearm mit nRCT wurde das Studienkollektiv des UKS mit einer mittleren Dosis von 44,24 Gy bestrahlt (Median 41,40 Gy, Range 39,60-55,80 Gy). Bei Haefner waren es durchschnittlich 46,40 Gy (Median 45,00 Gy, Range 41,40-57,60 Gy). Hegemann et al. gibt für seine neoadjuvant behandelten Patienten eine höhere mediane Gesamtdosis von 50,40 Gy an (Range 45,00-64,80 Gy).^[39]

²² Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)

²³ Chen CY, Li CC, Chien CR (2016) Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol* 120(1):136–139

93 % der Patienten Hegemanns mit nRCT wurden mittels Mehrfeldertechnik bestrahlt, lediglich 7 % der Patienten mittels intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT). Auch bei Haefner wurde die Mehrheit im Patientenarm der nRCT (78,4 %) mittels Mehrfeldertechnik bestrahlt, 21,6 % mittels IMRT. In unserem Kollektiv mit nRCT war im Gegensatz dazu die IMRT mit 64,4 % die häufigste Bestrahlungstechnik, die Mehrfeldertechnik kam bei 35,6 % zum Einsatz. Im Therapiearm dRCT waren sowohl bei Haefner als auch in unserem Kollektiv die Mehrfeldertechnik am häufigsten (52,7 % bei Haefner, 48,2 % am UKS), gefolgt von der IMRT (47,3 % bei Haefner, 41,1 % am UKS).

Da der überwiegende Teil der Patienten mit primär lokalisiertem Speiseröhrenkrebs letztendlich an einer Metastasierung verstirbt, sieht Stahl et al. die Verbesserung der Systemtherapie im Rahmen multimodaler Ansätze als Schlüssel künftiger Bestreben zur optimalen Therapiefindung.^[90-94] Hier nennt er vor allem den Einsatz zielgerichteter Medikamente. In Studien mit neoadjuvanter Chemotherapie sind Cisplatin und 5-FU die am häufigsten eingesetzten und untersuchten Zytostatika. In neueren Studien wurden auch Carboplatin oder Oxaliplatin anstelle von Cisplatin oder Taxane anstelle von 5-FU eingesetzt. Es besteht jedoch keine Evidenz für eine höhere Wirksamkeit der einen gegenüber der anderen Chemotherapie-Kombination.^[90-94]

In unserem Kollektiv wurde am häufigsten (63,4 %, n=64/101) die Kombination aus Cisplatin und dem Pyrimidinanalogon 5-FU gegeben. Am zweithäufigsten (25,7 %, n=26/101) das Taxan Paclitaxel und Carboplatin (analog CROSS-Protokoll in der neoadjuvanten Gruppe).^[36, 66, 93, 112] Hierbei erhielten Patienten mit dRCT durchschnittlich 2,1 Zyklen Chemotherapie (Range 5), bei nRCT waren es durchschnittlich 3,2 Zyklen Chemotherapie (Range 4). Hegemann verwendete in 39 % der Fälle Mitomycin C (MMC), in 37 % Cisplatin/ 5-FU. Die Chemotherapie der Patienten von Haefner bestand bei allen aus Cisplatin und 5-FU. Ein genauer Vergleich der Dosis-konzepte und der Chemotherapiesubstanzen muss jedoch kritisch analysiert werden, da eine Vielzahl verschiedener Kombinationen aus Chemotherapeutika, Chemotherapiedosen und unterschiedlicher Zyklusdauer bestehen. So lassen sich zwar Tendenzen erkennen, was beispielsweise die verwendeten Substanzen betrifft (s. Tabelle 15), die genaue Dosierung dieser Therapeutika und die zyklusabhängige Gabe sind jedoch oft klinikinternen Standards unterworfen und variieren daher von Studie zu Studie.

Neben den Chemotherapeutika, werden zunehmend auch weitere zielgerichtete Medikamente im Rahmen multimodaler Studien untersucht. An dieser Stelle ist vor allem der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) zu nennen, welcher beim Ösophaguskarzinom häufig überexprimiert ist, beim Plattenepithelkarzinom sogar in >90 % der Fälle. Die Überexpression korreliert mit einer schlechten Prognose, weshalb die Hemmung des EGFR ein naheliegendes Therapiekonzept ist. Bei

Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich verbesserte der EGFR-Antikörper Cetuximab in Kombination mit einer Radiochemotherapie das Überleben. Studien beim Ösophaguskarzinom (z.B. SCOPE1-Studie)²⁴ zeigten bei definitiver RCT mit oder ohne Cetuximab ohne Operation jedoch im Cetuximab-Arm ein schlechteres Outcome aufgrund höherer Toxizitäten.^[90-94] Weitere Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien wie HER-2 oder VEGF (vascular endothelial growth factor) werden aktuell in Studien untersucht.

5.3.2 Akuttoxizitäten

Akuttoxizitäten führten bei 26,7 % (n=12/45) der Patienten mit nRCT im Verlauf der Radiochemotherapie zum Pausieren des laufenden Chemotherapiezyklus, bei dRCT waren es 42,9% (n=24/56). Bei Haefner konnte die Radiochemotherapie bei 13,5 % (nRCT) beziehungsweise 6,5 % (dRCT) der Patienten nicht, wie ursprünglich geplant, vollständig verabreicht werden. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten von Hegemann kam es in nur 7 % zu einer Unterbrechung der laufenden Therapie und in 2 % zu einer vorzeitigen Beendigung.^[39] Definitionsgemäß wurde in unserem Kollektiv eine Radiochemotherapie nicht vollständig verabreicht, wenn weniger als zwei beziehungsweise fünf Zyklen Chemotherapie verabreicht wurden. Bei Haefner und Hegemann finden sich keine konkreten Angaben bezüglich einer solchen Definition. Das Monitoring der Blutwerte der Homburger Patienten vor, während und nach der Radiochemotherapie als Marker der Toxizität, konnte in keinem anderen Studiendesign in vergleichbarer Weise gefunden werden. Zum einen wurde in einigen Studien nur der prätherapeutische Hämoglobinwert als Prognosefaktor bezüglich einer bevorstehenden Operation bestimmt, zum anderen existieren unterschiedliche Einteilungen und Klassifikationssysteme für die Einteilung der Akuttoxizitäten, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Hinzukommend werden meist unterschiedliche Chemotherapieregime verwendet sowie verschiedene quantitative Strahlendosen in der Therapie eingesetzt.

In unserem Kollektiv bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Hämatotoxizität. Auch Rades et al. bestätigt dieses Ergebnis.^[73] Rawat et al. beobachtete bei dRCT zwar mehr hämatologische Nebenwirkungen, allerdings konnte dies statistisch nicht belegt werden (p=0,06).^[74] Das Kollektiv von Hegemann et al., das unserem sehr ähnlich ist und für die Beurteilung der Hämatotoxizitäten dieselbe Einteilung zugrunde legt, wurden die folgenden Ergebnisse ermittelt (die Daten der Homburger Patienten stehen jeweils in Klammern): Bei 24 % (18 %) der Patienten wurde nach erfolgter Radiochemotherapie eine Leukopenie, bei 2 % (4 %) eine

²⁴ Crosby T, Hurt C, Falk S et al (2013) Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with esophageal cancer (SCOPE1): a multi center, phase 2/3 randomized trial. *Lancet Onco* 14:627-637

Thrombozytopenie und bei 7% (2%) eine Anämie jeweils dritten Grades²⁵ gefunden. Betrachtet man die Hämatotoxizitäten vierten Grades²⁶ finden sich bei 7 % (7 %) eine Leukopenie, bei 2 % (0 %) eine Thrombozytopenie und bei 0 % (0 %) eine Anämie.

