

Technische Universität München  
Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
des Klinikums rechts der Isar  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Stephanie E. Combs)

**Langzeitergebnisse von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach  
kurativer Radiochemotherapie von 1988-2006**

Johanna Marie Heilmann

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Hans Carl-Wilhelm Eike Geinitz  
2. Univ.-Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Die Dissertation wurde am 06.10.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.03.2015 angenommen.

**Meiner Großmutter Eva gewidmet**

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 KLINIK UND MORPHOLOGIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS</b>	<b>1</b>
1.1.1 INZIDENZ, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	1
1.1.2 ANATOMIE DES ÖSOPHAGUS UND AUSBREITUNGSMUSTER DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS	2
<b>1.2 TNM-KLASSIFIKATION UND GRADING</b>	<b>3</b>
<b>1.3 DIAGNOSTIK</b>	<b>4</b>
1.3.1 ANAMNESE UND SYMPTOMATIK	4
1.3.2 TUMOR- UND THERAPIEBEZOGENE UNTERSUCHUNG	5
<b>1.4 THERAPIE</b>	<b>6</b>
1.4.1 CHIRURGISCHE THERAPIE	6
1.4.2 RADIOTHERAPIE	7
1.4.3 CHEMOTHERAPIE	11
1.4.4 PALLIATIVE THERAPIE	12
<b>1.5 BESTRAHLUNGSVOLUMINA/-PLANUNG/-TECHNIK</b>	<b>13</b>
1.5.1 BESTRAHLUNGSVOLUMINA	13
1.5.2 PLANUNG UND SIMULATION	13
1.5.3 BESTRAHLUNGSTECHNIK	14
<b>1.6 NEBENWIRKUNGEN</b>	<b>16</b>
<b>2. FRAGESTELLUNG</b>	<b>19</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>20</b>
<b>3.1 AUSWAHLKRITERIEN UND GEWINNUNG DER PATIENTENDATEN</b>	<b>20</b>
<b>3.2 BESCHREIBUNG DES PATIENTENGUTES</b>	<b>22</b>
3.2.1 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	22
3.2.2 BEHANDLUNGSPERIODEN	22
3.2.3 KARNOFSKY-INDEX/ECOG-LEISTUNGSSTATUS	23
3.2.4 CHARLSON-KOMORBIDITÄTS-INDEX	24
3.2.5 TNM-VERTEILUNG UND GRADING	26
3.2.6 TUMORLOKALISATION UND -LÄNGE	26
3.2.7 BESTRAHLUNGSDOSIS UND -PLANUNG	27
3.2.8 CHEMOTHERAPIE	28
3.2.9 VORBEHANDLUNG	30
3.2.10 NEBENWIRKUNGEN	31
<b>3.3 LEBENSQUALITÄT</b>	<b>32</b>

<b>3.4 STATISTISCHE METHODEN</b>	<b>34</b>
<b><u>4. ERGEBNISSE</u></b>	<b><u>36</u></b>
<b>4.1 GESAMTÜBERLEBEN</b>	<b>36</b>
<b>4.2 LOKOREGIONALE KONTROLLE</b>	<b>45</b>
<b>4.3 METASTASIERUNG</b>	<b>46</b>
<b>4.4 NEBENWIRKUNGEN</b>	<b>48</b>
4.4.1 AKUTE NEBENWIRKUNGEN	48
4.4.2 CHRONISCHE NEBENWIRKUNGEN	50
<b>4.5 UNTERSCHIEDE IN VERSCHIEDENEN BEHANDLUNGSPERIODEN</b>	<b>51</b>
<b>4.6 LEBENSQUALITÄT</b>	<b>54</b>
<b><u>5. DISKUSSION</u></b>	<b><u>58</u></b>
<b>5.1 SIMULTANE STRAHLENCHEMOTHERAPIE VS. ALLEINIGE STRAHLENTHERAPIE</b>	<b>58</b>
<b>5.2 RADIOCHEMOTHERAPIE VS. OPERATION</b>	<b>60</b>
<b>5.3 KONVENTIONELLE VS. 3D- GEPLANTE RADIOTHERAPIE</b>	<b>64</b>
<b>5.4 SPLIT-COURSE VS. KONTINUIERLICHE STRAHLENTHERAPIE</b>	<b>66</b>
<b>5.5 PET BZW. PET/CT</b>	<b>69</b>
<b>5.6 DOSIS</b>	<b>72</b>
<b>5.7 BRACHYTHERAPIE</b>	<b>73</b>
<b>5.8 CN0 – WIRKLICH LYMPHKNOTENNEGATIV?</b>	<b>76</b>
<b>5.9 REZIDIVE</b>	<b>79</b>
<b>5.10 LEBENSQUALITÄT</b>	<b>79</b>
<b>5.11 SCHWACHSTELLEN</b>	<b>81</b>
<b>5.12 ZUSAMMENFASSUNG DER DISKUSSION</b>	<b>82</b>
<b><u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b><u>86</u></b>
<b><u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>88</u></b>
<b><u>8. ANHANG</u></b>	<b><u>97</u></b>
<b><u>9. PUBLIKATION</u></b>	<b><u>101</u></b>
<b><u>10. DANKSAGUNG</u></b>	<b><u>102</u></b>
<b><u>11. LEBENS LAUF</u></b>	<b><u>103</u></b>

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Wandaufbau des Ösophagus und Infiltrationstiefe der Tumorstadien .....	3
Abbildung 2: horizontales CT-Planungsbild zur intensitätsmodulierten Radiotherapie .....	16
Abbildung 3: sagittales CT-Planungsbild zur intensitätsmodulierten Radiotherapie.....	16
Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten.....	22
Abbildung 5: Häufigkeiten der ECOG-Leistungsstatus (%).....	24
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitdauer nach Therapiebeginn (%).	37
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Bestrahlungsplanung .....	41
Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Behandlungsperiode (%) .....	54

**TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation, Grading und Stadien des Ösophaguskarzinoms der UICC, 2010 .....	4
Tabelle 2: Symptome des Ösophaguskarzinoms und deren Häufigkeiten (%) .....	5
Tabelle 3: Einteilung von Nebenwirkungen der onkologischen Therapie .....	18
Tabelle 4: ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index .....	23
Tabelle 5: Charlson-Komorbiditäts-Index.....	25
Tabelle 6: Gründe für Ablehnung einer Resektion .....	26
Tabelle 7: TNM-Verteilung und Grading .....	26
Tabelle 8: Tumorlokalisation .....	27
Tabelle 9: Häufigkeiten und Verteilung der Einzeldosen .....	27
Tabelle 10: Chemotherapieschemen .....	30
Tabelle 11: Häufigkeiten und Verteilung der Vorbehandlung.....	31
Tabelle 12: Lebensqualität EORTC QLQ-C30 .....	33
Tabelle 13: Lebensqualität EORTC QLQ-OES18 .....	34
Tabelle 14: Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit der Monate nach Therapiebeginn.....	36
Tabelle 15: Einfluss von Patienten- und Tumoreigenschaften auf das Gesamtüberleben .....	39
Tabelle 16: Einfluss der Strahlen- und Chemotherapieparameter auf das Gesamtüberleben .....	42
Tabelle 17: multivariates Cox-Regressions-Modell Gesamtüberleben.....	44
Tabelle 18: Rate der rezidivfreien Zeit.....	45
Tabelle 19: Rate der metastasenfremen Zeit .....	46
Tabelle 20: Lokalisation der Metastasen.....	47
Tabelle 21: Häufigkeiten der akuten Nebenwirkungen.....	49
Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung akuter und chronischer Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3.....	51
Tabelle 23: Patienten- und Tumorparameter in den Perioden 1988-1997 und 1998-2006 .....	53
Tabelle 24: Lebensqualität der Patienten (EORTC QLQ-C30) .....	55
Tabelle 25: Lebensqualität der Patienten (EORTC QLQ-OES18).....	56
Tabelle 26: Bother-Score: Häufigkeiten weiterer Beeinträchtigungen .....	57

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

5-FU	5-Fluoruracil
95% CI	95% Konfidenzintervall
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AL	Afterloading
ant.	anterior
ap-pa	anterior-posterior
aZr.	ab Zahnreihe
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology of Criteria for Adverse Events
CTV	clinical target volume
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DT	doubling time
ED	Einzel dosis
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluordesoxyglucose
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
GTV	gross tumor volume
Hb	Hämoglobin
HF-EBRT	hyper-fractionated external-beam radiation therapy
HDR	high dose rate
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICRU	international commission on radiation units & measurements
IGRT	image-guided radiation therapy
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
k.A.	keine Angabe
LDR	low dose rate
LENT	late effects of normal tissues
M	männlich
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PE	Probeexzision
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie

## Abkürzungsverzeichnis

PET	Positronenemissionstomographie
PLF	Cisplatin, Leukovorin, 5-Fluorouracil
post.	posterior
PZV/PTV	Planungszielvolumen/Planning Target Volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEBE	skeletonizing en bloc esophagectomy
SOMA	subjective, objective, management and analytic categories
TD	Toleranzdosis
vs.	versus
W	weiblich
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)



## **1. Einleitung**

### **1.1 Klinik und Morphologie des Ösophaguskarzinoms**

#### **1.1.1 Inzidenz, Epidemiologie und Ätiologie**

Jährlich erkranken in Deutschland 4.800 Männer und 1.380 Frauen an einem Ösophaguskarzinom. Männer erkranken insgesamt dreimal häufiger und im Mittel auch zwei Jahre früher als Frauen mit einem Altersgipfel um das 67. Lebensjahr (Kaatsch et al., 2012). Damit zählt das Ösophaguskarzinom mit einem Anteil von 1,8% aller bösartigen Neubildungen bei Männern bzw. 0,6% bei Frauen zu den selteneren Tumoren. Dennoch ist die Mortalitätsrate in Deutschland und auch weltweit mit einigen Ausnahmen jährlich steigend (Mühlhöfer et al., 2002). Dabei bestehen geographische Unterschiede: besonders häufig ist das Ösophaguskarzinom in dem sogenannten „cancer belt“, bestehend aus China, dem Iran und Teilen der früheren asiatischen Sowjetrepubliken. Hier treten Inzidenzen von 100+ pro 100.000 Personen auf. Da in dieser Arbeit lediglich Patienten mit Plattenepithelkarzinom eingeschlossen sind, wird auf die gesonderte Ätiologie des Adenokarzinom sowie der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs nicht weiter eingegangen. Alkohol- und Nikotinabusus sind vor allem in westlichen Kulturen die bekanntesten Risikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Es herrscht eine direkte Korrelation zwischen zugeführter Alkohol- und/ oder Nikotinmenge und dem Risiko einer Erkrankung. Weitere Risikofaktoren sind Vitamin- und Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom), Achalasie, häufiger Verzehr nitrosaminhaltiger Speisen und die autosomal-dominant vererbte Keratosis palmaris et plantaris. Des Weiteren erhöht der Konsum krebserregender Teerbestandteile, wie sie in Opium enthalten sind, oder aber auch direkte Noxen, wie heiße Flüssigkeit/ Getränke, das Risiko einer Erkrankung. Die selten vorkommenden Laugenverätzungen gelten ebenso als prädisponierende Faktoren für ein Plattenepithelkarzinom (Czito et al., 2008, Fritz, 2006, Kaatsch et al., 2012, Ruf et al., 2001). Der Großteil der Plattenepithelkarzinome befindet sich im mittleren und unteren Ösophagusdrittel, nur etwa 10 bis 15% sind im oberen Drittel lokalisiert.

Bis vor einigen Jahren überwog in Deutschland der Anteil von Patienten mit Plattenepithelkarzinom deutlich gegenüber jenen mit Adenokarzinom. Inzwischen erreicht das Adenokarzinom gerade in stark industrialisierten Ländern wie den USA und anderen angloamerikanischen Ländern einen Gesamtanteil von 40% bis 50% (vs.

## 1. Einleitung

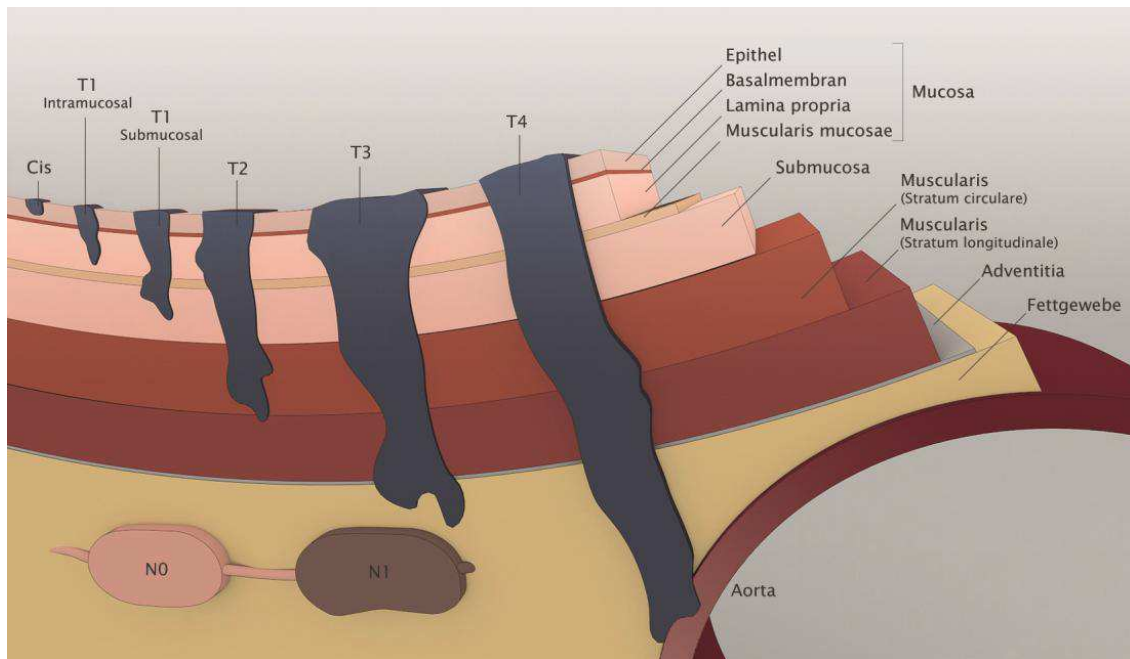
Plattenepithelkarzinom 50-60%). Die Gründe für diese steigende Inzidenz der Adenokarzinome sind bisher noch unklar (Fritz, 2006, Kaatsch et al., 2012).

