



# Technische Universität München

Fakultät für Medizin

## **Der Einfluss von Diabetes auf Effektivität und Toxizität der strahlentherapeutischen Behandlung von Tumoren des Gastrointestinaltrakts am Beispiel der Ösophagus- und Rektumkarzinome**

**Doris Bierbaumer**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer der Dissertation:

1) Prof. Dr. Daniel-Frédéric Habermehl

2) Prof. Dr. Maximilian Reichert

Die Dissertation wurde am 14.10.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2022 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1	Diabetes mellitus .....	- 1 -
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	- 1 -
1.1.2	Diabetes mellitus Typ 2, Risikofaktoren und Diagnosestellung .....	- 2 -
1.1.3	Therapie.....	- 4 -
1.1.4	Wirkungsweise des Antidiabetikums Metformin.....	- 7 -
1.1.5	Diabetes mellitus und onkologische Erkrankungen .....	- 8 -
1.1.6	Metformin und onkologische Erkrankungen .....	- 10 -
1.2	Rektumkarzinom.....	- 14 -
1.2.1	Epidemiologie und Risikofaktoren .....	- 14 -
1.2.2	Vorsorge, Diagnostik und Staging .....	- 14 -
1.2.3	Therapie.....	- 16 -
1.2.4	Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie .....	- 19 -
1.3	Ösophaguskarzinom .....	- 19 -
1.3.1	Epidemiologie und Risikofaktoren .....	- 21 -
1.3.2	Primärsymptomatik, Diagnostik und Staging.....	- 22 -
1.3.3	Therapie.....	- 23 -
1.3.4	Nebenwirkungen der multimodalen Therapie.....	- 25 -
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>- 26 -</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>- 28 -</b>
3.1	Datenerhebung und Einschlusskriterien .....	- 28 -
3.2	Rektumkarzinome.....	- 28 -
3.3	Ösophaguskarzinome.....	- 31 -

<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>- 36 -</b>
4.1	Rektumkarzinom.....	- 36 -
4.1.1	Patienten- und Tumorparameter .....	- 36 -
4.1.2	Gruppengegenüberstellung der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 .....	- 37 -
4.1.3	Gesamtüberleben.....	- 38 -
4.1.4	Progressionsfreies Überleben .....	- 40 -
4.1.5	Nebenwirkungen .....	- 42 -
4.1.6	Remission auf die neoadjuvante Radiochemotherapie .....	- 42 -
4.1.7	Subgruppenanalyse der Diabetiker mit Metformineinnahme.....	- 43 -
4.2	Ösophaguskarzinom .....	- 44 -
4.2.1	Patienten- und Tumorparameter .....	- 44 -
4.2.2	Gruppengegenüberstellung der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 .....	- 46 -
4.2.3	Gesamtüberleben.....	- 47 -
4.2.4	Progressionsfreies Überleben .....	- 48 -
4.2.5	Nebenwirkungen .....	- 50 -
4.2.6	Remission auf die neoadjuvante Radiochemotherapie .....	- 51 -
4.2.7	Subgruppenanalyse der Diabetiker mit Metformineinnahme.....	- 52 -
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>- 54 -</b>
5.1	Rektumkarzinom.....	- 54 -
5.2	Ösophaguskarzinom .....	- 61 -
5.3	Limitationen.....	- 69 -
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>- 70 -</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>- 71 -</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>- 73 -</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>- 74 -</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>- 85 -</b>

## Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-konformale Strahlentherapie
5-FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMPK	Adenosin-Monophosphat-aktivierende Proteinkinase
BMI	Body Mass Index
CEA	carcinoembryonales Antigen
CRC	kolorektales Karzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTx	Chemotherapie
CUP	Cancer of unknown Primary
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DM	Diabetes mellitus
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
dRCTX	definitive Radiochemotherapie
EUS	endoskopische Sonografie
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG-PET	<sup>18</sup> F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FOBT	fäkaler Okkultblut-Test
Gy	Gray
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IFG	gestörte Nüchtern glukose
IGF	insulinartiger Wachstumsfaktor
IGT	gestörte Glukosetoleranz
JNK	c-Jun N-terminale Kinase
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQR	Interquartilsabstand
KI 95%	95%-Konfidenzintervall
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis

MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF- $\kappa$ B	nukleärer Faktor KappaB
NPG	Nüchternplasmaglukose
nRCTx	neoadjuvante Radiochemotherapie
nRTx	neoadjuvante Radiotherapie
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
Pat.	Patienten
PFS	progressionsfreies Überleben
PME	partielle mesorektale Exzision
RCTx	Radiochemotherapie
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
Tab.	Tabelle
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union Internationale contre le Cancer
VMAT	volumenmodulierte Strahlentherapie

# 1 Einleitung

## 1.1 Diabetes mellitus

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Diabetes mellitus (DM) ist ein Sammelbegriff für metabolische Erkrankungen, die durch Hyperglykämien gekennzeichnet sind. Es spielen pathophysiologisch verschiedene Faktoren eine Rolle, vor allem die verminderte Insulinwirkung, der Insulinmangel oder die autoimmune Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas sind dabei zu erwähnen. (American Diabetes Association, 2012)

Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzt in Deutschland die Lebenszeitprävalenz bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren auf 7,2% ein (7,4% bei Frauen, 7,0% bei Männern). Gemäß den vorliegenden Daten sind etwa 4,6 Millionen Menschen in Deutschland von DM betroffen. Dabei ist auffallend, dass bei den unter 50-jährigen die Prävalenz bei nur 5% liegt und bei den 70- bis 79-jährigen bereits 22% betroffen sind, womit die Erkrankung eine starke Assoziation mit dem Alter zeigt. (Heidemann, Du, Schubert, Rathmann, & Scheidt-Nave, 2013)

Die häufigsten Symptome von DM sind Hyperglykämie, Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust, sowie in manchen Fällen außerdem eine Polyphagie. Aus dem relativen oder absoluten Insulinmangel und der daraus resultierenden gestörten zellulären Glukoseaufnahme mit (chronisch) erhöhtem Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) können jedoch zahlreiche weitere akute und chronische Probleme entstehen. Zu den akuten Komplikationen gehören dabei die diabetische Ketoazidose und das hyperosmolare Koma, während langfristig multiple Endorganschäden wie Erblindung (Retinopathie), Niereninsuffizienz (Nephropathie), Nervenschädigungen (Polyneuropathie) beobachtet werden. (American Diabetes Association, 2012)

Da in der weiterführenden Arbeit die Auswertung von Patienten (Pat.) mit einer Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) Erkrankung erfolgt, beziehen sich die nachfolgenden Kapitel nahezu ausschließlich auf diesen Subtyp der Erkrankung.

### **1.1.2 Diabetes mellitus Typ 2, Risikofaktoren und Diagnosestellung**

Etwa 90-95% der DM Erkrankungen sind dem Typ 2 zuzuordnen. Dieser wird häufig auch als der nicht insulinabhängige DM bezeichnet. Dabei weisen die Betroffenen meist eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel auf. Oft bleibt der DM2 über einen längeren Zeitraum unbemerkt, da in den frühen Stadien meist keine Symptome, die auf einen DM hindeuten, auftreten und sich die Hyperglykämie langsam entwickelt. Dadurch haben diese Patienten jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen. (American Diabetes Association, 2012)

Als Risikofaktoren, die nicht veränderbar sind, sind vor allem das Alter, Geschlecht, Ethnizität, positive familiäre Disposition und vorangegangener Gestationsdiabetes zu erwähnen. Als veränderbare Risikofaktoren sind viszerale Adipositas, eine Fettleber, Hypertonie, Depression, schlechter Schlaf, wie unzureichende Schlafdauer, schlechte Schlafqualität und Schlafstörungen, mangelnde körperliche Bewegung, energiedichte Nahrung, geringe Ballaststoffzufuhr, hohe Zuckerzufuhr, hoher Alkoholkonsum, Rauchen, Medikamente mit diabetogener Wirkung und Umwelteinflüsse, wie Ressourcenmangel, zu nennen. (Landgraf et al., 2018)

Bei den Schlafstörungen sind dabei u.a. Insomnie und Apnoe zu erwähnen (Grandner, Seixas, Shetty, & Shenoy, 2016).

In den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird folgendes Vorgehen bei Symptomen, die auf einen DM hindeuten, bei Risiko für DM oder bei auffälligen Glukose bzw. HbA<sub>1c</sub> Werten empfohlen. Zunächst sollte nach Einhaltung einer 8-12 stündigen Nüchternphase eine Glukosemessung im venösen Plasma (NPG) durchgeführt werden. Bei einer NPG von  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $\geq 7,0\text{mmol/l}$ ) oder einem Gelegenheitsplasmaglukosewert von  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $\geq 11,1\text{mmol/l}$ ) gilt eine DM Erkrankung per Definition als erwiesen. Wenn die NPG sich nicht auffällig zeigt, jedoch der Betroffenen dennoch Symptome aufweist oder die NPG sich grenzwertig ( $100\text{--}125\text{mg/dl}$ ,  $5,6\text{--}6,9\text{mmol/l}$ ) präsentiert, sollte ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) oder die HbA<sub>1c</sub> Bestimmung durchgeführt werden. Bei der HbA<sub>1c</sub> Bestimmung gilt ein Wert von  $< 5,7\%$  ( $< 39\text{mmol/mol}$ ) als unauffällig. Liegt der gemessene Wert zwischen  $5,7$  und  $< 6,5\%$  ( $39\text{--}< 48\text{mmol/mol}$ ) sollte ein oGTT durchgeführt werden.

Bei einem Wert von  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48\text{mmol/mol}$ ) ist die Diagnose DM erwiesen. Bei der Durchführung eines oGTT gilt als physiologisch, wenn die NPG bei  $< 100\text{mg/dl}$  ( $< 5,6\text{mmol/l}$ ) und der zwei Stundenwert nach der oralen Glukoseaufnahme bei  $< 140\text{mg/dl}$  ( $< 7,8\text{mmol/l}$ ) liegt. Ein DM liegt definitionsgemäß vor, wenn die NPG bei  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $\geq 7,0\text{mmol/l}$ ) oder der zwei Stunden Wert bei  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $\geq 11,1\text{mmol/l}$ ) liegt. Wenn sich die NPG zwischen  $100\text{--}125\text{mg/dl}$  ( $5,6\text{--}6,9\text{mmol/l}$ ) befindet, spricht die DDG von einer „*Impaired Fasting Tolerance*“ (IFG), der sogenannten abnormal erhöhten Nüchternglukose. Bei einem zwei Stunden Wert des oGTT zwischen  $140\text{--}199\text{mg/dl}$  ( $7,8\text{--}11,0\text{mmol/l}$ ) liegt eine „*Impaired Glucose Tolerance*“ (IGT), die sogenannte gestörte Glukosetoleranz, vor (Abbildung (Abb.) 1). Bei den zwei letzten genannten Formen sollte der Betroffene über das Risiko der Entwicklung eines manifesten Diabetes aufgeklärt werden und die vorhandenen Risikofaktoren sollten behandelt werden. Nach einem Jahr sollte nochmals eine Risikobestimmung durchgeführt werden. Bei Feststellung eines DM soll eine Behandlung der Erkrankung nach Leitlinie, siehe nachfolgendes Kapitel, durchgeführt werden. (Nauck et al., 2018)

Symptome des DM						
Erhöhtes DM Risiko						
Auffällige Glukose / HbA <sub>1c</sub> Werte						
NPG				Gelegenheitsplasmaglukose		
Diabetes: $\geq 126\text{mg/dl}$ ( $\geq 7,0\text{mmol/l}$ )				Diabetes: $\geq 200\text{mg/dl}$ ( $\geq 11,1\text{mmol/l}$ )		
oGTT				HbA <sub>1c</sub>		
0 min	$< 100\text{mg/dl}$ $< 5,6\text{mmol/l}$	$100\text{--}125\text{mg/dl}$ $5,6\text{--}6,9\text{mmol/l}$	$\geq 126\text{mg/dl}$ $\geq 7,0\text{mmol/l}$	$< 5,7\%$ $< 39\text{mmol/mol}$	$5,7\text{--}6,5\%$ $39\text{--}48\text{mmol/mol}$	$\geq 6,5\%$ $\geq 48\text{mmol/mol}$
	<b>+</b>	<b>IFG</b>	<b>oder</b>	<b>Kein Diabetes</b>	<b>oGTT</b>	<b>Diabetes</b>
120 min	$< 140\text{mg/dl}$ $< 7,8\text{mmol/l}$	$140\text{--}199\text{mg/dl}$ $7,8\text{--}11,0\text{mmol/l}$	$\geq 200\text{mg/dl}$ $\geq 11,1\text{mmol/l}$			
	<b>Kein Diabetes</b>	<b>IGT</b>	<b>Diabetes</b>			

Abbildung 1: Diagnostik bei Verdacht auf DM, modifiziert nach Nauck et al., 2018

### 1.1.3 Therapie

Da die letzte nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des DMT2 im August 2018 abgelaufen ist und aktuell aktualisiert wird (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) et al., 2013), werden im nachstehenden Kapitel die Therapieempfehlungen der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin erläutert. Diese lehnen sich stark an die abgelaufene nationale Versorgungsleitlinie an, sind jedoch eine aktualisierte Version (Oktober 2018) davon. Es wurden dabei neue Studien und Übersichtsarbeiten in den Therapieempfehlungen berücksichtigt. (Landgraf et al., 2018)

Eine Übersicht über das aktuelle Therapieschema wird in Abb. 2 präsentiert. Für die allgemeinen Therapieentscheidungen sollte für den Betroffene geeignete Therapieziele für Lebensstil, Blutdruckwerte, Blutzuckereinstellung, Lipidstoffwechsel und Körpergewicht definiert werden. Dabei sollten Patientenwunsch, weitere Erkrankungen, Alter, Lebensqualität, psychosoziale Aspekte, kulturelle Faktoren und die Möglichkeiten des Patienten berücksichtigt werden. Als erste Stufe wird die Basistherapie empfohlen, die auch für alle weiteren Stufen fortgeführt werden sollte. Dabei wird eine diabetesspezifische Schulung, die Plasmaglukoseselbstmessung, Ernährungstherapie bzw.–beratung, physische Aktivität und eine Beendigung des Tabakkonsums thematisiert. Nach drei bis sechs Monaten sollte eine Evaluation des HbA<sub>1c</sub>-Wertes erfolgen. Dabei wird meist ein Zielbereich von 6,5% bis 7,5% angestrebt. Bei ungenügender Therapie sollte die zweite Stufe im Sinne einer oralen Medikation herangezogen werden. Da häufig die Zielwerte mit Basismaßnahmen nicht erreicht werden, kann insbesondere bei Patienten mit primär entgleistem Diabetes erwogen werden, bereits initial eine Pharmakotherapie zu beginnen. Als Erstlinientherapie wird dabei Metformin vorgeschlagen, bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen diese Medikation kann auf eine andere Monotherapie gewechselt werden. Dabei sind folgende Wirkstoffklassen zu erwähnen: DPP-4-Inhibitor, GLP-1-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, Repaglinid und SGLT2-Inhibitor und Sulfonylharnstoff. Es sollte individuell entschieden werden, welche antidiabetische Therapie als optimale Therapie anzusehen ist. Bei der Therapieauswahl sollte dabei auch die weiteren Erkrankungen des Patienten, Präferenzen des Betroffenen, Berücksichtigung der DM bezogenen kardiovaskulären oder renalen Komplikationen, Hypoglykämiegefahr und Übergewicht berücksichtigt werden. Wenn der

HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich nach drei bis sechs Monaten nicht erreicht wurde, wird eine Eskalation der Therapie entsprechend der dritten Therapiestufe empfohlen. Dabei wird eine Kombination von zwei, optional sogar von drei Wirkstoffen vorgeschlagen. Eine erneute Evaluation des HbA<sub>1c</sub> sollte wiederum nach drei bis sechs Monaten erfolgen. Als vierte Stufe wird die Insulintherapie, als Ergänzung zur bisherigen antidiabetischen Pharmakotherapie oder als Monotherapie, empfohlen. Insbesondere bei sehr hohen HbA<sub>1c</sub>-Werten oder Stoffwechselentgleisungen, kann eine zusätzliche Insulintherapie jedoch prinzipiell in jeder Stufe erfolgen. In diesen Fällen sollte die Notwendigkeit der Insulintherapie, nachdem die Rekompensation des Stoffwechsels erfolgt ist, reevaluiert werden. (Landgraf et al., 2018)

<b>Therapieempfehlung bei DMT2</b>
<p><b>1. Stufe: Basistherapie</b></p> <p>(gilt für alle weiteren Therapiestufen)</p> <p>Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivitäten, Raucherentwöhnung, Stressbewältigung</p>
<p>individuelles HbA<sub>1c</sub>-Ziel nach 3-6 Monaten nicht erreicht</p>
<p><b>2. Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie</b></p> <p>1. Wahl: Metformin</p> <p>Bei Unverträglichkeit/Kontraindikationen (alphabetisch sortiert): DPP-4-Inhibitor, GLP-1-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, Repaglinid, SGLT2-Inhibitor, Sulfonylharnstoff</p>
<p>individuelles HbA<sub>1c</sub>-Ziel nach 3-6 Monaten nicht erreicht</p>
<p><b>3. Stufe: Kombination mit einem 2. und evtl. 3. Antidiabetikum</b></p>
<p>Zwei-, Dreifachkombination vorzugsweise in Kombination mit Metformin (alphabetisch sortiert): DPP-4-Inhibitor, GLP-1-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, Pioglitazon, Repaglinid, SGLT2-Inhibitor, Sulfonylharnstoff</p>
<p>individuelles HbA<sub>1c</sub>-Ziel nach 3-6 Monaten nicht erreicht</p>
<p><b>4. Stufe: Insulintherapie</b></p> <p>zusätzlich zu oralen Antidiabetika oder als Insulin-Monotherapie</p>

Abbildung 2: Therapieempfehlung bei DMT2 modifiziert nach Landgraf et al., 2018

#### **1.1.4 Wirkungsweise des Antidiabetikums Metformin**

Metformin wird in der aktuellen Praxisempfehlung als medikamentöse Erstlinientherapie, bei Versagen konservativer Therapiemaßnahmen, empfohlen. Neben einer zuverlässigen Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes besteht insbesondere im Vergleich zu anderen Antidiabetika eine geringe Hypoglykämiegefahr. Außerdem kommt es in den meisten Fällen nicht zu einer Gewichtszunahme unter Therapie und das Medikament ist kostengünstig. Des Weiteren hat man durch den langjährigen Einsatz gute Erfahrung mit der Medikation. (Landgraf et al., 2018)

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass Metformin einen lebensverlängernden Effekt aufweist (Lüllmann, Mohr, Hein, & Wehling, 2016).

Als Wirkungsmechanismus wird beschrieben, dass es zu einer verbesserten Aufnahme von Glukose in die Muskulatur und einer Hemmung der Glukoneogenese kommt. Die Glukoseproduktion in der Leber und die Kohlenhydrataufnahme im Darm werden vermindert. Auch eine Senkung der Lipidspiegel (LDL und Triglyceride) und ein leichter Gewichtsverlust sind häufig zu beobachten. Des Weiteren blockiert Metformin die Atmungskette in der Leber, wodurch es zur anaeroben Energiegewinnung kommt und die Synthese von Glukose, Lipiden und Triglyceriden vermindert wird. Durch diesen Wirkungsmechanismus kann eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Insulin erreicht und die Insulinresistenz verringert werden, ohne dass es zu einer Erhöhung des Insulinspiegels kommt. (Karow & Lang-Roth, 2015)

Metformin wird enteral resorbiert und unverändert renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zirka zwei bis fünf Stunden. Als Nebenwirkungen kann es zu gastrointestinalen Beschwerden kommen, weshalb initial eine langsame Dosissteigerung erfolgen sollte. (Lüllmann et al., 2016)

Es besteht außerdem die Gefahr der Laktatazidose. Durch den oben beschriebenen Wirkungsmechanismus wird vermehrt Laktat in der Muskulatur gebildet, jedoch weniger Laktat von der Leber verwertet. Zusätzlich erhöhen prädisponierende Faktoren, wie eine nicht bekannte Nieren- bzw. Herzinsuffizienz, die Entstehung einer Laktatazidose. Auch ein kataboler Stoffwechsel, wie bei einer Kalorienzufuhr von weniger als 1000 kcal pro Tag, Malignome, respiratorische Insuffizienz, Hypoxie und Infekte, können das Risiko erhöhen. Nierenfunktionsstörungen werden als Kontraindikation angegeben, da hier die Gefahr einer Akkumulation der Medikation im Blut besteht, was das Risiko einer Laktatazidose erhöht. Aus

diesem Grund wird auch ein Absetzen der Metforminmedikation präoperativ und vor intravenöser Kontrastmittelgabe empfohlen. (Karow & Lang-Roth, 2015)

Es ist jedoch davon auszugehen, dass Metformin bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> eingesetzt werden kann (Lazarus et al., 2018). Als weitere Kontraindikationen wurden unter anderem schwerwiegende Lebererkrankungen, Alkoholismus, Pankreatitis und hohes Alter beschrieben (Karow & Lang-Roth, 2015).

### **1.1.5 Diabetes mellitus und onkologische Erkrankungen**

Es ist bereits bekannt, dass Patienten mit DMT2 erhöhte Inzidenzraten bei onkologischen Erkrankungen aufweisen (Gallagher & LeRoith, 2015). So konnte bei Diabetikern u.a. eine höhere Neuerkrankungsrate für das kolorektale Karzinom (CRC) festgestellt werden (relatives Risiko (RR) 1,29) (Sun & Yu, 2012). Diabetiker zeigten außerdem eine höhere Sterblichkeit (Hazard Ratio (HR) 1,32) (Barone et al., 2008).

Es konnte dabei ermittelt werden, dass Diabetiker mit CRC sowohl eine erhöhte Gesamt- (RR 1,17), als auch eine erhöhte krebsspezifische Mortalität (RR 1,12) aufwiesen. Auch das krankheitsfreie Überleben fiel für Pat. mit der Erkrankung signifikant schlechter aus (RR 1,24). Der Effekt des DM in Bezug auf die Mortalität war bei nicht metastasierten Patienten stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Metastasierung (Gesamt mortalität: RR 1,32; krebsspezifische Mortalität: RR 1,27). (Mills, Bellows, Hoffman, Kelly, & Gagliardi, 2013)

Auch bei Diabetikern mit diagnostizierten Rektumkarzinomen konnte festgestellt werden, dass die Stoffwechselerkrankung Auswirkungen auf das Langzeitüberleben hat (Gebauer et al., 2018). Eine vorbestehende DMT2 Erkrankung hat bereits Einfluss auf die neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCTx). So zeigte sich, dass bei Nichtdiabetikern im Vergleich zu Diabetikern eine signifikant höhere Rate an pathologischen Komplettremissionen festgestellt werden konnte (23% vs. 0%, p=0,039). Auch die Rate an Lokalrezidiven fiel für Nichtdiabetiker geringer aus (24% vs. 5%, p= 0,046). (Caudle et al., 2008)

Diabetiker zeigten außerdem eine Assoziation mit einem schlechteren Gesamtüberleben, so betrug in einer Studie von Gebauer et al. das 5-Jahres Gesamtüberleben von Patienten mit insulinabhängigen DM 46,4%, von nichtinsulinabhängigen Diabetikern 53,3% und von Nichtdiabetikern 60,6%. Auch das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben war sowohl für

insulinabhängige Diabetiker als auch für nichtinsulinabhängige Diabetiker signifikant schlechter als für Nichtdiabetiker. Für die Lokalrezidivrate hingegen konnte, aufgrund der eingeschränkten Anzahl an Ereignissen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nichtdiabetikern (4,6%), nichtinsulinabhängigen Diabetikern (7,8%) und insulinabhängigen Diabetikern (8,3%) beobachtet werden. (Gebauer et al., 2018)

Es gilt jedoch zu beachten, dass einzelne Arbeiten wie u.a. von Jeon et al. keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamt-, das krankheitsfreie und das rezidivfreie Überleben zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern feststellen konnten (Jeon et al., 2013).

Bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen hingegen konnte kein signifikanter Unterschied der pathologischen Komplettremissionen nach nRCTx festgestellt werden, in die Auswertung wurden dabei Adeno- und Plattenepithelkarzinome eingeschlossen. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz, dass Nichtdiabetiker vermehrt pathologische Komplettremissionen im Vergleich zu Diabetikern aufwiesen (27% vs. 19%,  $p=0,31$ ). (Showalter et al., 2010)

Weiterführend konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern in Bezug auf die Mortalitätsraten nach chirurgischen Resektionen festgestellt werden. Das mediane Überleben für Diabetiker betrug 29 Monate und für Nichtdiabetiker 22 Monate. In die Auswertung wurden dabei sowohl Adeno- als auch Plattenepithelkarzinome eingeschlossen. (Backemar et al., 2013)

Es zeigte sich auch kein signifikantes Ergebnis zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern in Bezug auf das Gesamtüberleben ( $p=0,232$ ). Jedoch konnten Unterschiede in einer Subgruppenanalyse festgestellt werden. Dazu wurden Diabetikern mit schlecht eingestelltem DMT2 ( $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ ) mit gut therapierten Diabetikern verglichen. Es zeigte sich, dass ein schlecht therapierter DMT2 mit einer erhöhten Gesamt- und krankheitsspezifischen Mortalität bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus assoziiert war. Beim Vergleich nach zwei Jahren konnte festgestellt werden, dass Patienten mit gut eingestellten DMT2 signifikant häufiger überlebten als Diabetiker mit schlecht therapierter Erkrankung (80% vs. 60%,  $p=0,011$ ). (Okamura et al., 2017)

Auch bei Patienten mit präoperativ erhöhten Nüchternblutglukosewerten wurde ein schlechteres Gesamtüberleben bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus festgestellt. Dabei war der Effekt für Männer stärker ausgeprägt als für Frauen. (Hu et al., 2016)

Zusammengefasst scheint, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern in Bezug auf die Mortalitätsraten bei einer Ösophaguskarzinomerkrankung gibt (Backemar et al., 2013). Jedoch zeigte sich, dass ein schlecht eingestellter DMT2 mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einer höheren krankheitsspezifischen Mortalität assoziiert zu sein scheint (Okamura et al., 2017).

### **1.1.6 Metformin und onkologische Erkrankungen**

Die Einnahme des Antidiabetikums Metformin ist mit einer verringerten Inzidenz von onkologischen Erkrankungen assoziiert (Mallik & Chowdhury, 2018). Es konnte dabei u.a. bei Metformineinnahme eine Reduktion der Inzidenz des CRC um ca. 10% beobachtet werden (He, Su, Si, & Sun, 2016). Des Weiteren beschrieben Mallik und Chowdhury, dass bisher widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses einer simultanen Metformineinnahme auf die Effektivität onkologischer Therapien publiziert wurden (Mallik & Chowdhury, 2018).

So konnte u.a. beim CRC gezeigt werden, dass Patienten mit Metformineinnahme ein längeres Gesamt- und krebsspezifisches Überleben aufwiesen. Beim krankheitsfreien Überleben hingegen konnte dies nicht beobachtet werden. (Du et al., 2017)

Bei Rektumkarzinomen wiesen Diabetiker, die Metformin einnahmen, höhere Raten an pathologischen Komplettremissionen nach nRCTx auf (35%) als Diabetiker ohne Metformin (7,5%) und Nichtdiabetiker (16,6%). Des Weiteren resultierte bei Diabetikern mit Metformineinnahme ein höheres Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben. So lag das Gesamtüberleben nach 10 Jahren für Diabetiker mit Metformineinnahme bei 79% und damit deutlich höher als bei Diabetikern mit einer anderen antidiabetischen Therapie (39%) und bei Nichtdiabetikern (69%). Das 10-Jahres krankheitsfreie Überleben lag bei Diabetikern mit Metformineinnahme bei 79% und bei Diabetikern ohne Metformineinnahme bzw. Nichtdiabetikern bei 39% bzw. 67%. (Skinner et al., 2013)

Auch bei einer Gegenüberstellung von zwei Gruppen mit und ohne Metformineinnahme, dabei bestand die Vergleichsgruppe aus Nichtdiabetikern und Diabetikern mit anderer antidiabetischen Therapie, war Metformin mit einem verlängerten Gesamt- und krebsspezifischen Überleben assoziiert (Ki et al., 2017).

Außerdem zeigte sich bei simultaner Metformineinnahme während nRCTx ein signifikant besseres Downstaging der Lymphknoten. Als Downstaging wurde jegliche Verbesserung in der pathologischen Klassifikation des Tumors (ypTNM) im Vergleich zum initialen Tumorstadium vor Therapie gewertet. Bei zeitgleicher Metformineinnahme erreichten 85,7% der Patienten ein Downstaging der Lymphknoten und damit im Vergleich zu Diabetikern mit einer anderen Medikation (51,7%) und Nichtdiabetikern (73,1%) signifikant höhere Raten. Jedoch konnten beim Downstaging des Primärtumors, bei den pathologischen Komplettremissionen, beim Gesamt-, rezidivfreien- und krankheitsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dennoch wird davon ausgegangen, dass Metformin mit einer höheren Tumoransprechrage zur RTx bei Rektumkarzinomen assoziiert ist. (Oh et al., 2016)

Bei Ösophaguskarzinomen stellt sich widersprüchlich dar, ob Diabetiker mit Metformineinnahme ein verbessertes onkologisches Langzeitüberleben aufweisen. Dabei wurden Diabetiker, die Metformin während nRCTx einnahmen, mit der Vergleichsgruppe, Nichtdiabetiker und Diabetiker mit einer anderen antidiabetischen Therapie, verglichen. Bei den pathologischen Komplettremissionen konnten zwischen Patienten mit simultaner Metformineinnahme (19%) und der Vergleichsgruppe (21%) keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Spierings und Kollegen werteten dabei Adeno- und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus aus. (Spierings et al., 2015)

Bei der 5-Jahres Überlebensrate hingegen überlebten mehr Patienten, die simultan Metformin einnahmen (74,6%) als in der Vergleichsgruppe (41%). Auch bei der 2-Jahres metastasenfreen Rate war die Metformineinnahme (93,3%) mit einer höheren Rate assoziiert (Vergleichsgruppe: 69,6%). Auch in dieser Auswertung wurden sowohl Adeno- als auch Plattenepithelkarzinome als Ösophaguskarzinome eingeschlossen. (van de Voorde et al., 2015)

Im Gegensatz dazu stellten Spierings et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede im medianen Gesamtüberleben zwischen Diabetikern mit Metformin (43,6 Monate) und der Vergleichsgruppe (42,8 Monate) fest. Auch das mediane krankheitsfreie Überleben war bei Metformineinnahme (31,1 Monate) nicht mit einem besseren Überleben assoziiert (Vergleichsgruppe: 47,0 Monate). Jedoch konnten in einer Subgruppenanalyse der Diabetiker mit und ohne Metformin Unterschiede festgestellt werden. Für das mediane

Gesamtüberleben zeigten Patienten mit Metformineinnahme ein tendenziell besseres Überleben (43,6 Monate) als andere Diabetiker (21,4 Monate). Auch für das mediane krankheitsfreie Überleben konnte dieser Trend ermittelt werden (Metformin: 31,1 Monate, Vergleichsgruppe: 20,1 Monate). Jedoch war auch dieser nicht statistisch signifikant ( $p=0,31$ ). (Spierings et al., 2015)

Insgesamt scheint, dass Metformin Einfluss auf ein verbessertes Gesamtüberleben nehmen könnte, jedoch erwiesen sich nicht alle Ergebnisse als statistisch signifikant (Spierings et al., 2015; van de Voorde et al., 2015).

### **Der Wirkungsmechanismus von Metformin bei onkologischen Erkrankungen**

Von Lei et al. und Mallik & Chowdhury wird als Wirkungsmechanismus des Metformins bei onkologischen Erkrankungen angenommen, dass dieses u.a. mit multiplen Signalwegen in Tumorzellen, die nachfolgend beschrieben sind, interagieren kann und diese damit beeinflusst (Lei et al., 2017; Mallik & Chowdhury, 2018). Dabei beschreiben Lei und Kollegen, dass Metformin u.a. die Adenosin-Monophosphat-aktivierende Proteinkinase (AMPK) aktiviert und dass es zu einer Inhibition des Mammalian target of rapamycin (mTOR) kommt. Metformin hat außerdem indirekte Effekte auf den insulinartigen Wachstumsfaktor (IGF), die c-Jun N-terminale Kinase (JNK), die p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und es inhibiert den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) und den nukleären Faktor KappaB (NF- $\kappa$ B). Weiterführend gibt es Beobachtungen, dass Metformin die Tumorstammzelle töten oder deren Eigenschaft verändern könnte. (Lei et al., 2017)

Weiterführend konnte gezeigt werden, dass durch den simultanen Einsatz von Metformin eine verbesserte Wirkung, durch eine erhöhte Sensibilität für die radiotherapeutische Behandlung, erzielt werden konnte. Dies konnte u.a. für Brustkrebs- und Pankreaskarzinomzellen in vitro nachgewiesen werden. Auch hierbei spielte die Aktivierung der AMPK, wie bereits oben erwähnt, eine entscheidende Rolle. (Fasih, Elbaz, Hüttemann, Konski, & Zielske, 2014; Qu et al., 2014)

Mallik und Chowdhury beschrieben als Wirkungsmechanismus ebenso die Aktivierung des AMPK, die mTOR-Inhibierung, Einflüsse auf MAPK, NF- $\kappa$ B, HER2, den insulinartigen Wachstumsfaktor und auf die Tumorstammzelle. Weiterführend beschreiben diese Effekte auf Insulin, Leptin und Adiponectin. Metformin scheint die Leptinsynthese zu inhibieren und

die Adiponectinproduktion zu fördern, diese beiden Faktoren könnten dadurch einen antitumorösen Einfluss nehmen. Überdies werde Metformin auch antiangiogene Effekte zugeschrieben. (Mallik & Chowdhury, 2018)

Jedoch geben Lei und Kollegen auch an, dass es noch weitere Studien über die antitumorösen Effekte von Metformin geben sollte um diese besser zu verstehen (Lei et al., 2017).

## **1.2 Rektumkarzinom**

### **1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Der aktuellsten Veröffentlichung des RKI lässt sich entnehmen, dass das CRC bei den Männern die dritthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste onkologische Erkrankung ist. Dabei wurden sowohl Kolon-, Rektum-, Sigmoid- und Analkarzinome unter dem Überbegriff der CRC zusammengefasst. Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei Männern bei 72 und bei Frauen bei 75 Lebensjahren. Das relative Überleben nach fünf bzw. zehn Jahren betrug für Männer 62% bzw. 56%, für Frauen 63% und 59%. (Robert Koch-Institut, 2017)

Als Risikofaktoren für Darmkrebs spielen laut RKI vor allem Rauchen, Übergewicht, wenig körperliche Aktivität, geringe Ballaststoffzufuhr, vermehrter Alkoholkonsum, und übermäßiger Verzehr von rotem Fleisch und dessen Produkten eine Rolle. Familiäre Belastung, sowie chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind weitere Risikofaktoren. (Robert Koch-Institut, 2017)

Bei einem erkrankten Familienmitglied ersten Grades ist die Wahrscheinlichkeit höher ein Karzinom zu entwickeln (RR 1,65). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit größer unter Geschwistern (RR 2,67) als bei einem betroffenen Elternteil (RR 1,5). (Boardman et al., 2007)

Bei den hereditären Dispositionen sind polypöse und nicht polypöse Erkrankungen des Darms zu erwähnen, diese sind z.B. eine familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP), hamartomatöse Syndrome (u.a. Cowden-Syndrom), Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis, Lynch-Syndrom, familiäres CRC Syndrom X, Li Fraumeni-Syndrom und serratiertes Polyposis-Syndrom (Stoffel & Boland, 2015).

Auch vorbestehende chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, und vorbestehende Adenome, außerhalb kolorektaler Syndrome, erhöhen das Darmkrebsrisiko (Bewtra, Kaiser, TenHave, & Lewis, 2013; Citarda et al., 2001).

### **1.2.2 Vorsorge, Diagnostik und Staging**

Zur Vorsorge des CRC wird in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ab dem 50. Lebensjahr eine Früherkennung mittels Koloskopie für die Allgemeinbevölkerung vorgeschlagen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Winawer et al., 2003). Da vor allem Patienten mit Adenomen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines CRC haben, kann durch die

abgetragenen Polypen eine Abnahme der Inzidenzen und damit auch eine Reduktion der Mortalität der CRC erreicht werden (Citarda et al., 2001; Winawer et al., 1993; Zauber et al., 2012).

Bei Diagnosestellung eines CRC sollte eine starre Rektoskopie mit genauer Höhenlokalisation in Bezug auf die Linea dentata, eine komplette Koloskopie mit Probenentnahme und digital rektaler Untersuchung, eine Bestimmung des Tumormarkers Carcinoembryonales Antigen (CEA), eine Abdomensonografie, ein Röntgen Thorax, ein MRT (CT) des Beckens mit Angabe des Abstandes zur mesorektalen Faszie und eine rektale Endosonografie durchgeführt werden. Bei unklaren Befunden oder dem Verdacht auf Lungenmetastasen sollte zusätzlich ein CT Abdomen, Becken bzw. CT-Thorax erfolgen. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)  
Histologisch zeigt sich zu 85-90% ein Adenokarzinom (Hiddemann, 2010).

Gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (8. Auflage) werden die rektalen Karzinome in die Stadien 0 bis IV eingeteilt (Tabelle (Tab). 1). Die Unterteilung der verschiedenen UICC Stadien beruht dabei auf der sogenannten TNM Klassifikation für maligne Tumore. Dabei steht T für den Primärtumor und dessen Ausdehnung, N für das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung und M für die Fernmetastasierung. (Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind, 2017)

UICC Stadium	T	N	M
O	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

Tabelle 1: UICC Stadieneinteilung beim Rektumkarzinom

### 1.2.3 Therapie

Zentraler Bestandteil einer kurativ intendierten Therapie ist die onkologische Resektion des Tumors, welche in den meisten Fällen als totale mesorektale Exzision (TME) oder partielle mesorektale Exzision (PME) durchgeführt wird. Lediglich bei gut differenzierten T1 Karzinomen ohne Risikofaktoren kann alternativ eine alleinige lokale Tumorresektion mittels einer Vollwandexzision durchgeführt werden, sofern eine komplette Entfernung möglich ist. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei solchen Eingriffen die Morbiditätsraten gering ausfielen, eine gute Lokalkontrolle möglich war und hohe Raten an krankheitsfreien Überleben erreicht wurden (Sengupta & Tjandra, 2001). Bei T1 Tumoren mit Risikofaktoren, wie schlechter Differenzierung der Tumorzellen (G3 oder G4), Lymphgefäßeinbruch und bei T2 Tumoren, besteht ein erhöhtes Risiko für eine lymphatische Metastasierung, daher ist in diesen Fällen eine alleinige lokale Tumorresektion nicht mehr ausreichend. Während bei Karzinomen im oberen Drittel des Rektums eine PME ausreicht, wird bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels eine TME empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

Bei den UICC Stadien II und III wird hingegen eine nRCTx oder eine Kurzzeitradiotherapie empfohlen. Des Weiteren sollte angemerkt werden, dass in der S3-Leitlinie bei Rektumkarzinomen in einem Stadium II und III auch die Lokalisation der onkologischen Erkrankung bei der Therapie eine Rolle spielt. Bei Rektumkarzinomen im oberen Drittel wird eine primäre Operation ohne neoadjuvante Behandlung empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

Da es nach zehn Jahren keinen signifikanten Unterschied in der Lokalrezidivrate gab zwischen einer Patientengruppe mit neoadjuvanter Bestrahlung, mit 25 Gray (Gy) (8%), und primär operierten Patienten (12%,  $p=0,300$ ) (Folkesson et al., 2005). Bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittel, in einem Stadium II und III, wird hingegen eine neoadjuvante Therapie, eine nRCTx oder eine neoadjuvante Radiotherapie (nRTx), empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Da gezeigt werden konnte, dass nach 10 Jahren die neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung (5%), im Vergleich zur alleinigen TME (11%), mit einer geringeren Lokalrezidivrate assoziiert war ( $p < 0,0001$ ) (van Gijn et al., 2011).

Bezüglich der neoadjuvanten Strahlentherapie haben sich aktuell zwei unterschiedliche Therapiekonzepte etabliert. So kann sowohl eine alleinige (Kurzzeit-) Radiotherapie mit 5 Fraktionen à 5 Gy Einzeldosis, als auch eine kombinierte Radiochemotherapie (RCTx) durchgeführt werden. Bei dieser Therapieform wird die Strahlentherapie mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy und einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy durchgeführt. Zusätzlich sollten die Patienten hier auch eine simultane Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie (CTx) erhalten. Ein weiterer Unterschied bezieht sich auf den Zeitraum zwischen Abschluss der Radio(chemo)therapie und der Tumorresektion. Nach neoadjuvanter Kurzzeitradiotherapie ist ein kurzes Zeitintervall mit zeitnaher Operation üblich, während die Tumorresektion nach nRCTx erst nach ca. 8 Wochen durchgeführt wird. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

Beim Vergleich der beiden Therapieansätze konnte in der transtasmanischen Studie und in der polnischen Studie kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Lokalrezidivrate, krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Spättoxizität oder der Lebensqualität festgestellt werden (Ciseł et al., 2019; McLachlan et al., 2016; Ngan et al., 2012).

Beim Vergleich der Tumorremission nach nRTx bzw. nach nRCTx konnte jedoch ermittelt werden, dass die nRCTx Behandlung mit einer besseren histopathologischen Remission

assoziiert war im Gegensatz zur nRTx. Dabei wiesen lediglich 6,4% der Patienten nach nRTx und 17,9% der Patienten nach nRCTx pathologische Komplettremissionen auf. Jedoch führt man den Unterschied auch darauf zurück, dass bei nRTx unmittelbar nach Abschluss der Therapie operiert wird und bei einer nRCTx ein längerer Zeitraum zwischen Beendigung der Therapie und der Operation liegt. (Dutta et al., 2018)

Bei nRTx mit verzögerter Resektion, nach vier bis acht Wochen nach Abschluss der radioonkologischen Behandlung, konnten 10% höhere Raten an pathologischen Komplettremissionen erzielt werden als bei Operationen innerhalb einer Woche (Erlandsson et al., 2019).

In der statistischen Auswertung der Ergebnisse der Rektumkarzinome im späteren Teil der Arbeit werden die Rektumkarzinompatienten nach den Therapiekonzepten nach nRTx (5x5 Gy) und nach nRCTx (45-50,4 Gy, Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy mit simultaner CTx) differenziert. Bei der Evaluation der Remission nach nRCTx wurde als gute Remission gewertet, wenn weniger als 10% vitale Tumorzellen in der histopathologischen Untersuchung postoperativ nachweisbar waren (Becker et al., 2003). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit pathologischer Komplettremission auf die nRCTx ein signifikant verbessertes 5-Jahres Gesamtüberleben aufwiesen als Betroffene deren Remission geringer ausfiel, dabei wird die Remission sogar als unabhängiger prognostischer Faktor gewertet (89,1% vs. 68,7%,  $p=0,008$ ) (Rosenberg et al., 2008). Analog dazu erfolgt im Ergebnisteil eine Auswertung der histopathologischen Remission nach Becker et al. (2003).

Eine adjuvante RCTx nach primärer Resektion sollte nur bei histopathologischem Nachweis von Risikofaktoren, wie z.B. einer inkompletten Resektion (R1), ausgedehnter lymphatischer Metastasierung wie extranodale Tumorherde im Mesorektum, unzureichender TME-Qualität, lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3c/d, pT4 oder pN2), durchgeführt werden. Bezüglich des Nutzens einer postoperativen CTx nach RCTx kann aktuell keine eindeutige Stellungnahme abgegeben werden. Das therapeutische Vorgehen bei primär metastasierten Patienten wird interdisziplinär diskutiert und soll individuell entschieden werden. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

#### **1.2.4 Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie**

Eine Übersicht über höhergradige ( $\geq$  III°) Akuttoxizitäten nach einer nCRTx mit 50,4 Gy und 5-Fluorouracil (5-FU) bei Patienten mit Rektumkarzinomen, klassifiziert nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), gaben Dröge et al. an. Es traten Hautreaktionen (0-7%), Proktitiden (2-12%), Enteritiden (1-4%), Zystitiden (1-3%) sowie Balanitiden (0-1%) auf. Darüberhinaus führten Dröge und Kollegen an, dass es zu weniger Akuttoxizitäten bei einer volumenmodulierten Bestrahlung (VMAT) kam als bei einer 3D-konformalen Strahlentherapie (3D-CRT). Auch die Rate an jeglicher Art von akuten Organtoxizitäten ( $\geq$  III°) zeigte dabei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungstechniken (3D-CRT: 21% vs. VMAT: 4%,  $p=0,0113$ ). (Dröge et al., 2015)

Auch in der transtasmanischen Studie analysierten Ansari et al. die höhergradigen ( $\geq$  III°) Akuttoxizitäten im Rahmen der nCRTx mit 50,4 Gy. Neben Hautreaktionen (5,6%), Diarrhoen (14,2%) und Proktitiden (3,7%) zeigten sich auch Schmerzen wegen der radioonkologischen Behandlung (1,9%), Dysurien (1,2%), Pollakisurien (1,9%) und perineale Schmerzen (1,9%). In Bezug auf die Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen (5-FU), wurden Stomatitiden/Pharyngitiden (1,9%), ein Hand-Fuß-Syndrom (0,6%), Infektionen aufgrund von Neutropenien (III°/IV°) (0,6%) und Katheter-assoziierte Infektionen (0,6%) beobachtet. Des Weiteren berichteten Patienten auch über Übelkeit (3,1%), Erbrechen (1,9%) und Fatigue (3,7%) als Nebenwirkungen der nCRTx. (Ansari et al., 2017)

In der Studie wurden außerdem auch die Akuttoxizitäten der Kurzzeitstrahlentherapie und der nCRTx verglichen. Hier zeigte sich, dass die kombinierte nCRTx signifikant höhere Raten an akuten Nebenwirkungen aufwies als die alleinige neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung. Bei einer alleinigen Radiotherapie mit 5 x 5 Gy beobachteten Ansari und Kollegen vor allem Diarrhoen (1,3%), Dysurien (0,6%) und Pollakisurien (0,6%). (Ansari et al., 2017)

Bei der nCRTx beschrieben Dröge et al. bei den hämatologischen Nebenwirkungen ( $\geq$  III°) geringe Anämieraten mit 1%, die Leukopenierate betrug zwischen 1-3% und der Thrombozytopeniegrad lag bei 0-1% (Dröge et al., 2015). Auch Wolff und Kollegen konnten bei einer äquivalenten Behandlung mit 50,4 Gy und 5-FU geringe Anämieraten ( $\geq$  III°: < 1%) feststellen (Wolff et al., 2013). In Bezug auf die Thrombozytopenieraten zeigte sich auch bei Akgun et al. (2014), Bazan et al. (2013) und Wolff et al. (2013) geringe Toxizitäten ( $\geq$  III°: < 2%).

Bei den Leukopenien hingegen stellte Sauer et al. (2003), bei einer Behandlung mit 50,4 Gy und simultaner 5-FU Gabe, eine Rate von 13% fest, jedoch werteten diese Toxizitäten ab  $\geq$ II° aus. Gegenätzlich zeigte sich die von Akgun et al. (2014) publizierte geringere Leukopenierate ( $\geq$  II°) von 1,1% bei einer kombinierten radiochemotherapeutischen Behandlung mit Capecitabine.

Hinsichtlich der höhergradigen ( $\geq$  III°) Spättoxizitäten nach einer nRCTx traten insbesondere Hautreaktionen (0-2%), Proktitiden (3-8%), Enteritiden (0-1%), Zystitiden (3-10%), Urethrastrikturen (0-1%) und Ureterstenosen (0-5%) auf. Auch bei Spätnebenwirkungen zeigte sich, dass die höhergradigen Spättoxizitäten signifikant häufiger bei der 3D-CRT auftraten als bei der VMAT ( $p=0,0073$ ). (Dröge et al., 2015)

In Bezug auf die Spättoxizitäten konnten dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen einer alleinigen Kurzzeitbestrahlung und einer nRCTx festgestellt werden (Bujko et al., 2006).