Bezüglich der Dysphagie als Akuttoxizität zeigte sich im Trend kein besseres Abschneiden des operativen Therapieansatzes. Patienten mit dRCT zeigten im Therapieverlauf während und bis ca. 6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie keine wesentliche Zunahme dysphagischer Beschwerden. Die Zunahme dysphagischer Beschwerden bei nRCT im Sinne eines Grad 3 nach der Radiochemotherapie wird durch radiogene Akutnebenwirkungen, wie eine Mukositis, bedingt. Dabei wird die Mukositis als Komplikation nach platin-basierter Radiochemotherapie in Kombination mit 5-FU mit einer Auftretenshäufigkeit von 18 %, die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin ggf. mit 5-FU (analog CROSS-Protokoll in der neoadjuvanten Gruppe) mit 27 % in der Literatur beschrieben.²⁷ Somit wurde bei nRCT eine Kombination aus Chemotherapeutika mit einem größeren Nebenwirkungsprofil gegeben. Zudem erhielten Patienten mit dRCT durchschnittlich 2,1 Zyklen Chemotherapie, bei nRCT waren es durchschnittlich 3,2 Zyklen Chemotherapie. Ein höheres Risiko besteht zudem tendenziell für Frauen unter Therapie mit 5-FU, für Patienten mit schlechter Mundhygiene, bei Vorliegen bestimmter genetischer Faktoren oder nach einer früheren Krebstherapie.²⁸ Da sowohl der Anteil der Patienten mit Zweitmalignom in der Vorgeschichte (15,6 %, n=7/45 bei nRCT) sowie der Frauenteil (26,7 %, n=12/45 bei nRCT) vergleichsweise hoch sind, könnte dies ein weiterer Erklärungsversuch für die Zunahme dysphagischer Beschwerden bei Patienten mit nRCT sein.

²⁵ Toxizität Chemotherapie 3. Grades nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]:
Leukozyten 1,0-1,9 ($10^9/l$); Thrombozyten 25,0-49,9 ($10^9/l$); Hämoglobin 6,5-7,9 g/dl

²⁶ Toxizität Chemotherapie 4. Grades nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]:
Leukozyten <1 ($10^9/l$); Thrombozyten <25 ($10^9/l$); Hämoglobin <6,5 g/dl

²⁷ Sonis, S. T., L. S. Elting, D. Keefe, D. E. Peterson, M. Schubert, M. Hauer-Jensen, B. N. Bekele, J. Raber-Durlacher, J. P. Donnelly and E. B. Rubenstein (2004). "Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients." *Cancer* 100(9 Suppl): 1995-2025

²⁸ Sonis, S. T., L. S. Elting, D. Keefe, D. E. Peterson, M. Schubert, M. Hauer-Jensen, B. N. Bekele, J. Raber-Durlacher, J. P. Donnelly and E. B. Rubenstein (2004). "Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients." *Cancer* 100(9 Suppl): 1995-2025

5.3.3 Operative Therapie

Vor geplanter Operation erfolgte eine bildgebende Kontrolle zur Therapieevaluation etwa 4-8 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie. Hier zeigte sich bei nur 2 der 45 Patienten (4 %) mit nRCT eine komplette Remission. In der Analyse von Hegemann erreichten 17 % eine Komplettremission, jedoch verbergen sich aufgrund des kleinen Kollektivs nur 7 Patienten dahinter.^[39] Mit 47 % wiesen die Mehrzahl unserer Patienten (n=21/45) eine partielle Remission auf, auch bei Hegemann waren es mehrheitlich 56% der Patienten mit 10-50 % Residualtumor nach nRCT. Eine unveränderte Situation (stable disease) fand sich bei 38 %, bei Hegemann waren es 22 %. Bei 11 % war die Tumorerkrankung sogar fortgeschritten (progressive disease). Im Vergleich dazu waren es 5 % bei Hegemann. Wie auch in unserem Kollektiv besteht dabei kein statistisch signifikanter Einfluss einer ypT0-Remission auf das Gesamtüberleben bzw. die lokale Tumorkontrolle.

Aufgrund dieser Restaging-Befunde wurden in unserem Patientenkollektiv bei 42 der insgesamt 45 Patienten (93,3 %) wie geplant eine Resektion durchgeführt. Bei den nicht operablen Patienten zeigten die CT Befunde im Vergleich zu den Voruntersuchungen zwar einen rückläufigen Lokalbefund des Ösophaguskarzinoms, jedoch auch eine neu aufgetretene multifokale Lebermetastasierung bei zwei Patienten bzw. eine neu aufgetretene Hirnmetastasierung. Bei diesen Patienten erfolgte nach interdisziplinärer Besprechung des Falles der Entschluss zur weiteren palliativen Therapie. In der vergleichbaren Arbeit von Hegemann et al. waren es 61 %, bei denen die Operation planmäßig durchgeführt wurde. Wie bei unserem Kollektiv beinhaltet diese Gruppe knapp über 40 Patienten und Patientinnen (n=41).^[39] Nach dem chirurgischen Eingriff erreichten 26,2 % (n=11/42) das Stadium ypT0. Bei Hegemann et al. wurden bei 32 % histopathologisch keine Tumorreste mehr gefunden.

Im postoperativen Verlauf trat im Kollektiv des UKS bei 14,6 % (n=6/41) der Patienten eine Insuffizienz der Anastomose auf. Lediglich bei 2 der 6 Patienten (33,3 %) war jedoch ein Revisionseingriff notwendig. Die Mehrzahl der Arbeiten, die sich mit der Frage der Anastomosensuffizienz nach Operation des Ösophaguskarzinoms befassen, berichten von Insuffizienzraten von 8 bis 9,4 %.^[19, 32, 97, 102] Mögliche Ursache für die erhöhte Auftretensrate in unserem Kollektiv könnte das höhere mediane Lebensalter, verglichen mit dem anderer Studienkollektive, sein. Das fortgeschrittene Alter ist als ein Risikofaktor in der Entstehung von Insuffizienzen in der Literatur beschrieben.^[81] Zum einen wird ein hohes Alter mit einer schlechteren Wundheilung assoziiert^[103], zum anderen nehmen Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus, pulmonale oder kardiale Grunderkrankungen) mit dem Alter zu und führen wiederum selbst zu einer schlechteren Durchblutung und Wundheilung.^[81]

Studie	Jahr/ Ort	N	Geschlecht m (%) w (%)	medianes/ mittleres Alter (Jahre)	Histologie PEC-Ca Adeno Ca	TNM	Therapie
Kollektiv UKS	2018 Homburg	101	79,2 20,8	Median 65	64,4 % 25,7 %	T1-4 N0-2 M0-2	neoadjuvante RCT+OP (n=45) definitive RCT (n=56)
Hegemann et al.	München 2018	41	78 22	Median 62	83 % 17 %	T1-4 N0-2 M0	neoadjuvante RCT+OP (n=41)
Haefner et al.	2017 Heidelberg	130	83,1 16,9	Median 64	86,2 % 13,8 %	T1-4 N0-3 M0	neoadjuvante RCT+OP (n=37) definitive RCT (n=93)
Rawat et al.	2013 Indien	45	64,4 35,6		100 % 0 %	T3-4 N0-1 M0	neoadjuvante RCT+OP (n=23) definitive RCT (n=22)
Wolf et al.	2012 München	503	79,5 20,5	Median 61	78,5 % 18,9 %	T1-4 N0-1 M0-1	neoadjuvante RCT/ RT+OP (n=134) definitive RCT/ RT (n=353)
Stahl et al.	2009 Essen	119	90,8 9,3	Mittel 57	0 % 100 %	T3-4 Nx M0	neoadjuvante RCT+OP (=59) definitive RCT (n=60)
Stahl et al.	2005 Essen	172	80 20	Median 57	100 % 0 %	T3-4 N0-1 M0	neoadjuvante RCT+OP (=86) definitive RCT (n=86)
Bedenne et al.	2007 Frankreich	259	93,4 6,6	Mittel 58,3	88,8 % 11,2 %	T3 N0-1 M0	neoadjuvante RCT+OP (=129) definitive RCT (n=130)
Rades et al.	2007 Deutschland	148	83,1 16,9		83,1 % 16,9 %	Stadium III T3-4 N0-1 M0	neoadjuvante RCT+OP (=41) definitive RCT (n=107)