### **1.1.2 Anatomie des Ösophagus und Ausbreitungsmuster des Ösophaguskarzinoms**

Der Ösophagus beginnt auf Höhe des Ringknorpels und erstreckt sich etwa über 25 bis 30 cm. 1 bis 4 cm unterhalb des Zwerchfells mündet er in den Magen. Die endoskopisch bzw. endosonographisch angegebene Tumorlokalisierung bemisst sich ab den oberen Schneidezähnen und beträgt etwa 40 cm ab Zahnreihe (aZr.) bis zum Magen (Schiebler, 2007). Der Ösophagus besteht aus einem zervikalen (15-18 cm aZr.) und einem thorakalen Abschnitt. Der thorakale Abschnitt kann nochmals in einen suprabifurkalen (19-25 cm aZr.), einen infrabifurkalen (26-34 cm aZr.) und einen abdominellen Anteil bis zum gastroösophagealen Übergang (35-40cm aZr.) unterteilt werden. Oft beinhaltet der Begriff der infrabifurkalen Lokalisation ebenso den abdominellen Anteil. Die Wand des Ösophagus besteht von innen nach außen aus folgenden Schichten: innere Epithelschicht, innere zirkuläre Muskelschicht, äußere longitudinale Muskelschicht und die Adventitia (siehe Abb. 1). Verglichen mit anderen Organen des Verdauungstraktes fehlt dem Ösophagus eine äußere Serosa, wodurch die Ausbreitung von Krankheiten, vor allem einer lymphogenen Metastasierung begünstigt wird. Die Abflüsse der Tela mucosa und Tela submucosa kommunizieren mit den Muskelschichten der Speiseröhre. Somit kann die Lymphe den gesamten Ösophagus entlang abfließen, bevor sie in die Lymphknoten drainiert wird. Auf diesem Weg können bis zu 8 cm entfernte Mikrometastasen entstehen. Die Neigung zu Lymphknotenmetastasen sowie sein rasches Wachstum sind typisch für das Ösophaguskarzinom, sodass bei 70% der Autopsien von verstorbenen Patienten mit Ösophaguskarzinom Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Ein Befall weiterer benachbarter Strukturen wie des N. laryngeus recurrens, der Aa. Carotides internae oder der Trachea im zervikalen Ösophagus sowie das Auftreten tracheo- oder bronchoösophagealer Fisteln ist nicht unwahrscheinlich. Sind beim thorakalen Ösophaguskarzinom Aorta oder Perikard infiltriert ist eine Mediastinitis oder ein Emphysem häufig die Folge (Czito et al., 2008).

## 1. Einleitung

**Abbildung 1:** Wandaufbau des Ösophagus und Infiltrationstiefe der Tumorstadien



Quelle: eigene Abb.

## 1.2 TNM-Klassifikation und Grading

Tabelle 1 zeigt die TNM-Klassifikation gemäß der Union for International Cancer Control (UICC) bzw. die entsprechenden UICC-Stadien.

Das Grading beschreibt den Differenzierungsgrad, also die Abweichung eines Gewebes von seiner normalen Struktur. Es dient neben der TNM-Klassifikation als weitere Einteilungsmöglichkeit um prognostische Aussagen geben zu können.

## 1. Einleitung

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation, Grading und Stadien des Ösophaguskarzinoms der UICC, 2010**

TNM-Klassifikation		UICC-Stadium	
<b>T1</b>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submucosa	<b>I A</b>	T1 N0 M0
<b>T1a</b>	Tumor ist auf Lamina propria oder muscularis mucosae begrenzt	<b>I B</b>	T2 N0 M0
<b>T1b</b>	Tumor infiltriert die Submucosa	<b>IIA</b>	T3 N0 M0
<b>T2</b>	Tumor infiltriert die Muscularis propria	<b>IIB</b>	T1-2 N1 M0
<b>T3</b>	Tumor infiltriert die Adventitia	<b>III A</b>	T4 N0 M0 T3 N1 M0 T1-2 N2 M0
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen		
<b>T4a</b>	Infiltration von Pleura, Perikard, Diaphragma oder benachbartes Peritoneum		
<b>T4b</b>	Infiltration anderer benachbarter Strukturen wie Aorta, Wirbelkörper, Trachea	<b>III B</b>	T3 N2 M0
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	<b>III C</b>	T4a N1-2 M0
<b>N1</b>	1-2 regionale Lymphknotenmetastasen		T4b jedes N M0
<b>N2</b>	3-6 regionale Lymphknotenmetastasen		jedes T N3 M0
<b>N3</b>	> 6 regionale Lymphknotenmetastasen		jedes T jedes N M1
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen	<b>IV</b>	
<b>M1</b>	Fernmetastasen		
<b>G1</b>	hoch differenziert		
<b>G2</b>	mäßig differenziert		
<b>G3</b>	wenig differenziert		
<b>G4</b>	undifferenziertes bzw. anaplastisches Gewebe		

Modifiziert nach: (Wittekind et al., 2010)

### 1.3 Diagnostik

Bei der Diagnostik des Ösophaguskarzinoms steht zum einen die genaue Identifizierung der Tumorerkrankung mit exakter Tumorausbreitung und des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten im Vordergrund. Zum anderen sollte aus diesen Erkenntnissen eine situationsgerechte Therapie abgeleitet werden können (Bohle, 2002, Ruf et al., 2001).

#### 1.3.1 Anamnese und Symptomatik

Da sich das Ösophaguskarzinom kaum durch Frühsymptome bemerkbar macht, liegt zum Diagnosezeitpunkt meist schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Anamnestischer Nikotin- und Alkoholabusus können bei weiteren Symptomen pathognomisch für das Ösophaguskarzinom sein. Anamnestisch sind ebenfalls prädestinierende Faktoren wie gastroösophagealer Reflux mit Barrett-Ösophagus, Verätzungen oder Achalasie zu erfragen.

Die häufigsten Symptome des Ösophaguskarzinoms sind Tabelle 2 zu entnehmen. Bis zu 96% der Patienten berichten über Schluckbeschwerden mit Dysphagie als erstes

## 1. Einleitung

Symptom und ein daraus resultierender Gewichtsverlust von über 5% wird bei bis zu 46% der Patienten verzeichnet. Weitere Symptome sind retrosternale Schmerzen sowie verminderte Leistungsfähigkeit. Anhaltende Heiserkeit gilt als eines der Leitsymptome wenn bereits das Mediastinum infiltriert ist, Husten und Dyspnoe bei Nahrungsaufnahme weisen auf eine tracheo- oder bronchoösophageale Fistelbildung hin. Rezidivierende Blutungen, Pneumonien als Folge ösophagotrachealer Fistelbildung mit mehrfacher Aspiration oder Mediastinitis bei ösophagomediastinaler Fistelbildung sind oft folgenschwere Komplikationen (Czito et al., 2008, Fritz, 2006, Ruf et al., 2001).

**Tabelle 2:** Symptome des Ösophaguskarzinoms und deren Häufigkeiten (%)

Dysphagie	80-96%
Gewichtsverlust	42-46%
Retrosternale Schmerzen	6-20%
Husten und Heiserkeit	3-4%

(Ojala et al., 1982)

### 1.3.2 Tumor- und therapiebezogene Untersuchung

Eine endoskopische Untersuchung ist nicht nur zur Histologiegewinnung durch Biopsie und zum Erfassen der Tumorausdehnung unerlässlich. Sie dient gleichzeitig zum Ausschluss eines synchronen Magenkarzinoms. Es muss zudem festgestellt werden, ob bereits Stenosen vorliegen und ob diese endoskopisch noch passierbar sind. Neben Standarduntersuchungen wie Laborbestimmungen von Blutbild, Gerinnung, Elektrolyten und Leber- und Nierenwerten müssen ebenso therapierelevante Aussagen bezüglich Tumorhistologie (Plattenepithel- oder Adenokarzinom) und Grading des Tumormaterials histologisch getroffen werden (Bohle, 2002, Czito et al., 2008, Ruf et al., 2001). Zur weiteren Diagnosesicherung werden bildgebende Verfahren wie eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, die Röntgenkontrastmittel-Untersuchung des Ösophagus (Ösophagusbreischluck) sowie die Abdomen-Sonographie eingesetzt. Ein CT von Thorax/Hals/Abdomen zur Bewertung der Lymphknoten sowie weiterer potentiell betroffener Organe ist ebenfalls notwendig (Czito et al., 2008). Besonders für die Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und T-Klassifikation ist die endosonographische Untersuchung hilfreich (Fritz, 2006, Ruf et al., 2001). Durch ihre Hilfe gelingen detaillierte Aussagen sowohl über die intra- und extraösophageale Tumormasse als auch über die Lymphknotenbeteiligung. Die wesentlichen Vorteile der Endosonographie liegen in der Unterscheidung von T1/T2-Tumoren wodurch sich eine höhere Treffsicherheit der Klassifikation erzielen lässt als mit dem CT. Die für die

## 1. Einleitung

Entscheidung zu einem chirurgischen Eingriff sehr wichtige Differenzierung zwischen T3- und T4-Stadium fällt weniger akkurat aus. Liegt eine totale Stenose vor, so muss erst der Versuch einer Bougierung unternommen werden (Bohle, 2002, Czito et al., 2008, Fritz, 2006, Ruf et al., 2001). Die Bronchoskopie im zervikalen und oberen thorakalen Drittel kann Hinweise auf eine Infiltration oder Pelottierung der Trachea, Unregelmäßigkeiten in der Mucosa, Fistelbildung oder direkte Ausweitung des Tumors auf die Atemwege liefern. Bei proximaler Lage eines Ösophaguskarzinoms ist in jedem Fall eine bronchoskopische Untersuchung durchzuführen um ein bereits endosonographisch bestimmtes T3-/T4-Stadium zu untermauern (Bohle, 2002). Nur bei Verdacht auf ossäre Beteiligung oder bei unklarem Röntgenbefund wird eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Zur Erkennung von Fernmetastasen hat sich die Positronen-Emissionstomographie (PET) als nützlich erwiesen. Bei 20% der Patienten, die im CT und bei der Endosonographie als metastasenfrei eingestuft wurden, konnte mittels PET-Untersuchung eine Fernmetastase nachgewiesen werden. Eine peritumorale Lymphknotenbeteiligung wird mittels PET jedoch weniger genau detektiert als mit alleiniger CT- oder kombinierter CT-/Endosono-Untersuchung (Bohle, 2002, Czito et al., 2008). Das Behandlungsschema sollte sowohl den Gesamtzustand des Patienten berücksichtigen als auch in Abhängigkeit von Tumorentität, -lokalisierung und -ausdehnung gewählt werden.

### 1.4 Therapie

Aufgrund des oft fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt hat Palliation mit dem Ziel einer verbesserten Lebensqualität gegenüber einer Langzeitprognose oft Vorrang. Die Therapiemöglichkeiten sind sehr vielfältig und werden individuell auf jeden Patienten abgestimmt. Die drei therapeutischen Standbeine setzen sich aus Operation, Strahlen- und Chemotherapie zusammen. Eine weitere Unterteilung stellen die uni- und multimodalen sowie die kurativen und palliativen Therapieprinzipien dar.

#### 1.4.1 chirurgische Therapie

Die Resektion eines Ösophaguskarzinoms ist die Therapie erster Wahl, soweit es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt und sich die Erkrankung in einem frühen Stadium befindet. Bei thorakalen oder abdominalen Tumoren wird in der Regel die Standard- Ösophagektomie angewandt. Hierbei erfolgt die Resektion der Speiseröhre durch einen thorakoabdominalen Zugang mit anschließendem Magenhochzug und

## 1. Einleitung

Bildung einer zervikalen Anastomose. Zusätzlich werden die abdominalen und mediastinalen, teilweise auch die zervikalen Lymphknoten entfernt. Ist ein Magenhochzug nicht möglich, kann ein Kolon- oder in individuellen Fällen auch ein Jejunuminterponat als „Neoösophagus“ fungieren (Bohle, 2002, Czito et al., 2008, Ruf et al., 2001). Bei supra- und infrabifurkalem T1-/T2-Tumoren ohne extraregionale Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasierung kann obiger Eingriff durchgeführt werden, insofern der Patient nicht funktionell inoperabel ist. Bei fortgeschrittenen Stadien muss individuell abgewogen werden, ob die Behandlung und der Nutzen hinsichtlich eines erhöhten Operationsrisikos und schlechter Langzeitprognose in Relation stehen (Fritz, 2006, Ruf et al., 2001, Siewert et al., 2006).

Ein Karzinom im zervikalen Bereich stellt in der Regel ein Ausschlusskriterium für eine Operation dar, da bei den meistens nicht zu verhindernden Teilresektionen von Larynx, Pharynx und der Schilddrüse eine hohe Mortalität und Morbidität mit einhergeht. Ebenso können jene Tumore nicht reseziert werden, welche die prävertebrale Faszie, den hinteren Larynx oder die Trachea und wichtige neurologische bilaterale Strukturen infiltriert haben (Czito et al., 2008). Die exakte Klassifikation des Ösophaguskarzinoms stellt die wichtigste Grundlage dar um eine Operationsindikation zu stellen (Fritz, 2006).

### **1.4.2 Radiotherapie**

Die strahlentherapeutische Behandlung des Ösophaguskarzinoms bietet neoadjuvante, adjuvante, definitive oder palliative Therapiekonzepte. Einen weiteren strahlentherapeutischen Ansatz stellt die intraluminale Bestrahlung (Brachytherapie) dar.

#### Neoadjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie

Neoadjuvante Therapieansätze mit einer der Strahlentherapie folgenden Operation, dienen in der Regel der Verkleinerung primär resektabler Tumore bzw. um bei bereits fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen eine sekundäre Resektabilität zu erlangen. Darüber hinaus kann im Optimalfall ein progressives Tumorwachstum bis zum Operationstermin reduziert werden (Bosset et al., 1997, Schmidt, 2002). Als multimodales Therapiekonzept, meist kombiniert mit ein bis zwei Zyklen 5-FU und Cisplatin bei einer Gesamtdosis von 30 bis 45 Gy, konnte eine Reduktion der Tumormasse von 25% im Mittel erreicht werden. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann bei erfolgreicher Remission des Tumors überdacht werden,

## 1. Einleitung

ob das ursprünglich neoadjuvant geplante Konzept als definitive Therapie fortgeführt werden kann (Fritz, 2006).

Noch vor einigen Jahren wurde der Nutzen einer neoadjuvanten Therapie kontrovers diskutiert. Sowohl Bosset et al. als auch Urba et al. ermittelten, dass bei neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Operation kein signifikant längeres Gesamtüberleben erzielt werden konnte, die postoperative Mortalität bei vorausgegangener Radiochemotherapie jedoch erhöht war. In der Studie von Bosset et al. wurden jedoch ungewöhnlich hohe Einzeldosen von 3,7 Gy für die Bestrahlung des Ösophaguskarzinoms verwendet. Bei dem Patientenkollektiv von Urba et al. waren sowohl Patienten mit Platten- und Adenokarzinom als auch mit adenosquamösen Karzinom des Ösophagus oder AEG vertreten. Zudem kam es bei der Bestrahlung zu einer ungewöhnlichen Fraktionierung von zweimal täglich 1,5 Gy (Bosset et al., 1997, Urba et al., 2001). Auch die alleinige neoadjuvante Radiotherapie ohne simultane Chemotherapie erbrachte hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber alleiniger Operation keinen Vorteil, die lokale Tumorkontrolle konnte aber verbessert werden (Czito et al., 2008, Schmidt, 2002).

Aktuellere Metaanalysen, wie die 24 Studien umfassenden Metaanalyse von Sjoquist et al., weisen auf einen Überlebensvorteil durch neoadjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Operation hin ohne die Morbiditätsrate zu erhöhen. Es konnte kein klarer Vorteil einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie festgestellt werden (Sjoquist et al., 2011). In Kranzfelders Metaanalyse wurden Studien untersucht, welche die Ergebnisse neoadjuvanter Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie vs. alleiniger Operation und definitiver Radiochemotherapie vs. alleiniger Operation verglichen. Jene Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten, wiesen, ohne gleichzeitigen Anstieg der Mortalität, einen signifikanten Überlebensvorteil auf. Eine definitive Radiochemotherapie wirkte sich in keiner der analysierten Studien der Metaanalyse positiv auf das Gesamtüberleben aus, jedoch wurde eine niedrigere behandlungsbedingte Mortalitätsrate verzeichnet (Kranzfelder et al., 2011). Hagen et al. ermittelte in einer randomisierten Phase 3 Studie, dass die Überlebenszeit von Patienten, welche eine alleinige Operation erhielten von 24 Monaten auf ca. 49 Monate verdoppelt werden konnte, wenn eine neoadjuvanter Radiochemotherapie der Operation vorausging (van Hagen et al., 2012).