Augrund der signifikanten Unterschiede zwischen der nRCTx und nRTx in Bezug auf die hämatologischen Akuttoxizitäten (Ansari et al., 2017) werden zur besseren Vergleichbarkeit im späteren Teil der Arbeit lediglich die Akuttoxizitäten der nRCTx ausgewertet und verglichen.

## 1.3 Ösophaguskarzinom

### 1.3.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Laut dem RKI lagen 2014 die Inzidenzzahlen für Ösophaguskarzinome bei Männern bei 5370 Neuerkrankten und bei den Frauen bei 1560 in Deutschland. Dabei lag das mediane Alter bei Diagnosestellung bei männlichen Betroffenen bei 67 Jahren und bei Frauen bei 71 Jahren. Aufgrund der unspezifischen Symptome wird die Erkrankung häufig erst spät diagnostiziert, was einer der Gründe für das schlechte relative 5-Jahres Überleben von 21% bzw. 10-Jahres Überleben von 16,5% ist. (Robert Koch-Institut, 2017)

Histologisch werden beim Ösophaguskarzinom Plattenepithelkarzinome von den Adenokarzinomen unterschieden (Herold, 2018).

Da diese Arbeit nur Patienten mit Plattenepithelkarzinomen einschließt, soll im Folgenden nur auf Plattenepithelkarzinome eingegangen werden.

Für Plattenepithelkarzinome sind als Risikofaktoren vor allem das Rauchen und vermehrter Alkoholkonsum anzuführen, es wurde außerdem nachgewiesen, dass eine verringerte Zufuhr von Obst und Gemüse als Risikofaktor zu werten ist (Robert Koch-Institut, 2017). Es konnte nachgewiesen werden, dass sich bei kombinierten Tabak- und Alkoholkonsum das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms verdreifachte (Prabhu, Obi, & Rubenstein, 2014). Neben Alkohol und Rauchen werden u.a. auch das Kauen von Betelnüssen, eingelegtes Gemüse nach chinesischer Tradition, thermische Verletzungen durch heißes Essen und Getränke, Achalasie, Fanconi Anämie, Röntgen – und Gammastrahlung, Armut und der damit verbundene sozioökonomische Status als Risikofaktoren angesehen (Abnet, Arnold, & Wei, 2018). Laut Expertenkonsensus wird außerdem angenommen, dass vorangegangene Strahlentherapien im Hals und Thorax Bereich das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, erhöhen können (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Des Weiteren werden einige genetische Faktoren wie unter anderem Tylosis als Risikofaktor beschrieben (Domper Arnal, Ferrández Arenas, & Lanas Arbeloa, 2015). Auch nach vorangegangenen Verätzungen durch Säure oder Lauge können sich Ösophaguskarzinome entwickeln (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

### 1.3.2 Primärsymptomatik, Diagnostik und Staging

Aufgrund der eher unspezifischen Primärsymptomatik wird das Ösophaguskarzinom oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, es kann unter anderem zu Schluckbeschwerden, Schmerzen, die in den Rücken ausstrahlen oder retrosternal lokalisiert sind, Gewichtsverlust, Blutungen, gehäufte Aspirationen, Erbrechen, Verdauungsproblemen und verminderten Appetit auftreten. Eine Durchführung einer endoskopischen Abklärung, gegebenenfalls mit Probenentnahme zur histopathologischen Untersuchung, sollte zeitnah erfolgen. Wenn ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert wurde, wird folgende Vorgehensweise empfohlen. Um die lokale Tumorausbreitung und Tiefeninfiltration des Primärtumors abzuschätzen, wird die Durchführung einer endoskopischen Sonografie (EUS), die als Goldstandard betrachtet wird, vorgeschlagen. (Herold, 2018; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018)

Zum weiteren systemischen Staging gehören außerdem eine Sonografie der Leber und eine Computertomografie des Halses/Thorax und des Abdomens mit Kontrastmitteldarstellung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann zum Ausschluss einer Fernmetastasierung auch ein 18F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) /CT durchgeführt werden (Cervino et al., 2012; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Für die Stadieneinteilung der Karzinome wird die Klassifikation der UICC (8.Auflage) herangezogen (Tab. 2) (Brierley et al., 2017).

UICC Stadium	T	N	M
O	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IVA	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung beim Ösophaguskarzinom

### 1.3.3 Therapie

Um die adäquate Therapie für den Patienten zu wählen, sollte immer eine interdisziplinäre Falldiskussion, wenn möglich im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards, erfolgen. Dabei sollte das Staging, weitere Erkrankungen, Ernährungszustand und Therapiepräferenzen des Patienten berücksichtigt werden. Bei intraepithelialen Neoplasien oder Karzinomen, die sich auf die Mukosa beschränken, kann eine endoskopische Entfernung erfolgen. Dabei soll die Neoplasie im Gesamten und mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) entfernt werden. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018)

Da die endoskopische Submukosadisektion der endoskopischen Mukosaresektion in Bezug auf kurative R0 Resektionen und Lokalrezidivraten überlegen ist, sollte diese bevorzugt angewendet werden (Cao et al., 2009). Auch bei der chirurgischen Therapie von Plattenepithelkarzinomen wird als Primärziel die Komplettresektion des Primarius und die Entfernung der regionalen Lymphknoten angestrebt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Bei cT2 Tumoren kann laut Expertenkonsensus eine nRCTx Behandlung vor der operativen Resektion erwogen werden. Bei Plattenepithelkarzinomen des Stadium cT3 oder cT4 wird bei resektablen Karzinomen eine nRCTx, gefolgt von einer operativen Resektion des Primärtumors, empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018)

Es konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres Überlebensrate für Patienten mit nRCTx (39%) signifikant besser ausfiel als nach einer alleinigen operativen Behandlung (16%) (Tepper et al., 2008; van Hagen et al., 2012). Bei einer neoadjuvanten Therapie wird von der deutschen S3-Leitlinie eine radiochemotherapeutische Behandlung mit einer Gesamtdosis von 40-50,4 Gy empfohlen (Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Vergleichbare Empfehlungen werden für die präoperative Radiotherapie (41,1-50,4 Gy) von dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) abgegeben (National Comprehensive Cancer Network, 2019). Die simultane chemotherapeutische Behandlung soll mit Cisplatin/5-FU, einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel oder nach dem FOLFOX Schema erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Da sowohl für die Kombination von Cisplatin mit 5-FU als auch für Carboplatin und Paclitaxel gezeigt werden konnte, dass sich die Toxizität bei diesen Chemotherapieschemata in einem tolerierbaren Bereich befand (Tepper et al., 2008; van Hagen et al., 2012).

Nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung bei fortgeschrittenen Karzinomen konnte sich bei den chirurgischen Verfahren eine Überlegenheit in Bezug auf das Gesamtüberleben der transthorakalen Ösophagektomie gegenüber der transhiatalen Technik festgestellt werden (Kutup et al., 2014). Des Weiteren ist hervorzuheben, dass die Remission nach nRCTx einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nimmt. Patienten, die nach nRCTx eine pathologische Komplettremission aufwiesen, hatten eine signifikant bessere 5-Jahres Überlebensrate (61,6%) im Vergleich zu Patienten mit Nachweis von residuellen, vitalen Tumorzellen (30,4%). Daher werden die Remissionen des Primärtumors und der Prozentsatz an vitalen Tumorzellen in der postoperativen histopathologischen Beurteilung als prognostischer Faktor angesehen. (Brücher et al., 2006; Tong et al., 2010)

Bei technischer oder medizinischer Inoperabilität des Primärtumors (z.B. zervikale Ösophaguskarzinome), oder bei Ablehnung einer operativen Behandlung kann alternativ zur nRCTx mit nachfolgender Resektion eine definitive radiochemotherapeutische Behandlung (dRCTx) durchgeführt werden (Burmeister, Dickie, Smithers, Hodge, & Morton, 2000; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Die empfohlenen Gesamtdosen am Primärtumor reichen dabei von 50 Gy bis 60-66 Gy (Nordamerikanische Guidelines (NCCN) (National Comprehensive Cancer Network, 2019). Als chemotherapeutische Behandlung wird Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Cisplatin und Paclitaxel oder das FOLFOX4 Schema empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Aufgrund der limitierten und zum Teil widersprüchlichen Datenlage lässt sich aktuell keine abschließende Aussage über eine etwaige Überlegenheit der neoadjuvanten oder der dRCTx bezüglich des Gesamtüberlebens treffen (Barbetta et al., 2018; Bedenne et al., 2007; Stahl et al., 2005). In einer deutschen und einer französischen Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, dass mediane Überleben für die neoadjuvante Therapie betrug 17,7 Monate und für die Vergleichsgruppe 19,3 Monate (dRCTx) (Bedenne et al., 2007; Stahl et al., 2005). Anzumerken ist dabei jedoch auch, dass Bedenne und Kollegen nur Patienten in die Randomisierung einschlossen, die eine gute Remission auf die radiochemotherapeutische Behandlung zeigten. Erst nach dieser Selektion wurden die Patienten in die Operationsgruppe oder in die Fortführung der RCTx zugeteilt. (Bedenne et al., 2007)

In einer aktuellen retrospektiven Analyse aus Amerika hingegen war das mediane Gesamtüberleben nach nRCTx und nachfolgender Resektion signifikant länger als nach dRCTx. Dabei lag das mediane krankheitsfreie Überleben für die definitive Therapie bei einem Jahr und für die neoadjuvante Behandlung bei 1,8 Jahren. Auch beim medianen Gesamtüberleben zeigte sich, dass die Patienten mit trimodaler Therapie signifikant (3,1 Jahre) länger lebten als die Vergleichsgruppe (2,3 Jahre). (Barbetta et al., 2018)

Interessanterweise zeigte sich in allen drei Arbeiten eine verbesserte lokale Kontrolle nach trimodaler Therapie. Es traten nach 5 Jahren bei Patienten mit einer neoadjuvanten Behandlung weniger Lokalrezidive (0%) auf als in der Vergleichsgruppe (dRCTx: 38%). Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die sich in einer guten körperlichen Verfassung befinden, die trimodale Therapie aus nRCTx und nachfolgender Resektion als Therapie der Wahl angesehen werden. Zusammenfassend scheint die trimodale Therapie im Vergleich zur dRCTx mit einer besseren lokalen Kontrolle assoziiert zu sein, während sich für das Gesamtüberleben bisher kein eindeutiger Vorteil nachweisen ließ. (Barbetta et al., 2018; Bedenne et al., 2007; Stahl et al., 2005)

Bei einer nicht mehr kurativ therapierbaren Erkrankung wird die Durchführung einer palliativen CTx empfohlen, wenn dies möglich ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

#### **1.3.4 Nebenwirkungen der multimodalen Therapie**

Die akuten höhergradigen Toxizitäten ( $\geq$  III°) im Rahmen der RCTx von Ösophaguskarzinomen, mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy und einer chemotherapeutischen Behandlung mit Cisplatin und 5-FU, wurde unter anderem von Tepper et al. (2008) beschrieben. Dabei traten insbesondere Ösophagitiden/Dysphagien (42%), Infektionen (34%), Schmerzen (24%), Gewichtsverlust (11%), Übelkeit (11%) und Dysrhythmien (8%) auf. An hämatologischen Nebenwirkungen wurden Lymphozytopenien (46%), Leukozytopenien (36%), Granulozytopenien (27%), Anämien (15%) und Thrombozytopenien (11%) beschrieben. (Tepper et al., 2008)

Van Hagen et al. (2012) führten die Toxizitäten bei einer RCTx mit Carboplatin und Paclitaxel und simultaner Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy an. Diese gaben die

Nebenwirkungen analog dem CTCAE 3.0  $\geq$ III° an. Dabei traten Anorexien (5%), Fatigue (3%), Obstipation (1%), Diarrhoen (1%), Ösophagusperforationen (1%), Ösophagitiden (1%), Übelkeit (1%) und Erbrechen (1%) auf. An hämatologischen Nebenwirkungen traten Leukozytopenien (6%), Neutropenien (2%) und Thrombozytopenien (1%) auf. (van Hagen et al., 2012)

An Spättoxizitäten ( $\geq$  III°) beschrieben Kato und Kollegen, bei einer Behandlung mit 5-FU und Cisplatin sowie einer Radiotherapie mit 50,4 Gy, Pneumonitiden (5,9%), Ösophagus-assoziierte Komplikationen (Dysphagien/Stenosen/Fisteln 3,9%) und gastrointestinale Blutungen (2,0%) (Kato et al., 2013).

Aufgrund von unterschiedlichen Therapieregimen für die nRCTx und dRCTx (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018), wie in Kapitel 1.3.3. beschrieben, werden die hämatologischen Nebenwirkungen im späteren Teil der Arbeit für die neoadjuvante und definitive Behandlung separat betrachtet.

## **2 Fragestellung und Zielsetzung**

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Komorbidität DMT2 auf Rektum- und Ösophaguskarzinome divergierende Ergebnisse, wobei insbesondere heterogene Daten in Bezug auf die Überlebensdaten vorliegen und kaum Angaben über die Nebenwirkungsraten publiziert wurden.

Deshalb ist Ziel der Arbeit, den Einfluss von DMT2 auf Effektivität und Toxizität der strahlentherapeutischen Behandlung von Tumoren des Gastrointestinaltrakts am Beispiel der Ösophagus- und Rektumkarzinome zu ermitteln. Hierfür sollen neben den Überlebensdaten (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS)) auch die histopathologische Remission und die Toxizität bei Patienten mit und ohne DMT2 verglichen werden. Der Stellenwert einer simultanen Metformineinnahme wird in einer vertiefenden Subgruppenanalyse überprüft.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Datenerhebung und Einschlusskriterien**

Für die vorliegende Analyse wurden sowohl Patienten mit Rektumkarzinomen als auch Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus berücksichtigt, welche im Zeitraum von April 2005 bis Januar 2017 in der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Einschlusskriterien waren, dass Patienten mit Rektumkarzinom eine kurative Therapie mittels neoadjuvanter Radio(chemo)therapie und nachfolgender mesorektaler Exzision erhielten. Bei den Ösophaguskarzinomen wurden Patienten mit einer neoadjuvanter radiochemotherapeutischen Behandlung mit anschließender Ösophagektomie und Patienten mit einer dRCTX eingeschlossen. Als Ausschlusskriterium wurde für beide onkologische Erkrankungen ein palliativer Therapieansatz festgelegt. Unter Berücksichtigung der genannten Einschluss-/ und Ausschlusskriterien wurden letztlich 72 Patienten mit Rektumkarzinomen und 108 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in die Analyse eingeschlossen.

Für die statistische Auswertung der klinischen und therapeutischen Parameter, sowie für das onkologische Outcome, wurden Daten aus der Abteilung für RadioOnkologie und Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar herangezogen.

### **3.2 Rektumkarzinome**

Bei der neoadjuvanter Therapie zeigte sich, dass die radioonkologische Behandlung bei 52 Patienten (82,5%) als intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), bei zehn als 3D-CRT (14,3%) und bei einem Patienten (3,2%) als helikale Tomotherapie durchgeführt wurde. Es wurden zwei Therapieansätze unterschieden, 60 Patienten (83,3%) erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCTx) („long-course“) und 12 Patienten (16,7%) wurden mit einer alleinigen neoadjuvanter Kurzzeit-Radiotherapie (nRTx) behandelt („short-course“). Die Therapieansätze wurden bei Angabe der Strahlentherapiedosis und bei der Beurteilung des Resektionsrandes getrennt betrachtet.

Da bereits in der Einleitung beschrieben wurde (siehe Kapitel 1.2.3), dass nach Kurzzeitradiotherapie die Regression durch den kurzen Zeitraum zwischen Abschluss der

Behandlung und der chirurgischen Resektion beeinflusst wird, wurde beim Regressionsgrad auf die Auswertung der nRTx verzichtet.

Auch bei den hämatologischen Nebenwirkungen wurde aufgrund der besseren Vergleichbarkeit nur die nRCTx Behandlung ausgewertet.

Die Patienten, die mittels nRCTx behandelt wurden, erhielten im Median 45 Gy, bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy. Insgesamt bekamen 57 Patienten (95%) eine Therapie mit 45-50,4 Gy (Range: 25,2-54 Gy). Bei einer Patientin wurde die Therapie bei einer Dosis von 25,2 Gy, aufgrund einer Zunahme der Cholestaseparameter bei hepatischen Metastasen, abgebrochen. Bei einer anderen Patientin wurde bei 37,8 Gy die Therapie aufgrund von rektalen Blutabgängen vorzeitig beendet. Bei einer weiteren Patientin erfolgte eine Behandlung mit Boost (bis 54 Gy) auf das gesamte Rektum, da sich im prätherapeutischen MRT ein Befall des ganzen Rektums bis in den Analkanal darstellte. Die mediane Behandlungsdauer betrug 37 Tage (Interquartilabstand (IQR): 5 Tage, Minimum: 19 Tage, Maximum: 48 Tage).

Bei der alleinigen nRTx hingegen wurde im Median 25 Gy appliziert (Range: 25-25 Gy), mit Einzelfractionen von 5 Gy. Insgesamt erhielten 12 Patienten (100%) eine Therapie mit 5 x 5 Gy. Die mediane Behandlungsdauer waren 5 Tage (IQR: 1 Tag, Minimum: 5 Tage, Maximum: 8 Tage).

Als chemotherapeutische Behandlung erhielten 46 Patienten (76,8%) eine simultane Therapie mit 5-FU und 8 Patienten (13,3%) mit Capecitabine. Auch die Kombination von Fluoropyrimidin und Oxaliplatin wurde sechs Patienten (10,2%) verabreicht (Tab. 3). Bei einem Patienten wurde vor der neoadjuvanten Therapie FOLFIRI mit Cetuximab (bei M1) appliziert, wobei sechs Zyklen FOLFIRI (Irinotecan, Leukovorin und 5-FU) und nur zwei Zyklen Cetuximab, bei Hauttoxizität III°, verabreicht wurden.

Bei sechs Patienten, allesamt ohne DM, wurde die simultane CTx vorzeitig beendet. Gründe hierfür waren jeweils einmal ausgeprägte Diarrhöen und Schmerzen, erhöhte

Nierenparameter, Chemotherapieunverträglichkeit (Mukositis, Aphthen, Handödeme, Alopezie), Transaminasenerhöhung und zweimal Hand-Fuß-Syndrom.

Therapie	Absolute Häufigkeit (in %)
5-FU	46 (76,8%)
Capecitabine	8 (13,3%)
Fluoropyrimidin und Oxaliplatin	6 (10,2%)

Tabelle 3: Simultane CTx bei Pat. mit Rektumkarzinom

Die mediane Zeit zwischen letzter Bestrahlung und Operation betrug bei der nRCTx 46 Tage (IQR: 17 Tage, Minimum: 20 Tage, Maximum: 113 Tage) und bei einer alleinigen nRTx wurde im Median nach 6 Tagen operiert (Minimum: 4 Tage, Maximum: 13 Tage, IQR: 2 Tage).

Beim Gesamtüberleben, beim PFS und bei der Subgruppenanalyse mit Metformineinnahme wurden die beiden Gruppen als äquivalent betrachtet, da in früheren Arbeiten bereits beschrieben wurde, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen nRCTx und nRTx festgestellt werden konnten (Bujko et al., 2006; Ngan et al., 2012).

In der Gesamtgruppe von 72 Patienten befanden sich 20 Diabetiker (27,4%). Die unterschiedlichen antidiabetischen Therapien sind in Tab. 4 ersichtlich. Es ist anzumerken, dass von den Betroffenen neun (45%) eine Therapie mit Metformin erhielten. Der mediane HbA<sub>1c</sub> lag bei 6,2% (IQR: 2,1%, Minimum: 4,5%, Maximum: 11,7%), dabei wurden 70% der Werte vor, 10% der Werte während und 20% der Werte nach der Therapie ermittelt.

Therapie der DMT2 Erkrankung	Absolute Häufigkeit (in %)
Insulintherapie	5 (20%)
Metformin	6 (30%)
Metformin mit zusätzlicher Insulintherapie	1 (5%)
Sitagliptin und Metformin	1 (5%)
Glimepirid, Metformin, Insulin	1 (5%)
Glibenclamid	1 (5%)
diätetisch	2 (10%)
Keine Therapie erfolgt	2 (10%)
Unbekannt	1 (5%)

Tabelle 4: Therapie der DMT2 Erkrankung bei Rektumkarzinompatienten

### 3.3 Ösophaguskarzinome

Histologisch wurde bei 107 Patienten (99,7%) ein Plattenepithelkarzinom und bei einem Patienten ein gemischt-adenosquamöses Karzinom (1,2%) diagnostiziert. Bei 44 Patienten (71%) wurde die Strahlentherapie als IMRT bzw. bei 18 Patienten als 3D-CRT (29%) durchgeführt. Es wurde zwischen zwei Therapiekonzepten unterschieden. 48 Patienten (44,4%) erhielten eine neoadjuvante radiochemotherapeutische Behandlung mit anschließender Ösophagektomie, 60 Patienten (55,6%) eine dRCTx.

Bei der statistischen Auswertung wurde die Strahlentherapiedosis und die hämatologischen Nebenwirkungen für die nRCTx und dRCTx getrennt betrachtet, da es für neoadjuvante und definitive Behandlungen unterschiedliche Therapieempfehlungen (siehe Kapitel 1.3.3.) gibt.

Bei der nRCTx bekamen die Patienten im Median eine Gesamtdosis von 45 Gy (IQR: 3,6 Gy, Minimum: 27 Gy, Maximum: 45 Gy, mediane Einzeldosis: 1,8 Gy, IQR: 0 Gy) verabreicht. 46 Patienten (95,8%) erhielten eine Therapie mit 41,4-45 Gy. In drei Fällen kam es zum Therapieabbruch, jeweils einmal bei Panzytopenie (28,8 Gy), bei ösophagobronchialer Fistelbildung (27 Gy) und bei Mediastinitis (41,4 Gy).

Bei der definitiven Therapie lag die mediane Gesamtdosis bei 54 Gy (IQR: 4,5 Gy, Minimum: 7,2 Gy, Maximum: 63 Gy, mediane Einzeldosis: 1,8 Gy, IQR: 0 Gy). 57 Betroffene (90%) bekamen eine Therapie mit 50-63 Gy. Bei einer Person wurde auf ausdrücklichen Patientenwunsch eine individuelle Therapie mit einer Bestrahlungsdosis von 46 Gy

durchgeführt (Einzeldosis: 2 Gy). Bei einer Patientin konnte aufgrund einer komplexen Anatomie und der resultierenden Strahlenbelastung der umgebenden Risikostrukturen die Bestrahlung lediglich bis 46,2 Gy durchgeführt werden. Es gab einen Therapieabbruch bei Ösophagotrachealer Fistelbildung (7,2 Gy) und zwei Unterbrechungen bei Leukopenien und bei Sigmadivertikulitis. Einmal musste bei Incompliance auf ein hypofraktioniertes Konzept mit einer Einzeldosis von 3 Gy umgestellt werden (Boost von 36 Gy). Bei einem Patienten wurde eine Brachytherapie (Einzeldosis: 4 Gy, Gesamtdosis: 8 Gy) im Anschluss durchgeführt. Bei einem Patienten war auffällig, dass zu Therapiebeginn simultan eine Lymphknotenmetastase bei Cancer of Unknown Primary (CUP) submandibulär vorlag. Diese Metastase wurde mit einer Gesamtdosis von 64 Gy, bei einer Einzeldosis von 2,2 Gy, therapiert, während das Ösophaguskarzinom mit einer Gesamtdosis von 55,1 Gy bestrahlt wurde. Die mediane strahlentherapeutische Behandlung betrug 39 Tage (Minimum: 9 Tage, Maximum: 59 Tage, IQR: 9 Tage).