Tabelle 34: Vergleich von Patientencharakteristika unterschiedlicher Studien [80, 39, 38, 74, 109, 91, 93, 73, 8]

Studie	N	Studienart	Therapie	Chemotherapie	RCT-Dosis	medianes Überleben (Monate)	2-JÜ	3-JÜ	p-Wert
Kollektiv UKS 2018	101	Retrospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin/ 5-FU Placitaxel/ Carboplatin	56 Gy 44,24 Gy	44 20	58,5% 41%		0,331
Hegemann et al. 2018	41	Retrospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin/5-FU Mitomycin/5-FU	50,4Gy 57,4 Gy		54% 43%		0,246
Haefner et al. 2017	130	Retrospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin/ 5-FU	>41 Gy >50 Gy	20,6 25,9		10,8% 21,5%	0,266
Rawat et al. 2013	45	Prospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin	50,4 Gy	16,4 19,1	39,1% 36,4%		0,39
Wolf et al. 2012	503	Retrospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	MMC/5-FU Cisplatin 5-FU	50-60 Gy				0,84
Stahl et al. 2009	119	Prospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin/ Leukovorin/Etoposide	30 Gy	21,1 33,1		27,7% 47,4%	0,07
Stahl et al. 2005	172	Prospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin/ 5-FU/ Leukovorin/ Etoposide	40 Gy 65 Gy	16,4 14,9	39,9% 35,4%	31,3% 24,4%	0,007
Bedenne et al. 2007	259	Prospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin/ 5-FU	45 Gy 65 Gy	17,7 19,3	34,0% 40,0%		0,44
Rades et al. 2007	148	Retrospektiv	neoadjuvante RCT definitive RCT	Cisplatin/ 5-FU	41,4-50,4 Gy 59,4-66,6 Gy		57% 25%		0,049

Tabelle 35: Vergleich von Therapieregimen unterschiedlicher Studien [80, 39, 38, 74, 109, 91, 93, 73, 8]

5.4 Überleben und progressionsfreies Überleben

Die wohl wichtigste Betrachtung beim Vergleich zweier Therapieansätze ist die des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens (lokal/ lokoregionär und Fernmetastasierung). Bei der Analyse der Patientendaten konnte kein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben gefunden werden ($p=0,331$). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 62,5 % der Patienten mit dRCT ($n=35/56$) bzw. 37,8 % mit nRCT ($n=17/45$), das mediane Gesamtüberleben betrug 44 Monate (nRCT) bzw. 20 Monate (dRCT). Das 2-Jahres-Überleben ist mit 58,5 % (nRCT) und 41 % (dRCT) anzugeben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt noch 38 % (nRCT) bzw. 34 % (dRCT). Vor allem in den ersten drei Jahren profitieren die Patienten von einem multimodalen Behandlungskonzept hinsichtlich des Gesamtüberlebens (wenn auch nicht statistisch signifikant), jedoch zeigt sich keine bessere Tumorkontrolle. So konnte bei der Analyse des rezidivfreien Intervalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gefunden werden ($p=0,84$ für lokal/ lokoregionäres rezidivfreies Überleben, $p=0,22$ für metastasenfreies Überleben). Innerhalb der Nachbeobachtungszeit kam es zu 17 Rezidiven nach nRCT (37,8 %, $n=17/45$) bzw. 21 Rezidiven nach dRCT (37,5 %, $n=21/56$). Im Median trat das Rezidiv 42 (nRCT) bzw. 66 (dRCT) Monate nach Erstdiagnose auf. Tendenziell war das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle bei nRCT in den ersten drei Jahren besser, jedoch traten nach diesem Zeitraum häufiger lokale und lokoregionäre Metastasen sowie Fernmetastasen auf.

Ähnliche Tendenzen finden sich in der Literatur. Hier zeigte sich zwar in den meisten Studien eine bessere lokale Tumorkontrolle nach nRCT, jedoch ebenfalls kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben.^[8, 73, 91, 109]

Die Studie von Rades et al. ermittelte als Einzige ein besseres Gesamtüberleben der neoadjuvanten Therapiegruppe ($p=0,05$). Zudem zeigte sich in dieser Gruppe eine bessere lokale Tumorkontrolle ($p=0,00$) und ein längeres progressionsfreies Intervall ($p=0,04$), was sich in unserem Kollektiv nicht bestätigte.^[73]

Haefner et al konnte in seiner Studie zu den lokal fortgeschrittenen Tumoren weder im Hinblick auf das Outcome noch auf das Rezidivmuster einen signifikanten Unterschied zwischen dRCT und nRCT feststellen ($p=0,81$). Das mediane Gesamtüberleben lag mit 20,6 Monaten bei nRCT deutlich unter den Werten des UKS (44 Monate bei nRCT).^[38] In der Studie von Bedenne et al. konnte kein Überlebensvorteil der nRCT nachgewiesen werden ($p=0,44$). Auch die lokale und lokoregionäre Kontrolle nach 2 Jahren zeigte keine Signifikanz ($p=0,23$).^[8] Ebenso stellte Wolf et al. keinen Unterschied der beiden Therapieregimen fest ($p=0,84$).^[109]

Zu den gleichen Ergebnissen kamen die Studien von Rawat et al. ($p=0,39$), Haefner ($p=0,81$) et al., Hegemann et al. ($p=0,246$) sowie Stahl et al., welcher die beiden Therapiemodalitäten bei Plattenepithelkarzinomen verglich. Stahl konnte genau wie

Hegemann zwar auch kein verbessertes Überleben im Vergleich zur Gruppe mit dRCT nachweisen, jedoch kam es durch die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender OP zu einer besserer lokalen Tumorkontrolle.^[91] Eine weitere Studie von Stahl et al. über Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs zeigte nach nRCT ebenfalls eine bessere Tumorkontrolle nach 3 Jahren im Vergleich zur dRCT ($p=0,06$).^[93]

Bezüglich der vergleichsweise schlechten Tumorkontrolle in unserer Kohorte wäre ein Bias zu diskutieren. Sowohl das höhere mediane Alter bei Erstdiagnose im Vergleich zur Literatur, als auch die hohe Zahl an Komorbiditäten und Zweitmalignomen bei beiden Therapiemodalitäten, könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

5.5 Prognosefaktoren

Nach Zusammenfassung der histologischen Entitäten, ergab sich ein Überlebensvorteil ($p=0,022$) für Patienten mit Adenokarzinom in der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie. In dieser Gruppe bestand bei 65,7 % ($n=23/35$) der verstorbenen Patienten ein Plattenepithelkarzinom, 34,3 % ($n=12/35$) der Verstorbenen litten unter einem Adenokarzinom. Diese Beobachtung konnte sich im Vergleichskollektiv nRCT jedoch nicht bestätigen ($p=0,372$).