## 1. Einleitung

### Adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie

Gelingt bei operativer Therapie lediglich eine R1- bzw. R2-Resektion, d.h. mikroskopische oder makroskopische Tumoranteile können nicht vollständig entfernt werden, schließt sich meist, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, eine adjuvante postoperative Strahlentherapie an. Appliziert werden meist Dosen zwischen 40 und 60 Gy (Ruf et al., 2001, Schmidt, 2002). Ziel der adjuvanten Bestrahlung ist eine Verminderung der lokoregionalen Rezidivrate. Eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben konnte jedoch nicht festgestellt werden (Czito et al., 2008, Fritz, 2006, Schmidt, 2002). Nur bei Patienten mit wenig fortgeschrittenen Tumoren (N0, M0) konnte bei adjuvanten gegenüber nicht nicht-adjuvanten Therapiekonzepten ein Überlebensvorteil festgestellt werden (5-Jahres-Überlebensrate 5% vs. 0%) (Schmidt, 2002). Problematisch sind die erhöhten Toxizitätsraten nach adjuvanter Radiochemotherapie, die verminderte Strahlentoleranz von Gewebestellen, an denen ein Magenhochzug oder eine Dünndarminterposition stattfand sowie die Bestrahlung von devaskularisiertem Tumorbett (Czito et al., 2008, Fritz, 2006).

### Definitive Radio- bzw. Radiochemotherapie

Bei durch Metastasen, fortgeschrittenem Tumorstadium oder Komorbiditäten bedingter Inoperabilität gilt die definitive Radio- bzw. Radiochemotherapie bei gutem Allgemeinzustand des Patienten als Therapie der ersten Wahl (Ajani et al., 2008, Bohle, 2002).

Die RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 8501-Studie von Herskovic et al. lieferte entscheidende Hinweise auf die Überlegenheit einer simultanen Gabe von Chemotherapeutika und Strahlentherapie: die Chemotherapie besteht aus vier Zyklen 5-Fluoruracil (5-FU) 1000 mg/qm/d an Tag 1-5 und Tag 29-33 plus Cisplatin 75 mg/qm/d an Tag 1 und 29 mit einer simultanen Strahlentherapie von einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bei einer Fraktionierung von 2 Gy. Aus einer solchen kombinierten Radiochemotherapie resultierte ein signifikant höheres medianes Überleben von 12,5 Monaten gegenüber 8,9 Monaten bei alleiniger Strahlentherapie (Gesamtdosis 64 Gy). Noch deutlicher wurde dieser Vorteil bei Betrachtung des 2-Jahres-Überlebens mit 38% gegenüber 10% (Herskovic et al., 1992). Der Erfolg einer weiterführenden Chemotherapie nach Strahlentherapieabschluss ist nicht eindeutig. So ähneln sich die Ergebnisse von al-Sarraf et al., in welcher die Patienten zwei zur Strahlentherapie simultane Chemotherapiezyklen mit 5-FU/Cisplatin und zwei Zyklen

## 1. Einleitung

nach Ende der Strahlentherapie erhielten, mit denen der Studie von Herskovic (medianes Überleben von 14,1 Monaten bei kombinierter Radiochemotherapie gegenüber 9,3 Monaten bei alleiniger Radiotherapie). Verdeutlicht wird bei al-Sarraf et al., dass durch die kombinierte Radiochemotherapie das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen reduziert werden kann (al-Sarraf et al., 1997).

Mücke et al. konnten im Jahr 2000 die Ergebnisse der RTOG 8501-Studie von Herskovic et al. in ihrer 162 Patienten umfassenden Studie, welche das Gesamtüberleben bei alleiniger Strahlentherapie mit kombinierter Radiochemotherapie verglich, untermauern. Im Gegensatz zur RTOG 8501-Studie, in der zwei Drittel der Patienten T2-N0-Tumore hatten, gelang es Mücke diesen Erfolg auch für die Tumorstadien 3 und 4 nachzuweisen. So betrug das mediane Gesamtüberleben 13 Monate bei einer 4-Jahres-Überlebensrate von 18% gegenüber 9 Monaten bzw. 3,2% bei alleiniger Radiotherapie (Mücke et al., 2000).

Der Frage der notwendigen Gesamtdosis gingen Minsky et al. nach. Demnach konnte mit der Erhöhung der Gesamtdosis von den üblichen 50,4 Gy (RTOG) auf 64,8 Gy bei kombinierter Chemotherapie keine Verbesserung bezüglich lokaler Kontrolle und Überleben erreicht werden. Die therapiebedingte Toxizität stieg jedoch bei erhöhter Gesamtdosis an (Minsky et al., 2002).

Nach bisherigen Ergebnissen verbessert eine mit Cisplatin kombinierte Radiochemotherapie das Kurzzeitüberleben, wohingegen die Bedeutung der alleinigen Strahlentherapie hauptsächlich in palliativen Therapiekonzepten liegt. Wegen erhöhter Toxizität kommen aber nur Patienten mit einem WHO-Status (= ECOG-Status) von 1-2 für diese Therapieform in Frage (Fritz, 2006).

### Brachytherapie

Brachytherapie ist eine Form der Strahlentherapie, bei der eine Strahlenquelle innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu bestrahlenden Gebietes im Körper platziert wird. Neben dem Ösophaguskarzinom findet sie unter anderem auch in der Therapie des Zervix- oder Prostatakarzinoms Anwendung. Die Brachytherapie kann sowohl in kurativer als auch palliativer Intention zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. Die Besonderheit dieser Bestrahlungsform liegt im schnellen Dosisabfall und der geringeren Belastung umliegender Gewebe. Meist dient Iridium 192 als radioaktive Quelle. Üblicherweise wird eine Gesamtdosis zwischen 5 Gy und 20 Gy verwendet, welche von Kathetermitte 1 cm in das umliegende Gewebe reicht

## 1. Einleitung

(Czito et al., 2008, Gaspar, Nag, et al., 1997). Die „American Brachytherapy Society“ erarbeitete 1997 eine Richtlinie bezüglich der Brachytherapie des Ösophaguskarzinoms. Bei Behandlung von Patienten in kurativer Intention sollte demnach eine Brachytherapie nur bei Tumoren  $\leq 10$  cm und ohne Nachweis von Fernmetastasen nach perkutaner Bestrahlung (45-50 Gy, 5 Fraktionen pro Woche à 1,8-2 Gy) mit simultaner Cisplatin- oder Mitomycin-basierter Chemotherapie angewendet werden. Während der Brachytherapie wird eine simultane Chemotherapie wegen erhöhter Gefahr einer Fistel-Bildung nicht empfohlen. Die Empfehlung für den optimalen Zeitpunkt der Brachytherapie liegt bei zwei bis drei Wochen nach Ende der Radiochemotherapie. Tracheale oder bronchiale Beteiligung, zervikale Tumorlokalisierung oder nicht passierbare Stenosen gelten als Kontraindikation. Die empfohlene Dosierung als HDR-Afterloading beträgt insgesamt 10 Gy, verabreicht in Fraktionen zu je 5 Gy oder von 20 Gy in einer Verabreichung von 0,4 bis 1,0 Gy/Stunde als LDR- Afterloading. Der palliative Effekt der Brachytherapie bei Dysphagie wurde von Homs et al. untersucht. Eine Stentplatzierung verschaffte den Patienten zwar raschere Erleichterung der Dysphagie, hatte jedoch auch höhere Komplikationsraten als eine Brachytherapie. Patienten, die hingegen von Beginn an eine Brachytherapie mit 12 Gy erhielten, profitierten vor allem langfristig von weniger Dysphagiebeschwerden und somit auch von einer höheren Lebensqualität (Homs et al., 2004).

### 1.4.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie kommt im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte oder als palliative Chemotherapie bei metastasierten Tumoren zur Anwendung. Als alleinige präoperative Behandlung, beispielsweise mit Cisplatin oder 5-FU, hat die Chemotherapie gegenüber einer sofortigen Operation ohne vorhergegangene Chemotherapie keine Bedeutung (Kelsen et al., 1998). Ob eine der definitiven Radiochemotherapie vorausgegangene sogenannte Induktionschemotherapie der alleinigen kombinierten Radiochemotherapie überlegen ist, ist noch nicht endgültig klar. In einer Studie von Stahl et al. erhielten 172 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine Induktionschemotherapie bestehend aus drei 21-tägigen Zyklen 5-FU, Leucovorin, Etoposid und Cisplatin an Tag 1-3 mit anschließender Radiochemotherapie (40 Gy bzw. mindestens 65 Gy, Cisplatin und Etoposid an Tag 2-8) entweder mit anschließender Operation (Arm A) oder ohne anschließende Operation (Arm B). Bezüglich des Gesamtüberlebens gab es keinen signifikanten Unterschied, jedoch lag sowohl das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben bei den operierten Patienten höher

## 1. Einleitung

(64% gegenüber 41%) als auch die behandlungsbedingte Mortalität. Stahl et al. ermittelten die Induktionschemotherapie als einzigen unabhängigen prognostischen Faktor in ihrer Studie (Stahl et al., 2005).

### **1.4.4 Palliative Therapie**

Lässt der Gesundheitszustand eines Patienten eine kurative Therapie nicht zu bzw. ist das Ösophaguskarzinom in einem bereits fortgeschrittenem Stadium wird auf palliative Therapieansätze zurückgegriffen. Hierbei bedient man sich sowohl der perkutanen Strahlentherapie und Brachytherapie als auch der Chemotherapie. Eine palliative Therapie soll die Lebensqualität eines Patienten verbessern indem sie eine ausreichende Ernährung gewährleistet, Schmerzen und Symptome wie z.B. Dysphagie lindert und lebensbedrohliche Komplikationen wie Fistelbildung oder Arrosionsblutungen vermeidet. Zur Wiederherstellung der Ernährung werden beispielsweise Maßnahmen wie Bougierung, Tubus- oder Stentimplantation oder die Anlage einer PEG-Sonde (perkutane endoskopische Gastrostomie) angewandt. Häufig müssen ursprünglich kurativ geplante Therapiekonzepte auf Grund unzureichender Remission, Progression unter Therapie oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch palliative Therapiekonzepte ersetzt werden.

Der Nachweis supraklavikulärer, mesenterialer oder peritonealer Lymphknoten-Metastasen bekräftigt ein palliatives Vorgehen. Die Lymphknotenmetastasen können zwar in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen werden, aber auf Grund ihrer Tendenz zur schnellen Fernmetastasierung sollte alternativ über eine palliative Chemotherapie nachgedacht werden. Eine Bestrahlung von Fernmetastasen ist nur indiziert wenn dadurch eine günstige Wirkung absehbar ist wie z.B. bei ossären Metastasen die Gefährdung einer Fraktur gesenkt werden kann. Die Strahlentoleranz der metastasennahen Gewebe stellt den limitierenden Faktor dar. Eine Bestrahlung von Metastasen mittels konventioneller Bestrahlungstechnik und Fraktionierung in pulmonalen oder hepatischen Gewebe ist in der Regel nicht möglich (Czito et al., 2008, Ruf et al., 2001, Schmidt, 2002). Mit stereotaktischen Bestrahlungstechniken können durch bildgeführte und intensitätsmodulierte Techniken (IGRT, IMRT) mittels weniger hoch dosierter Bestrahlungsfractionen hohe lokale Kontrollraten von pulmonalen und hepatischen Metastasen bei geringerer Toxizität erreicht werden (Katz et al., 2007, Rusthoven et al., 2008, Siva et al., 2010, Timmerman et al., 2007).

## 1. Einleitung

### **1.5 Bestrahlungsvolumina/-planung/-technik**

#### **1.5.1 Bestrahlungsvolumina**

Die klinischen Bestrahlungsvolumina werden nach dem Report der International Commission on Radiation & Measurements (ICRU Report 50) eingeteilt. Das makroskopische Tumervolumen, auch Gross Tumor Volume (GTV) genannt, beinhaltet das diagnostisch gesicherte befallene Tumorgewebe inklusive der lokoregional befallenen Lymphknoten. Das Tumorausbreitungsgebiet ist das Volumen außerhalb des Tumervolumens, in dem kein Tumor nachgewiesen werden konnte, jedoch der Verdacht auf einen Befall mit Tumorzellen besteht. Zudem grenzt es das GTV von dem klinischen Zielvolumen ab. Tumervolumen und Tumorausbreitungsgebiet stellen zusammen die onkologischen Volumina dar.

Im klinischen Zielvolumen (CTV), dem räumlich zusammenhängenden onkologischen Volumina, soll ein gewisses radioonkologisches Behandlungsziel erreicht werden. Räumliche Veränderungen der Lage z.B. bedingt durch Atmung oder Peristaltik, Größenänderung des tumorbefallenen Organs (z.B. unterschiedliche Füllungszustände der Blase) oder geringe Bewegungen des Patienten, werden durch das Planungszielvolumen, auch nur Zielvolumen, PZV oder PTV genannt, berücksichtigt. Das behandelte Volumen (Treated Volume) ist der von der Minimaldosis umschlossene Teil des Planungszielvolumens, welches im Idealfall gleich dem Planungszielvolumen ist. Das bestrahlte Volumen beschreibt das Körpervolumen, das durch seine Nähe zum zu bestrahlenden Bereich nicht ausgespart werden kann (Irradiated Volume) und der Risikobereich entspricht dem Normalgewebe innerhalb des bestrahlten Volumens, in welchem das Risiko für Nebenwirkungen oder Spätfolgen beachtet werden muss. Fällt jener Risikobereich auf ein Organ, so ist von einem Risikoorgan die Rede. CTV, PTV, behandeltes und bestrahltes Volumen sowie der Risikobereich bilden zusammen die strahlentherapeutischen Volumina (Sauer, 2003).

#### **1.5.2 Planung und Simulation**

Ziel der konformalen Bestrahlungsplanung ist, unter Berücksichtigung von Wechselwirkungen der Primär-, Streu- und Sekundärstrahlung mit der Materie, eine möglichst exakte Anmodellierung der als therapeutisch wirksam erachtenden Energiedosisverteilung an das Zielvolumen im Körper zu erreichen. Man unterscheidet zwischen einer Planung mit 2D- und 3D-Algorithmien. Bei den 2D-Algorithmien wird ein Einzelstrahl aus bis zu vier Richtungen, meist positioniert als gegenüberliegende

## 1. Einleitung

laterale Felder oder sogenannte „Vierfelderboxen“ auf das zu bestrahlende Gewebe gelenkt. Die Dosisverteilung wird in einer Ebene berechnet unter der Voraussetzung, dass in dieser Ebene der Zentralstrahl des Feldes bzw. der Felder liegt. In der ermittelten Behandlungsposition werden anschließend frontale und laterale Röntgenbilder erstellt. Die dreidimensionalen sehr rechenintensiven Algorithmen wurden erst durch moderne Rechner möglich. Hierbei können auch die Beiträge der Streustrahlung aus dem bestrahlten Körpervolumen berücksichtigt werden, wissend welchen Einfluss diese Körperstrukturen auf die Dosisverteilung nehmen. Mittels CT kann die axiale Anatomie in der Planung berücksichtigt werden, indem mindestens 5 mm breite Schnitte angefertigt werden. Tumor und Vitalstrukturen lassen sich durch arterielle Kontrastmittelinjektion in jeder CT-Schicht abgrenzen, wodurch eine dreidimensionale Planung ermöglicht wird.