Als chemotherapeutische Behandlung bekamen 31 Patienten (28,7%) Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin. 60 Patienten (55,5%) erhielten eine platinbasierte Therapie mit 5-FU und weitere acht Betroffene (7,4%) erhielten eine platinbasierte Monotherapie. Eine chemotherapeutische Monotherapie mit Fluoropyrimidinen bekamen sieben Patienten (6,5%) und zwei Patienten (1,8%) wurden mit 5-FU und Oxaliplatin behandelt. Einem Patienten wurde dabei zusätzlich Cetuximab appliziert (Tab. 5).

In 22 Fällen (20,4%) wurde die CTx nicht in voller Dosierung verabreicht, zehnmal aus hämatologischen Gründen (Panzytopenien und Leukopenien), dreimal bei erhöhten Nierenparametern, zweimal bei Fistelbildung, jeweils einmal bei Incompliance, Patientenwunsch, Dysphagie, COPD, ausgeprägten Nebenwirkungsprofil (Odynophagie, Cephalgien, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Leukopenie), Chemotherapieunverträglichkeit (Emesis) und beginnender Mediastinitis.

Nach erfolgter nRCTx wurde im Median nach 42 Tagen die Ösophagektomie durchgeführt (Minimum: 10 Tage, Maximum: 87 Tage, IQR: 17 Tage).

<b>Therapie</b>	<b>Absolute Häufigkeit (in %)</b>
Platinbasierte Therapie und 5-FU	60 (55,5%)
Paclitaxel und Carboplatin	31 (28,7%)
Platinbasierte Monotherapie	8 (7,4%)
Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-FU als Monotherapie)	7 (6,5%)
5-FU und Oxaliplatin	1 (0,9%)
5-FU und Oxaliplatin mit Cetuximab	1 (0,9%)

Tabelle 5: Simultane CTx bei Pat. mit Ösophaguskarzinom

In der Gesamtgruppe befanden sich 25 Diabetiker (23,1%). 10 Personen (40%) erhielten als Antidiabetikum Metformin und 14 Betroffene (56%) wurden mit Insulin therapiert (Tab. 6). Bei vier Diabetikern lagen HbA<sub>1c</sub> Messungen vor, der Median betrug 6,7% (Minimum: 5,6%, Maximum: 7,9%, IQR: 2,1%). 50% der Messungen wurden vor, 25% während und 25% nach der nRCTx/dRCTx durchgeführt.

<b>Therapie der DMT2 Erkrankung</b>	<b>Absolute Häufigkeit (in %)</b>
Alleinige Insulintherapie	7 (28%)
Metformin mit zusätzlicher Insulintherapie	5 (20%)
diätetisch	2 (8%)
Metformin	2 (8%)
Sitagliptin mit Insulintherapie	1 (4%)
Sitagliptin, Metformin und Insulin	1 (4%)
Sitagliptin, Metformin, Glimepirid	1 (4%)
Glimepirid und Metformin	1 (4%)
Glibenclamid	1 (4%)
Therapie nicht bekannt	4 (16%)

Tabelle 6: Therapie der DMT2 Erkrankung bei Ösophaguskarzinompatienten

### **Onkologische Erkrankung und Subgruppenanalyse**

Die Evaluation der Tumorstadien erfolgte analog der TNM-Klassifikation für maligne Tumore in der aktuellen 8. Auflage (Brierley et al., 2017). Nach operativer Entfernung erfolgte eine histopathologische Aufarbeitung der Präparate zur Beurteilung der Resektionsränder und der Remission auf die neoadjuvante Therapie. Der Regressionsgrad wurde nach Becker in vier Grade unterteilt. Bei Grad 1a ist kein residueller Tumor nachweisbar. Wenn weniger als 10% vitale Tumorzellen vorhanden ist, wird ein Grad 1b diagnostiziert. Bei 10-50% verbliebender Tumormasse liegt ein Grad 2 vor und bei mehr als 50% residualem Tumor wird ein Grad 3 klassifiziert. (Becker et al., 2003)

Um die hämatologischen Nebenwirkungen während kombiniert RCTx zu quantifizieren, wurden diese analog der „*Common Terminology Criteria for Adverse Events*“ (CTCAE) Version 5.0 eingeteilt (National Cancer Institute, 2017).

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse wurden außerdem die Ergebnisse von Patienten mit simultaner Metformineinnahme, mit denen von Patienten ohne gleichzeitige Metformineinnahme verglichen. Eine solche Subgruppenanalyse wurde sowohl für Patienten mit Ösophaguskarzinomen als auch für Patienten mit Rektumkarzinomen durchgeführt.

### **Statistische Auswertung**

Statistische Analysen wurden mit Hilfe vom Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25.0) ausgewertet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $\leq 0,05$  betrachtet. Für die deskriptive Statistik wurden quantitativen Daten mit Median, Interquartilabstand (75.Perzentile-25.Perzentile=IQR), Minimum und Maximum angegeben. Bei qualitativen Daten (ordinal- und nominalskaliert) wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt. Bei der Prüfung von quantitativen Daten auf statistisch signifikante Unterschiede wurde vorab die Normalverteilung nach Histogramm überprüft und der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Um qualitative Daten auf Unterschiede zu testen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test bzw. der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Als das Patientenkollektiv in drei unverbundene Gruppen unterteilt wurde, wurde für die statistische Auswertung der quantitativen Daten bei Normalverteilung die einfache Varianzanalyse durchgeführt. Wenn keine Normalverteilung bestand, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Bei qualitativer Testung auf Unterschiede wurde der Chi<sup>2</sup>-Test bzw. der Fisher (Freeman-Halton-) Test

angewendet. Für das Gesamtüberleben wurde als Beobachtungszeitraum der Therapiebeginn bis zum aktuellsten Nachverfolgungszeitpunkt herangezogen. Wenn bei der Erhebung keine aktuellen Informationen vorlagen, wurden die zuständigen Meldeämter kontaktiert, um präzisere Angaben bezüglich des Überlebens zu bekommen. Das PFS wurde als der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und jeder Form von Krankheitsprogress oder dem Tod definiert. Kaplan-Meier Kurven mit Log Rank (Mantel-Cox) wurden für das Gesamtüberleben und das PFS durchgeführt. Für die Berücksichtigung von weiteren Variablen wurden uni- und multivariate Cox-Regressionen herangezogen, jeweils unter Angabe des HR, des Konfidenzintervalls (KI 95%) und des p-Werts. Um die UICC Stadien als Variablen in der Cox-Regression zu berücksichtigen, wurde sowohl für die Klassifikation der Rektum- als auch der Ösophaguskarzinome die UICC Stadien in vier Gruppen unterteilt. Bei den Rektumkarzinomen entsprachen die UICC Stadien 0 und I der ersten Gruppe, Stadien IIA, IIB und IIC der zweiten, die Stadien IIIA, IIIB und IIIC der dritten und IVA, IVB und IVC der vierten Gruppe. Bei den Ösophaguskarzinomen wurde ebenfalls in vier Gruppen kategorisiert (1. Gruppe: Stadien 0 und I, 2. Gruppe: II, 3. Gruppe: III und 4. Gruppe: IVA und IVB).

Um Variablen, die Einfluss auf das Gesamtüberleben und PFS nehmen könnten, zu berücksichtigen, wurden patientenspezifische Parameter in der Cox-Regressionsanalyse statistisch ausgewertet. Für das Rektumkarzinom wurden dabei Alter, Geschlecht, UICC Stadien (in vier Gruppen) und die DMT2 Erkrankung als Variablen verwendet. Bei den Ösophaguskarzinomen wurde sowohl Alter, Geschlecht, UICC Stadien (in vier Gruppen), Tumorausdehnung und DMT2 Erkrankung in die Cox-Regression für das Gesamtüberleben eingeschlossen. Für das PFS wurden zusätzlich die unterschiedlichen Therapien (nRCTx, dRCTx) berücksichtigt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Votum Nr. 67/17S).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Rektumkarzinom

#### 4.1.1 Patienten- und Tumorparameter

Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre (IQR: 14 Jahre, Minimum: 43 Jahre, Maximum: 85 Jahre). In der Gesamtgruppe gab es 46 Männer (63,9%) und 26 Frauen (36,1%). Im Median errechnete sich ein Body Mass Index (BMI) von 25,5 kg/m<sup>2</sup> (IQR: 6,1 kg/m<sup>2</sup>, Minimum: 19,5 kg/m<sup>2</sup>, Maximum: 52,1 kg/m<sup>2</sup>), die mediane Tumorausdehnung betrug 4,8 cm (IQR: 2 cm, Minimum: 2 cm, Maximum: 12 cm). Bezüglich der Tumorstadien hatten 55 Patienten (90,1%) einen lokal oder loko-regionär fortgeschrittenen Tumor (UICC Stadium II und III). Eine systemisch metastasierte Erkrankung (UICC-Stadium IV) zeigte sich bei 6 Patienten (9,8%) (Abb. 3).

#### UICC Stadien, nach 8. Auflage, für Rektumkarzinompatienten

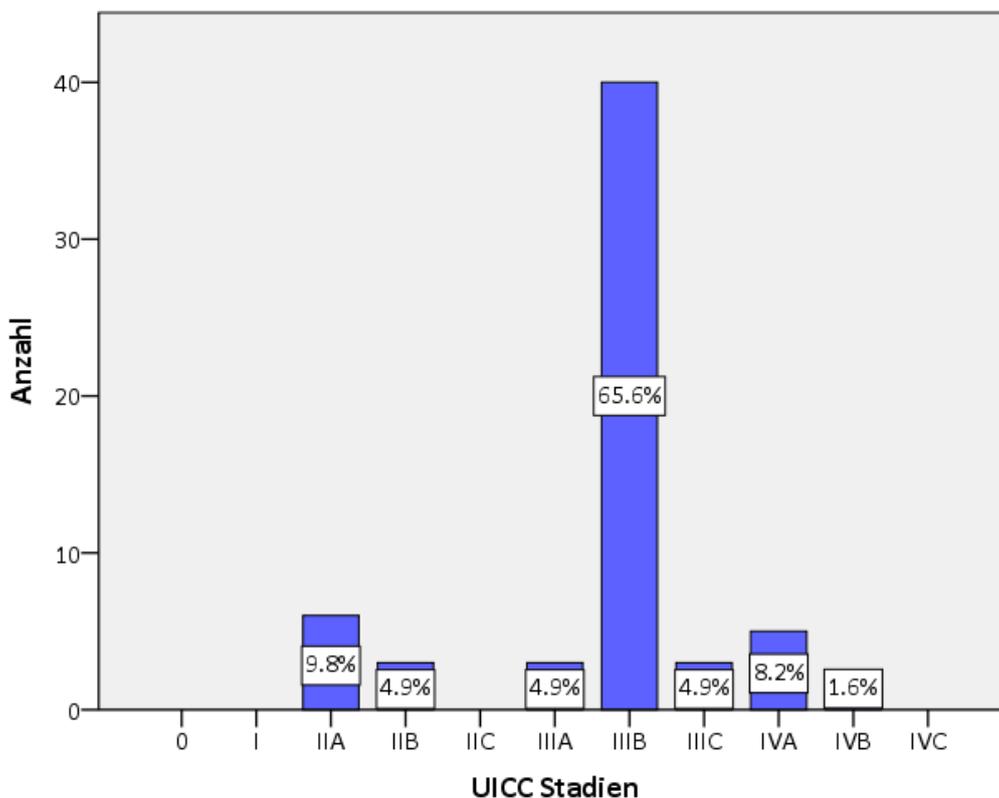


Abbildung 3: Verteilung der UICC Stadien für Rektumkarzinompatienten

Nach nRCTx Behandlung zeigte sich, dass 47 Tumore (95,9%) komplett entfernt werden konnten (R0). Jeweils einmal (2%) zeigte sich histopathologisch eine mikroskopisch (R1) bzw. makroskopisch (R2) inkomplette Resektion (R1/R2). Bezüglich der Einteilung nach Becker zeigte sich bei drei Patienten (7,9%) eine Komplettremission (Grad 1A nach Becker), bei 13 Patienten (34,2%) fand sich noch weniger als 10% residuales Tumorgewebe (Grad 1B), bei 17 Patienten (44,7%) zeigten sich noch 10-50% vitale Tumorzellen (Grad 2) und bei fünf Patienten (13,2%) wurde mehr als 50% residuale Tumorzellen festgestellt (Grad 3). Nach nRTx Behandlung konnte bei allen Patienten (100%) der Tumor komplett entfernt (R0) werden (Tab. 7).

<b>Resektionsstatus</b>	Neoadjuvante „long-course“ Radiochemotherapie	Neoadjuvante „short- course“ Radiotherapie
	Absolute Häufigkeit (in %)	Absolute Häufigkeit (in %)
R0	47 (95,9%)	9 (100%)
R1	1 (2,0%)	-
R2	1 (2,0%)	-
<b>Remissionsgrad nach Becker</b>		
Grad 1A	3 (7,9%)	-
Grad 1B	13 (34,2%)	-
Grad 2	17 (44,7%)	-
Grad 3	5 (13,2%)	-

Tabelle 7: Resektionsstatus und Remission nach nR(C)Tx bei Rektumkarzinomen

#### **4.1.2 Gruppengegenüberstellung der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2**

Das mediane Alter der Patienten betrug für Nichtdiabetiker 60 Jahre und für Patienten mit DMT2 68 Jahre. Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant ( $p=0,005$ ). Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich bei den Nichtdiabetikern, dass 59,6% Männer und 40,4% Frauen waren. In der Gruppe der Diabetiker befanden sich 75% Männer und 25% Frauen ( $p=0,223$ ). Der mediane BMI war bei Nichtdiabetikern niedriger als bei Patienten mit DMT2. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $24,8 \text{ kg/m}^2$  vs.  $26,8 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0,112$ ). Bezüglich der UICC Stadien zeigte sich, dass bei 40 Nichtdiabetikern (88,8%) und bei 15 Diabetikern (93,9%) ein lokal (Stadium II) oder loko-regionär fortgeschrittenes Tumorstadium (Stadium III) vorlag. Bei fünf Nichtdiabetikern (11,1%) und bei einem Diabetiker

(6,3%) wurde eine systemisch metastasierte Erkrankung diagnostiziert. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern festgestellt werden ( $p=0,959$ ) (Tab. 8).

	Diabetes mellitus		Kein Diabetes mellitus		p-Wert
Medianes Alter In Jahren	60	IQR: 15	68	IQR: 11	$p=0,005$
Geschlecht (% männlich)	59,6		75,0		$p=0,223$
BMI in $\text{kg}/\text{m}^2$	24,8	IQR: 5,6	26,8	IQR: 5,6	$p=0,112$
Tumorstadium nach UICC					$p=0,959$
IIA	5 (11,1%)		1 (6,3%)		
IIB	3 (6,7%)		0 (0%)		
IIIA	2 (4,4%)		1 (6,3%)		
IIIB	28 (62,2%)		12 (75%)		
IIIC	2 (4,4%)		1 (6,3%)		
IVA	4 (8,9%)		1 (6,3%)		
IVB	1 (2,2%)		0 (0%)		
IVC	0 (0%)		0 (0%)		

Tabelle 8: Gruppenvergleich bei Rektumkarzinompatienten mit und ohne Diabetes

#### 4.1.3 Gesamtüberleben

Sowohl beim Gesamtüberleben, beim PFS und als auch bei der Subgruppenanalyse mit Metformineinnahme wurden die nRCTx und nRTx als äquivalent betrachtet und ausgewertet. Die mediane Beobachtungszeit für die nicht verstorbenen Patienten betrug 51,7 Monate. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit DMT2 betrug 45,2 Monate, für Nichtdiabetiker wurde es nicht erreicht (Abb. 4) ( $p=0,005$ ). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte, dass Diabetiker (38,4%) statistisch signifikant kürzer überlebten als Nichtdiabetiker (85,6%). Um Einflussvariablen im Gesamtüberleben zu berücksichtigen, wurde für die Parameter Alter, Geschlecht, UICC Stadien und die DMT2 Erkrankung eine univariate Regressionsanalyse durchgeführt. Die UICC Stadien wurden in vier Gruppen unterteilt (siehe Methodik – statistische Auswertung). Es ist anzumerken, dass kein Betroffener der 1. Gruppe (UICC-Stadium 0/I) zugeordnet wurde. In der univariaten Cox-Analyse waren sowohl die DMT2 Erkrankung ( $\text{HR}=4,271$ ,  $p=0,010$ ) als auch das UICC Stadium IV ( $\text{HR}=0,221$ ,  $p=0,036$ ) mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Eine multivariate Cox-Regression, mit den oben genannten

Kovariablen, bestätigte die Signifikanz der DMT2 Erkrankung (HR=5,181, p=0,008) und des UICC Stadium IV (HR=0,183, p=0,019)(Tab. 9).

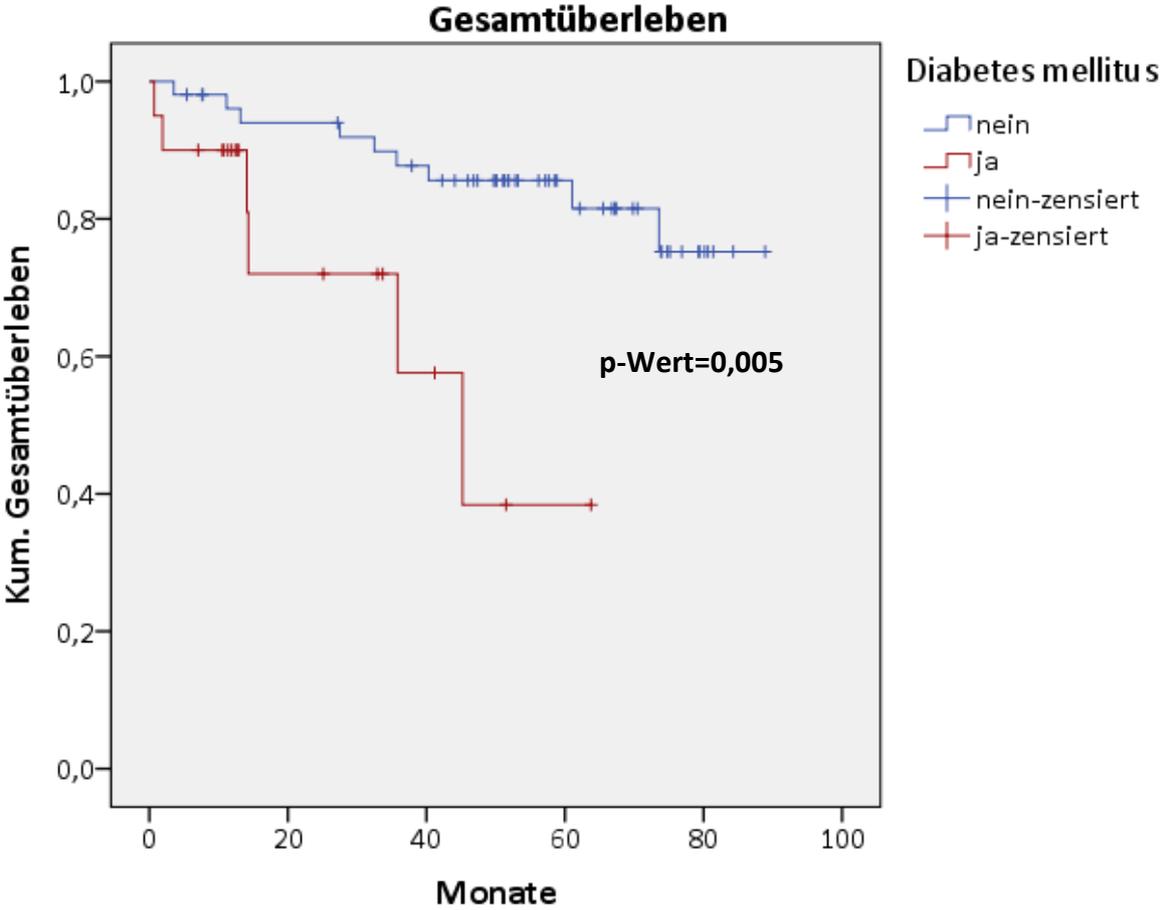


Abbildung 4: Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit und ohne DMT2

<b>Univariate Cox-Regression</b>			
Variable	HR	KI 95%	p-Wert
Alter	1,036	0,977-1,100	0,239
Geschlecht	0,550	0,175-1,729	0,306
DMT2 Erkrankung	4,271	1,420-12,845	0,010
UICC-Stadium II <sup>1</sup>			0,077*
UICC-Stadium III	0,602	0,132-2,743	0,512
UICC-Stadium IV	0,221	0,054-0,904	0,036
<b>Multivariate Cox-Regression</b>			
DMT2 Erkrankung	5,181	1,546-17,358	0,008
UICC-Stadium II <sup>1</sup>			0,043*
UICC-Stadium III	0,546	0,117-2,556	0,442
UICC-Stadium IV	0,183	0,044-0,761	0,019

Tabelle 9: Uni- und multivariate Cox-Regression für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Rektumkarzinomen

\*globaler Test, <sup>1</sup>Referenzgruppe

#### 4.1.4 Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS wurde nur in der Gruppe der Patienten ohne Diabetes erreicht (58,8 Monate) (Abb. 5) ( $p=0,930$ ). Das 1-Jahr PFS für Nichtdiabetiker lag bei 86,2% und für Diabetiker bei 75,2% und zeigte somit keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der univariaten Cox-Reggressionsanalyse zeigten sich für das Alter ( $HR=0,939$ ,  $p=0,024$ ) und die UICC Stadien eine statistisch signifikante Assoziation für ein kürzeres PFS. Bei den UICC Stadien hatten Patienten im Stadium III ( $HR=0,187$ ,  $p=0,047$ ) und IV ( $HR=0,197$ ,  $p=0,005$ ) im Vergleich zur Referenzgruppe (UICC Stadium II) ein statistisch signifikant schlechteres PFS. In der multivariaten Cox-Regression zeigte nur die systemisch metastasierte Erkrankung (UICC Stadium IV) ( $HR=0,249$ ,  $p=0,020$ ) ein signifikant verkürztes PFS (Tab. 10).