Die Überlebensanalyse abhängig vom Lymphknotenstatus der Patienten zeigte, wie auch bereits in der Histologie, nur in einer der beiden Therapieregime eine statistische Signifikanz. Bezüglich des Lymphknotenstatus zeigte sich ein Nachteil für die neoadjuvante Therapiegruppe bei einem Lymphknotenbefallsmuster N+, Nx und N1 ($p=0,017$). Ein nicht in die Lymphknoten metastasiertes Ösophaguskarzinom (N0) stellt somit für Patienten mit neoadjuvanten Therapiekonzept einen Überlebensvorteil dar. Nicht signifikant waren eine Korrelation des nodalen Status oder der Histologie mit einem lokalen/ lokoregionären Rezidiv bzw. einer Fernmetastasierung.

Auch der postoperative Resektionsstatus und Regressionsgrad hatten weder auf das Gesamtüberleben noch das progressionsfreie Überleben einen Einfluss. In der univariaten Analyse zeichnete sich jedoch ein Trend zur Verbesserung des progressionsfreien ($p=0,060$, HR 0,290) und des lokal-/ lokoregionären rezidivfreien Überlebens ($p=0,070$, HR 0,149) bei R0-Resektionsstatus ab (s. Tabelle 33).

Haefners Studie aus dem Jahr 2017 zeigte keine klinischen Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Outcome, wenngleich nodal-positive Patienten im Trend ein schlechteres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben aufwiesen.^[38]

In der Literatur findet sich jedoch einschlägig der N-Status als wichtiger Prognosefaktor des Ösophaguskarzinoms. Laut Boda-Heggemann stellt das Ausmaß der Lymphknoteninvasion sogar den wichtigsten Prognosefaktor dar.^[15] Sowohl die Studie von Wolf et al. als auch die RTOG-8501-Studie bestätigen signifikant bessere

Überlebensraten bei Vorliegen eines N0-Status bei Erstdiagnose.^[2, 23, 109] Grund hierfür ist die Tatsache, dass mit der lymphogenen Metastasierung ein Übergang von einer lokalen hin zu einer systemischen Erkrankung stattfindet.

Zum Einfluss der Histologie auf das Überleben finden sich in Studien unterschiedliche Angaben. Ein Überlebensvorteil zeigte sich in der Studie von Siewert und Ott. Hier stellte sich die Histologie als unabhängiger prognostischer Faktor mit besseren Überlebensraten für das Adenokarzinom ($p < 0,01$) heraus.^[86] Siewert und Ott diskutieren hierbei den Pathomechanismus der Entstehung solcher Adenokarzinome als Begründung. Da Adenokarzinome häufig auf dem Boden einer chronischen Refluxerkrankung entstehen, komme es zu einer Okklusion der oberflächlichen Lymphgefäße, was die Ausbreitung über das ausgedehnte submukosale Lymphgefäßgeflecht der Speiseröhre zunächst verhindere und somit zu besseren Überlebensraten bei Adenokarzinomen führe.^[96]

Smit et al. stellte jedoch eine signifikant bessere Überlebensrate für die histologische Entität der Plattenepithelkarzinome fest. Auch die lokale bzw. lokoregionäre Tumorkontrolle war in dieser Gruppe signifikant besser als bei den Adenokarzinomen.^[89]

Nach Siewert und Ott zeichne sich in den neusten Studien allerdings der Trend eines besseren Überlebens der Adenokarzinome des Ösophagus ab, was sich in unserer Untersuchung in der Gruppe mit dRCT bestätigte.^[86]

Neben dem Lymphknotenstatus und der Tumorphistologie finden sich auch weitere Prognosefaktoren in der Literatur. Dazu zählen die komplette makroskopische und mikroskopische Tumorresektion (R0-Resektion) unabhängig von der Tumorphistologie (Stein et al. 2001).^[96] In der Subgruppe der Patienten mit R0-Resektion sind der Lymphknotenstatus und die T-Kategorie unabhängige Prädiktoren für ein Langzeitüberleben (Roder et al. 1994).^[103] Die Tumorlokalisation, Tumurlänge, Alter, Geschlecht, Ernährungszustand und tumorbiologische Faktoren konnten in multivariaten Analysen bislang nicht als unabhängige Prognosefaktoren gesichert werden.^[96] Einen nicht zu unterschätzenden prognostischen Effekt haben jedoch das Auftreten postoperativer Komplikationen, die Anzahl der erforderlichen Bluttransfusionen im Rahmen eines operativen Settings sowie die Erfahrung des Behandlungszentrums.

^[96]

5.6 Studienlimitationen

Bei Gegenüberstellung der in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse mit der Literatur, sind folgende Bedingungen zu berücksichtigen:

- Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um ein selektioniertes Patientengut. Es fanden nur Patienten Eingang in die Studie, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden. Das bedeutet, dass an einem Ösophaguskarzinom erkrankte Patienten, die klinikintern von anderen Fachdisziplinen behandelt wurden, keine Berücksichtigung fanden.

Eingeschlossen wurden nur diejenigen Patienten, die im Zeitraum vom 21.08.2003 bis zum 03.04.2015, entweder mittels definitiver oder neoadjuvanter Radiochemotherapie, aufgrund eines Ersttumors der Speiseröhre in Homburg in kurativer Intention therapiert wurden.

- Die Studie ist monozentrisch ausgerichtet. Somit sind die gewonnenen Daten nur begrenzt repräsentativ für Inzidenz, Verlauf, Therapie, Letalität und Prognose des Ösophaguskarzinoms insgesamt.

- Die Nachteile einer retrospektiven Studie sind zu beachten. Diese liegen in der lückenhaften, uneinheitlichen Dokumentation der zu untersuchenden Parameter (siehe dazu Kapitel 3.3 zum Vorgehen bei der Datenerhebung). Bei prospektiv, multi-zentrischen Studien würde dieser Nachteil entfallen. Gleichzeitig wäre die Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsformen besser gegeben, da durch die genaue Festlegung der interessierenden Parameter im voraus, die Anfälligkeit für systematische Fehler bedeutend geringer ist als bei retrospektiven Studien. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Blick auf Tabelle 35 und den Vergleich der Studienarten: Bei vier der acht diskutierten Studien handelt es sich um retrospektive Analysen, bei den anderen vier Analysen um prospektive Untersuchungen.

- Ausgewertet wurden die Aufzeichnungen eines 12-Jahresintervalls. Innerhalb dieses Zeitraums haben sich sowohl die diagnostischen Mittel, die Operationstechnik als auch das prä- und postoperative Management verändert. In diesem Zusammenhang ist vor allem die Einführung von Paclitaxel/ Carboplatin analog CROSS mit deutlich besseren Ergebnissen bzgl. des Gesamtüberlebens der Patienten aufzuführen.^[47, 61, 74, 94]

- Klinische Untersuchung, prätherapeutische Einteilung in Tumorstadien, Beurteilung des Karnofsky-Index sowie das Einschätzen der Remissionsgrade mittels apparativer Diagnostik kann eine Abhängigkeit vom jeweiligen Untersucher zeigen.

- Es existieren uneinheitliche Klassifikationssysteme (wie beispielsweise die Klassifikation des pathologischen Regressionsgrades, siehe dazu Kapitel 3.4.5). Dies erlaubt eine Vergleichbarkeit der Patienten untereinander sowie andererseits mit der Literatur nur unter Einschränkung.