Durch die Simulation, die einmalig vor dem eigentlichen Beginn der Strahlentherapie stattfindet, kann mittels Fluoroskopie oder CT der Ösophagusumriss abgegrenzt werden. Der Patient nimmt auf dem Simulationstisch eine fixierte Position, meist mit den Armen über dem Kopf verschränkt, ein. Bei Befall des Ösophagus im zervikalen oder oberen Ösophagusanteil kann mittels einer Immobilisationsmaske eine exakte Wiederherstellung der geplanten Behandlungsposition erreicht werden (Czito et al., 2008, Mutic et al., 2006, Sauer, 2003).

### 1.5.3 Bestrahlungstechnik

In der Strahlentherapie des Ösophagus wird ionisierende Strahlung eingesetzt. Durch geeignete Blendensysteme kann sie individuell gelenkt und auf den Tumor konzentriert werden. In einem Linearbeschleuniger wird die ionisierende Strahlung als Bremsstrahlung erzeugt. Beim Abbremsen hochenergetischer Elektronen entstehen Photonen mit einem großen Quantenenergiespektrum von 5 bis 42 MeV. Je höher die Energie der Photonen ist desto höher ist auch die Tiefendosis. Der Vorteil von hochenergetischen Photonen liegt darin, dass Streuvorgänge vorwiegend in Richtung des Primärstrahlbündels verlaufen, der Dosisabfall am Feldrand dadurch steiler ist und ein exakterer Feldrand als bei niedrigeren Energien entsteht. Die Energieabsorption gleicht sich jedoch in den unterschiedlichen Geweben mit zunehmender Photonenenergie an (Sauer, 2003).

Das Bestrahlungsfeld reicht meist von 5 cm ober- bis 5 cm unterhalb der eigentlichen Tumorausdehnung mit einer radialen Ausdehnung von 2,5 cm. Tumoren im oberen Ösophagusdrittel erfordern auf Grund der veränderten Kontur des Ösophagus von Hals

## 1. Einleitung

bis zur Thoraxöffnung ausgefeilte Techniken. Meist werden ventrale Schrägfelder mit einem Keilfilterausgleich verwendet, wodurch ein Neigungswinkel der Isodosenlinien hervorgerufen werden kann (Fritz, 2006, Sauer, 2003). Die sogenannte Mehrfeldertechnik findet bei thorakalen Tumormanifestationen Anwendung. Bei der Dreifeldertechnik wird ein 15-MeV-Photonenstrahl verwendet, wobei zwei posteriore Schrägfelder mit einem einzelnen anteriorem Feld kombiniert werden. Entsprechend dazu werden bei der Vierfeldertechnik zwei posteriore Schrägfelder mit ap.-pa. Feldern kombiniert. Der Referenzdosispunkt liegt bei beiden Mehrfeldertechniken im Schnittpunkt der jeweiligen Strahlenfeldachsen im Zentrum des PZV.

Die jeweilige Toleranzdosis verschiedener Organe muss bereits in der Planung berücksichtigt werden. Die Vierfeldertechnik gewährleistet eine relativ lungenschonende Bestrahlung, jedoch auf Kosten einer erhöhten kardialen Dosisbelastung. Für eine möglichst geringe Strahlenexposition des Herzens eignet sich die Schrägfeldertechnik (rechts anteriore und links posteriore Felder). Wenn mit den gegenüberliegenden ap.-pa. Feldern eine Dosis zwischen 30 Gy und 40 Gy, der Toleranzdosis des Rückenmarks, erreicht ist, dann erfolgt ein Wechsel zu den schräg dorsalen Feldern bis zu einer Dosis von 45 Gy. Die üblicherweise verabreichte Gesamtdosis beträgt 50,4 Gy (Fischer et al., 1998, Fritz, 2006).

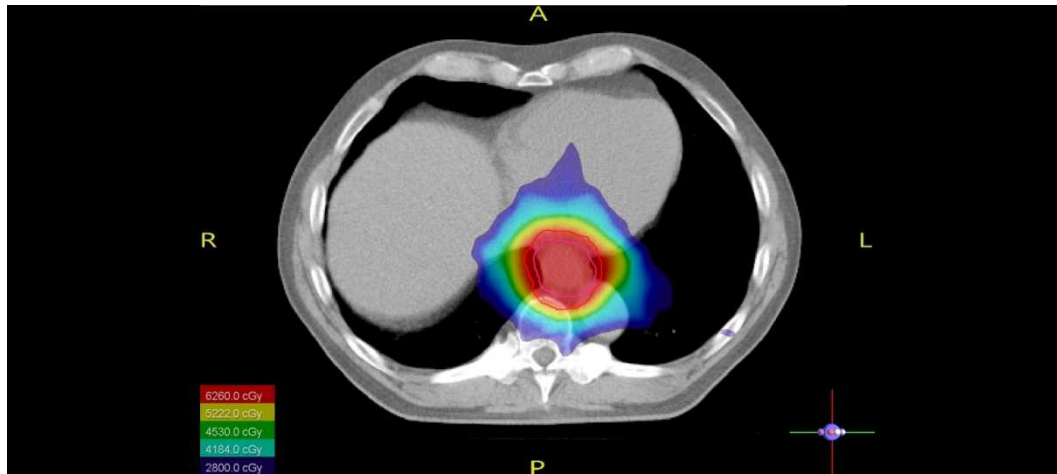
Bis etwa 1995 wurde zum Teil im sogenannten Split-Course-Verfahren bestrahlt, d.h. dass zwischen zwei Zyklen Strahlentherapie eine in der Regel zweiwöchige Therapieunterbrechung eingeschoben wurde. Hierbei muss beachtet werden, dass dieses Verfahren einst als Standardverfahren galt um so prophylaktisch gegen therapiebedingte Toxizitäten vorzugehen. Aufgrund der ungünstigen Ergebnisse wandte man sich einer durchgehenden kontinuierlichen Strahlentherapie zu. Wurde das Split-Course-Verfahren noch nach 1995 verwendet, dann meist weil ein ursprünglich neoadjuvantes Konzept nach einem Restaging mit dem Ergebnis eines nicht ansprechenden Tumors, verworfen wurde.

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (siehe Abb. 2 und 3) kommt zur Schonung von Risikostrukturen innerhalb des Bestrahlungsfeldes immer öfter zum Einsatz. Hierdurch kann nicht nur die Feldbegrenzung sondern auch die Strahlendosis innerhalb einer Feldfläche moduliert werden. Kompensatoren oder Multileaf-Kollimatoren können einen einzelnen Therapiestahl in weitere Subfelder unterteilen, deren Strahlenintensität dann unabhängig voneinander variiert werden kann. Eine homogene Dosisverteilung kann erreicht werden, indem die verschiedenen inhomogenen Dosisverteilungen aus

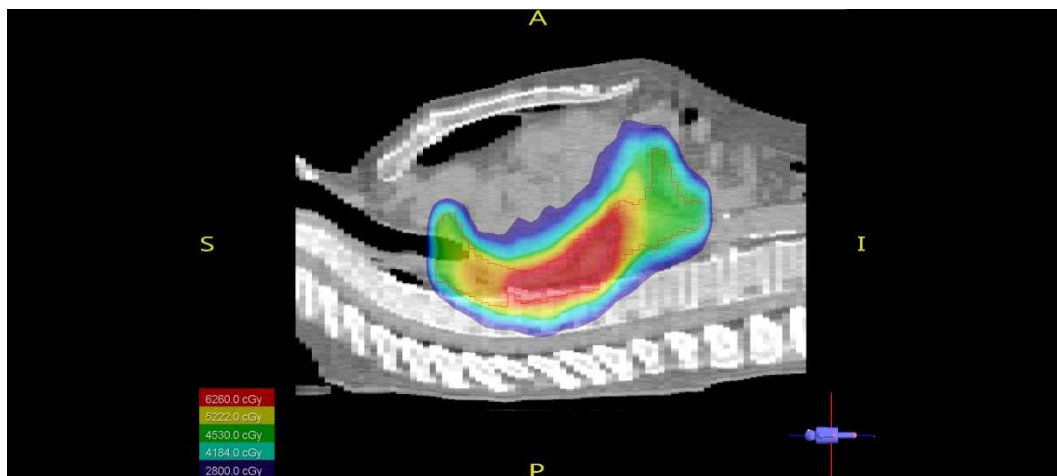
## 1. Einleitung

unterschiedlichen Einzelstrahlrichtungen überlagert werden. Durch die IMRT können somit hohe Dosen außerhalb des eigentlichen Zielvolumens vermieden werden ohne Einbußen im Zielvolumen zu haben (Thilmann et al., 2006).

**Abbildung 2:** horizontales CT-Planungsbild zur intensitätsmodulierten Radiotherapie



**Abbildung 3:** sagittales CT-Planungsbild zur intensitätsmodulierten Radiotherapie



Quelle Abb. 2 und 3: mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. Würschmidt, radiologische Allianz, Hamburg

## 1.6 Nebenwirkungen

Die durch eine Therapie auftretenden Nebenwirkungen sind entscheidend für die Lebensqualität der Patienten. Die Ausprägung von Nebenwirkungen ist sehr individuell und abhängig von biologischen, physiologischen, physikalischen, therapiebedingten und individuellen Faktoren. Akute reversible Nebenwirkungen sind definiert bis zum 90. Tag nach der Therapie. Von chronischen irreversiblen Nebenwirkungen wird ab dem 91. Tag nach Therapieende gesprochen. Die Klassifizierung von akuten und



## 1. Einleitung

chronischen Nebenwirkungen erfolgt voneinander getrennt, da vom Ausmaß akuter Nebenwirkungen keine Rückschlüsse auf Häufigkeit, Dauer oder Ausprägung von chronischen Nebenwirkungen zurückzuführen sind.

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Leukopenie, Thrombozytopenie, Ösophagitis und Dysphagie, Epidermitis, Fatigue, Gewichtsverlust sowie Übelkeit und Erbrechen und sind in der Regel ein bis zwei Wochen nach Therapieende rückläufig. Fisteln oder Pneumonien, welche durch Brustschmerz, hohen Puls, Fieber oder Blutungen in Erscheinung treten können, sind seltene aber ernst zu nehmende Nebenwirkungen (Czito et al., 2008). Eine zur Strahlentherapie simultane Chemotherapie erhöht das Risiko für Nebenwirkungen. Im Gegensatz zur alleinigen Radiotherapie traten bei kombinierter Radiochemotherapie in einer Studie von al-Sarraf et al. mehr Grad 3- und Grad 4- Nebenwirkungen auf (44% vs. 25% bzw. 20% vs. 3%). (al-Sarraf et al., 1997, Seegenschmiedt et al., 1999). Die behandlungsbedingte Mortalitätsrate liegt bei simultaner Radiochemotherapie zwischen 0% und 3% (Czito et al., 2008).

Chronische Nebenwirkungen können auch mit Verzögerungen von Monaten oder sogar Jahren auftreten. Schluckbeschwerden, Stenosen, Probleme beim Sprechen bzw. stimmliche Veränderungen, kardiale und pulmonale Toxizität, Hautreaktionen, neurologische Beschwerden und Dyspnoe sind einige Beispiele für Spätfolgen der Therapie. Eine simultane Chemotherapie scheint auch das Risiko für chronische Nebenwirkungen zu steigern (Czito et al., 2008).

Zu berücksichtigen ist, dass nicht alle krankhaften Zustände während oder nach einer Radio- bzw. Radiochemotherapie ihre Ursache in der onkologischen Therapie haben. Ebenso kann dies auf die progressive Tumorerkrankung selbst, andere Begleiterkrankungen oder nicht onkologische Therapien zurückzuführen sein. Tabelle 3 fasst die allgemeinen Prinzipien zur Einteilung von Nebenwirkungen in der Onkologie zusammen.

## 1. Einleitung

**Tabelle 3:** Einteilung von Nebenwirkungen der onkologischen Therapie

<b>Grad</b>	<b>Symptome/Merkmale</b>
<b>1</b>	Geringe bzw. leichte Nebenwirkungen klingen spontan und ohne Therapie ab; geplante onkologische Therapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden
<b>2</b>	Mäßige bzw. deutliche Nebenwirkungen; ambulant und medikamentös gut behandelbar; keine wesentliche Verzögerung/ Dosismodifikation/ Unterbrechung der geplanten Therapie
<b>3</b>	Starke bzw. ausgeprägte Nebenwirkungen; Einweisung ins Krankenhaus; Einleitung intensiver medikamentöser bzw. supportiver Maßnahmen; Unterbrechung/ Dosismodifikation der geplanten Therapie
<b>4</b>	Lebensbedrohliche Nebenwirkungen; notfallmäßige Aufnahme ins Krankenhaus; intensivmedizinische oder chirurgische Intervention; meist Therapieabbruch
<b>5</b>	Tod

(Seegenschmiedt et al., 1999)

Unter Toleranzdosis (TD) versteht man die Wahrscheinlichkeit mit welcher organspezifische Folgeschäden in einem definierten Zeitraum auftreten. „TD5/5“ bzw. „TD50/5“ beschreibt beispielsweise die Toleranzdosen bei denen nach fünf Jahren bei 5% bzw. 50% Spätfolgen in einem Kollektiv zu erwarten sind. Diese Tatsache muss bereits in der Therapieplanung berücksichtigt werden (Seegenschmiedt, 2006).

## **2. Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse von Effektivität und Nebenwirkungen der primären Radio- bzw. Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Hierzu wurde das Patientengut der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München aus den Jahren 1988 bis 2006 analysiert. Gegenstand der Untersuchung war die vergleichende Betrachtung und Auswertung der Patientendaten hinsichtlich Tumorstadium, Histologie, Radiochemotherapiekonzept, Charlson-Komorbiditäten- Index und ECOG- Leistungsstatus vor Therapiebeginn und Nebenwirkungen der Therapie. Neben der Gesamtüberlebenszeit wurde auch die Rezidiv- und Metastasierungsrate sowie die Lebensqualität der bei Studienabschluss lebenden Patienten untersucht.

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Auswahlkriterien und Gewinnung der Patientendaten

In den Jahren 1988 bis 2006 erfüllten 163 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischer Onkologie der Technischen Universität München folgende Einschlusskriterien:

- Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
- Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in kurativer Absicht
- keine chirurgische Maßnahme bezüglich des Ösophaguskarzinoms
- Keine Fernmetastasierung (Hinweis: eine Mx-Situation führte nicht zum Ausschluss, wurde jedoch gesondert berücksichtigt)
- geplante Gesamtdosis > 50 Gy; auf Grund von Therapieabbrüchen treten auch niedrigere Gesamtdosen auf
- Keine Strahlentherapieunterbrechung > 4 Wochen
- Kein vorangegangenes oder simultanes Tumorleiden, das die Überlebenszeit beeinträchtigen könnte (vorangegangene Prostatakarzinome galten nicht als Ausschlusskriterium, Mammakarzinome nur, wenn sich das ehemalige mit dem aktuellen Bestrahlungsfeld überschneidet)

Basierend auf alten Archivierungssystemen konnten insgesamt 634 Patienten mit Ösophaguskarzinom ausfindig gemacht werden, die in der Klinik ein Staging und/ oder eine Bestrahlungsplanung erhielten. Im Rahmen einer Neuarchivierung der strahlentherapeutischen Akten aus den Jahren 1982 bis 1999 konnten gezielt weitere Patienten mit Ösophaguskarzinom ausfindig gemacht werden. Nach Akteneinsicht erfüllten 163 Patienten sämtliche oben genannten Kriterien. 35 Patienten wurden wegen eines vorausgegangenen oder simultanen Zweit- Karzinoms ausgeschlossen, bei 14 von ihnen handelte es sich um einen Tumor im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Bei 78 Patienten lag von Anfang an eine M1a-Situation vor, d.h. es gab bereits Lymphknotenmetastasen am Truncus coeliacus bzw. an zervikalen Lymphknoten (bei Tumormanifestation im unteren bzw. oberen thorakalen Ösophagus). In zehn Fällen wurde die maximale Bestrahlungsunterbrechung von vier Wochen überschritten und in fünf Fällen entschieden sich die Patienten gegen eine Behandlung. Bei 155 Patienten entschied man sich für ein neoadjuvantes Therapiekonzept mit anschließender Operation, bei 23

### 3. Patienten und Methoden

Patienten lag bereits eine postoperative Situation vor und in 21 Fällen wurde ein palliatives Konzept angestrebt. Weitere Ausschlussgründe waren andere Tumorentitäten wie Adenokarzinome oder ein lediglich in der Klinik durchgeführtes Staging oder Afterloading, wobei die eigentliche Radio- bzw. Radiochemotherapie aber beispielsweise heimatnah zum Wohnort des Patienten erfolgte. Alle erwähnten Situationen führten zum Studienausschluss.