Univariate Cox-Regression			
Variable	HR	KI 95%	p-Wert
Alter	0,939	0,889-0,992	0,024
Geschlecht	1,960	0,809-4,749	0,136
DMT2 Erkrankung	0,946	0,272-3,285	0,930
UICC-Stadium II <sup>1</sup>			0,014*
UICC-Stadium III	0,187	0,036-0,976	0,047
UICC-Stadium IV	0,197	0,063-0,617	0,005
Multivariate Cox-Regression			
Alter	0,947	0,888-1,010	0,096
UICC-Stadium II <sup>1</sup>			0,055*
UICC-Stadium III	0,251	0,046-1,361	0,109
UICC-Stadium IV	0,249	0,077-0,802	0,020

Tabelle 10: Uni- und multivariate Cox-Regression für das PFS bei Patienten mit Rektumkarzinomen

\*globaler Test, <sup>1</sup>Referenzgruppe

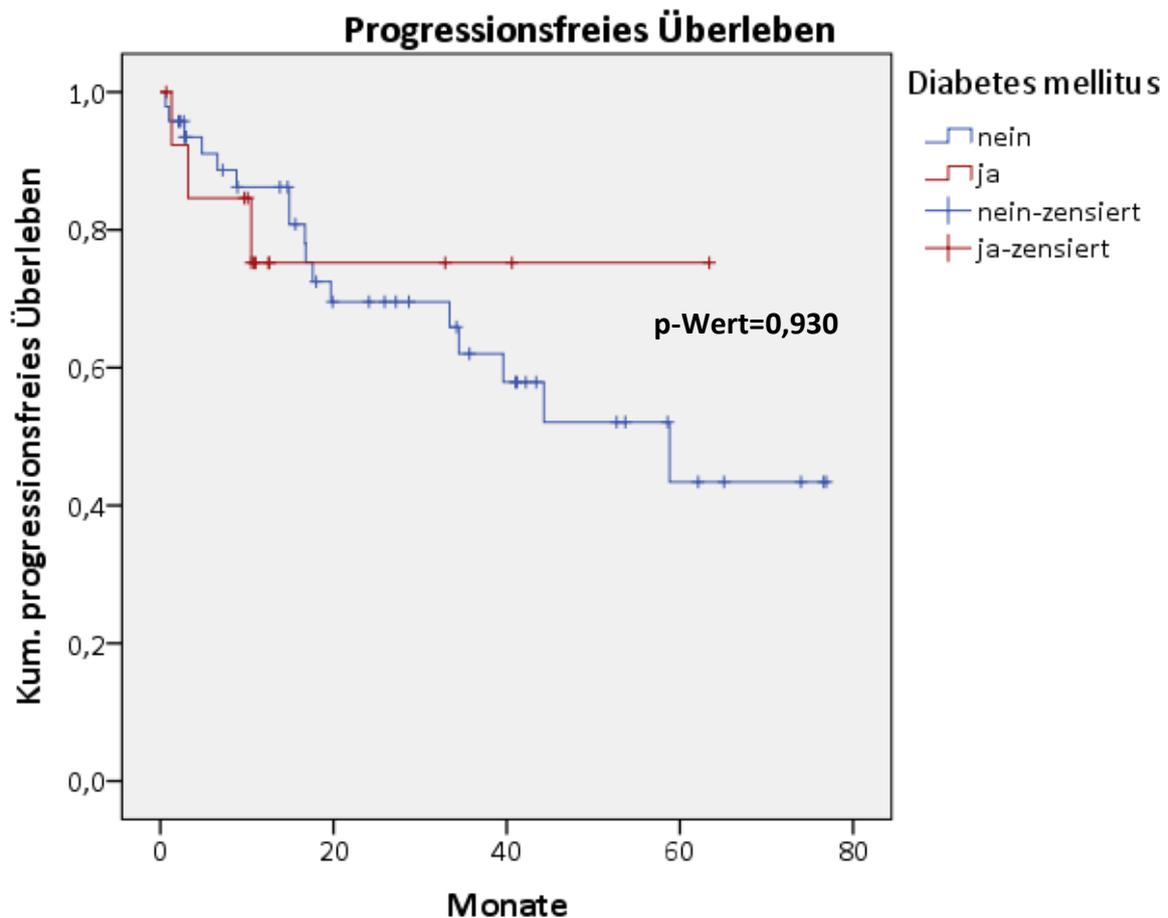


Abbildung 5: PFS der Rektumkarzinompatienten mit und ohne DMT2

#### 4.1.5 Nebenwirkungen

Um die hämatologische Toxizität zu ermitteln, wurde die Raten an Anämien, Thrombopenien und Leukopenien verglichen, die während der nRCTx auftraten. Beim Vergleich der Toxizität konnte festgestellt werden, dass Patienten mit DMT2, häufiger Anämien erlitten, als Patienten ohne DMT2 (Anämie  $\geq$  II°: Nichtdiabetiker 9,5%, Diabetiker 42,9%,  $p=0,004$ ). In beiden Gruppen wurde kein Fall von Thrombopenie festgestellt. Die Rate an Leukopenien war bei Nichtdiabetikern niedriger als bei Diabetikern, dies war jedoch nicht statistisch signifikant ( $\geq$  II°: 14,3% vs. 21,4%,  $p=0,377$ ) (Tab. 11).

	Diabetes mellitus		p-Wert
	Nein (in %)	Ja (in %)	
<b>Anämien</b>			
Grad 0	36 (85,7%)	6 (42,9%)	p=0,004
Grad I	2 (4,8%)	2 (14,3%)	
Grad II	3 (7,1%)	6 (42,9%)	
Grad III	1 (2,4%)	0 (0,0%)	
<b>Leukopenien</b>			
Grad 0	22 (54,2%)	5 (35,7%)	p=0,377
Grad I	14 (33,3%)	6 (42,9%)	
Grad II	6 (14,3%)	2 (14,3%)	
Grad III	0 (0,0%)	1 (7,1%)	

Tabelle 11: Nebenwirkungen der nRCTx bei Rektumkarzinomen bei Patienten mit und ohne Diabetes

#### 4.1.6 Remission auf die neoadjuvante Radiochemotherapie

Nach nRCTx wurde die Remission auf die Behandlung ermittelt. Es zeigte sich, dass 17 Nichtdiabetiker (60,7%) und fünf Diabetiker (50%) einen Grad 2 oder 3 in der histopathologischen Beurteilung des Regressionsgrades aufwiesen (10-50% oder mehr als 50% Tumorgewebe). Eine Komplettremission lag bei zwei Nichtdiabetikern (7,1%) und bei einem Diabetiker (10%) ( $p=0,944$ ) vor. Die genaue Verteilung ist in der Tab. 12 ersichtlich.

	Diabetes mellitus		p-Wert
	Nein (in %)	Ja (in %)	
<b>Remission nach Becker</b>			p=0,944
Grad 1A	2 (7,1%)	1 (10%)	
Grad 1B	9 (32,1%)	4 (40%)	
Grad 2	13 (46,4%)	4 (40%)	
Grad 3	4 (14,3%)	1 (10%)	

Tabelle 12: Remission auf die nRCTx bei Patienten mit Rektumkarzinomen mit und ohne Diabetes

#### **4.1.7 Subgruppenanalyse der Diabetiker mit Metformineinnahme**

Nachdem der Vergleich Nicht- und Diabetiker erfolgte, wurde weiterführend eine Subgruppenanalyse der Diabetiker durchgeführt, die als Antidiabetikum Metformin während der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie einnahmen. Um eine statistische Auswertung vorzunehmen, wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. Dabei wurden 52 Patienten ohne DMT2 der Vergleichsgruppe zugeordnet, 11 Personen waren Diabetiker ohne Metformineinnahme und 9 Betroffene nahmen Metformin ein. Um die Gruppen zu vergleichen wurden Patienten- und Tumorparameter ausgewertet. Es zeigte sich wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied im Alter der Patienten. Dabei waren die Diabetiker ohne Metformin am ältesten (Median: 72 Jahre), die Patienten, welche Metformin einnahmen waren jünger (66 Jahre) und am jüngsten waren die Patienten der Vergleichsgruppe (60 Jahre) ( $p=0,011$ ).

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientengruppen. So betrug das mediane Gesamtüberleben bei Diabetikern ohne Metformineinnahme 35,8 Monate und von den beiden anderen Patientengruppen (kein Diabetes und Diabetiker mit Metformineinnahme) wurde es nicht erreicht ( $p=0,006$ ). Im 3-Jahres Gesamtüberleben ist ersichtlich, dass mehr Nichtdiabetiker (87,7%) überlebten, bei den Diabetikern lebten deutlich weniger Patienten ohne Metformin (36,4%) als Betroffene mit Medikation (71,1%). In der univariaten Cox-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen Nichtdiabetikern im Vergleich zu Diabetikern ( $p=0,215$ ,  $HR=0,372$ ,  $KI\ 95\%=0,078-1,775$ ) und Patienten mit Metformin ( $p=0,328$ ,  $HR=2,351$ ,  $KI\ 95\%=0,424-13,036$ ). Es zeigte sich lediglich, dass signifikant weniger Patienten im UICC Stadium IV lebten als in einem Stadium II ( $p=0,036$ ,  $HR=0,221$ ,  $KI\ 95\%=0,054-0,904$ ).

Beim Vergleich des PFS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. So lag das mediane PFS für Nichtdiabetiker bei 58,8 Monaten, von den anderen beiden Gruppen wurde dieses nicht erreicht ( $p=0,964$ ). In der univariaten Cox-Analyse zeigte sich, dass das Alter ( $p=0,024$ ,  $HR=0,939$ ,  $KI\ 95\%=0,889-0,992$ ), das UICC Stadium III ( $p=0,047$ ,  $HR=0,187$ ,  $KI\ 95\%=0,036-0,976$ ) und IV ( $p=0,005$ ,  $HR=0,197$ ,  $KI\ 95\%=0,063-0,617$ ) im Vergleich zum Stadium II einen signifikanten Einfluss auf das PFS nahmen. In der multivariaten Cox-Analyse zeigte sich lediglich das UICC Stadium IV als unabhängiger Prädiktor für ein kürzeres PFS ( $p=0,020$ ,  $HR=0,249$ ,  $KI\ 95\%=0,077-0,802$ ).

Beim Vergleich der Remission konnte festgestellt werden, dass 7,1% der Nichtdiabetiker, 0% der Diabetiker und 20% der Patienten mit DMT2 und Metformin eine Komplettremission (Becker 1A) aufwiesen. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,767$ ). Beim Vergleich der Nebenwirkungen konnten weder für Anämien, Thrombopenien und Leukopenien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden.

## **4.2 Ösophaguskarzinom**

### **4.2.1 Patienten- und Tumorparameter**

Das mediane Alter der Patienten lag bei 67 Jahren (IQR: 15 Jahre, Minimum: 40 Jahre, Maximum: 80 Jahre). 69,4% der Betroffenen waren männlich und 30,6% weiblich. Die mediane Tumorausdehnung betrug 5 cm (IQR: 4 cm, Minimum: 2 cm, Maximum: 19 cm). Der BMI wurde im Median mit  $23,7 \text{ kg/m}^2$  ermittelt (IQR:  $5,8 \text{ kg/m}^2$ , Minimum:  $15,6 \text{ kg/m}^2$ , Maximum:  $38,2 \text{ kg/m}^2$ ). Nach der UICC Klassifikation zeigte sich, dass sechs Patienten (5,6%) ein lokal begrenztes (Stadium 0-II), 94 Betroffene (88,7%) ein loko-regionär fortgeschrittenes (Stadium III) und sechs Patienten (5,7%) ein systemisch metastasiertes Tumorstadium aufwiesen (Stadium IV) (Abb. 6).

## UICC Stadien, nach 8. Auflage, für Ösophaguskarzinompatienten

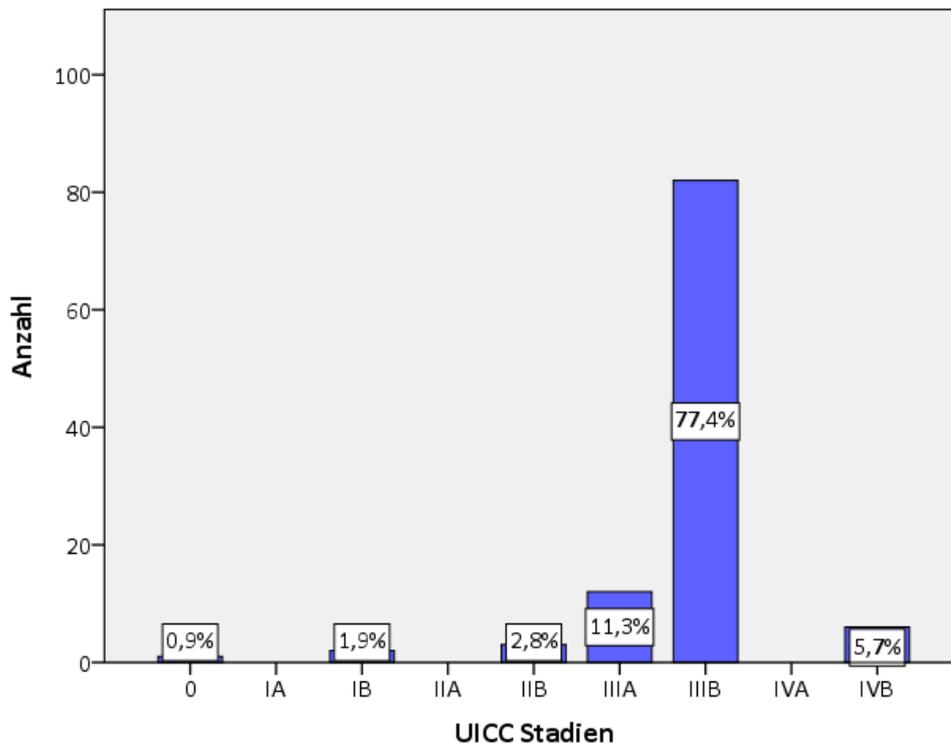


Abbildung 6: Verteilung der UICC Stadien für Ösophaguskarzinompatienten

In der histopathologischen Aufarbeitung konnte festgestellt werden, dass 95,2% der Tumore komplett entfernt werden konnten (R0), bei 4,8% der Patienten zeigte sich postoperativ eine mikroskopisch inkomplette Resektion (R1).

Beim Regressionsgrad zeigte sich, dass 12 Patienten (27,3%) keine residualen Tumorzellen aufwiesen (Grad 1A). Bei 23 Betroffenen (52,3%) wurde weniger als 10% vitales Tumorgewebe festgestellt (Grad 1B). 10-50% residualen Tumor wiesen vier Patienten (9,1%) auf (Grad 2). Mehr als 50% vitaler Tumor wurde bei fünf Patienten (11,4%) nachgewiesen (Grad 3) (Tab. 13).

Remission nach Becker	Absolute Häufigkeit (in %)
Grad 1A	12 (27,3%)
Grad 1B	23 (52,3%)
Grad 2	4 (9,1%)
Grad 3	5 (11,4%)

Tabelle 13: Remission nach nRCTx bei Ösophaguskarzinomen

#### 4.2.2 Gruppenegegenüberstellung der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2

Nach Teilung der Gesamtgruppe in Nichtdiabetiker und Diabetiker wurden Alter, Geschlecht, BMI, Tumorausdehnung, TNM-Stadien und Grading zwischen den Gruppen verglichen. Das mediane Alter lag bei Nichtdiabetikern bei 66 Jahren und bei Diabetiker bei 70 Jahren (IQR: 15 Jahre,  $p=0,385$ ). Bei den Nichtdiabetikern gab es in der Gruppe 65,1% Männer und 34,9% Frauen, bei den Patienten mit DMT2 waren 84% männlich und 16% weiblich ( $p=0,072$ ). Der BMI zeigte bei Diabetikern im Median einen höheren Wert ( $27,2 \text{ kg/m}^2$  IQR:  $5,4 \text{ kg/m}^2$ ) als bei Nichtdiabetikern ( $22,7 \text{ kg/m}^2$ , IQR:  $4,3 \text{ kg/m}^2$ ;  $p=0,001$ ). Die mediane Tumorausdehnung betrug für Patienten ohne DMT2 5 cm (IQR: 3 cm) und für Patienten mit DMT2 5,5 cm (IQR: 3,2 cm,  $p=0,394$ ). Bezüglich der Tumorstadien zeigte sich, dass vier Nichtdiabetiker (4,9%) und zwei Diabetiker (8%) einen lokal begrenzten Tumor aufwiesen (Stadium 0, I, II). Bei 72 Betroffenen ohne DMT2 (88,9%) und 22 Patienten mit DMT2 (88%) wurde ein loko-regionär fortgeschrittener Tumor diagnostiziert (Stadium III). Eine systemische Erkrankung wurde bei fünf Nichtdiabetikern (6,2%) und bei einem Diabetiker (4%) festgestellt (Stadium IV) (Tab. 14).

	Kein Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	p-Wert
Medianes Alter In Jahren IQR:	66 IQR: 15	70 IQR: 11	$p=0,385$
Geschlecht (% männlich)	65,1%	84,0%	$p=0,072$
BMI in $\text{kg/m}^2$ IQR	22,7 IQR: 4,3	27,2 IQR: 5,4	$P=0,001$
Mediane Tumorausdehnung in cm IQR	5,0 IQR: 3,0	5,5 IQR: 3,2	$p=0,394$
Tumorstadium nach UICC			$p=0,828$
0 (in situ Karzinom)	1 (1,2%)	0 (0%)	
IB	1 (1,2%)	1 (4%)	
IIB	2 (2,5%)	1 (4%)	
IIIA	9 (11,1%)	3 (12%)	
IIIB	63 (77,8%)	19 (76%)	
IVB	5 (6,2%)	1 (4%)	

Tabelle 14: Gruppenvergleich bei Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne Diabetes

### 4.2.3 Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben und das PFS wurde die statistische Auswertung für die Gesamtgruppe, nRCTx und dRCTx, durchgeführt. Die Beobachtungszeit für nicht verstorbene Patienten betrug im Median 31,7 Monate. Das mediane Überleben lag für Patienten ohne DMT2 bei 25,6 Monaten und für Betroffenen mit DMT2 bei 23,3 Monaten ( $p=0,095$ ). Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug für Nichtdiabetiker 52,4% und für Diabetiker 47,9%. Damit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Abb. 7). Für fünf Variablen wurden univariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt (Alter, Geschlecht, DMT2 Erkrankung, Tumorausdehnung und UICC Stadien). Bei den Ösophaguskarzinomen wurden die UICC Stadien ebenfalls in vier Gruppen kategorisiert (1.Gruppe: Stadien 0 und I, 2.Gruppe: II, 3.Gruppe: III und 4. Gruppe: IVA und IVB). Keiner der untersuchten Parameter zeigte dabei eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben (Tab. 15).

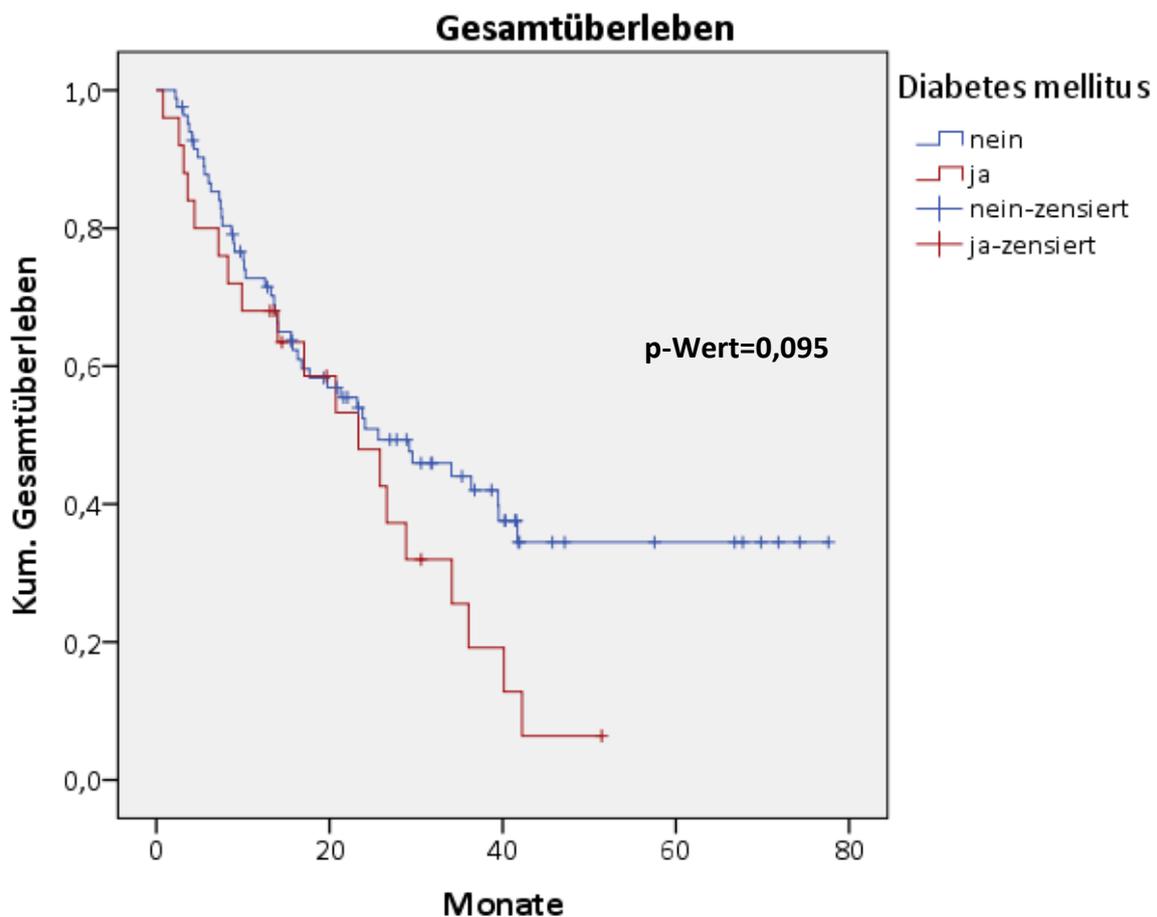


Abbildung 7: Gesamtüberleben der Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne DMT2

<b>Univariate Cox-Regression</b>			
Variable	HR	KI 95%	p-Wert
Alter	1,014	0,987-1,041	0,316
Geschlecht	1,061	0,630-1,786	0,824
DMT2 Erkrankung	1,572	0,920-2,686	0,098
Tumorausdehnung in cm	0,953	0,865-1,049	0,328
UICC-Stadium 0/I <sup>1</sup>			0,875*
UICC-Stadium II	0,956	0,174-5,245	0,958
UICC-Stadium III	1,530	0,341-6,861	0,578
UICC-Stadium IV	0,933	0,337-2,582	0,894

Tabelle 15: Univariate Cox-Regression für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen

\*globaler Test, <sup>1</sup>Referenzgruppe

#### 4.2.4 Progressionsfreies Überleben

Für das mediane PFS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nichtdiabetiker (13,9 Monate) und Diabetiker (14,0 Monate;  $p=0,147$ ) (Abb. 8). Das 2-Jahres-PFS betrug 32,1% für Patienten ohne DMT2 und 15,4% für Diabetiker. Univariate Cox-Regressionsanalysen wurden mit den Parametern Alter, Geschlecht, DMT2 Erkrankung, Tumorausdehnung, UICC Stadien und nach Therapie (nRCTx und dRCTx) durchgeführt. Da es Hinweise gibt, dass die nRCTx mit einer besseren lokalen Kontrolle assoziiert ist, wie bereits im Kapitel 1.3.3. erwähnt, wurde die Therapie als Kovariable in der Regressionsanalyse berücksichtigt. Keiner der getesteten Parameter zeigte dabei eine signifikante Assoziation mit dem PFS (Tab. 16).

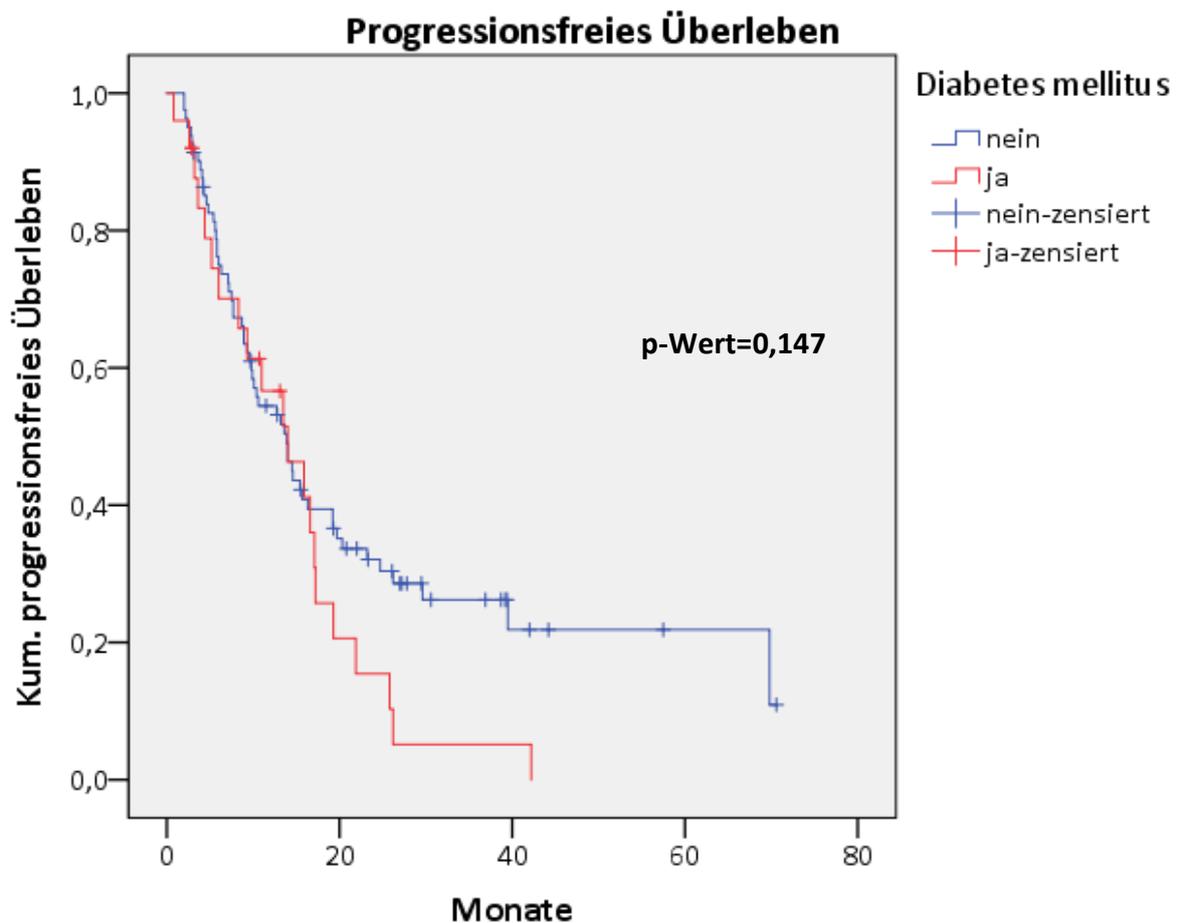


Abbildung 8: PFS der Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne DMT2

Univariate Cox-Regression			
Variable	HR	KI 95%	p-Wert
Alter	1,016	0,991-1,042	0,203
Geschlecht	0,864	0,524-1,365	0,494
DMT2 Erkrankung	1,448	0,875-2,397	0,150
Tumorausdehnung in cm	0,988	0,907-1,076	0,781
Nach Therapie	1,274	0,803-2,021	0,304
UICC-Stadium 0/I <sup>1</sup>			0,794*
UICC-Stadium II	0,819	0,157-4,267	0,813
UICC-Stadium III	1,865	0,444-7,843	0,395
UICC-Stadium IV	1,107	0,445-2,756	0,827

Tabelle 16: Univariate Cox-Regression für das PFS bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen

\*globaler Test, <sup>1</sup>Referenzgruppe

#### 4.2.5 Nebenwirkungen

Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen während nRCTx zeigten sich zwischen Patienten mit DMT2 und ohne DMT2 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an Neutropenien, Leukopenien und Thrombopenien. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit DMT2 höhere Raten an Anämien als Patienten ohne DMT2 ( $\geq$  II°: 60% vs. 34,2%,  $p=0,0001$ ) (Tab. 17).