- Randomisierte Studien, welche die neoadjuvante Radiochemotherapie (nCRT) einschließlich konsekutiver Operation mit der definitiven Radiochemotherapie (dRCT) für Ösophaguskarzinom-Patienten vergleichen, sind aufgrund nicht standardge-rechter Behandlungskonzepte und damit unterschiedlichen Therapieschemata der verschiedenen Zentren nur eingeschränkt in die Praxis übertragbar.
- Bei der Auswertung der in den Nachsorgen erhobenen Daten ist zu beachten, dass zwar der Todeszeitpunkt dokumentiert ist, die genaue Todesursache aber nicht näher bekannt ist. Daher kann nicht zwischen Todesfällen aufgrund der Tumorerkrankung und anderen Ursachen differenziert werden.
- Viele der ausgewerteten Daten dieser Arbeit sind aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht statistisch signifikant.

5.7 Schlussfolgerung

Trotz großer Fortschritte in der kurativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms, bleibt das 5-Jahres-Überleben von Patienten im multimodalen Therapieansatz schlecht und wird derzeit in der Literatur zwischen 30 % und 47 % angegeben.[2, 21, 25, 46, 48, 54, 77, 110] Die neoadjuvante Therapie, entweder als kombinierte Radiochemotherapie (multimodal), präoperative Chemotherapie oder prä- und postoperative Chemotherapie, ist dabei der alleinigen Operation in randomisierten klinischen Studien überlegen.[15, 19, 20, 54, 63, 66, 100, 102, 105-107] Das Ziel der neoadjuvanten Therapie besteht darin, die postoperativen R0-Resektionsraten zu erhöhen sowie das Auftreten lokaler/ lokoregionärer Rezidive und Fernmetastasen zu reduzieren, was zu einer Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens führt. Dabei birgt auch das multimodale Therapieregime nennenswerte Risiken, einschließlich medikamenten- oder strahlentherapiespezifischer Toxizitäten sowie postoperative Morbidität und Mortalität. Darüber hinaus besteht die Gefahr der Therapieresistenz und des Fortschreitens der Tumorerkrankung während des ungefähr dreimonatigen Zeitraums von Beginn der neoadjuvanten Therapie bis zur geplanten Operation.[15, 19, 20, 54, 63, 66, 100, 102, 105-107]

Neue Maßstäbe für die Behandlung lokal fortgeschrittener Speiseröhrentumore in der Onkologie setzte die CROSS-Studie (CROSS: "chemoradiotherapy for oesophageal cancer followed by Surgery Study Group").[8, 22, 26, 54, 59, 61, 66] Hierbei wurden 368 Patienten mit resektablen Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs in einem Therapiearm mit präoperativer Radiochemotherapie bis 41,4 Gy mit wöchentlicher Gabe von Carboplatin/ Paclitaxel gefolgt von Chirurgie und einem Therapiearm mit allein chirurgischer Intervention randomisiert. Bei vergleichbaren postoperativen Komplikationsraten war das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe mit Radiochemotherapie vor der Operation mit 49,4 Monaten signifikant besser als in der allein chirurgisch behandelten Gruppe mit 24 Monaten ($p=0,003$). Obwohl es sich bei 75 % der Tumoren um Adenokarzinome handelte, war das Gesamtüberleben, unabhängig von der Tumorhistologie, bei der multimodal behandelten Gruppe mit Operation signifikant besser. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 47 % liegt weit über den zuvor in Studien angegebenen Überlebensraten, zudem gab es keine Hinweise auf erhöhte postoperative Komplikationen oder Nebenwirkungen aufgrund dieses Regimes. Als potentielle Faktoren, die zu diesen guten Ergebnissen beitragen, werden eine vergleichsweise niedrige postoperative Mortalitätsrate und ein besonders effektives Chemotherapie-Paradigma mit Carboplatin plus Paclitaxel diskutiert.[36, 66, 93, 112]

Dennoch zeigte sowohl unsere Studie, als auch die meisten hier diskutierten Analysen, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen bzgl. Gesamtüberleben oder lokaler Tumorkontrolle bzw. dem Auftreten von

Fernmetastasen.^[8, 38, 39, 73, 74, 91, 93, 109] Tendenziell war in unserem Kollektiv das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle bei nRCT in den ersten drei Jahren besser, jedoch traten nach diesem Zeitraum häufiger lokale und lokoregionäre Metastasen sowie Fernmetastasen auf. Der Fernmetastasierung ist dabei besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da das Auftreten von Fernmetastasen einschlägig als häufigster Grund für ein Therapieversagen neben lokalen Rezidiven in der Literatur beschrieben ist.^[85, 113] Dabei beschreiben einige Arbeiten eine numerisch höhere Rate bei Patienten mit dRCT, eine nRCT hatte somit in diesen Studien eine vergleichsweise signifikant bessere Tumorkontrolle zufolge.^[73, 91, 93] Zwar zeigt auch unsere Arbeit eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Therapieregime, jedoch nur bezüglich des Gesamtüberlebens. Eine statistische Korrelation zwischen dem Auftreten von lokalen/ lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen und der erfolgten Therapie konnten wir nicht nachweisen.

Ein einleuchtender Erklärungsversuch der Literatur für das allgemein schlechtere Abschneiden der Patienten mit definitiver Radiochemotherapie (Überleben, lokale Tumorkontrolle bzw. Fernmetastasierung) ist, dass Patienten mit schlechtem Karnofsky-Performance-Status mit höherer Wahrscheinlichkeit diese Therapie erhalten. Patienten mit Risikofaktoren, die zur Entstehung eines Ösophaguskarzinoms beitragen (wie Nikotinabusus, Alkoholabusus und Übergewicht) leiden häufiger unter Begleiterkrankungen, die eine Ösophagusresektion verhindern. Somit sei die Ausgangssituation von Beginn an schlechter als bei Patienten, die noch fit genug für eine Operation wären. Dennoch beeinflusst der Karnofsky-Index sowohl in univarianten als auch multivarianten Analysen das Überleben weder in unserem Kollektiv noch in vergleichbaren Studien signifikant.^[38]

Demgegenüber stehen Studien, die zeigen, dass operationsbasierte Ansätze mit einer signifikanten Zunahme der behandlungsbedingten Mortalitätsraten einhergehen.^[24, 91] Neben den bekannten Akuttoxizitäten nach Radiochemotherapie, sind die Langzeiteffekte (z.B. Herz-Lungen-Erkrankungen) noch weitestgehend unbekannt.^[10, 83] In Bezug auf die Nutzen-Risiko-Bewertung für fortgeschrittene Stadien des Ösophaguskarzinoms überwiegt der Überlebensvorteil in der Regel die zusätzliche Toxizität und die Risiken eines operativen Eingriffs während einer neoadjuvanten Radiochemotherapie. Bei Patienten in den frühen Stadien 1 oder 2 kommt es jedoch bei einer erhöhten Komplikationsrate nicht zu einem Überlebensvorteil.^[57]

Welche Schlussfolgerungen sind demnach also für den klinischen Alltag zu ziehen? Fachgesellschaften und Leitlinien empfehlen die präoperative Radiochemotherapie analog CROSS derzeitig als Standard für resektable Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre ab Stadium cT3.^[15, 19, 20, 54, 63, 66, 100, 102, 105-107] Bei Adenokarzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs soll ab Stadium cT3 entweder eine präoperative Radiochemotherapie oder eine perioperative Chemotherapie

durchgeführt werden. Beides sind gleichwertige Optionen, wobei die Radiochemotherapie auf eine maximale lokale Wirkung, die perioperative Chemotherapie auf den optimalen systemischen Effekt abzielt.^[25, 87] Eine operative Therapie wird ab dem Stadium T1a empfohlen, bei technischer Machbarkeit sollte hierbei eine minimal-invasive Resektion angestrebt werden, wobei eine präoperative Fernmetastasierung als nicht kurativ resektabel gilt.^[27, 44-47, 54, 69, 71] Die definitive Radiochemotherapie ohne Operation stellt bei Plattenepithelkarzinomen im oberen Ösophagusdrittel die bevorzugte Option dar.^[27, 54] Jedoch zeigte sich in unserem Kollektiv ein statistisch signifikant besseres Überleben der Adenokarzinome bei definitivem Therapieregime ($p=0,022$).