Folgende Untersuchungen gingen in der Regel dem Behandlungsbeginn voraus: Klinische Untersuchung und Anamnese, Labor- und Breischluckuntersuchung, Röntgenuntersuchung des Thorax, Sonographie des Abdomens, Computertomographie des Thorax und des Abdomens bzw. des Halses bei zervikalem Ösophaguskarzinom, Endosonographie, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) sowie Bronchoskopie bei suprabifurkalem Befall. Eine PET-Untersuchung wurde bei 26 Patienten (16,0%) durchgeführt. 84 Patienten erhielten zum Ausschluss ossärer Metastasen eine Skelettszintigraphie. Eine MRT-Untersuchung von Schädel und Leber erfolgte bei fünf Patienten.

Die erhobenen Daten basieren in erster Linie auf den Krankenakten, welche Anamnese, prätherapeutische Untersuchungsbefunde, histopathologische Befundberichte, Verlaufsprotokolle sowie Arztbriefe der Strahlentherapie aber auch häufig chirurgische Einschätzungen enthielten. Bei offenen Fragen wurden zusätzlich Krankenakten anderer Fachrichtungen gesichtet. Zusätzliche Informationen lieferten krankenhausinterne Datenbanken. Darüber hinaus wurden Auskünfte vom Tumorregister München, Krankenkassen, Einwohnermeldeämtern und weiterbehandelnden Ärzten und Krankenhäusern eingeholt. Konnten keine ausreichenden Informationen in Erfahrung gebracht werden, fanden Gespräche mit den Angehörigen statt. Zur Beurteilung der Situation von Langzeitüberlebenden wurde Kontakt mit jenen Patienten aufgenommen und eine schriftliche Anfrage mit Fragebögen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30, QLQ-OES18 und selbst entworfener sog. Bother-Score) an sie gerichtet. Unter Anbetracht dieser vielfältigen Informationsquellen konnten Abläufe vom Therapiekonzept bis zur Nachsorge größtenteils erschlossen werden. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug etwa 9 Jahre (Spanne: 10-173 Monate).

### 3. Patienten und Methoden

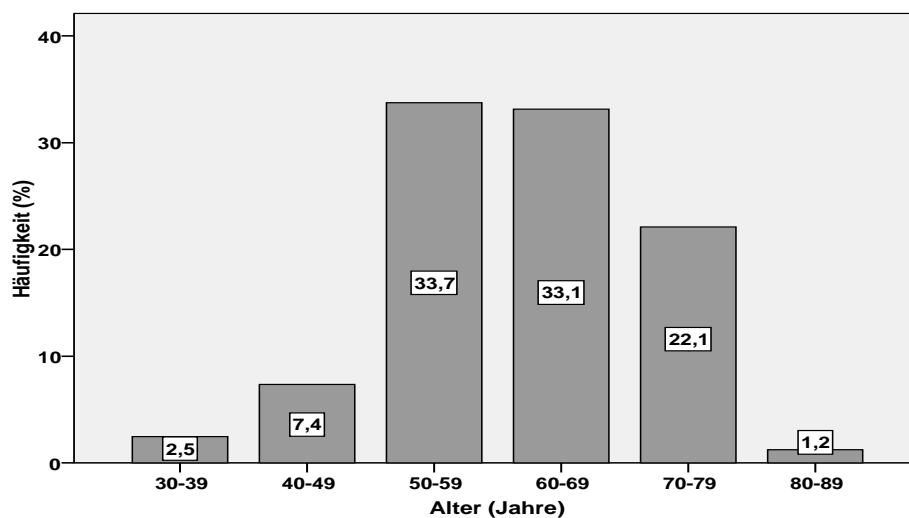
## 3.2 Beschreibung des Patientengutes

### 3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Beginn der Bestrahlung betrug 61,6 Jahre (Spanne: 37,7 bis 85,5 Jahren, siehe Abb. 4). Das Patientengut setzte sich aus 31 Frauen und 132 Männern zusammen.

**Abbildung 4:** Altersverteilung der Patienten

Grundgesamtheit: 163 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, die alle Auswahlkriterien für eine vergleichende Betrachtung und Auswertung erfüllten



### 3.2.2 Behandlungsperioden

Da sich innerhalb des untersuchten Zeitraums einige Veränderungen bezüglich Bestrahlungstechnik, perkutaner Bestrahlungsdosis und Chemotherapieschemen ergaben, erschien es sinnvoll eine Unterteilung in zwei Behandlungsperioden von 1988 bis 1997 und von 1998 bis 2006 vorzunehmen (Referenzpunkt ist der Zeitpunkt des Therapiestarts). Das Jahr 1998 wurde als Grenzzahl gewählt, da so die Unterschiede der relevanten diagnostischen und therapeutischen Veränderungen am deutlichsten wurden. 79 Patienten (48,5%) erfüllten zwischen 1988 und 1997 alle Einschlusskriterien und 84 Patienten (51,5%) zwischen 1998 und 2006.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.2.3 Karnofsky-Index/ECOG-Leistungsstatus

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten wurde bei Vorstellung des Patienten in der Klinik der Karnofsky-Index bzw. der Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Status) herangezogen (siehe Tab. 4). Im Verlauf dieser Arbeit wird der ECOG- Leistungsstatus verwendet.

**Tabelle 4:** ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index

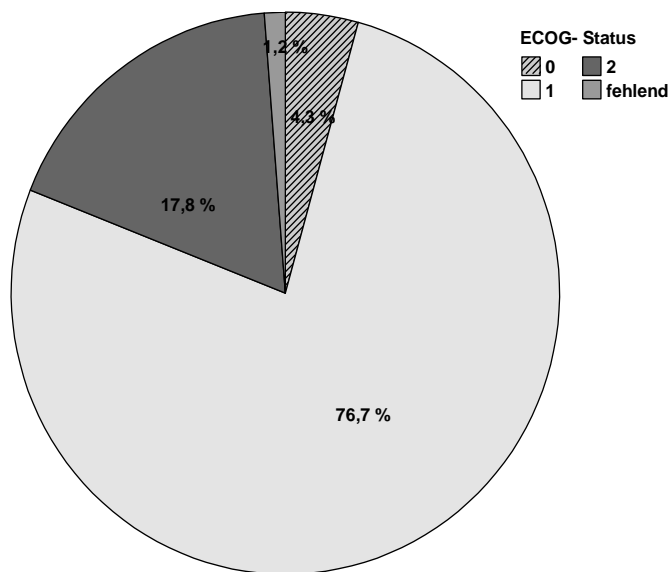
ECOG-Leistungsstatus		Karnofsky-Index (%)	
<b>0</b>	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.	<b>100</b>	Normalzustand, keine Beschwerden keine manifeste Erkrankung
		<b>90</b>	Minimale Krankheitssymptome
<b>1</b>	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.	<b>80</b>	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
		<b>70</b>	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
<b>2</b>	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.	<b>60</b>	Gelegentliche fremde Hilfe
		<b>50</b>	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig
<b>3</b>	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.	<b>40</b>	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
		<b>30</b>	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
<b>4</b>	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.	<b>20</b>	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
		<b>10</b>	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
<b>5</b>	Tod	<b>0</b>	Tod

(Karnofsky et al., 1949, Oken et al., 1982)

Am häufigsten trat mit 76,7% der ECOG-Leistungsstatus der Stufe 1 auf (siehe Abb. 5). Bei zwei Patienten lag keine Dokumentation des ECOG-Leistungsstatus vor und eine retrospektive Beurteilung war nicht möglich.

### 3. Patienten und Methoden

**Abbildung 5:** Häufigkeiten der ECOG-Leistungsstatus (%)



#### 3.2.4 Charlson-Komorbiditäts-Index

Der Charlson-Komorbiditäts-Index ermöglicht die Berücksichtigung 19 relevanter Begleiterkrankungen hinsichtlich der Lebenserwartung. Die Gewichtung liegt zwischen 1 und 6 bei einer Gesamtscore-Möglichkeit von 0 bis 37 (siehe Tab. 5). In unserem Patientengut lag der durchschnittliche Score bei 1,7 mit einem Median von 1,0 (Spanne 0-6). Bei sieben Patienten war eine Bestimmung des Charlson-Indexes rückwirkend nicht möglich.

Bei 160 Patienten war ein operativer Eingriff nicht möglich. In 74 Fällen war dies auf Komorbiditäten zurück zuführen (siehe Tab. 6). In drei Fällen fand eine mögliche Resektion auf Patientenwunsch nicht statt.



### 3. Patienten und Methoden

**Tabelle 5:** Charlson-Komorbiditäts-Index

Charlson Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt <sup>1</sup>	1	
Herzinsuffizienz <sup>2</sup>	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit <sup>3</sup>	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen <sup>4</sup>	1	
Demenz <sup>5</sup>	1	
Chronische Lungenerkrankung <sup>6</sup>	1	
Kollagenose <sup>7</sup>	1	
Ulkuskrankheit <sup>8</sup>	1	
Leichte Lebererkrankung <sup>9</sup>	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) <sup>10</sup>	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung <sup>11</sup>	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden <sup>12</sup>	2	
Tumorerkrankung <sup>13</sup>	2	
Leukämie <sup>14</sup>	2	
Lymphom <sup>15</sup>	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung <sup>16</sup>	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
<b>Summe</b>		

<sup>1</sup> Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

<sup>2</sup> Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

<sup>3</sup> Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

<sup>4</sup> Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

<sup>5</sup> Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

<sup>6</sup> Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

<sup>7</sup> Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematoses, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

<sup>8</sup> Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

<sup>9</sup> Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

<sup>10</sup> Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

<sup>11</sup> Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

<sup>12</sup> oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

<sup>13</sup> Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

<sup>14</sup> Akute und chronische Leukosen

<sup>15</sup> Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

<sup>16</sup> Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

(Charlson et al., 1987)

### 3. Patienten und Methoden

**Tabelle 6:** Gründe für Ablehnung einer Resektion

Grundgesamtheit: 160 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, bei denen ein operativer Eingriff nicht möglich war

Grund der Ablehnung einer Resektion	Anzahl der Patienten	
	n	%
Komorbiditäten	74	45,4
Stark fortgeschrittener bzw. progredienter Tumor	39	23,9
Funktionale Inoperabilität	15	9,2
Fortgeführter Alkohol- und Nikotinabusus	8	4,9
Schlechter Allgemeinzustand	10	6,1
Weitere	4	2,5
Unbekannt	10	6,1
<i>Gesamtzahl</i>	<i>160</i>	<i>100</i>

#### 3.2.5 TNM-Verteilung und Grading

Das häufigste vorliegende TNM-Stadium war T3 N+ M0 und G3 (siehe Tab. 7). Bei lediglich fünf bzw. vier Patienten lag ein frühes Tumorstadium vor (T1 N0 bzw. T2 N0).

**Tabelle 7:** TNM-Verteilung und Grading

Grundgesamtheit: 163 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, die alle Auswahlkriterien für eine vergleichende Betrachtung und Auswertung erfüllten

T	Anzahl d. Patienten		N	Anzahl d. Patienten		M	Anzahl d. Patienten		G	Anzahl d. Patienten	
	n	%		n	%		n	%		n	%
<b>T1</b>	7	4,3	<b>N0</b>	27	16,6	<b>M0</b>	120	73,6	<b>G1</b>	4	2,5
<b>T2</b>	15	9,2	<b>N+</b>	126	77,3	<b>Mx</b>	43	26,4	<b>G2</b>	60	36,8
<b>T3</b>	110	67,5	<b>Nx</b>	9	5,5	-	-	-	<b>G3</b>	83	50,9
<b>T4</b>	30	18,4	<b>k.A</b>	1	0,6	-	-	-	<b>G4</b>	6	3,7
<b>k.A</b>	1	0,6	-	-	-	-	-	-	<b>Gx</b>	6	3,7
-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>k.A</b>	4	2,5

#### 3.2.6 Tumorlokalisation und -länge

Tabelle 8 zeigt die Verteilung von zervikaler, supra- und infrabifurkaler Tumormanifestation. Da keine standardisierte Zuteilung bei gleichzeitiger zervikaler und thorakaler Tumormanifestation existiert, erfolgte die Zuordnung in eine separate Gruppe – hier „überlappende“ Tumore genannt – die mehrere anatomische Bereiche übergreift.

Sowohl die durchschnittliche als auch die mediane Tumurlänge betrug 6 cm. Die Tumorausdehnung reichte von 1 bis 17 cm Länge. Mit 54% war der größere Anteil der Tumore > 5 cm. Bei 75 Patienten (46%) war der Tumor < 5 cm. Bei vier (2,5%)

### 3. Patienten und Methoden

Patienten war der Tumor auf zwei voneinander unabhängigen Höhen lokalisiert. Ob der Tumor dann als zervikales oder thorakales Karzinom gewertet wurde, hing, wegen einer fehlenden standardisierten Zuordnung, davon ab in welchem Bereich die größere Tumormasse lag. Bei einem Patienten konnte aufgrund unzureichender Aktenlage keine Aussage über die Lokalisation getroffen werden.

**Tabelle 8:** Tumorlokalisierung

Grundgesamtheit: 162 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006; Lokalisation unbekannt bei n= 1

Tumorlokalisierung	Anzahl der Patienten	
	n	%
Zervikaler Bereich	11	6,7
Thorakaler Bereich	104	63,8
-suprabifurkal	37	22,7
-infrabifurkal	67	41,1
„überlappend“	47	28,8

#### 3.2.7 Bestrahlungsdosis und -planung

Die durchschnittliche Einzeldosis betrug 2,0 Gy. Der Großteil der Patienten erhielt eine Einzeldosis von 1,8 Gy bzw. 2,0 Gy. Bei vier Patienten fand eine Modifikation der Einzeldosis von 2 Gy auf 1,8 Gy statt. Drei Patienten erhielten eine Einzeldosis von 1,6 Gy. Bei jeweils zwei Patienten wurde mit 2,5 Gy bzw. 1,6 Gy begonnen und dann auf 2,0 Gy reduziert bzw. erhöht (siehe Tab. 9).