	Diabetes mellitus		
	nein (in %)	ja (in %)	p-Wert
<b>Neutropenien</b>			p=0,770
Grad 0	4 (10,5%)	0 (0%)	
Grad I	7 (18,4%)	0 (0%)	
Grad II	11 (28,9%)	2 (6,7%)	
Grad III	13 (34,2%)	1 (3,3%)	
Grad IV	3 (7,9%)	0 (0%)	
<b>Anämien</b>			p=0,0001
Grad 0	2 (5,3%)	4 (40%)	
Grad I	23 (60,5%)	0 (0%)	
Grad II	10 (26,3%)	3 (30%)	
Grad III	3 (7,9%)	3 (30%)	
<b>Thrombopenien</b>			P=0,107
Grad 0	23 (60,5%)	9 (90%)	
Grad I	7 (18,4%)	0 (0%)	
Grad II	4 (10,5%)	0 (0%)	
Grad III	4 (10,5%)	0 (0%)	
Grad IV	0 (0,0%)	1 (10%)	
<b>Leukopenien</b>			p=0,260
Grad 0	4 (10,5%)	2 (20%)	
Grad I	7 (18,4%)	3 (30%)	
Grad II	9 (23,7%)	2 (20%)	
Grad III	15 (39,5%)	1 (10%)	
Grad IV	3 (7,9%)	2 (20%)	

Tabelle 17: Nebenwirkungen der nRCTx bei Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne Diabetes

Bei den 60 Patienten, die mittels dRCTx behandelt wurden, gab es 45 Nichtdiabetiker und 15 Patienten mit DMT2. Bei den Anämien, Thrombopenien und Leukopenien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab. 18).

	Diabetes mellitus		
<b>Neutropenien</b>	nein (in %)	ja (in %)	p-Wert
Grad 0	3 (7,5%)	2 (28,6%)	p=0,410
Grad I	6 (15,0%)	1 (14,3%)	
Grad II	14 (35,0%)	1 (14,3%)	
Grad III	14 (35,0%)	3 (42,9%)	
Grad IV	3 (7,5%)	0 (0,0%)	
<b>Anämien</b>			
Grad 0	6 (14,0%)	3 (21,4%)	p=0,722
Grad I	16 (37,2%)	3 (21,4%)	
Grad II	17 (39,5%)	7 (50,0%)	
Grad III	2 (4,7%)	0 (0,0%)	
Grad IV	2 (4,7%)	1 (7,1%)	
<b>Thrombopenien</b>			
Grad 0	27 (62,8%)	10 (71,4%)	p=0,700
Grad I	8 (18,6%)	3 (21,4%)	
Grad II	5 (11,6%)	0 (0,0%)	
Grad III	2 (4,7%)	1 (7,1%)	
Grad IV	1 (2,3%)	0 (0,0%)	
<b>Leukopenien</b>			
Grad 0	4 (9,3%)	4 (28,6%)	p=0,346
Grad I	6 (14,0%)	3 (21,4%)	
Grad II	14 (32,6%)	3 (21,4%)	
Grad III	16 (37,2%)	3 (21,4%)	
Grad IV	3 (7,0%)	1 (7,1%)	

Tabelle 18: Nebenwirkungen der dRCTX bei Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne Diabetes

#### 4.2.6 Remission auf die neoadjuvante Radiochemotherapie

Beim Vergleich der Tumorremission auf die nRCTX zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit DMT2 und Patienten ohne DMT2. So zeigte sich bei 81% (kein DMT2) bzw. 75% der Patienten (DMT2) eine gute Remission (Becker Grad 1A/1B; < 10% vitale Tumorzellen), während eine schlechte Tumorremission mit  $\geq$  10% vitalen Tumorzellen bei 19,4% (kein DMT2) bzw. 25% (DMT2) der Patienten beobachtet wurde ( $p=0,721$ ) (Tab. 19).

Remissionsgrad nach Becker	Diabetes mellitus		
	Nein (in %)	Ja (in %)	p-Wert
Grad 1A	9 (25,0%)	3 (37,5%)	P=0,721
Grad 1B	20 (55,6%)	3 (37,5%)	
Grad 2	3 (8,3%)	1 (12,5%)	
Grad 3	4 (11,1%)	1 (12,5%)	

Tabelle 19: Remission auf die nRCTx bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen mit und ohne Diabetes

#### 4.2.7 Subgruppenanalyse der Diabetiker mit Metformineinnahme

Die Ösophaguskarzinompatienten wurden in drei Gruppen geteilt. Die Gruppe der Diabetiker wurde dafür hinsichtlich der Metforminmedikation unterteilt, um eine Subgruppenanalyse für die simultane Metformineinnahme durchzuführen. Dabei gab es 83 Patienten ohne DMT2 (76,9%), 15 Patienten mit DMT2 (13,6%) und zehn Patienten mit DMT2 und Metformineinnahme (9,3%). Es wurden Patienten- und Tumorparameter, das Gesamtüberleben und das PFS statistisch auf Unterschiede geprüft. Es zeigte sich lediglich beim BMI-Wert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Diabetiker mit Metformineinnahme wiesen dabei den höchsten Wert (28,2 kg/m<sup>2</sup>) im Vergleich zu den Diabetikern (26,6 kg/m<sup>2</sup>) und Nichtdiabetikern (22,7 kg/m<sup>2</sup>) auf (p=0,002).

Beim Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. So betrug das mediane Überleben für Diabetiker mit Metformineinnahme 26,6 Monate, bei den Nichtdiabetikern 25,6 Monate und den Diabetikern 23,3 Monate (p=0,101).

Auch beim PFS konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (p=0,315). Dabei lag das mediane PFS für Diabetiker bei 15,6 Monaten, für Nichtdiabetiker bei 13,9 Monaten und für Diabetiker mit Metformin bei 13,5 Monaten.

Bei der histopathologischen Beurteilung konnte festgestellt werden, dass 50% der Diabetiker, 25% der Nichtdiabetiker und 25% der Diabetiker mit Metformin eine Komplettremission aufwiesen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,534). Beim Vergleich der Nebenwirkungen konnte in der Subgruppenanalyse bei Patienten mit nRCTx festgestellt werden, dass bei Nichtdiabetikern signifikant weniger Anämien (≥ II°: 34,2%) als bei Diabetikern (≥ II°: 60%) und bei Patienten mit DMT2 und Metformin (≥ II°: 60%) auftraten (p=0,001). Für die Rate an Thrombo-, Leuko- und Neutropenien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In der dRCTX Gruppe konnten keine statistischen Unterschiede in Bezug auf Anämien, Thrombo-, Leuko- und Neutropenien zwischen den drei Gruppen festgestellt werden.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von DM auf Effektivität und Toxizität der strahlentherapeutischen Behandlung bei Rektum- und Ösophaguskarzinomen ausgewertet. Da auch die statistische Auswertung für beide Karzinome separat erfolgte, werden diese auch in der nachfolgenden Diskussion gesondert abgehandelt. Abschließend wird der Einfluss von DMT2 zusammengefasst und die Limitationen der Arbeit erwähnt.

### 5.1 Rektumkarzinom

#### Effektivität der onkologischen Therapie

In der Gesamtgruppe konnte nach nRCTx festgestellt werden, dass 7,9% der Patienten eine Komplettremission aufwiesen. Eine polnische Studie zeigte nach nRCTx, mit 50,4 Gy und 5-FU mit Oxaliplatin, eine Rate von 12% (Bujko et al., 2016). Auch in einer deutschen Rektumkarzinomstudie wurden nach neoadjuvanter Therapie, mit 50,4 Gy und Fluorouracil, Komplettremissionsraten von 13% erreicht, bei zusätzlicher chemotherapeutischen Gabe von Oxaliplatin wurden sogar Raten von 17% erzielt (Rödel et al., 2012).

Dutta et al. publizierten bei radiochemotherapeutischer Behandlung, mit 45 bis 60 Gy und ohne Angabe des chemotherapeutischen Schemas, eine Komplettremissionsrate von 17,9% (Dutta et al., 2018). Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Unterschied könnte sein, dass der Abstand von Beendigung der neoadjuvanten Therapie bis zum operativen Eingriff länger war. Dutta und Kollegen warteten im Median, nach Beendigung der neoadjuvanten Therapie, um 9 Tage länger bis zur Operation als in der oben beschriebenen Auswertung (Dutta et al., 2018).

Dadurch könnte die Komplettremissionsrate höher ausgefallen sein. Da bereits bekannt ist, dass ein längeres Intervall, mehr als 6-8 Wochen, mit einer signifikant erhöhten Komplettremissionsrate assoziiert ist (Petrelli, Sgroi, Sarti, & Barni, 2016). Auch die strahlentherapeutische Behandlung wurde bei Dutta und Kollegen mit einer höheren Dosis, 45-60 Gy, durchgeführt (Dutta et al., 2018). In der oben gezeigten Auswertung hingegen wurden 95% der Patienten mit 45-50,4 Gy behandelt und der Abstand zwischen Beendigung der neoadjuvanten Therapie und dem operativen Eingriff war deutlich kürzer (6,6 Wochen). In der polnischen Studie fiel der mediane Zeitraum zwischen Abschluss der neoadjuvanten

Therapie und Operation deutlich länger aus (12,4 Wochen) und die Dosis der Radiotherapie fiel mit 50,4 Gy höher aus, und auch bei der CTx fielen Unterschiede auf, da diese 5-FU und Oxaliplatin verabreichten (Bujko et al., 2016).

Auch in der deutschen Studie war die verschriebene Dosis mit 50,4 Gy höher. Darüberhinaus ist auch anzumerken, dass Unterschiede in der chemotherapeutischen Behandlung auffielen, da auch in der deutschen Studie 5-FU und Oxaliplatin appliziert wurde. (Rödel et al., 2012)

Bei den oben dargestellten Patienten erhielten die meisten Patienten (76,8%) allerdings eine 5-FU Monotherapie und nur 10,2% eine Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin. Dies könnte wiederum mutmaßlich Einfluss auf die Komplettremissionsrate genommen haben.

Bei den Tumorsektionen konnte nach der nRCTx bei 95,9% R0 operiert werden, nach nRTx konnte bei allen Patienten eine R0 Resektion erreicht werden. Damit sind die Ergebnisse ähnlich wie sie Ngan und Kollegen beschrieben, sowohl nach nRCTx als auch nach nRTx konnten diese 97% R0 Resektionen verzeichnen (Ngan et al., 2012). Auch in der polnischen Studie wurden von Bujko et al. die Raten an R0 Resektionen, diese lagen zwar sowohl für nRCTx (71%) als auch für nRTx (77%) etwas niedriger, beschrieben. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass diese einen hohen Anteil an Rektumkarzinompatienten im Stadium cT4, bei nRCTx 64% ebenso bei nRTx 63%, in die Auswertung einschlossen. (Bujko et al., 2016)

Beim Vergleich der histopathologischen Remissionen nach nRCTx, zeigte sich, dass 7,1% der Nichtdiabetiker und 10% der Diabetiker Komplettremissionen aufwiesen. Bei 60,7% der Patienten ohne DMT2 und 50% der Diabetiker war 10-50% oder mehr vitales Tumorgewebe nachweisbar. Diese Ergebnisse widersprechen der Veröffentlichung von Caudle und Kollegen, die feststellten, dass Nichtdiabetiker nach einer nRCTx signifikant höhere Raten an Komplettremissionen aufwiesen als Diabetiker (23% ohne DMT2, 0% mit DMT2), es wurden jedoch keine Angaben zur antidiabetischen Therapie der Patienten gemacht (Caudle et al., 2008). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der oben gezeigten Auswertung 12,5% der Patienten simultan Metformin einnahmen.

In anderen Publikationen konnte gezeigt werden, dass ein besseres Ansprechen vorlag, wenn Metformin während einer nRCTx eingenommen wurde. Dabei zeigten sich höhere

Komplettremissionsraten bei Diabetikern mit Metformin (35%) als bei Diabetikern ohne diese Medikation (7,5%). (Oh et al., 2016; Skinner et al., 2013)

Auch in der vorliegenden Auswertung wiesen Diabetiker mit Metformin (20%) höhere Komplettremissionsraten auf als Diabetiker ohne Metformin (0%) und Nichtdiabetiker (7,1%), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p=0,767$ ), was mutmaßlich an der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppenanalyse lag ( $n=9$ ). Falls eine Metformin-Einnahme tatsächlich zu einem besseren Ansprechen führt, könnte dies ein möglicher Erklärungsansatz sein, warum Caudle und Kollegen in ihrer Publikation feststellten, dass Diabetiker signifikant schlechtere Komplettremissionsraten aufwiesen als Nichtdiabetiker.

Caudle und Kollegen machten nämlich keine Angabe, ob die in die Auswertung eingeschlossenen Diabetiker überhaupt mit Metformin therapiert wurden (Caudle et al., 2008).

In der oben gezeigten Auswertung hingegen befanden sich in der Gesamtgruppe 12,5% Diabetiker mit Metformineinnahme und dadurch könnte die simultane Metformineinnahme eine höhere Rate an Komplettremissionen verursacht haben.

### **Onkologisches Outcome**

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wiesen Diabetiker ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben auf. In der multivariaten Cox-Analyse bestätigte sich, dass die DMT2 Erkrankung und das UICC Stadium IV mit einem schlechteren Überleben assoziiert waren.

Damit zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, wie sie auch von Gebauer et al. (2018) beschrieben wurden, auch hier fiel das 5-Jahres Überleben und das mediane Überleben insulinabhängiger Diabetiker (46,4%, 53,2 Monate) und nicht insulinabhängiger Diabetiker (53,3%, 64,0 Monate) schlechter aus als für Nichtdiabetiker (60,6%, 85,1 Monate). Jedoch ist an dieser Stelle anzumerken, dass bei Gebauer et al. (2018) deutlich weniger Patienten in der Vergleichsgruppe nach 5 Jahren lebten (60,6%) als in der oben gezeigten Auswertung (85,6%). Ein möglicher Erklärungsansatz dafür könnte sein, dass diese deutlich mehr Patienten in einem systemisch metastasierten Stadium (UICC Stadium IV) (20%) einschlossen als in der oben gezeigten Auswertung (9,8%) (Gebauer et al., 2018).

Es zeigte sich widersprüchlich, dass Jeon et al. die Annahme, dass DMT2 mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist, nicht bestätigen konnten ( $HR=0,96$ ,  $KI\ 95\%=0,73-1,27$ )

(Jeon et al., 2013). Als möglicher Erklärungsansatz ist anzumerken, dass in der oben genannten Studie von Gebauer und Kollegen ein hoher Patientenanteil (62,1%) keine neoadjuvante Therapie erhielt, obwohl sich nur zirka 30% der Patienten in einem UICC Stadium I befanden, dabei zeigte sich auch, dass Diabetiker, sowohl insulinpflichtige (65,3%) als auch nichtinsulinpflichtige (65,8%), signifikant häufiger keine neoadjuvante Tumortherapie erhielten als die Vergleichsgruppe (61,3%,  $p=0,003$ ) (Gebauer et al., 2018). Bei Jeon et al. hingegen zeigte sich hier bezüglich der Rate von neoadjuvanten Therapien kein Unterschied zwischen den Patienten (Jeon et al., 2013).

Auch bei Skinner und Kollegen konnte, wie in der oben dargestellten Auswertung, festgestellt werden, dass beim Gesamtüberleben nach fünf bzw. zehn Jahren Diabetiker ohne Metforminmedikation (56% bzw. 39%) signifikant schlechter überlebten als Nichtdiabetiker (85% bzw. 69%) (Skinner et al., 2013). Und damit ist die oben gezeigte Auswertung, dass Diabetiker ein signifikant schlechteres Überleben aufweisen als Nichtdiabetiker, vergleichbar mit den Publikationen von Gebauer et al. (2018) und Skinner et al. (2013).

Beim Vergleich des PFS zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der multivariaten Cox-Analyse war lediglich das systemisch metastasierte Tumorstadium (UICC Stadium IV) mit einem schlechteren PFS assoziiert.

Das Ergebnis ist somit vergleichbar mit den publizierten Ergebnissen von Jeon und Kollegen. Dabei wurde zwar nicht das PFS beschrieben, jedoch zeigte sich auch kein vermindertes krankheitsfreies (HR=0,98, KI 95%=0,76-1,25) bzw. vermindertes rezidivfreies Überleben (HR=0,96, KI 95%=0,72-1,28) für Diabetiker. (Jeon et al., 2013)

Gegensätzlich beschrieben Gebauer et al. (2018), dass DMT2 mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben assoziiert ist, jedoch wurde dabei ausschließlich das krankheitsfreie Überleben ausgewertet und keine Angaben zum PFS gemacht. Es zeigte sich, dass Diabetiker, sowohl Insulinpflichtige (47,6%, Median: 53,6 Monate) als auch Nichtinsulinpflichtige (58,5%, Median: 61,6 Monate), im Vergleich zu Nichtdiabetikern (58,8%, Median: wurde nicht erreicht) ein signifikant schlechteres krankheitsfreies 5-Jahres Überleben und medianes krankheitsfreies Überleben aufwiesen. Allerdings wurde ein hoher

Patientenanteil (74,4%) zensiert und obwohl sich zirka 70% der Patienten in einem UICC Stadium II-IV befanden, wurden bei den Diabetikern, 34,7% der Insulinpflichtigen und 34,2% der Nichtinsulinpflichtigen, signifikant weniger neoadjuvante Therapien durchgeführt als die Vergleichsgruppe (38,7%). (Gebauer et al., 2018)

Die unterschiedliche Primärtherapie kann daher Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben nehmen.

Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass Diabetiker älter waren und vermehrt kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen aufwiesen (Gebauer et al., 2018).

Auch in der oben dargestellten Studie waren Diabetiker signifikant älter als die Vergleichsgruppe. Das Alter nahm jedoch in der Cox-Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das PFS.

Bei der Subgruppenanalyse des onkologischen Outcomes von Patienten mit DMT2, die simultan zur Therapie Metformin einnahmen, Diabetikern mit anderer Medikation und Nichtdiabetikern konnte für das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p=0,006$ ). Es zeigte sich, dass nach drei Jahren mehr Diabetiker mit Metformineinnahme (71,1%) lebten als Diabetiker mit einer anderen Medikation (36,4%).

In der Gruppe der Nichtdiabetiker war die Gesamtüberlebensrate am höchsten (87,7%). Jedoch lässt sich das Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Patientenzahl, vor allem der Patienten mit Metformineinnahme ( $n=9$ ), schwer interpretieren. Das 5-Jahres Gesamtüberleben konnte bereits aufgrund der geringen Patientenzahl und dem hohen Zensierungsgrad (79,2%) nicht beurteilt werden. Weiterführend zeigte sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen Nichtdiabetikern im Vergleich zu Diabetikern ( $p=0,215$ ,  $HR=0,372$ ,  $KI\ 95\%=0,078-1,775$ ) und Patienten mit Metformin ( $p=0,328$ ,  $HR=2,351$ ,  $KI\ 95\%=0,424-13,036$ ). Für das PFS konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Auch hier sollte angemerkt werden, dass lediglich 9 Patienten mit Metformin eingeschlossen wurden und dass der Zensierungsgrad in der Auswertung hoch war (56,9%).

Das Gesamtüberleben ist dennoch mit der Veröffentlichung von Skinner et al. vergleichbar, auch diese zeigten, dass Patienten mit DMT2 und Metformineinnahme (81%) ein signifikant besseres 5-Jahres Gesamtüberleben aufwiesen als Diabetiker ohne diese Medikation (56%).

Skinner et al. verglichen zwar nicht das PFS, jedoch beschrieben diese das krankheitsfreie Überleben, hier zeigte sich allerdings widersprüchlich, dass Patienten mit DMT2 und Metformin (81%) nach 5 Jahren häufiger krankheitsfrei waren als Diabetiker mit einer anderen Medikation (41%). Diese schlossen allerdings mehr Patienten mit Metformineinnahme (n=20) ein als in der oben gezeigten Auswertung (n=9) und auch in den anderen Gruppen, in der Vergleichsgruppe (n=422) und bei den Diabetikern ohne Metformin (n=40), konnten diese eine deutlich höhere Patientenanzahl aufweisen. (Skinner et al., 2013).

Dadurch könnten sich Unterschiede zwischen den Gruppen stärker ausgeprägt haben.

Oh et al. hingegen sahen vergleichbare Ergebnisse wie in der oben gezeigten Auswertung, beim Vergleich der drei Gruppen wurde kein Unterschied des Gesamt- und krankheitsfreien Überleben festgestellt (Oh et al., 2016).

Damit lässt sich hier zusammenfassend feststellen, dass in der oben dargestellten Auswertung eine DMT2 Erkrankung mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist, die Erkrankung jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das PFS nimmt. Dadurch lässt sich schlussfolgern, dass DMT2 keinen signifikanten Einfluss auf die Effektivität der neoadjuvanten Behandlung nimmt, da es keine Unterschiede im PFS gibt. Jedoch versterben die Patienten mit einer DMT2 Erkrankung signifikant früher an anderen Erkrankungen als Nichtdiabetiker.

Bei simultaner Metformineinnahme zeigten sich Tendenzen, dass Metformin Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt. Eine bessere Behandlung des DMT2 kann mit einem besseren Überleben der Diabetiker assoziiert sein, aufgrund der Tatsache, dass weniger Diabetiker an der DMT2 Erkrankung versterben. Allerdings ist die Auswertung der Metforminpatienten aufgrund einer geringen Patientenanzahl schwer interpretierbar.