Insgesamt verdeutlichen unsere Ergebnisse, wie die Daten der aktuellen Literatur, die große Bedeutung einer sorgfältigen Patientenselektion für die Festlegung des Therapieregimes, also der Frage nach Operabilität eines Patienten. Viele Autoren sehen genau hierin den Schlüssel zur erfolgreichen Therapie. In Zeiten von stetig steigenden Operationszahlen, wird vor einem „routinemäßigen Operieren“ gewarnt.^[38, 64] Ein Verzicht auf die regelhafte Resektion des Ösophagus ist jedoch mit einer relevanten Letalität von 5-15 % verbunden und muss bei Patienten mit erhöhtem operativen Risiko bedacht werden.^[38, 64]

Die laufende ESOSTRATE-Studie (NCT02551458) ist unter diesem Aspekt der sorgfältigen Patientenselektion interessant. In dieser Studie werden Patienten nach erfolgreicher Radiochemotherapie und kompletter Tumorfreiheit entweder wie bisher üblich direkt operiert oder engmaschig nachkontrolliert und nur bei Auftreten eines lokalen Rezidivs einer Operation zugeführt. Studienziel ist es, das Rückfallrisiko bei einer verzögerten Operation nach engmaschiger Kontrolle im Vergleich zur direkten Operation zu prüfen.^[64] Letztendlich soll dies zur Findung eines Behandlungsalgorithmus beitragen, der eine objektive Nutzen-Risiko-Bewertung für Patienten und Patientinnen bezüglich der für sie besten Therapie erlaubt.

6. Literaturverzeichnis

1. Ajani JA, et al. (2011) Esophageal and esophagogastric junction cancers. *J Natl. Compr. Canc. Netw.* 9(8): p. 830-887
2. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. (1997) Progress report of combined chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 15(1): 277–284
3. Anil K, Rustgi MD, Hashem B, El-Serag MD (2014) *N Engl J Med* 2014; 371: 2499- 2509 December 25, DOI: 10.1056/NEJMra1314530
4. Araújo CM, Souhami L, Gil RA, et al. (1991) A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer.* 67(9): 2258–2261
5. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. (2014) Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308124
6. Banki F, DeMeester SR, Mason RJ, Campos G, Hagen JA, Peters JH, Bremner CG, DeMeester TR (2005) Barrett's esophagus in females: A comparative analysis of risk factors in females and males. *Am J Gastroenterol*; 100(3): 560–7
7. Baumhoer D, Ramadori G (2005) Esophageal carcinoma- current status in diagnosis and therapy. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 43:399-409
8. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J. Clin. Oncol.* 25(10): 1160–1168
9. Bedenne L, et al. (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemo-radiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol.* 25(10): p. 1160-8
10. Beukema JC, van Luijk P, Widder J et al (2015). Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother. Oncol* 114(1):85–90
11. Bieber C, Baenkler H, Arastéh K, Brandt R, Chatterjee T (2012). *Duale Reihe Innere Medizin.* Georg Thieme Verlag
12. Blank S, et al. (2013) A reliable risk score for stage IV esophagogastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 39(8): p. 823-30
13. Blank S, et al. (2012) Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg.* 397(1): p. 45-55
14. Blank S, et al. (2013) Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of non-responding patients. *Langenbecks Arch Surg.* 398(2): p. 211-20
15. Boda-Heggemann J, Bürgy D, Ronellenfitch U, Fitz P, Lohr F. (2013) 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. 593–618
16. Bollschweiler Elfriede, Hulscher Arnulf H. (2000) *Dtsch Arztebl* 2000; 97(27): A-1896 / B-1628 / C-1512
 17. Boonstra JJ., et al. (2011) Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC.Cancer*. 11: p. 181
 18. Bosset JF, et al.(1997) Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N.Engl.J Med*. 337(3): p. 161-167
 19. Burmeister BH, et al. (2005) Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*. 6(9): p. 659-668
 20. Cao X.F, et al. (2009) Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis.Esophagus*. 22(6): p. 477-481
 21. Chang DT, et al. (2009) Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. *Am.J Clin.Oncol*. 32(4): p. 405-410
 22. Conroy T, et al. (2014) Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 15(3): p. 305-14
 23. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 281(17):1623–1627
 24. Courrech Staal EFW, Aleman BMP, Boot H et al (2010) Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *Br J Surg* 97(10): 1482–1496
 25. Crehange G, Bonnetain F, Peignaux K, Truc G, Blanchard N, Rat P, Chauffert B, Ghiringhelli F, Maingon P (2010). Preoperative radiochemotherapy for resectable localised oesophageal cancer: A controversial strategy. *Crit Rev Oncol Hematol*; 75(3): 235-42
 26. Crosby T, et al. (2013) Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 14(7): p. 627-37

27. Curvers WL, et al. (2010) Endoscopic trimodal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 139(4): p. 1106-14
28. Curvers WL, et al. (2010) Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: over-diagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol*. 105(7): p. 1523-30
29. Daly JM, Fry WA, Little AG, et al. (2000) Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J. Am. Coll. Surg.* 190(5): 562-72; discussion 572-3
30. Danaei G, van der Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M (2005) Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet* 366(9499): 1784-1793
31. Danaei, Goodarz et al. (2005) Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*, Volume 366 , Issue 9499 , 1784-1793
32. Ellis FH Jr, et al. (1997) Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals with improved staging criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 113(5): p. 836-46; discussion 846-8
33. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015), Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 136:E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210
34. Fiorica F, et al. (2004) Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. 53(7): p. 925-30
35. Gao X (2010) Treatment guideline of radiotherapy for Chinese esophageal carcinoma (draft). *Chin J. Cancer*. 29(10): p. 855-9
36. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcbberg J, Simes J (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 8(3): 226–234
37. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, et al. (1987) The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg*. 11(4):426–432
38. Haefner MF, Lang K, Verma V, et al. (2018) *Strahlenther Onkol*. 194: 116. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1211-0>
39. Hegemann NS., Koepple R., Walter F., et al. (2018) *Strahlenther Onkol*. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1261-y>
40. Heger U, et al. (2014) Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol*. 21(5): p. 1739-48