**Tabelle 9:** Häufigkeiten und Verteilung der Einzeldosen

Grundgesamtheit: 163 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006

Einzeldosis (Gy)	Anzahl der Patienten	
	n	%
1,8	42	25,8
2,0	108	66,3
2,0/1,8*	4	2,5
1,6	3	1,8
2 mal tägl. 1,1	1	0,6
1,6/2*	2	1,2
2,5/2,0*	2	1,2
1,8/2,2*	1	0,6

\*Dosismodifikation

Die Gesamtdosis bezeichnet die Dosis, die durch perkutane Bestrahlung verabreicht wurde, d.h. exklusive Brachytherapie. Die durchschnittliche Gesamtdosis betrug

### 3. Patienten und Methoden

56,6 Gy (Median 60,0 Gy) mit einem Minimum von 30 Gy und einem Maximum von 70 Gy. Die geringen Minimalwerte von unter 50 Gy kamen durch Therapieabbruch aufgrund eines verschlechterten Allgemeinzustand oder fehlender Compliance zustande. 54 Patienten (33,1%) erhielten nach Abschluss der primären Strahlen/-chemotherapie eine intraluminale Bestrahlung mittels High Dose Rate-Afterloadingverfahren (HDR-Afterloading). Das Afterloading wurde meist in zwei Fraktionen verabreicht. Die mediane Afterloading-Dosis betrug 10,0 Gy bei einer Gewebetiefe von 5 mm. Die minimale Dosis lag bei 5 Gy, die Maximale bei 25 Gy.

Bis zum Jahr 1997 wurde vereinzelt noch nach zweidimensionaler Bestrahlungsplanung therapiert und mit einer Überschneidung von etwa drei Jahren ab 1994 von der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung abgelöst. 107 Patienten (65,6%) erhielten eine dreidimensionale und 56 Patienten (34,4%) eine zweidimensionale Bestrahlungsplanung.

Eine Bestrahlung nach dem sogenannten „Split-Course-Verfahren“ erfolgte bis 1995 bei 49 Patienten (30,1%), welche in der Regel aus zwei Zyklen perkutaner Strahlentherapie á 30 Gy, unterbrochen von einer zweiwöchigen Strahlentherapie-Pause, bestand. Solch eine vorgesehene Pause wurde nicht als Unterbrechung oder Abbruch der Therapie gewertet. Abweichungen von diesem Schema mit Unterbrechung von einer bis vier Wochen oder leicht veränderten Dosen wurden berücksichtigt. Pausen von länger als vier Wochen führten zum Ausschluss aus der Studie. Bei lediglich zwei Patienten wurde die gewöhnliche Bestrahlungspause von zwei Wochen überschritten. Bei einer Patientin wurde die Pause aufgrund einer neu aufgetretenen Paraparese der Beine infolge einer Borreliose auf drei Wochen verlängert, in einem weiteren Fall erforderte der schlechte Allgemeinzustand eine verlängerte Pause von knapp vier Wochen. Das Split-Course-Verfahren wird inzwischen nicht mehr angewandt, nachdem sich herausstellte, dass sich jede Verzögerung oder längerfristige Unterbrechung der Therapie negativ auf die Therapieergebnisse auswirkt. Bei zwölf Patienten zwischen 1989 und 2000 wurde ein ursprünglich neoadjuvantes Konzept nach einem Restaging nach etwa 30 Gy wegen Nichtansprechen des Tumors in ein Split-Course-Verfahren geändert.

#### **3.2.8 Chemotherapie**

145 Patienten (89,0%) erhielten zusätzlich zur Strahlentherapie eine simultane Chemotherapie. Bei 17 Patienten (10,4%) war eine Behandlung mit Zytostatika, meist aufgrund von Begleiterkrankungen wie schlechter Nierenfunktion oder kardialen Problemen, hohem Alter, reduziertem Allgemeinzustand oder wegen Ablehnung durch

### 3. Patienten und Methoden

den Patienten nicht möglich. Ein Patient erhielt ausschließlich eine Induktionschemotherapie vor Beginn der Strahlentherapie und zählte deshalb nicht in die Gruppe der simultan chemotherapeutisch behandelten Patienten. Bei einem Patienten war anhand der Aktenlage keine Aussage möglich ob er eine Chemotherapie erhalten hatte.

Ein Abbruch der Chemotherapie war bei 21 (12,9%) Patienten notwendig, bei neun (5,5%) Patienten fand eine Modifizierung der Chemotherapie statt, meist bedingt durch eine verschlechterte Nierenfunktion, verstärkte Symptome der Begleiterkrankungen, Leukopenie und Thrombopenie, fortgeführten Alkoholabusus oder eine allergische Hautreaktionen.

91 Patienten (62,6%) erhielten eine alleinige kontinuierliche 5 FU-Gabe über vier Wochen mit jeweils zweitägiger Pause an den Wochenenden (siehe Tab. 12). Das zweithäufigste Chemotherapieschema bestand aus einer kontinuierlichen Gabe von 5-FU (werktags über vier Wochen) und zusätzlich Cisplatin wöchentlich oder in der 1. und 5. Woche über jeweils fünf Tage (25,5%). Weitere verwendete Chemotherapie-Protokolle sind in Tabelle 10 dargestellt.

### 3. Patienten und Methoden

**Tabelle 10:** Chemotherapieschemen

Grundgesamtheit: 145 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, die zusätzlich zur Strahlentherapie eine simultane Chemotherapie erhielten

Schema	Anzahl der Patienten n= 145	Anzahl der Patienten %
<b>5 FU</b> Monotherapie 225-350 mg/m <sup>2</sup> /d kontinuierlich Tag 1-5 während gesamter Strahlentherapie-Dauer <i>oder</i> <b>5 FU</b> Monotherapie 450-500mg/m <sup>2</sup> /d kontinuierlich Tag 1-5	91	63,6
<b>5 FU</b> 1000 mg/qm/d als Bolusgabe Tag 1-4 in 1. u. 5. Woche	2	1,4
<b>5 FU</b> 225-350 mg/m <sup>2</sup> /d <i>oder</i> 450-480 mg/m <sup>2</sup> /d kontinuierlich Tag 1-5 während gesamter Strahlentherapie- Dauer <i>und</i> <b>Cisplatin</b> 25-75 mg/m <sup>2</sup> /d wöchentlich <i>oder</i> 20 mg/m <sup>2</sup> /d Tag 1-5 in 1. und 4. Woche	37	24,5
<b>Cisplatin</b> 25 mg/m <sup>2</sup> /d wöchentlich <i>und</i> <b>Taxotere</b> 30 mg/m <sup>2</sup> /d wöchentlich	1	0,7
<b>5 FU</b> 1500 mg/m <sup>2</sup> /d kontinuierlich Tag 1-5 und 29-33 (also jeweils die erste Woche der beiden Split- Blöcke) <i>und</i> <b>Mitomycin</b> 18 mg absolut Tag 1 und 29 (also jeweils am 1. Tag der beiden Splitblöcke)	4	2,8
Cisplatin wöchentlich 50 mg/m <sup>2</sup> /d	2	1,4
<b>Carboplatin</b> einmal in 1. und 5. Woche (Dosis unbekannt)	1	0,7
<b>Cisplatin</b> wöchentlich und Etoposid (Dosis unbekannt)	1	0,7
<b>5 FU</b> 300 mg/m <sup>2</sup> /d Tag 1-5 in 1. und 5. Woche <i>und</i> <b>Leucovorin</b> wöchentlich in 1.und 5. Woche (Dosis unbekannt)	2	1,4
<b>Cisplatin</b> 25 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich <i>und</i> <b>Paclitaxel</b> 25-30 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich	2	1,4
<b>5 FU</b> (Dosis unbekannt) <i>und</i> <b>Carboplatin</b> 420 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 des Splitbeginns in Woche 1 und 5	2	1,4

#### 3.2.9 Vorbehandlung

Vorbehandlungen wurden als unterschiedliche Maßnahmen vor Therapiestart der definitiven Radio- bzw. Radiochemotherapie definiert. Dazu zählen Induktionschemotherapie, Stent- oder Tubusbehandlung, Bougierung teilweise in Verbindung mit Stent-Anlage, Argon-Plasma-Koagulationstherapie sowie Lasertherapie. 27 Patienten (16,5%) erhielten eine Vorbehandlung (Tab. 11). Am häufigsten erhielten Patienten eine vorhergehende Bougierung (7,4%). Neun Patienten (5,5%) wurde eine Induktionschemotherapie verabreicht. Diese bestand meist aus einer Kombination von 5-FU, Cisplatin und Leucovorin über zwei Zyklen (PLF-Schema), teilweise zusätzlich mit Taxol (Taxol-PLF-Schema) oder einem Schema aus Cisplatin mit Etoposid, wobei die exakten Dosierungen nicht eruierbar waren.

### 3. Patienten und Methoden

**Tabelle 11:** Häufigkeiten und Verteilung der Vorbehandlung

Grundgesamtheit: 27 Patienten mit einem Platenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, die eine Vorbehandlung erhielten

<b>Vorbehandlung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	
	<b>n= 27</b>	<b>%</b>
<b>Induktionstherapie</b>	9	33,3
<b>Stent</b>	1	3,7
<b>Bougierung</b>	12	44,4
<b>Argon-Plasma-Koagulation</b>	2	7,4
<b>Laser</b>	1	3,7
<b>Bougierung &amp; Stent</b>	2	7,4

#### 3.2.10 Nebenwirkungen

Die Erhebung der akuten Nebenwirkungen erfolgte entweder anhand entsprechender Dokumentation oder mittels Untersuchungsberichten, Laborbefunden, Arztbriefen und Verlaufsprotokollen in den Patientenakten. Es existieren verschiedene Einteilungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen wie die der World Health Organisation (WHO), ausgerichtet auf chemotherapiebedingte Nebenwirkungen, oder der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), beide ausgerichtet auf strahlentherapiebedingte Nebenwirkungen. Die sich teilweise überschneidenden Klassifikation wurden 1988 vom National Cancer Institute (NCI) zunächst zur sogenannten CTC-Systematik (Common Toxicity Criteria) und schließlich 2003 zur CTCAE-Systematik (Common Terminology of Criteria for Adverse Events) ausgebaut. Nach einer Überarbeitung dieser englischen Version durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) ist auch eine Klassifikation der radiochemotherapiebedingten Nebenwirkungen möglich. Die Systematik umfasst zwölf Hauptkriterien aus folgenden Bereichen: Gastrointestinaltrakt, Herz/Kreislauf, Lunge/Atmungsorgane, Niere/Blase, Nervensystem, endokrines System, Sinnesorgane, Haut/Allergie, Allgemeinsymptome, Fieber/Infektion und Allgemeinzustand. Eine Zuteilung zu dem jeweiligen Schweregrad der akuten Nebenwirkung erfolgte mittels der modifizierten AE-Klassifikation v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), National Cancer Institute (Hrsg.), 2006, Seegenschmiedt et al., 1999). Die retrospektive Erhebung der chronischen Nebenwirkung war aufgrund insgesamt niedriger Überlebensraten und teilweise nicht im Klinikum Rechts der Isar durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen kompliziert. Anhand von

### 3. Patienten und Methoden

Dokumentationsverläufen und Telefonaten mit Hausärzten und Angehörigen wurden chronische Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 erfasst. Die Einschätzung erfolgte in Anlehnung an die LENT-SOMA-Klassifikation (late effects of normal tissues/subjective, objective, management and analytic categories). Diese Klassifikation berücksichtigt neben den strahlentherapeutischen Folgen auch solche, die durch Chemotherapie bedingt sind (Seegenschmiedt, 2006). Eine exakte Klassifikation durch das LENT-SOMA-System, welche auch eine subjektive Einschätzung der Patienten beinhaltet, war aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und des insgesamt kurzen Gesamtüberlebens nicht möglich.

#### **3.3 Lebensqualität**

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der standardisierte Fragebogen der EORTC „QLQ-C30“ (Version 3.0) zum allgemeinen Befinden und der „QLQ-OES18“, der speziell auf die Problematiken von Patienten mit Ösophaguskarzinom zugeschnitten ist, versendet (siehe Anhang). Zehn von 14 Patienten, welche bei Ende der Datenerhebung noch lebten, beantworteten die Fragebögen.

Die 30 Fragen des QLQ-C30 werden nach Inhalt in drei große Subgruppen unterteilt (siehe Tab. 12): Allgemeiner Gesundheitsstatus, funktionale Skala und symptomatische Skala. Der sogenannte Raw Score bildet den Durchschnitt der Antwortmöglichkeiten. Durch eine lineare Transformation des Raw Scores wird ein weiterer Score mit Werten von 0-100 ermittelt. Diese Werte bieten eine verbesserte Vergleichbarkeit, unabhängig davon wie viele Antwortmöglichkeiten in den Einzelfragen gegeben sind.

Beim Vergleich der Scores untereinander ist Vorsicht geboten: ein hoher Score bedeutet nicht in allen Fragengruppen ein positives Ergebnis. Ein Score von 100 gilt als best möglichstes Ergebnis in den Fragenkomplexen „allgemeiner Gesundheitsstatus“ und „funktionale Skala“. In dem Komplex „symptomatische Skala“ ist ein möglichst niedriges Score wünschenswert, das heißt ein Score von 0 wäre das Optimum (Aaronson et al., 1993, Fayers et al., 2001 ).



### 3. Patienten und Methoden

**Tabelle 12:** Lebensqualität EORTC QLQ-C30

	<b>Anzahl der Fragen</b>	<b>Spanne der Antwortmöglichkeiten*</b>	<b>Fragen- Nummer in Version 3.0</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitsstatus<sup>1</sup></b>	2	6	29,30
<b>Funktionale Skala<sup>4</sup></b>			
Physische Funktion	5	3	1-5
Rollenfunktion	2	3	6,7
Emotionale Funktion	4	3	21-24
Kognitive Funktion	2	3	20,25
Soziale Funktion	2	3	26,27
<b>Symptomatische Skala<sup>2</sup></b>			
Fatigue	3	3	10,12,18
Nausea und Übelkeit	2	3	14,15
Schmerz	2	3	9,19
Dyspnoe	1	3	8
Schlaflosigkeit	1	3	11
Appetitverlust	1	3	13
Obstipation	1	3	16
Diarrhoe	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	3	28

\*Die Spanne der Antwortmöglichkeiten ergibt sich aus der Differenz zwischen der am höchsten und der am niedrigsten möglichen Antwort; die meisten Fragen geben eine Antwortmöglichkeit von 1-4, woraus sich eine Spanne von 3 ergibt

<sup>1</sup>: 100 als optimaler Score

<sup>2</sup>: 0 als optimaler Score

(Fayers et al., 2001 )

Der Fragebogen „QLQ-OES18“ befasst sich speziell mit den Problematiken von Patienten mit Ösophaguskarzinom. Er beinhaltet 18 Fragen, die inhaltlich zu zehn unterschiedlichen Skalen wie z.B. der Dysphagie-Skala zugeordnet werden können (siehe Tab. 13).

### 3. Patienten und Methoden

**Tabelle 13:** Lebensqualität EORTC QLQ-OES18

	<b>Anzahl der Fragen</b>	<b>Spanne der Antwortmöglichkeiten*</b>	<b>Fragen</b>
<b>Dysphagie-Skala</b>	3	3	31-33
<b>Essens-Skala</b>	4	3	36-39
<b>Reflux-Skala</b>	2	3	44,45
<b>Schmerz-Skala</b>	3	3	46-48
<b>Probleme beim Speichel schlucken</b>	1	3	34
<b>Verschlucken</b>	1	3	35
<b>Trockener Mund</b>	1	3	40
<b>Probleme mit dem Geschmack</b>	1	3	41
<b>Probleme beim Husten</b>	1	3	42
<b>Probleme beim Sprechen</b>	1	3	43

\*Die Spanne der Antwortmöglichkeiten ergibt sich aus der Differenz zwischen der am höchsten und der am niedrigsten möglichen Antwort; die meisten Fragen geben eine Antwortmöglichkeit von 1-4, woraus sich eine Spanne von 3 ergibt

Modifiziert nach: (EORTC)

Darüber hinaus wurden mit einem weiteren nicht standardisiertem Fragebogen, dem sogenannten Bother-Score, mögliche Spätfolgen bzw. chronische Nebenwirkungen der Radio- bzw. Radiochemotherapie erfragt und diese schließlich wiederum mithilfe der LENT-SOMA- Klassifikation bewertet. Die Antworten der Patienten beziehen sich auf den beim Ausfüllen des Fragebogens vorausgegangenen Monat. Die Antwortmöglichkeiten lagen zwischen 0 und 4, wobei 0 keinen, und 4 starken Beeinträchtigungen entspricht.