### **Nebenwirkungen während der Therapie**

Bei den Nebenwirkungen während nRCTx zeigte sich, dass Diabetiker ( $\geq$  II° 42,9%) im Vergleich zu Nichtdiabetikern ( $\geq$  II° 9,5%) signifikant erhöhte Raten an Anämien aufwiesen. Es konnten jedoch dazu weder vergleichbare noch widersprüchliche Literaturangaben gefunden werden. Bereits vorbeschrieben wurde, dass unter nRCTx eine Rate von Anämien, definiert als  $< 11.5\text{g/dl}$  (Frauen) bzw.  $< 13.0\text{g/dl}$  (Männer), von 35% auftrat (Walter et al., 2013). Wolff et al. beschrieben in der deutschen Studie hingegen eine Anämierate von  $\geq$  II° nach CTCAE, ein

Hämoglobinwert < 10g/dl, von 2% (Wolff et al., 2013). Dies zeigte sich damit widersprüchlich bei ähnlicher nRCTx, Behandlung mit 50,4 Gy und 5-FU, wie in der oben gezeigten Auswertung. Des Weiteren sind Anämien während nRCTx mit schlechteren Remissionsraten und vermindertem Tumordownstaging assoziiert (Walter et al., 2013). Es wird dabei angenommen, dass es zu Hypoxie bzw. insuffizienten Oxygenierung des Tumorgewebes kommt und dies dadurch Einfluss auf die Tumorgenese, u.a. durch genomische Instabilitäten und Mutagenese, nimmt (Becker et al., 2000; Harrison, Chadha, Hill, Hu, & Shasha, 2002). Des Weiteren wurde dadurch ein schlechteres Ansprechen bzw. eine Resistenz der Radiotherapie beschrieben (Becker et al., 2000; Vaupel, Thews, & Hoekel, 2001). Außerdem ist bereits bekannt, dass Anämien unter nRCTx zu signifikant höheren Mortalitätsraten führen (Walter et al., 2013). In der S3-Leitlinie für Zervixkarzinome wurde deshalb eine Empfehlung zur Kontrolle des Hämoglobinwertes während Radiotherapie bzw. RCTx angeraten. Bei Werten < 12g/dl sollte dieser mit Transfusionen ausgeglichen werden. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014)

In Bezug auf die Thrombozytopenie während der nRCTx konnte weder bei Patienten mit DMT2 noch bei Patienten ohne DMT2 eine Thrombozytopenie  $\geq$  I° festgestellt werden. Trotz ausführlicher Literaturrecherche konnten keine weiteren Publikationen zur Thrombozytopenierate von Diabetespatienten unter nRCTx bei Rektumkarzinomen gefunden werden.

Geringe Thrombozytopenieraten während radiochemotherapeutischer Behandlung wurden ebenfalls von Wolff et al. ( $\geq$  II° bei Männern 1,3%, bei Frauen 0%), Akgun et al. ( $\geq$  II° 2,2%) und Bazan et al. ( $\geq$  II° 0%) in ihren Publikationen beschrieben (Akgun et al., 2014; Bazan et al., 2013; Wolff et al., 2013).

Bei den Leukopenien zeigte sich, dass Diabetiker (21,4%) tendenziell vermehrt einen  $\geq$  II° aufwiesen (14,3% ohne DMT2). Auch zu den Leukopenieraten und DMT2 Erkrankung konnten keine bisherigen Veröffentlichungen gefunden werden. Sauer et al., die auch Daten aus der deutschen Rektumkarzinomstudie veröffentlichten, beschrieben bei nRCTx auch eine Leukopenierate von  $\geq$  II° von 13% bei einer Behandlung mit 5-FU und 50,4 Gy und sind damit vergleichbar mit der Leukopenierate von Nichtdiabetikern (Sauer et al., 2003). In einer Publikation von Akgun et al. fiel die Leukopenierate geringer aus als in der oben gezeigten

Auswertung, jedoch werteten diese Daten von neoadjuvanten Therapien mit Capecitabine aus ( $\geq$  II°: 1,1%) (Akgun et al., 2014). Auch Hofheinz und Kollegen beschrieben bei 5-FU Therapie höhere Leukopenieraten ( $\geq$  I°: 35%) als bei Capecitabine (25%), jedoch gaben diese die Raten ab  $\geq$  I° an (Hofheinz et al., 2012).

Allerdings wurde im oben gezeigten Patientenkollektiv als CTx vermehrt 5-FU (76,8%) verabreicht und nur ein geringer Patientenanteil bekam Capecitabine appliziert (13,3%), womit sich die Leukopenierate der Patienten wohl erklären lässt.

In der Subgruppenanalyse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf hämatologische Nebenwirkungen festgestellt werden.

## 5.2 Ösophaguskarzinom

### Effektivität der onkologischen Therapie

Bei den Ösophaguskarzinompatienten zeigte sich nach erfolgter nRCTx, dass 27,3% der Patienten eine Komplettremission aufwiesen. Dabei sollte beachtet werden, dass in der dargestellten Auswertung 55,5% der Patienten als chemotherapeutische Behandlung Cisplatin und 5-FU erhielten.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Tong und Kollegen nach nRCTx beschrieben (31,4%), diese werteten v.a. Tumoren in einem Stadium cT3N1M0 aus die mit Cisplatin und 5-FU und mit einer Radiotherapie von 40-46 Gy behandelt wurden (Tong et al., 2010).

Tepper et al. beschrieben bei einer Behandlung mit Cisplatin und 5-FU und einer Strahlentherapie mit 50,4 Gy eine Komplettremissionsrate von 40%, danach wurde in einem Zeitraum von drei bis sechs Wochen nach Beendigung der neoadjuvanten Behandlung operiert. Es sollte an dieser Stelle angemerkt werden, dass diese damit um 5,4 Gy mehr erhielten als bei der oben dargestellten Patientenauswertung. (Tepper et al., 2008) Dies könnte Einfluss auf die Komplettremissionsrate genommen haben.

Barbetta et al. (2018) und van Hagen et al. (2012) hingegen beschrieben in ihrer Publikation höhere Komplettremissionsraten von 47% bzw. 49%. Als mögliche Erklärungsansätze für die

Unterschiede sollte bei Barbetta et al. (2018) erwähnt werden, dass die operative Behandlung im Median zwei Monate nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung erfolgte. Damit war die Zeit zwischen Beendigung der neoadjuvanten Behandlung und Operation länger als oben dargestellt (Median: 42 Tage). Aufgrund des verlängerten Zeitraums könnten mehr Patienten die Komplettremission erreicht haben. Dies ist bei Ösophaguskarzinomen von Haisley und Kollegen bereits beschrieben worden (Haisley et al., 2016).

Auch van Hagen et al. beschrieben bei Plattenepithelkarzinomen eine Komplettremissionsrate von 49% nach nRCTx. Des Weiteren gab es Unterschiede in der chemotherapeutischen Behandlung und minimale Unterschiede im Zeitraum von Therapieabschluss bis zur Operation, dabei erhielten alle Patienten Carboplatin und Paclitaxel und wurden im Median nach 6,6 Wochen operiert. (van Hagen et al., 2012)

In der oben dargestellten Auswertung wurden lediglich 28,7% der Patienten mit diesem Chemotherapieschema, Carboplatin und Paclitaxel, behandelt und nach 6 Wochen operiert. Des Weiteren sollte bedacht werden, dass bei der histopathologischen Aufarbeitung der Ösophaguskarzinome Unterschiede zwischen den beschriebenen Publikationen und in der oben gezeigten Auswertung vorliegen könnten. Durch die Verwendung von unterschiedlichen immunhistochemischen Markern könnten diese die Rate an Komplettremissionen beeinflusst haben.

Bei 95,2% der Patienten konnte eine R0 Resektion erreicht werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden bereits nach neoadjuvanter Behandlung beschrieben (75-92%) (Bedenne et al., 2007; Stahl et al., 2005; van Hagen et al., 2012).

Bei der Gegenüberstellung der Komplettremissionsraten konnte festgestellt werden, dass mehr Diabetiker (37,5%) als Nichtdiabetiker (25%) diese nach nRCTx erreichten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,721$ ).

Damit zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie von Showalter und Kollegen beschrieben, auch diese konnten keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,42$ ) zwischen Diabetikern (19,4%) und Nichtdiabetikern (27%) feststellen, sahen jedoch einen Trend für höhere Komplettremissionen bei Nichtdiabetikern (Showalter et al., 2010). Dieser konnte in der oben dargestellten Auswertung nicht festgestellt werden. Jedoch ist anzumerken, dass diese sowohl Adeno- als

auch Plattenepithelkarzinome in die Auswertung einschlossen (Showalter et al., 2010). Dadurch sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar, da in der oben dargestellten Auswertung lediglich Plattenepithelkarzinome eingeschlossen wurden.

In der Subgruppenanalyse der Diabetiker die simultan Metformin während nRCTx einnahmen konnte ermittelt werden, dass 50% der Diabetiker und jeweils 25% der Patienten mit DMT2 und Metformin bzw. der Nichtdiabetiker eine Komplettremission aufwiesen. Jedoch waren dabei keine signifikanten Unterschiede ermittelbar ( $p=0,534$ ). Des Weiteren ist anzumerken, dass nur eine geringe Patientenanzahl für die Auswertung herangezogen werden konnte. So konnten lediglich vier Diabetiker und vier Patienten mit DMT2 und Metformin statistisch ausgewertet werden und dadurch ist die Aussagekraft stark eingeschränkt.

Auch Spierings et al. sahen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit (19%) bzw. ohne Metformin (21%,  $p=0,99$ ). Allerdings ist anzumerken, dass diese nicht zwischen Nichtdiabetikern und Diabetikern mit einer anderen Medikation differenzierten, des Weiteren schlossen diese in ihre Auswertung sowohl Adeno- als auch Plattenepithelkarzinome ein. (Spierings et al., 2015)

Die Daten sind damit nur bedingt vergleichbar.

Ähnliches publizierten auch van de Voorde et al., diese konnten auch keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Komplettremissionsrate zwischen Patienten mit (39%) bzw. ohne Metformin (25%) ( $p=0,260$ ) feststellen, auch diese Daten bezogen sich auf Adeno- und Plattenepithelkarzinome. (van de Voorde et al., 2015)

Und damit sind auch diese Daten nicht gleichwertig mit der oben dargestellten Auswertung.

### **Onkologisches Outcome**

Für das Gesamtüberleben konnte festgestellt werden, dass das mediane Überleben für Patienten ohne DMT2 bei 25,6 Monaten lag und für Diabetiker bei 23,3 Monaten. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p=0,095$ ). Auch in der univariaten Cox-Analyse konnte kein Parameter, auch nicht die DMT2 Erkrankung ( $p=0,098$ ,  $HR=1,572$ ,  $KI\ 95\%=0,920-2,686$ ), ermittelt werden, der einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nahm.

Das oben dargestellte mediane Gesamtüberleben nach nRCTx und dRCTx zeigte sich vergleichbar mit bereits publizierten Gesamtüberlebensdaten zu Ösophaguskarzinomen.

Dabei wurde das Gesamtüberleben bei neoadjuvanter Therapie mit operativer Behandlung mit 17,7 Monaten bzw. 3,1 Jahre angegeben und für die definitive Therapie wurde ein medianes Überleben von 19,3 Monaten bzw. 2,3 Jahren ermittelt. (Barbetta et al., 2018; Bedenne et al., 2007).

In Bezug auf die DM Erkrankung konnte auch Backemar et al. keine Unterschiede im medianen Gesamtüberleben zwischen Diabetikern (29 Monate) und Patienten ohne diese Komorbidität feststellen (22 Monate). Jedoch wurden dabei auch 76% Adeno- und nur 24% Plattenepithelkarzinome in die Auswertung eingeschlossen. (Backemar et al., 2013)

Damit ist dies wieder eingeschränkt vergleichbar mit den oben dargestellten Daten.

Okamura und Kollegen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen, Nichtdiabetikern und Diabetikern, bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus feststellen. Allerdings gaben diese an, dass bei allen Patienten präoperativ eine HbA<sub>1c</sub> Bestimmung vorgenommen wurde, wodurch festgestellt werden konnte, dass Diabetiker mit schlecht therapierten DMT2, ein HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  7,0%, ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen. (Okamura et al., 2017)

In der oben gezeigten Auswertung lag der mediane HbA<sub>1c</sub> bei 6,7%. Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass lediglich vier Werte ermittelbar waren und dass die Erhebung teilweise vor, nach und während der Behandlung erfolgte und damit schwer zu interpretieren ist.

Beim PFS konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden. Das mediane PFS betrug für Nichtdiabetiker 13,9 Monate und für Diabetiker 14,0 Monate ( $p=0,147$ ). Das 2-Jahres-PFS lag für Nichtdiabetiker (32,1%) höher als für Diabetiker (15,4%). In der univariaten Cox-Analyse konnte kein Parameter ermittelt werden, der das PFS signifikant beeinflusste.

Barbetta et al. (2018) beschrieben in ihrer Publikation zwar nicht das PFS, allerdings gaben diese für das krankheitsfreie Überleben Daten an, dabei lag das mediane Überleben nach nRCTx vergleichbar bei 1,8 Jahren und bei dRCTx bei 1 Jahr.

Bei DM beschrieben Okamura et al. zwar auch nicht das PFS, jedoch gingen diese auch auf das krankheitsfreie Überleben ein. Dabei stellten Okamura und Kollegen ebenfalls fest, dass DM nicht das Überleben beeinflusst, allerdings gaben diese an, wie auch bereits beim

Gesamtüberleben dargestellt, dass ein schlecht eingestellter DM mit einem verminderten krankheitsfreien Überleben assoziiert ist. (Okamura et al., 2017)

Spierings et al. (2015) konnten ebenso keinen signifikanten Einfluss im krankheitsfreien Überleben in Bezug auf DM in einer univariaten Cox-Analyse feststellen ( $p=0,12$ ,  $HR=1,90$ ,  $KI\ 95\%=0,84-4,28$ ).

Bei der Subgruppenanalyse des onkologischen Outcomes der Diabetiker, die als Antidiabetikum Metformin einnahmen, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. Beim Gesamtüberleben konnten sowohl für das mediane Überleben als auch für das 2-Jahres Gesamtüberleben nur geringe Unterschiede zwischen Nichtdiabetikern (25,6 Monate, 52,4%), Diabetikern (23,3 Monate, 42,9%) und Patienten mit DMT2 und Metformin (26,6 Monate, 54,9%) festgestellt werden. Auch beim PFS konnte zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Beim medianen PFS zeigte sich, für DMT2 Patienten ein Wert von 15,6 Monaten, gefolgt von den Nichtdiabetikern mit 13,9 Monaten und von den Patienten mit DMT2 und Metformin mit 13,5 Monaten ( $p=0,315$ ).

Ähnliches stellten auch Spierings et al. in ihrer Publikation fest, diese gaben das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Metformin (43,6 Monate) und Patienten ohne diese Medikation an (42,8 Monate) und sahen dabei keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,660$ ). Sie beschrieben jedoch, dass beim Vergleich von Diabetikern mit Metformin (Median: 43,6 Monate) diese tendenziell länger überlebten als Diabetiker ohne Metformin (Median: 21,4 Monate), allerdings erwies sich dieser Unterschied als nicht statistisch signifikant ( $p=0,440$ ). (Spierings et al., 2015)

Auch dieser Trend konnte in der oben dargestellten Auswertung bei Diabetikern mit bzw. ohne Metformin festgestellt werden.

Spierings und Kollegen verglichen zwar auch nicht das PFS jedoch publizierten sie Daten zum medianen krankheitsfreien Überleben und konnten dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Metformin (31,1 Monate) bzw. ohne diese Medikation (47,0 Monate) feststellen ( $p=0,680$ ). In ihrer Subgruppenanalyse konnten diese beobachten, dass Diabetiker mit Metformin im Median länger krankheitsfrei blieben (31,1 Monate) als Diabetiker ohne

Metformin (20,1 Monate), jedoch erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant ( $p=0,310$ ). (Spierings et al., 2015)

In der oben dargestellten Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Allerdings sollte bedacht werden, dass in die Auswertung lediglich wenige Patienten ( $n=10$ ) mit Metformin ausgewertet wurden. Des Weiteren sollte angemerkt werden, dass Spierings und Kollegen auch 66,4% Adenokarzinome in ihre Auswertung einschlossen (Spierings et al., 2015). Und dadurch ist die Aussagekraft bzw. Vergleichbarkeit der oben dargestellten Auswertung nur eingeschränkt möglich.

Jedoch erscheint widersprüchlich, dass van de Voorde et al. signifikante Unterschiede feststellen konnten, auch diese verglichen Patienten mit einer kurativen Behandlung, die meisten Patienten befanden sich in einem klinischen Stadium T3 und N0-N1. Dabei unterteilten diese die Patientengruppen in Betroffene ohne Metformin und Patienten mit DMT2 und Metformineinnahme, des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass sich die Daten auch auf Adeno- und Plattenepithelkarzinome bezogen. (van de Voorde et al., 2015)

Und damit ist auch an dieser Stelle nur eine beschränkte Vergleichbarkeit möglich.

Beim medianen bzw. beim 2-Jahres Gesamtüberleben konnten van de Voorde et al. für Patienten mit Metformin (Median: 32 Monate, 56,5%) und Patienten ohne diese Medikation (Median: nicht erreicht, 82,9%) statistisch signifikante Unterschiede feststellen ( $p=0,012$ ).

Auch diese gaben keine Daten zum PFS an, jedoch auch bei fernmetastasenfreiem Überleben wiesen Patienten mit Metformin, bei vergleichbaren Tumorparametern zwischen den beiden Gruppen, deutlich bessere Raten auf ( $p=0,040$ ). Nach zwei Jahren lag die Rate für Patienten mit Metformin bei 93,3% und damit deutlich höher als in der Vergleichsgruppe (69,6%). Die dargestellten Daten bezogen sich allerdings lediglich auf Patienten mit und ohne Metformin, es wurde keine Diabetiker mit anderer Medikation ausgewertet. (van de Voorde et al., 2015) Und damit ist die Vergleichbarkeit mit der oben dargestellten Auswertung nur bedingt möglich.

Zusammenfassend lässt sich hier feststellen, dass eine DMT2 Erkrankung keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das PFS bei Ösophaguskarzinomen nimmt. Auch bei einer zeitgleichen Metformineinnahme während der neoadjuvanten bzw. definitiven Therapie konnten keine Unterschiede ermittelt werden.

### **Nebenwirkungen während der Therapie**

Die Nebenwirkungen unter RCTx wurden für Patienten, welche eine neoadjuvante Therapie erhielten und Patienten welche eine dRCTx appliziert bekamen, separat verglichen. Es sollte an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass die Patienten eine teilweise heterogene onkologische Primärtherapie bekamen. Die meisten Patienten (55,5%) erhielten als chemotherapeutische Behandlung eine platinbasierte Therapie mit 5-FU, gefolgt von Paclitaxel und Carboplatin (28,7%). Des Weiteren sollte die unterschiedliche mediane Strahlentherapiedosis für nRCTx (45 Gy) und dRCTx (54 Gy) berücksichtigt werden.

Bei den Neutropenien während nRCTx zeigte sich, dass Diabetiker ( $\geq$  II°: 100%) höhere Neutropenieraten aufwiesen als Nichtdiabetiker ( $\geq$  II°: 71%). Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ( $p=0,770$ ). Während dRCTx wiesen Nichtdiabetiker ( $\geq$  II°:77,5%) höhere Werte auf als Diabetiker ( $\geq$  II°:57,1%), jedoch war auch dieser Unterschied nicht signifikant ( $p=0,410$ ). Es konnten keine vergleichbaren Publikationen zu DM2 Erkrankung und Neutropenien gefunden werden.

Ähnliche hohe Neutropenieraten ( $\geq$  II°: 92,2%) unter nRCTx wurden bereits publiziert, dabei wurden Patienten, die als Therapie 50,4 Gy und Cisplatin in Kombination mit 5-FU bekamen, ausgewertet (Kato et al., 2013). Tepper und Kollegen gaben bei einer Cisplatin und 5-FU Behandlung lediglich eine Rate von 27% an, allerdings werteten diese erst ab einem  $\geq$  III° aus (Tepper et al., 2008). Bei einer onkologischen Therapie mit 50,4 Gy und Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin wurde eine Neutropenierate von  $\geq$  II°: 55,2% beschrieben (Xia et al., 2018). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen onkologischen Behandlungen könnten die hohen Neutropenieraten damit erklärbar sein.

Bei den Anämien während nRCTx zeigten sich zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede. Bei den Diabetikern ( $\geq$  II°: 60%) traten dabei häufiger Anämien auf als bei Nichtdiabetikern ( $\geq$  II°: 34,2%) ( $p=0,0001$ ). Beim Vergleich der Anämieraten während dRCTx konnten dieser Unterschied zwischen Diabetikern ( $\geq$  II°: 57,1%) und Nichtdiabetikern ( $\geq$  II°: 48,9%) nicht festgestellt werden ( $p=0,722$ ). Auch dazu fanden sich keine bereits publizierten Veröffentlichungen.

Bereits vorbeschrieben, bei einer Behandlung mit Cisplatin und 5-FU, ist eine Anämierate von  $\geq$  II° 84,3% (Kato et al., 2013). Damit liegt diese etwas höher als oben dargestellt. Tepper und Kollegen hingegen gaben lediglich eine Rate von 15% an, dies bezog sich wiederum nur auf eine ausgeprägtere Toxizität ( $\geq$  III°) (Tepper et al., 2008). Bei chemotherapeutischer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin lag die Rate bei  $\geq$  II° 24,5% (Xia et al., 2018). Es ist anzumerken, dass die dargestellten Anämieraten genau zwischen den aus den Publikationen entnommenen Anämieraten liegen und sich damit die Anämierate wohl in die bereits publizierten Veröffentlichungen einordnen lässt.

Thrombopenien traten während nRCTx bei Nichtdiabetikern ( $\geq$  II°: 21%) häufiger auf als bei Diabetikern ( $\geq$  II°: 10%), jedoch erwies sich der Unterschied als nicht signifikant ( $p=0,107$ ). Während dRCTx zeigten sich ähnliche Ergebnisse bei Nichtdiabetikern ( $\geq$  II° 18,6%) und bei Diabetikern ( $\geq$  II°: 7,1%), auch hierbei zeigten sich keine Signifikanzen ( $p=0,700$ ). Auch an dieser Stelle fanden sich keine gleichwertigen Publikationen.

Bei Cisplatin und 5-FU Therapie wurden Thrombopenieraten von  $\geq$  II° 45,1% (Kato et al., 2013) und  $\geq$  III° 36% (Tepper et al., 2008) beschrieben. Bei chemotherapeutischer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin wurde eine Rate von 19,9% angegeben (Xia et al., 2018). Und damit ist die Rate ähnlich mit den oben dargestellten Thrombopenieraten der Nichtdiabetiker.

Auch bei den Leukopenieraten während nRCTx wiesen Nichtdiabetiker ( $\geq$  II°: 71,1%) höhere Werte auf als Diabetiker ( $\geq$  II°: 50%), jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,260$ ). Ebenso bei dRCTx waren die Leukopenieraten für Nichtdiabetiker ( $\geq$  II°: 76,8%) höher als für Diabetiker ( $\geq$  II°: 49,9%), auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p=0,346$ ). Es konnten dazu keine vergleichbaren Veröffentlichungen gefunden werden.

Es fanden sich bereits publizierte Daten zu Leukopenien. Kato et al. (2013) beschrieben eine Leukopenierate von  $\geq$  II° 82,4% bei Cisplatin und 5-FU. Tepper und Kollegen hingegen gaben bei einem  $\geq$  III° eine Rate von 36% an (Tepper et al., 2008). Bei Carboplatin und Paclitaxelbehandlung wurden Leukopenieraten von 60% angegeben, allerdings wurden dabei jeglicher Leukopeniegrad ( $\geq$  I°) eingeschlossen (van Hagen et al., 2012). Somit stellte sich die Leukopenierate ähnlich zu bereits publizierten Daten dar.

In der Subgruppenanalyse, bei Diabetikern die simultan zur onkologischen Behandlung (nRCTx) Metformin einnahmen, konnte lediglich für die Anämieraten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dabei zeigte sich, dass Nichtdiabetiker ( $\geq$  II°: 34,2%) die niedrigste Rate an Anämien im Vergleich zu Diabetikern ( $\geq$  II°: 60%) und Patienten mit DMT2 mit Metformin ( $\geq$  II°: 60%) aufwiesen ( $p=0,001$ ). Auch hierzu gab es keine vergleichbaren Arbeiten.