41. Hermanek P (1999) Tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: histopathology, staging and prognosis. *Anticancer Res.* 19(4a): p. 2393-6
42. Herold G (2015) Hrsg. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold
43. Hofheinz R, Frick S, Claßen J (2010) Ösophaguskarzinom, in: J. Preiß, W. Dornoff, F.-G. Hagmann, A. Schmieder (Hrsg.): *Taschenbuch Onkologie 2010: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011*, Zuckschwerdt Verlag: München, Wien, New York
44. Hölscher AH, Schneider PM, Gutschow C, Schröder W (2007) Laparoscopic ischemic conditioning of the stomach for esophageal replacement. *Ann Surg*; 245(2): 241-6
45. Hori K, et al. (2011) Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer. *Am J Gastroenterol.* 106(5): p. 858-66
46. Karran A, et al. (2014) Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg.* 101(5): p. 502-10
47. Kelsen DP, et al. (1998) Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N.Engl.J Med.* 339(27): p. 1979-1984
48. Kuwano H, et al. (2008) Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus. *Esophagus.* 5(3): p. 117-132
49. Labenz J, Koop H, Tannapfel A et al (2015) The epidemiology, diagnosis and treatment of Barrett carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 112: 224–234
50. Labenz J. (2016) Barrett-Ösophagus. *SpringerVerlag*: 57:1079. doi:10.1007/s00108-016-0152-5
51. Launois B, Delarue D, Champion JP, Kerbaol M. (1981) Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet.* 153(5):690–692
52. Lee JL, et al. (2004) A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann.Oncol.* 15(6): p. 947-954
53. Leers JM, Bollschweiler E, Hölscher AH (2005) Refluxanamnese von Patienten mit Adenokarzinom der Speiseröhre. *Z Gastroenterol*; 43(3): 275-80
54. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0. AWMF Registernummer: 021/023OL, <http://leitlinien-programm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (letzter Zugriff am: 16.01.21)
55. Lordick F, Siewert JR (2005) Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer.* 8(2): 78-85

56. Secrier M, Li X, de Silva N, Eldridge M, Contino G, Bornschein J, MacRae S, Grehan N, O'Donovan M, Miremadi A, Yang T, Bower L, Chettouh H, Crawte J, Galeano-Dalmau N, Grabowska A, Saunders J, Underwood T, Waddell N, Barbour A, Nutzinger B, Achilleos A, Edwards P, Lynch A, Tavaré S, *et al.* (2016) Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nature Genetics*. 48: 1131–1141. doi:10.1038/ng.3659
57. Mariette C, Dahan L, Mornex F *et al* (2014) Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 32(23):2416–2422
58. Mawrin C, Krams M, Frahm S, Kellner U (2013) *Kurzlehrbuch Pathologie*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
59. Meerten E, van Muller K; Tilanus HW; Siersema PD, Eijkenboom, WMH, *et al.* (2006) Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *British Journal of Cancer*. 94, 1389–1394. doi:10.1038/sj.bjc.6603134
60. Meerten E, *et al.* (2010) Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: A phase II study. in ASCO. Annual Meeting Proceedings
61. Minsky BD, *et al.* (2002) 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*
62. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T *et al.* (2001) German S3-guideline. Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer. *Z Gastroenterol*. 49(4): 461-531
63. Mücke R, Ziegler PG, Libera T, Klautke G, Fietkau R (2000) Multimodale Therapie des fortgeschrittenen inoperablen Ösophaguskarzinoms. Eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol*. 176(8): 350–355
64. Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, *et al.* (2018) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer*. 18(1):142. Published 2018 Feb 6. doi:10.1186/s12885-018-4034-1
65. Ojala K, Jokinen K, Sorri M, Kairaluoma MI (1982) Symptoms and diagnostic delay in patients with carcinoma of oesophagus and gastric cardia: a retrospective study of 225 patients. *Postgrad Med J*. 58(679):264– 267, p. 1167-74
66. P v.H, *et al.* van Hagen P, *et al.* (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N.Engl.J Med*. 366(22): p. 2074- 2084

67. Peyre CP, Hagen JA, DeMeester SR et al (2008) Predicting systemic diseases in patients with esophageal cancer after esophagectomy. A multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg* 248:979-985
68. Possinger K, Regierer AC (2009) Mammakarzinome: Neoadjuvante Situation. In: *Der Bayerische Internist* 29. H.3, S.118-122
69. Pöttgen C, Stuschke M (2010) Multimodale Therapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. *Onkologe*. 16(5):496–503
70. Pöttgen C, Stuschke M (2012) Chemoradiotherapie beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom. Zielvolumendefinition nach PET/CT-Planung und dosisgesteigerte Radiochemotherapie. *Der Onkologe*. p. 21-26
71. Pöttgen P, Stuschke M (2010) Multimodale Therapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. *Der Onkologe*. 16(5):496-503
72. Qumseya BJ, et al. (2013) Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 11(12): p. 1562-70.e1-2
73. Rades D, Schulte R, Yekebas EF, Homann N, Schild SE, Dunst J (2007) Radio(chemo)-therapy plus resection versus radio(chemo)therapy alone for the treatment of stage III esophageal cancer. *Strahlenther Onkol*. 183(1):10–16
74. Rawat S, Kumar G, Kakria A, Sharma MK, Chauhan D (2013) Chemoradiotherapy in the management of locally advanced squamous cell carcinoma esophagus: is surgical resection required? *J Gastrointest. Cancer*. 44(3):277–284
75. Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, et al. (2016) Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: clinical staging data. *Diseases of the Esophagus*. 29(7):707-714
76. Robert Koch-Institut Hrsg. (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin
77. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., GEKID (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe, Berlin
78. Roder JD, Stein HJ, Siwert JR (1994) Prognostic markers in patients with carcinoma of the oesophagus. *Our J Gastroenterol Hepatol* 6: 663-669
79. Roth S, Häussinger D, Knoefel W, et. al. (2011) Chirurgische und Gastrointestinale Onkologie. Symposiumsband. Düsseldorf University Press
80. Rupprecht C (2016) Das Ösophaguskarzinom. Ein Patientenkollektiv der Klinik und der Poliklinik für Strahlentherapie des Uniklinikums Regensburg, uni. Diss., Universität Regensburg

81. Sabel MS, Smith JL, Nava HR, Mollen K, Douglass HO, Gibbs JF (2002). Esophageal resection for carcinoma in patients older than 70 years. *Ann Surg Oncol* 9(2): 210-214
82. Schaps K, Kessler O, Fetzner U (2008). *Das Zweite-kompakt: Gesundheitsstörungen*. Springer, Berlin Heidelberg
83. Schröder C, Engenhart-Cabillic R, Vorwerk H et al (2017) Changes in pulmonary function and influencing factors after high-dose in- trathoracic radio(chemo) therapy. *Strahlenther Onkol* 193(2):125–131
84. Schuster HP, Wilms K, Lydtin H, Lindner A (1999) *Der Internist: Weiterbildung für Internisten Gastroenterologie und Stoffwechsel. Ihre Basis für die Facharztprüfung*. Springer, Berlin Heidelberg
85. Shiozaki H, Sudo K, Xiao L et al (2014) Distribution and timing of distant metastasis after local therapy in a large cohort of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Oncology* 86(5-6):336–339
86. Siewert JR, Ott K (2007) Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol.* 17(1): 38–44
87. Sjoquist, KM, et al. (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 12(7): p. 681-692
88. Slater MS, Holland J, Faigel DO, Sheppard BC, Deveney CW (2001). Does neoadjuvant chemoradiotherapy downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg;* 181(5): 440-4
89. Smit JK, Muijs CT, Burgerhof, Johannes G M, et al. (2013) Survival after definitive (chemo)radio-therapy in esophageal cancer patients: a population-based study in the north-East Nether-lands. *Ann. Surg. Oncol.*20(6): 1985– 1992
90. Stahl M, Budach W, Meyer HJ, Cervantes A (2010). Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 21(5): 46-9
91. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.* 23(10):2310–2317
92. Stahl M, Ruhstaller T (2014) Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms. *Internist (Berl).* 55(1):7-8
93. Stahl M, et al. (2009) Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 27(6): p. 851-6
94. Stahl M, Siewert JR, Pöttgen C (2004) Kurative Therapie des Ösophaguskarzinoms Operation vs. definitive Chemoradiotherapie. *Onkologe.* 10:1215. doi:10.1007/ s00761- 004-0777-1