#### **3.4 statistische Methoden**

Sämtliche erhobenen Daten wurden zum Zwecke einer späteren statistischen Aufarbeitung in dem Datenverarbeitungsprogramm EXCEL Windows gesammelt. Dies ermöglichte individuelle Randnotizen zu jedem Patienten und eine spätere Importierung der Daten in das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 15.0.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit von Therapiebeginn bis Todeszeitpunkt. Bei der rezidiv-/metastasenfreien Zeit wurde der Eintritt eines/r Rezidives/Metastase bzw. das letzte Follow-Up bei Rezidiv-/Metastasenausschluss ab Therapiebeginn als Ereignis gewertet. Versterben wurde nicht als Ereignis definiert.

Das Gesamtüberleben sowie die rezidiv- und metastasenfreie Zeit wurden mit Hilfe der Kaplan- Meier-Methode geschätzt. Das Signifikanzniveau lag bei 5%. Der Vergleich

### 3. Patienten und Methoden

der Überlebens-, Rezidiv- und Metastasenkurven erfolgte bei univariaten Analysen mittels Log-Rank-Test. Der Einfluss jeweiliger Faktoren als unabhängige Prognosefaktoren auf das Überleben wurde anhand der multiplen Regression nach Cox untersucht.

Unterschiede zwischen Patientencharakteristiken wie das Auftreten von Nebenwirkungen wurde mittels Kruskal-Wallis-/Mann-Whitney-U-Test oder Chi<sup>2</sup>-Test-Test evaluiert. Ebenso wurde bei der Auswertung von Gemeinsamkeiten bei Langzeitüberlebenden vorgegangen.

Kategoriale Variablen, wie die Einteilung des Schweregrades von Nebenwirkungen, wurden in Kreuztabellen dargestellt und mittels Chi<sup>2</sup>-Test-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Der Phi-Koeffizient wurde zur Bewertung der Assoziation zwischen kategorialen Variablen benutzt.

## 4. Ergebnisse

Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten in der Regel erstmals sechs bis acht Wochen nach Ende der Therapie, anschließend im ersten Jahr in drei- bis sechsmonatigen, ab dem zweiten Jahr in jährlichen Abständen.

### 4.1 Gesamtüberleben

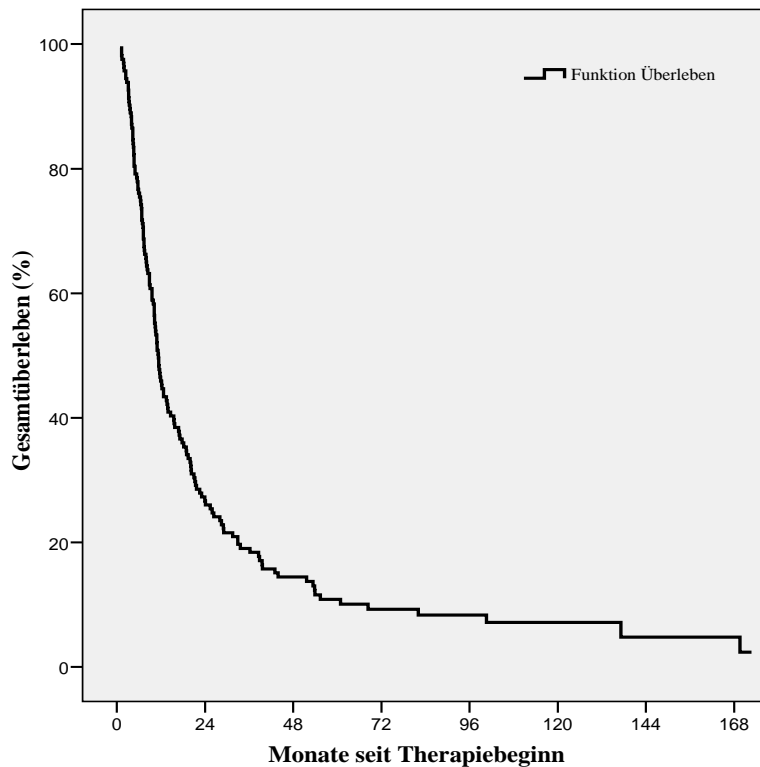
Das geschätzte mediane Überleben betrug 11,3 Monate (Spanne: 0-173 Monate). Von insgesamt 163 Patienten lebten am Ende der Datenerhebung noch 14 Patienten. Tabelle 16 gibt die nach Kaplan-Meier geschätzten Überlebensraten der gesamten Studienpopulation ab Therapiebeginn an. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei  $26,6\% \pm 3,5\%$  und die 5-Jahres-Überlebensrate bei  $10,8\% \pm 2,5\%$  (siehe Tab. 14). Abbildung 6 stellt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeit seit Therapiebeginn graphisch dar.

**Tabelle 14:** Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit der Monate nach Therapiebeginn

Monate	Überleben mit Standardfehler (%)
6	$76,1 \pm 3,3$
12	$45,9 \pm 3,9$
24	$26,6 \pm 3,5$
36	$19,0 \pm 3,1$
48	$14,4 \pm 2,8$
60	$10,8 \pm 2,5$

## 4. Ergebnisse

**Abbildung 6:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitdauer nach Therapiebeginn (%)



### Univariate Testung

Tabelle 15 bzw. 16 spiegelt den Einfluss der Patienten- und Tumoreigenschaften bzw. der Strahlen- und Chemotherapie-Konzepte auf die Überlebenszeit wieder. ECOG-Status, T-Stadium, Grading, Tumorgröße, perkutane Gesamtdosis, Split-Course-Verfahren und Bestrahlungsplanung erwiesen sich bei univariater Testung als signifikante Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben ebenso wie ein Abbruch der Strahlentherapie.

Das Gesamtüberleben von Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 0 lag mit 20,2 Monaten über dem von Patienten mit Status 1 und 2 (12,2 und 5,7 Monate;  $p=0,18$  bzw.  $0,008$ ). Patienten mit einem T3- bzw. T4-Tumor hatten gegenüber T1-/2-Tumoren ein signifikant niedrigeres Gesamtüberleben (10,6 bzw. 11,2 vs. 21,5 Monate im Median;  $p=0,014$ ). Das Vorliegen einer N0- oder N+- Situation nahm keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (10,2 vs. 11,7 Monate;  $p=0,49$ ). Das mediane Überleben bei Patienten mit G1-Tumoren betrug 4,7 Monate, mit G2-Tumoren 11,8 Monate, mit G3-Tumoren 11,4 Monate und mit G4-Tumoren 28,0 Monate. Das heißt je undifferenzierter der Tumor war, desto höher war das Gesamtüberleben. In sämtlichen Vergleichsgruppen lag hierbei ein Signifikanzniveau vor mit Ausnahme von G2-Tumoren, die gegenüber G4-Tumoren zwar ein höheres Sterblichkeitsrisiko,

#### 4. Ergebnisse

allerdings ohne Signifikanz hatten (HR: 2,69;  $p= 0,058$ ). Bezüglich des Gesamtüberlebens gab es keinen Unterschied ob ein eindeutiger M0- Status oder eine Mx- Situation vorlag (11,3 vs. 10,4 im Median;  $p= 0,18$ ). Die Prognose war bei Patienten mit Tumoren  $\leq 5$  cm gegenüber denen mit Tumoren  $>5$  cm besser (13,8 vs. 10,3 Monate im Median;  $p= 0,038$ ). Die Tumorlokalisation hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (zervikale, suprabifurkale, infrabifurkale, und überlappende Tumore jeweils 13,9, 10,5, 11,5 und 11,7 Monate im Median). Geschlecht, Alter, potentielle Operabilität und Charlson-Index kamen bezüglich des Gesamtüberlebens keine signifikante Bedeutung zu (siehe Tab. 15)

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 15:** Einfluss von Patienten- und Tumoreigenschaften auf das Gesamtüberleben

Grundgesamtheit: 163 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006

Variable	Subgruppe	Vergleich	Univariates p HR, 95% CI
<b>Geschlecht</b>	M n= 132 (81,0%) W n= 31 (19,0%)	M vs. W	0,77 0,94 (0,62-1,43)
<b>Alter (Jahre)</b>	≤60 n= 71 (43,6%) >60 n= 92 (56,4%)	≤ 60 vs. > 60	0,68 1,07 (0,77-1,48)
<b>Operabilität</b>	J n= 3 (1,8%) N n= 160 (98,2%)	J vs. N	0,70 0,80 (0,25-2,50)
<b>Charlson-Index</b>	≤ 1 n= 82 (50,3%) > 1 n= 74 (45,4%) k. A. n= 7 (4,3%)	≤ 1 vs. >1	0,83 0,96 (0,69-1,34)
<b>ECOG-Status</b>	0 n= 7 (4,3%) 1 n= 125 (76,6%) 2 n= 29 (17,8%) k.A. n= 2 (1,2%)	1 vs. 0 2 vs. 0	0,18 1,86 (0,76-4,57) <b>0,008</b> 3,63 (1,39-9,48)
<b>T</b>	T1 n= 7 (4,3%) T2 n= 15 (9,2%) T3 n= 110 (67,5%) T4 n= 30 (18,4%) k.A. n= 1 (0,6%)	T3 vs. T1/T2 T4 vs. T1/T2	<b>0,028</b> 1,78 (1,06-2,99) <b>0,019</b> 2,06 (1,13-3,76)
<b>N</b>	N0 n= 27 (16,6%) N1 n= 126 (77,3%) Nx n= 9 (5,5%) k.A. n= 1 (0,6%)	N0 vs. N1 N0 vs. Nx/k.A	0,49 1,18 (0,74-1,86) <b>0,024</b> 2,40 (1,12-5,16)
<b>M</b>	M0 n= 120 (73,6%) Mx n= 43 (26,4%)	Mx vs. M0	0,18 1,03 (0,99-1,07)
<b>G</b>	G1 n= 4 (2,5%) G2 n= 60 (36,8%) G3 n= 83 (50,9%) G4 n= 6 (3,7%) Gx n= 6 (3,7%) k.A. n= 4 (2,5%)	G2 vs. G1 G3 vs. G1 G4 vs. G1 G2 vs. G4 G3 vs. G4 G2 vs. G3	<b>0,008</b> 0,25 (0,09-0,70) <b>0,019</b> 0,29 (0,11-0,82) <b>0,001</b> 0,09 (0,02-0,38) 0,058 2,69 (0,97-7,52) <b>0,025</b> 3,21 (1,16-8,90) 0,32 0,83 (0,59-1,19)
<b>Tumorlokalisation</b>	Zervikal n= 11 (6,7%) Suprabifurkal n=37 (22,7%) Infrabifurkal n= 67 (41,1%) überlappend n= 47 (28,8%) k.A. n= 1 (0,6%)	Suprabifurkal vs. zervikal Infrabifurkal vs. zervikal Überlappend vs. zervikal	0,27 1,52 (0,72-3,21) 0,52 1,26 (0,62-2,56) 0,43 1,34 (0,65-2,78)
<b>Tumurlänge</b>	0-5cm n= 75 (46,0%) >5cm n= 88 (54%)	>5cm vs. 0-5cm	<b>0,038</b> 1,41 (1,02-1,96)

M: männlich; W: weiblich; J: Ja; N: Nein; k.A.: keine Angabe

Im Split-Course-Verfahren bestrahlte Patienten hatten ein signifikant niedrigeres medianes Gesamtüberleben als jene ohne Split-Course (9,9 Monate vs. 12,7 Monate; p= 0,002). Ebenso niedriger war das Überleben bei 2D- gegenüber 3D-bestrahlten

#### 4. Ergebnisse

Patienten (Median: 9,0 Monate vs. 12,7 Monate;  $p= 0,001$ ; siehe Abb. 7). Ein Abbruch der Strahlentherapie wirkte sich negativ auf das Überleben aus (2,4 vs. 11,4 Monate;  $p= 0,039$ ).

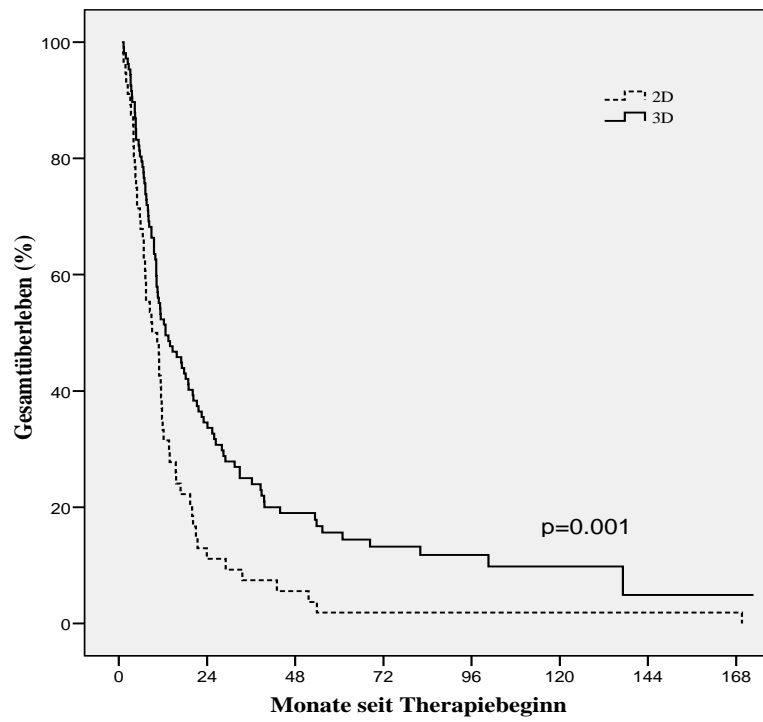
Patienten, die mit einer Gesamtdosis  $> 54$  Gy bestrahlt wurden hatten gegenüber den Patienten mit einer verabreichten Gesamtdosis  $\leq 54$  Gy ein niedrigeres medianes Gesamtüberleben (10,9 vs. 18,2 Monate im Median;  $p= 0,031$ ), wobei jene Patienten, die niedrigere Dosen als 50 Gy aufgrund eines Therapieabbruchs erhielten, in diesem Modell ausgeschlossen sind. Eine zusätzliche Brachytherapie nach Abschluss der perkutanen Therapie ergab keinen Überlebensvorteil (Median 11,5 vs. 10,8 ohne Brachytherapie;  $p= 0,32$ ).