### **5.3 Limitationen**

Als Limitationen der Auswertung müssen einige Punkte angeführt werden. Es sollte bedacht werden, dass es sich um eine retrospektive Erhebung handelt. Daher waren adjuvante Therapien der Rektumkarzinompatienten nicht auswertbar, da diese meist in externen Krankenhäusern durchgeführt wurden und dadurch wenig Informationen vorlagen. Bei der DMT2 Erkrankung ist anzumerken, dass sehr wenige HbA<sub>1c</sub>-Werte vorlagen und dass der Bestimmungszeitraum variierte. Dieser erfolgte z.T. vor, während und nach der Therapie und war damit nicht einheitlich. Dadurch konnten statistische Auswertungen in Bezug auf gut bzw. schlecht therapierten DMT2 wie sie u.a. Okamura et al. (2017) publizierten nicht durchgeführt werden. Bei simultaner Metformineinnahme während Therapie ist zu erwähnen, dass Diabetiker Metformin während der onkologischen Behandlung teilweise pausierten. Des Weiteren wurden die bereits vorbestehenden Komorbiditäten der Patienten nicht analysiert und nicht berücksichtigt. Diese könnten jedoch erheblichen Einfluss auf das onkologische Outcome, v.a. das Gesamtüberleben, genommen haben.

Bei der Beurteilung des onkologischen Outcomes ist zu berücksichtigen, dass relativ wenig Progressfälle, v.a. bei Rektumkarzinomen, vorlagen und dadurch die Aussagekraft des PFS nur eingeschränkt möglich war. Der Zensierungsgrad beim onkologischen Outcome, sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim PFS, lag bei Rektumkarzinomen beim Gesamtüberleben bei 79,2% und beim PFS bei 67,2%. Bei den Ösophaguskarzinomen lag die Rate beim Gesamtüberleben bei 39,8% und beim PFS bei 26,4%. Zur Subgruppenanalyse der Metformineinnahme ist anzumerken, dass die Auswertung aufgrund geringer Fallzahlen von Patienten mit Metformineinnahme, bei Rektumkarzinomen ( $n=9$ , 12,5%) und bei Ösophaguskarzinomen ( $n=10$ , 9,3%), nur beschränkt möglich war.

## 6 Zusammenfassung

Am Beispiel von Rektum- und Ösophaguskarzinomen wurden in dieser Arbeit Therapieergebnisse und Nebenwirkungen einer R(C)Tx bei Diabetikern und Nichtdiabetikern verglichen.

Hierbei zeigte sich, dass bei Patienten mit Rektumkarzinomen kein Unterschied bezüglich des Ansprechens auf die nRCTx, Thrombo- und Leukopenienraten, und PFS zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern festgestellt werden konnte. Es zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben. Diabetiker überlebten signifikant kürzer als Nichtdiabetiker. Jedoch sollte bedacht werden, dass die Diabetiker im Gruppenvergleich signifikant älter waren.

Gleichzeitig war auch die Anämierate unter nRCTx bei Diabetikern signifikant höher als bei Nichtdiabetikern.

Bei Ösophaguskarzinomen hingegen konnte festgestellt werden, dass keine Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen der nRCTx, das Gesamtüberleben und das PFS vorlagen. Bei den hämatologischen Toxizitäten bei nRCTx konnte auch bei den Ösophaguskarzinompatienten signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern beobachtet werden. Dabei wiesen Diabetiker statistisch signifikant höhere Anämieraten auf, jedoch wurde dieser Unterschied nicht bei der dRCTx festgestellt. Bei den anderen ausgewerteten hämatologischen Toxizitäten konnten, sowohl bei nRCTx als auch bei dRCTx, keine Signifikanzen zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine DMT2 Erkrankung keinen signifikanten Einfluss auf die Effektivität der R(C)Tx bei Patienten mit Rektum- und Ösophaguskarzinomen hat. Es zeigt sich bei Diabetikern jedoch in beiden Patientengruppen eine erhöhte therapiebedingte Toxizität gegenüber Nichtdiabetikern.

## 7 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> UICC Stadieneinteilung beim Rektumkarzinom .....	- 16 -
<b>Tabelle 2:</b> UICC Stadieneinteilung beim Ösophaguskarzinom.....	- 22 -
<b>Tabelle 3:</b> Simultane CTx bei Pat. mit Rektumkarzinom .....	- 30 -
<b>Tabelle 4:</b> Therapie der DMT2 Erkrankung bei Rektumkarzinompatienten.....	- 31 -
<b>Tabelle 5:</b> Simultane CTx bei Pat. mit Ösophaguskarzinom .....	- 33 -
<b>Tabelle 6:</b> Therapie der DMT2 Erkrankung bei Ösophaguskarzinompatienten .....	- 33 -
<b>Tabelle 7:</b> Resektionsstatus und Remission nach nR(C)Tx bei Rektumkarzinomen .....	- 37 -
<b>Tabelle 8:</b> Gruppenvergleich bei Rektumkarzinompatienten mit und ohne Diabetes.....	- 38 -
<b>Tabelle 9:</b> Uni- und multivariate Cox-Regression für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Rektumkarzinomen.....	- 40 -
<b>Tabelle 10:</b> Uni- und multivariate Cox-Regression für das PFS bei Patienten mit Rektumkarzinomen.....	- 41 -
<b>Tabelle 11:</b> Nebenwirkungen der nRCTx bei Rektumkarzinomen bei Patienten mit und ohne Diabetes.....	- 42 -
<b>Tabelle 12:</b> Remission auf die nRCTx bei Patienten mit Rektumkarzinomen mit und ohne Diabetes.....	- 42 -
<b>Tabelle 13:</b> Remission nach nRCTx bei Ösophaguskarzinomen.....	- 45 -
<b>Tabelle 14:</b> Gruppenvergleich bei Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne Diabetes	- 46 -
<b>Tabelle 15:</b> Univariate Cox-Regression für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen .....	- 48 -
<b>Tabelle 16:</b> Univariate Cox-Regression für das PFS bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen .....	- 49 -
<b>Tabelle 17:</b> Nebenwirkungen der nRCTx bei Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne Diabetes.....	- 50 -
<b>Tabelle 18:</b> Nebenwirkungen der dRCTx bei Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne Diabetes.....	- 51 -

**Tabelle 19:** Remission auf die nRCTX bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen mit  
und ohne Diabetes..... - 52 -

## 8 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Diagnostik bei Verdacht auf DM, modifiziert nach Nauck et al. (2018).....	- 3 -
<b>Abbildung 2:</b> Therapieempfehlung bei DMT2 modifiziert nach Landgraf et al. (2018) .....	- 6 -
<b>Abbildung 3:</b> Verteilung der UICC Stadien für Rektumkarzinompatienten.....	- 36 -
<b>Abbildung 4:</b> Gesamtüberleben der Rektumkarzinompatienten mit und ohne DMT2 .....	- 39 -
<b>Abbildung 5:</b> PFS der Rektumkarzinompatienten mit und ohne DMT2 .....	- 41 -
<b>Abbildung 6:</b> Verteilung der UICC Stadien für Ösophaguskarzinompatienten .....	- 45 -
<b>Abbildung 7:</b> Gesamtüberleben der Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne DMT2 .	- 47 -
<b>Abbildung 8:</b> PFS der Ösophaguskarzinompatienten mit und ohne DMT2.....	- 49 -

## 9 Literaturverzeichnis

Abnet, C. C., Arnold, M., & Wei, W.-Q. (2018). Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*, 154(2), 360–373.

Akgun, Z., Saglam, S., Yucel, S., Gural, Z., Balik, E., Cipe, G., et al. (2014). Neoadjuvant chronomodulated capecitabine with radiotherapy in rectal cancer: a phase II brunch regimen study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 74(4), 751–756.

American Diabetes Association, (ADA) (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 35 Suppl 1, S64-71. Retrieved March 21, 2019.

Ansari, N., Solomon, M. J., Fisher, R. J., Mackay, J., Burmeister, B., Ackland, S., et al. (2017). Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Annals of surgery*, 265(5), 882–888.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG), Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD), & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2013). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4, zuletzt geändert: November 2014. Retrieved from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [abgerufen am: 02.02.2019].

Backemar, L., Djärv, T., Wikman, A., Johar, A., Ross, P., Lagergren, P., & Lagergren, J. (2013). The role of diabetes and other co-morbidities on survival after esophageal cancer surgery in a population-based study. *American journal of surgery*, 206(4), 539–543.

Barbetta, A., Hsu, M., Tan, K. S., Stefanova, D., Herman, K., Adusumilli, P. S., et al. (2018). Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage II to III esophageal squamous cell carcinoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 155(6), 2710-2721.e3.

Barone, B. B., Yeh, H.-C., Snyder, C. F., Peairs, K. S., Stein, K. B., Derr, R. L., et al. (2008). Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 300(23), 2754–2764.

- Bazan, J. G., Luxton, G., Kozak, M. M., Anderson, E. M., Hancock, S. L., Kapp, D. S., et al. (2013). Impact of chemotherapy on normal tissue complication probability models of acute hematologic toxicity in patients receiving pelvic intensity modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 87(5), 983–991.
- Becker, A., Stadler, P., Lavey, R. S., Hänsgen, G., Kuhnt, T., Lautenschläger, C., et al. (2000). Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 46(2), 459–466.
- Becker, K., Mueller, J. D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., et al. (2003). Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(7), 1521–1530.
- Bedenne, L., Michel, P., Bouché, O., Milan, C., Mariette, C., Conroy, T., et al. (2007). Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(10), 1160–1168.
- Bewtra, M., Kaiser, L. M., TenHave, T., & Lewis, J. D. (2013). Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 19(3), 599–613.
- Boardman, L. A., Morlan, B. W., Rabe, K. G., Petersen, G. M., Lindor, N. M., Nigon, S. K., et al. (2007). Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives? *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 5(10), 1195–1198.
- Brierley, J., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.) (2017). *TNM classification of malignant tumours* (Eighth edition). Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.
- Brücher, B. L. D. M., Becker, K., Lordick, F., Fink, U., Sarbia, M., Stein, H., et al. (2006). The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer*, 106(10), 2119–2127.
- Bujko, K., Nowacki, M. P., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., & Kryj, M. (2006). Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *The British journal of surgery*, 93(10), 1215–1223.

- Bujko, K., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., Malinowska, M., Pietrzak, L., Kryński, J., et al. (2016). Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(5), 834–842.
- Burmeister, B. H., Dickie, G., Smithers, B. M., Hodge, R., & Morton, K. (2000). Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 126(2), 205–208.
- Cao, Y., Liao, C., Tan, A., Gao, Y., Mo, Z., & Gao, F. (2009). Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*, 41(9), 751–757.
- Caudle, A. S., Kim, H. J., Tepper, J. E., O'Neil, B. H., Lange, L. A., Goldberg, R. M., et al. (2008). Diabetes mellitus affects response to neoadjuvant chemoradiotherapy in the management of rectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 15(7), 1931–1936.
- Cervino, A. R., Evangelista, L., Alfieri, R., Castoro, C., Sileni, V. C., Pomerri, F., et al. (2012). Positron emission tomography/computed tomography and esophageal cancer in the clinical practice: How does it affect the prognosis? *Journal of cancer research and therapeutics*, 8(4), 619–625.
- Ciseł, B., Pietrzak, L., Michalski, W., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., Kosakowska, E., et al. (2019). Long-course preoperative chemoradiation vs. 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. (30), 1298–1303.
- Citarda, F., Tomaselli, G., Capocaccia, R., Barcherini, S., Crespi, M., & Group, T. I. (2001). Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*, 48(6), 812–815.
- Domper Arnal, M. J., Ferrández Arenas, Á., & Lanás Arbeloa, Á. (2015). Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World journal of gastroenterology*, 21(26), 7933–7943.
- Dröge, L. H., Weber, H. E., Guhlich, M., Leu, M., Conradi, L.-C., Gaedcke, J., et al. (2015). Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy. *BMC cancer*, 15, 750.

- Du, L., Wang, M., Kang, Y., Li, B., Guo, M., Cheng, Z., & Bi, C. (2017). Prognostic role of metformin intake in diabetic patients with colorectal cancer: An updated qualitative evidence of cohort studies. *Oncotarget*, *8*(16), 26448–26459.
- Dutta, S. W., Alonso, C. E., Jones, T. C., Waddle, M. R., Janowski, E.-M., & Trifiletti, D. M. (2018). Short-course Versus Long-course Neoadjuvant Therapy for Non-metastatic Rectal Cancer: Patterns of Care and Outcomes From the National Cancer Database. *Clinical colorectal cancer*, *17*(4), 297–306.
- Erlandsson, J., Lörinc, E., Ahlberg, M., Pettersson, D., Holm, T., Glimelius, B., & Martling, A. (2019). Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer - Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *135*, 178–186.
- Fasih, A., Elbaz, H. A., Hüttemann, M., Konski, A. A., & Zielske, S. P. (2014). Radiosensitization of pancreatic cancer cells by metformin through the AMPK pathway. *Radiation research*, *182*(1), 50–59.
- Folkesson, J., Birgisson, H., Pahlman, L., Cedermark, B., Glimelius, B., & Gunnarsson, U. (2005). Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(24), 5644–5650.
- Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2015). Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiological reviews*, *95*(3), 727–748.
- Gebauer, B., Meyer, F., Ptok, H., Steinert, R., Otto, R., Lippert, H., & Gasting, I. (2018). Wie beeinflusst der Diabetes mellitus das frühpostoperative und onkochirurgische Langzeit-„Outcome“ beim Rektumkarzinom? [How does Diabetes Mellitus Influence Early Postoperative Results and Survival in Rectal Cancer?]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, *143*(5), e25-e33.
- Grandner, M. A., Seixas, A., Shetty, S., & Shenoy, S. (2016). Sleep Duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. *Current diabetes reports*, *16*(11), 106.
- Haisley, K. R., Laird, A. E., Nabavizadeh, N., Gatter, K. M., Holland, J. M., Vaccaro, G. M., et al. (2016). Association of Intervals Between Neoadjuvant Chemoradiation and Surgical Resection With Pathologic Complete Response and Survival in Patients With Esophageal Cancer. *JAMA surgery*, *151*(11), e162743.

- Harrison, L. B., Chadha, M., Hill, R. J., Hu, K., & Shasha, D. (2002). Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *The oncologist*, 7(6), 492–508.
- He, X.-K., Su, T.-t., Si, J.-m., & Sun, L.-m. (2016). Metformin Is Associated With Slightly Reduced Risk of Colorectal Cancer and Moderate Survival Benefits in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine*, 95(7), e2749.
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W., & Scheidt-Nave, C. (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 668–677.
- Herold, G. (2018). *Innere Medizin 2019: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold Gerd.
- Hiddemann, W. (2010). *Spezieller Teil: Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien ; mit 483 Tabellen (2., aktualisierte Aufl.)*. *Die Onkologie: / W. Hiddemann ... ; Teil 2*. Heidelberg: Springer Medizin.
- Hofheinz, R.-D., Wenz, F., Post, S., Matzdorff, A., Laechelt, S., Hartmann, J. T., et al. (2012). Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13(6), 579–588.
- Hu, D., Peng, F., Lin, X., Chen, G., Liang, B., Li, C., et al. (2016). The elevated preoperative fasting blood glucose predicts a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *Oncotarget*, 7(40), 65247–65256.
- Jeon, J. Y., Jeong, D. H., Park, M. G., Lee, J.-W., Chu, S. H., Park, J.-H., et al. (2013). Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PLoS one*, 8(2), e55196.
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2015). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: 23. Auflage*. Köln: Karow.

- Kato, K., Nakajima, T. E., Ito, Y., Katada, C., Ishiyama, H., Tokunaga, S.-y., et al. (2013). Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal irradiation for Stage II-III esophageal carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*, 43(6), 608–615.
- Ki, Y.-J., Kim, H. J., Kim, M.-S., Park, C. M., Ko, M. J., Seo, Y. S., et al. (2017). Association between Metformin Use and Survival in Nonmetastatic Rectal Cancer Treated with a Curative Resection: A Nationwide Population Study. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*, 49(1), 29–36.
- Kutup, A., Nentwich, M. F., Bollschweiler, E., Bogoevski, D., Izbicki, J. R., & Hölscher, A. H. (2014). What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Annals of surgery*, 260(6), 1016–1022.
- Landgraf, R., Kellerer, M., Aberle, J., Fach, E.-M., Gallwitz, B., Hamann, A., et al. (2018). Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 13(S 02), S144-S165.
- Lazarus, B., Wu, A., Shin, J.-I., Sang, Y., Alexander, G. C., Secora, A., et al. (2018). Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA internal medicine*, 178(7), 903–910.
- Lei, Y., Yi, Y., Liu, Y., Liu, X., Keller, E. T., Qian, C.-N., et al. (2017). Metformin targets multiple signaling pathways in cancer. *Chinese journal of cancer*, 36(1), 17.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2014). Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: 02.03.2020].
- Leitlinienprogramm Onkologie (2018). (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF Registernummer: 021/023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> (abgerufen am: 22.02.2019).
- Leitlinienprogramm Onkologie (2019). (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1,2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 02.02.2019].

- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., & Wehling, M. (2016). *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen : ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker* (18. vollständig überarbeitete Auflage). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Mallik, R., & Chowdhury, T. A. (2018). Metformin in cancer. *Diabetes research and clinical practice*, *143*, 409–419.
- McLachlan, S.-A., Fisher, R. J., Zalcborg, J., Solomon, M., Burmeister, B., Goldstein, D., et al. (2016). The impact on health-related quality of life in the first 12 months: A randomised comparison of preoperative short-course radiation versus long-course chemoradiation for T3 rectal cancer (Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *55*, 15–26.
- Mills, K. T., Bellows, C. F., Hoffman, A. E., Kelly, T. N., & Gagliardi, G. (2013). Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum*, *56*(11), 1304–1319.
- National Cancer Institute (2017). *Common terminology criteria for adverse events (CTCE) Version 5.0: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health*. Retrieved August 23, 2021, from [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
- National Comprehensive Cancer Network (2019). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 1.2019)*. Retrieved May 17, 2019, from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
- Nauck, M., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Schleicher, E., Müller, U., Landgraf, R., et al. (2018). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, *13*(S 02), S90-S96.
- Ngan, S. Y., Burmeister, B., Fisher, R. J., Solomon, M., Goldstein, D., Joseph, D., et al. (2012). Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *30*(31), 3827–3833.

- Oh, B. Y., Park, Y. A., Huh, J. W., Cho, Y. B., Yun, S. H., Lee, W. Y., et al. (2016). Metformin enhances the response to radiotherapy in diabetic patients with rectal cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 142(6), 1377–1385.
- Okamura, A., Watanabe, M., Imamura, Y., Hayami, M., Yamashita, K., Kurogochi, T., & Mine, S. (2017). Glycemic Status and Prognosis of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *World journal of surgery*, 41(10), 2591–2597.
- Petrelli, F., SgROI, G., Sarti, E., & Barni, S. (2016). Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Annals of surgery*, 263(3), 458–464.
- Prabhu, A., Obi, K. O., & Rubenstein, J. H. (2014). The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 109(6), 822–827.
- Qu, C., Zhang, W., Zheng, G., Zhang, Z., Yin, J., & He, Z. (2014). Metformin reverses multidrug resistance and epithelial-mesenchymal transition (EMT) via activating AMP-activated protein kinase (AMPK) in human breast cancer cells. *Molecular and cellular biochemistry*, 386(1-2), 63–71.
- Robert Koch-Institut (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017.
- Rödel, C., Liersch, T., Becker, H., Fietkau, R., Hohenberger, W., Hothorn, T., et al. (2012). Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13(7), 679–687.
- Rosenberg, R., Nekarda, H., Zimmermann, F., Becker, K., Lordick, F., Hofler, H., et al. (2008). Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *Journal of surgical oncology*, 97(1), 8–13.
- Sauer, R., Fietkau, R., Wittekind, C., Rödel, C., Martus, P., Hohenberger, W., et al. (2003). Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 5(5), 406–415.

- Sengupta, S., & Tjandra, J. J. (2001). Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Diseases of the Colon & Rectum*, 44(9), 1345–1361.
- Showalter, S. L., Rosato, E. L., Anne, P. R., Scott, W., Mitchell, E., & Berger, A. C. (2010). Does diabetes mellitus influence pathologic complete response and tumor downstaging after neoadjuvant chemoradiation for esophageal and gastroesophageal cancer? A two-institution report. *Journal of surgical oncology*, 101(1), 43–46.
- Skinner, H. D., Crane, C. H., Garrett, C. R., Eng, C., Chang, G. J., Skibber, J. M., et al. (2013). Metformin use and improved response to therapy in rectal cancer. *Cancer medicine*, 2(1), 99–107.
- Spierings, L. E. A. M. M., Lagarde, S. M., van Oijen, M. G. H., Gisbertz, S. S., Wilmink, J. W., Hulshof, M. C. C. M., et al. (2015). Metformin Use During Treatment of Potentially Curable Esophageal Cancer Patients is not Associated with Better Outcomes. *Annals of surgical oncology*, 22 Suppl 3, S766-71.
- Stahl, M., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.-J., Walz, M. K., Seeber, S., et al. (2005). Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(10), 2310–2317.
- Stoffel, E. M., & Boland, C. R. (2015). Genetics and Genetic Testing in Hereditary Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 149(5), 1191-1203.e2.
- Sun, L., & Yu, S. (2012). Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer. *Digestive diseases and sciences*, 57(6), 1586–1597.
- Tepper, J., Krasna, M. J., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Reed, C. E., Goldberg, R., et al. (2008). Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(7), 1086–1092.
- Tong, D. K. H., Law, S., Kwong, D. L. W., Chan, K. W., Lam, A. K. Y., & Wong, K. H. (2010). Histological regression of squamous esophageal carcinoma assessed by percentage of residual viable cells after neoadjuvant chemoradiation is an important prognostic factor. *Annals of surgical oncology*, 17(8), 2184–2192.

- van de Voorde, L., Janssen, L., Larue, R., Houben, R., Buijsen, J., Sosef, M., et al. (2015). Can metformin improve 'the tomorrow' of patients treated for oesophageal cancer? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 41(10), 1333–1339.
- van Gijn, W., Marijnen, C. am, Nagtegaal, I. D., Kranenbarg, E. M.-K., Putter, H., Wiggers, T., et al. (2011). Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet Oncology*, 12(6), 575–582.
- van Hagen, P., Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot, J. J. B., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., et al. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *The New England journal of medicine*, 366(22), 2074–2084.
- Vaupel, P., Thews, O., & Hoeckel, M. (2001). Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 18(4), 243–259.
- Walter, C. J., Bell, L. T. O., Parsons, S. R., Jackson, C., Borley, N. R., & Wheeler, J. M. D. (2013). Prevalence and significance of anaemia in patients receiving long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 15(1), 52–56.
- Winawer, S. J., Zauber, A. G., Ho, M. N., O'Brien, M. J., Gottlieb, L. S., Sternberg, S. S., et al. (1993). Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine*, 329(27), 1977–1981.
- Winawer, S., Fletcher, R., Rex, D., Bond, J., Burt, R., Ferrucci, J., et al. (2003). Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, 124(2), 544–560.
- Wolff, H. A., Conradi, L.-C., Beissbarth, T., Leha, A., Hohenberger, W., Merkel, S., et al. (2013). Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 108(1), 48–54.

Xia, Y., Li, Y.-H., Chen, Y., Liu, Q., Zhang, J.-H., Deng, J.-Y., et al. (2018). A phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin in advanced oesophageal carcinoma. *International journal of clinical oncology*, 23(3), 458–465.

Zauber, A. G., Winawer, S. J., O'Brien, M. J., Lansdorp-Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Hankey, B. F., et al. (2012). Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England journal of medicine*, 366(8), 687–696.

## **10 Danksagung**

Ich möchte mich für die Ermöglichung und Durchführung der Dissertation bei meinem Betreuer PD Dr. med. D. Habermehl und bei Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs bedanken. Außerdem möchte ich meinen Dank meinem Mentor Dr. med. S. Münch für seine stets engagierte Anleitung, Betreuung und Unterstützung während des gesamten Forschungsprojektes aussprechen.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meinem Freund Philipp und meiner Familie für eure wertvolle Unterstützung während der gesamten Disseration bedanken.