95. Stein HJ, Feith M, Bruecher, Bjorn L. D. M., Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR (2005) Early Esophageal Cancer: Pattern of Lymphatic Spread and Prognostic Factors for Long-Term Survival After Surgical Resection. *Annals of Surgery*. 242(4):566–575
96. Stein HJ, Feith M, Siewert JR (2001) Esophageal cancer: Patient evaluation and pretreatment staging. *Surg Oncol* 10:103-111
97. Steup WH, et al. (1996) Tumors of the esophagogastric junction. Long-term survival in relation to the pattern of lymph node metastasis and a critical analysis of the accuracy or inaccuracy of pTNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 111(1): p. 85-94
98. Stippel DL, Taylan C, Schröder W, Beckurts KT, Hölscher AH (2005) Supraventricular tachyarrhythmia as early indicator of a complicated course after esophagectomy. *Dis Esophagus*. 18(4):267-73
99. Suntharalingam M, et al. (2014) The Initial Report of Local Control on RTOG 0436. A Phase 3 Trial Evaluating the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation for Patients With Esophageal Cancer Treated Without Surgery. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 90(1): p. S3
100. Tepper J, et al. (2008) Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 26(7): p. 1086-92
101. Uedo, N., et al., Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc*, 2011. 23 Suppl 1: p. 58-71
102. Urba SG, et al. (2001) Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin. Oncol*. 19(2): p. 305-313
103. Van de Kerkhof PC, Van Bergen B, Spruijt K, Kuiper JP (1994). Age-related changes in wound healing. *Clin Exp Dermatol* 19(5): 369-374
104. van Stijn MF, et al. (2013) Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 37(1): p. 37-43
105. Walsh TN, et al. (1996) A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N.Engl.J Med*. 335(7): p. 462-467
106. Walsh TN, et al. (2002) Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus*. 15(2): p. 121-4
107. Walsh TN, Grannell M, Mansoor S (2002) Predictive factors for success of neoadjuvant therapy in upper gastrointestinal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 17 Suppl: p. S172-5

108. Wittekind C (2010) TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors. *Pathologie*. 31(5): p. 331-2
109. Wolf M, Zehentmayr F, Niyazi M, et al. (2010) Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer. *Strahlenther Onkol*. 186(7): 374–381
110. Wong R, Malthaner R (2006) Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. (1): CD002092
111. Wong R, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB (2003) Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55(4): 930–942
112. Ychou M, et al. (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin. Oncol.* 29(13): p. 1715-1721
113. Zhang P, Xi M, Zhao L, et al. (2015) Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiotherapy Oncology*. 116(2): 257–261

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation^[108]

Tabelle 2: Anatomische Klassifikation des Ösophagus (UICC)^[108]

Tabelle 3: Stadiengruppierung TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs^[108]

Tabelle 4: Definition Performance Status nach Karnofsky^[108]

Tabelle 5: CTCAE Klassifikation Dysphagie^[108]

Tabelle 6: Toxizität Chemotherapie nach Common Toxicity Criteria (CTC)^[108]

Tabelle 7: Tumorregressionsgrad für Adenokarzinome nach Becker et al.^[108]

Tabelle 8: Remissionsgrad nach RECIST^[108]

Tabelle 9: Altersverteilung nach Therapieregime

Tabelle 10: Begleiterkrankungen

Tabelle 11: Definitive Therapie; Karnofsky-Index vor und nach Radiochemotherapie (n=56)

Tabelle 12: Neoadjuvante Therapie; Karnofsky-Index vor und nach Radiochemotherapie (n=45)

Tabelle 13: Prätherapeutisches Tumorstadium

Tabelle 14: Dosiskonzepte Radiotherapie nach Therapieregime

Tabelle 15: Chemotherapiesubstanzen

Tabelle 16: Dosiskonzepte Chemotherapie

Tabelle 17: Hospitalisierung unter Radiochemotherapie

Tabelle 18: Dysphagie vor und nach Radiochemotherapie bzw. nach Operation

Tabelle 19: Prätherapeutische Gewichtsabnahme

Tabelle 20: Gewichtsveränderung im Verlauf der Therapie

Tabelle 21: Akuttoxizitäten

Tabelle 22: Übersicht Patientencharakteristika

Tabelle 23: Überleben in Abhängigkeit des Therapieregimes

Tabelle 24: Number at risk Überleben, neoadjuvanteRCT

Tabelle 25: Number at risk Überleben, definitive RCT

Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Therapieregimes

Tabelle 27: Number at risk Progress, neoadjuvanteRCT

Tabelle 28: Number at risk Progress, definitive RCT

Tabelle 29: Lokalisation Rezidiv (lokal/ lokoregionär/ distant)

Tabelle 30: Überleben in Abhängigkeit der Histologie

Tabelle 31: Überleben in Abhängigkeit des Regressionsgrades nRCT

Tabelle 32: Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus nCRT

Tabelle 33: Hazardratio (HR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) in univarianter Analyse für Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), lokalrezidivfreies Überleben (LR) und metastatsenfreies Überleben (DR)

Tabelle 34: Vergleich von Patientencharakteristika unterschiedlicher Studien

Tabelle 35: Vergleich von Therapieregimen unterschiedlicher Studien

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienprofil

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

Abbildung 3: Altersverteilung

Abbildung 4: Therapieschema

Abbildung 5: Tumorhistologie definitive Radiochemotherapie

Abbildung 6: Tumorhistologie neoadjuvante Radiochemotherapie

Abbildung 7: Tumorlokalisation

Abbildung 8: Prätherapeutisches Tumorstadium

Abbildung 9: Bestrahlungstechnik nach Therapieregime

Abbildung 10: Hospitalisierung unter Radiochemotherapie

Abbildung 11: Restaging CT Radiochemotherapie

Abbildung 12: Regressionsgrad nach Becker et al.

Abbildung 13: Hospitalisierung Operation

Abbildung 14: Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Funktion Gesamtüberleben

Abbildung 16: Hazard-Funktion Gesamtüberleben

Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben-lokale Kontrolle und Metastasen

Abbildung 18: Hazard Funktion Progressionsfreies Überleben- lokale Kontrolle und Metastasen

Abbildung 19: Lokalrezidivfreies Überleben (lokal/ lokoregionär)

Abbildung 20: Fernmetastasenfreies Überleben

9. Abkürzungsverzeichnis

<i>dRCT</i>	definitive Radiochemotherapie
<i>ER</i>	endoskopische Resektion
<i>ERD</i>	endoskopische Mukosaresektion
<i>ESD</i>	endoskopische Submukosadisektion
<i>GERD</i>	Gastroösophageale Refluxerkrankung
<i>nRCT</i>	neoadjuvante Radiochemotherapie
<i>UKS</i>	Universitätsklinikum des Saarlandes

10. Dank

Herrn Prof. Dr. med. Ch. Rube möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. med. Patrick Melchior gilt mein besonderer Dank. Durch seine Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und der wertvollen Unterstützung während allen Phasen der Doktorarbeit war er mir eine sehr große Hilfe.

Bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes möchte ich mich herzlich für die zuvorkommende Unterstützung bedanken.

Meiner lieben Familie und meinem Partner danke ich für jegliche Unterstützung während des Studiums sowie beim Schreiben dieser Arbeit.

11. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 02.06.2022

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ch. Rube

Prof. Dr. med. M. Glanemann