Eine kombinierte Behandlung mit Zytostatika hatte im Vergleich mit Therapiekonzepten ohne Chemotherapie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (11,3 vs. 13,6 Monate im Median;  $p= 0,50$ ). Betrachtet man den Patientenpool, welcher eine simultane Chemotherapie erhielt, zeigte sich eine Tendenz zugunsten platinhaltiger Zytostatika (13,9 vs. 10,8 Monaten bei nicht-platinhaltiger Chemotherapie), jedoch ohne Signifikanz ( $p= 0,09$ ). Weder eine Induktionschemotherapie noch andere Vorbehandlungen ergaben, verglichen mit Patienten ohne eine Vorbehandlung, einen Überlebensvorteil (25,5 bzw. 8,9 vs. 11,4 Monate im Median;  $p= 0,16$  bzw.  $p= 0,92$ ). Ein Abbruch bzw. eine Modifikation der Chemotherapie blieben ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (Median: 8,9 vs. 11,7 Monate;  $p= 0,24$ ). Patienten, die vor Therapiebeginn eine PET-Untersuchung hatten, wiesen keinen Überlebensvorteil auf (18,2 vs. 10,9 Monate;  $p= 0,18$ ; siehe Tab. 16).



## 4. Ergebnisse

**Abbildung 7:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Bestrahlungsplanung



#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 16:** Einfluss der Strahlen- und Chemotherapieparameter auf das Gesamtüberleben

Grundgesamtheit: 163 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006

Variable	Subgruppe	Vergleich	Univariablen p HR, 95% CI
<b>Vorbehandlung (VB)</b>	CTx n= 9 (5,5%) Andere VB n= 18 (11,0%) Keine VB n= 133 (81,6%) k.A. n= 3 (1,8%)	CTx vs. keine VB  Andere vs. keine VB	0,16 0,58 (0,27-1,24) 0,92 1,03 (0,62-1,71)
<b>CTx ja/ nein</b>	J n= 145 (89,0%) N n= 17 (10,4%) k.A. n= 1 (0,6%)	J vs. N	0,50 1,21 (0,70-2,10)
<b>Platinhaltige CTx ja/ nein</b>	J n= 46 (28,2%) N n= 99 (60,7%) Keine CTx n= 18 (11,0%)	J vs. N	0,09 0,72 (0,50-1,05)
<b>GD (exkl. Dosen &lt; 50 Gy)</b>	≤ 54 Gy n= 55 (33,7%) > 54 Gy n= 108 (66,3%)	> 54 Gy vs. ≤54 Gy	<b>0,031</b> 1,51 (1,04-2,20)
<b>GD (inkl. Dosen &lt; 50 Gy)</b>	≤ 54 Gy n= 55 (33,7%) > 54 Gy n= 108 (66,3%)	> 54 Gy vs. ≤54Gy	0,14 1,30 (0,92-1,85)
<b>Split</b>	J n= 49 (30,1%) N n= 114 (69,9%)	J vs. N	<b>0,002</b> 1,73 (1,22-2,46)
<b>AL</b>	J n= 54 (33,1%) N n= 109 (66,9%)	J vs. N	0,32 0,84 (0,59-1,19)
<b>AL-Dosis</b>	≤10 Gy n= 43 (79,6%) > 10 Gy n= 11 (20,4%)	> 10 Gy vs. ≤10Gy	0,93 1,03 (0,51-2,09)
<b>RT-Abbruch</b>	Abbruch RTx n= 11 (6,7%) Kein Abbruch n= 152(93,3%)	Abbruch vs. kein Abbruch	<b>0,039</b> 1,92 (1,03-3,55)
<b>Bestrahlungsplanung</b>	3D n= 107 (66,6%) 2D n= 56 (34,4%)	3D vs. 2D	<b>0,001</b> 0,58 (0,41-0,81)
<b>PET</b>	J n= 26 (16,0%) N n= 137 (84,0%)	J vs. N	0,18 0,73 (0,47-1,16)

GD: perkutane Gesamtdosis, VB: Vorbehandlung, CTx: Chemotherapie, RTx: Radiotherapie, AL: Afterloading, J: Ja; N: Nein; k.A.: keine Angabe, 3D: 3D-konformale Planung, 2D: 2D konventionelle Planung, HR: Hazard ratio, 95% CI: 95% Konfidenz Intervall

#### Multivariate Testung:

Das multivariate Cox-Regressions-Modell für das Gesamtüberleben betrachtet gleichzeitig die Parameter T- und N-Stadium, Alter, Geschlecht, Afterloading, PET-Untersuchung, Behandlungsplanung, Split-Course, Behandlungsperiode und ECOG-Status, wobei letztes zunächst den einzig statistisch signifikanten Einflusswert darstellt (p= 0,02, siehe Tab. 17). Demnach zeigten Patienten mit einem ECOG-Status von 2 ein dreimal höheres Mortalitätsrisiko als solche mit einem Status von 0 (HR: 2,9; 95% CI: 1,1-8,0; p= 0,04).

T-Stadium, Behandlungsplanung, Split-Course und Behandlungsperiode zeigten in der multivariaten Analyse zunächst statistisch keine Signifikanz auf.

#### 4. Ergebnisse

Der klinische N-Status zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (HR: N1 vs. N0: 0,84; 95% CI: 0,51-1,38; p= 0,49).

Es sollte beachtet werden, dass Split-Course, Behandlungsperiode und Behandlungsplanung drei miteinander eng assoziierte Faktoren sind, welche gleichzeitig im multivariaten Modell betrachtet wurden (Chi<sup>2</sup>-Test für Unabhängigkeit p < 0,001 für jede bivariate Assoziation). Daher wurden drei zusätzliche Risikomodelle berechnet und bei jedem einzelnen jeweils zwei der drei korrelierenden Variablen ausgeschlossen. Bei diesen Analysen wurden signifikante Unterschiede bezüglich des Überlebens für alle drei miteinander konkurrierenden Variablen nachgewiesen (siehe Tab. 17). Die geschätzte Risikoreduktion in der zweiten Behandlungsperiode liegt bei 0,66 (95% CI: 0,44-0,99, p= 0,05). Darüber hinaus zeigte eine dreidimensionale Behandlungsplanung signifikant protektiven Einfluss (HR: 0,56; 95% CI: 0,36-0,88; p= 0,01). Das Therapiekonzept im Split-Course-Verfahren wirkte sich negativ auf das Gesamtüberleben aus (HR: 1,67; 95% CI: 1,09-2,56; p= 0,01).

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 17:** multivariates Cox-Regressions-Modell Gesamtüberleben

Variable	HR 95% CI	P-Wert
T*		0,44
T2 vs. T1	1,85 (0,56-6,08)	0,31
T3 vs. T1	2,17 (0,75-6,29)	0,15
T4 vs. T1	2,46 (0,81-7,47)	0,11
N *		0,42
N1 vs. N0	0,84 (0,51-1,38)	0,49
Nx vs. N0	1,38 (0,57-3,34)	0,47
ECOG-Status *		<b>0,02</b>
1 vs. 0	1,60 (0,63-4,08)	0,33
2 vs. 0	2,91 (1,06-8,01)	<b>0,04</b>
Geschlecht (M vs. W)	0,89 (0,57-1,39)	0,60
Alter (Jahre)	0,99 (0,97-1,01)	0,51
AL (ja vs. nein)	0,65 (0,39-1,08)	0,10
PET (ja vs. nein)	0,82 (0,50-1,36)	0,45
3D vs. 2D	0,71 (0,40-1,26)	0,24
Behandlungsperiode (2 vs. 1)	0,88 (0,52-1,47)	0,62
Split (ja vs. nein)	1,30 (0,77-2,19)	0,32
# Behandlungsperiode (2 vs. 1)	0,66 (0,44-0,99)	<b>0,05</b>
§ 3D vs. 2D	0,56 (0,36-0,88)	<b>0,01</b>
§ Split (ja vs. nein)	1,67(1,09-2,56)	<b>0,01</b>

# \$ §: Schätzungen aus dem multivariaten Cox-Regressions-Modell exklusive der eng miteinander assoziierten einflussreichen Variablen

#: exklusive Behandlungsplanung und Split

§: exklusive Behandlungsperiode und Split

§: exklusive Behandlungsperiode and Behandlungsplanung

\*Likelihood Ratio Test

AL: Afterloading, Behandlungsperiode (2= 1998-2006; 1= 1988-1997), M: männlich, W: weiblich, 3D: 3D-konformale Planung, 2D: 2D konventionelle Planung

#### Überleben $\geq$ 36 Monate

30 Patienten (18,4%) wiesen ein Gesamtüberleben  $\geq$  36 Monate auf. In der Interpretation der folgenden Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Patientengruppen jeweils relativ klein sind. Ein signifikanter Zusammenhang besteht für jene Patienten, welche in der zweiten Behandlungsperiode (1998-2006) therapiert wurden: 73,3% der Patienten (n= 22), die ein medianes Gesamtüberleben von über drei Jahren aufwiesen, wurden in jener Zeit und nur 26,7% (n= 8) dieser Langzeitüberlebenden zwischen 1988 und 1997 behandelt (p= 0,008). 13,3% (n= 4) der Langzeitüberlebenden erhielten eine Bestrahlung nach dem Split-Course-Schema (p= 0,027). Wie bereits beim Gesamtüberleben aller Patienten aufgezeigt wurde, zeigt sich, dass der Großteil der Langzeitüberlebenden eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung erhielt (86,7%, n= 26, p= 0,007). Bei nur 30% der

## 4. Ergebnisse

Langzeitüberlebenden (n= 9) fand ein Afterloading statt (p= 0,69). Dem TNM-Stadium kam keine bedeutende Rolle zu. Bei Patienten mit einem Überleben  $\geq 36$  Monaten hatten jeweils 15 Patienten Tumore  $> 5$  cm bzw.  $\leq 5$  cm (p= 0,63). 26 Patienten (86,7%) der Langzeitüberlebenden erhielten eine simultane Chemotherapie (p= 0,57).

### 4.2 lokoregionale Kontrolle

Bei 47 Patienten (28,8%) wurde ein Lokalrezidiv festgestellt, d.h. dass der Tumor nach erfolgreich abgeschlossener Primärtherapie an gleicher Stelle wieder auftrat. Bei der im Folgenden als „rezidivfreien Zeit“ genannten Größe wurde der Eintritt eines Rezidivs bzw. das letzte Follow-up bei Rezidivausschluss als Ereignis gewertet. Versterben wurde statistisch nicht als Ereignis gewertet. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug 29,0 Monate. Tabelle 18 zeigt die Rate der rezidivfreien Zeit nach 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten. Demnach waren nach zwei Jahren über 50% der Patienten rezidivfrei. Als zeitlicher Bezugspunkt zur Rezidivfassung wurde der Therapiebeginn festgelegt.

Tabelle 18: Rate der rezidivfreien Zeit

Monate	Rate der rezidivfreien Zeit mit Standardfehler (%)
6	89,4 $\pm$ 2,9
12	73,5 $\pm$ 4,4
24	54,2 $\pm$ 5,7
36	57,9 $\pm$ 5,5
48	38,9 $\pm$ 6,5
60	38,9 $\pm$ 6,5

Mit Ausnahme des Gradings, hatte keiner der getesteten Parameter signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit. So hatten G2-, G3- und G4-Tumore gegenüber G1-Tumoren ein niedrigeres Rezidivrisiko (p= 0,037, 0,042 und 0,013). Weitere patienten- und tumorspezifische Merkmale wie Geschlecht (1-Jahres-Rezidivfreirate W. vs. M.: 72,2%  $\pm$  4,9% vs. 80,0%  $\pm$  10,6%; p= 0,41), Alter ( $> 60$  vs.  $\leq 60$  Jahre: 28,5 Monate vs. 29,0 Monate; p= 0,71), ECOG- Status (Status 1 bzw. 2 vs. 0: 28,6 bzw. 28,5 Monate vs. 41,3 Monate, p= 0,76 bzw. 0,89), Charlson-Index (Score 1-6 vs. 0; p= 0,17-0,98), Lymphknoten-Status (N+ vs. N0: 20,0 vs. 21,9 Monate; p= 0,97 bzw. vs. Nx/ Nk.A. p= 0,021; HR: 5,13; 95% CI: 1,28-20,6) oder Tumorgröße und -lokalisierung hatten keinen Einfluss auf die lokoregionale Kontrolle.

Unterschiedliche diagnostische oder therapeutische Maßnahmen wie PET (2-Jahres-Rezidivfreirate 74,3%  $\pm$  11,5% vs. kein PET 54,2%  $\pm$  6,1%; HR: 0,56; 95% CI: 0,24-1,31; p= 0,18), AL (41,3 Monate vs. 28,6 Monate; HR: 1,04, 95% CI:

## 4. Ergebnisse

0,57-1,88;  $p= 0,90$ ) oder Split-Course (47,5 Monate vs. 29,0 Monate bei ununterbrochener Therapie; HR: 1,53, 95% CI: 0,75-3,13;  $p= 0,24$ ) blieben bei univariater Testung ohne Einfluss auf die rezidivfreie Zeit. Durch 3D-Bestrahlungsplanung zeigte sich eine Tendenz zu einer verbesserten lokoregionalen Kontrolle (38,1 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,56; 95% CI 0,30-1,07;  $p= 0,08$ ).

Ein Verzicht auf simultane Chemotherapie wirkte sich ebenso wenig auf die 12-Monats-Rezidivfreirate aus ( $81,8\% \pm 11,6\%$  vs.  $72,4\% \pm 4,8\%$  mit simultaner Chemotherapie; HR: 1,51; 95% CI: 0,54-4,21;  $p= 0,43$ ) wie die Anwendung von platinhaltigen gegenüber nicht- platinhaltigen Zytostatika ( $82,9\% \pm 6,4\%$  vs.  $65,4\% \pm 6,6\%$ ; HR: 0,80; 95% CI: 0,43-1,48;  $p= 0,47$ ) oder einer Induktionstherapie ( $85,8\% \pm 13,2\%$  vs.  $72,1\% \pm 5,0\%$  ohne eine vorausgegangene Chemotherapie; HR: 0,46; 95% CI: 0,11-1,92;  $p= 0,29$ ).

### 4.3 Metastasierung

Bei 56 Patienten (34,4%) wurden nach der Therapie singuläre oder multiple Metastasen diagnostiziert. Die metastasenfreie Zeit ist definiert als die Zeit zwischen Therapiestart und Auftreten einer Metastase bzw. letztem metastasenfreiem Follow-Up. Versterben wurde statistisch nicht als Ereignis gewertet. Die mediane metastasenfreie Zeit lag bei 24,0 Monaten. Die Rate der metastasenfreien Zeit betrug nach zwei Jahren 52% und nach fünf Jahren 34% (siehe Tab. 19). Am häufigsten entwickelten sich pulmonale Metastasen ( $n= 26$ ). Bei 15 Patienten (9,2%) lag eine multiple Metastasierung vor. In diesem Fall erfolgte die lokale Zuteilung danach, wo die erste Metastase diagnostisch gesichert wurde. Unter „sonstige Metastasen“ fielen zumeist unklare Metastasen ( $n= 11$ ), kutane, sowie Nebennieren- und intrathorakale Metastasen (jeweils ein Patient, siehe Tab. 20).

**Tabelle 19:** Rate der metastasenfreien Zeit

Monate	Rate der metastasenfreien Zeit mit Standardfehler (%)
6	$84,3 \pm 3,3$
12	$68,6 \pm 4,7$
24	$51,6 \pm 5,6$
36	$41,0 \pm 5,9$
48	$36,8 \pm 6,0$
60	$34,4 \pm 6,1$

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 20:** Lokalisation der Metastasen

Grundgesamtheit: 78 registrierte Metastasen bei 56 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, die nach Therapieende eine oder mehrere Metastasen entwickelten; Mehrfachnennungen durch multiple Metastasierung möglich (n= 15)

Lokalisation der Metastase	Absolute Häufigkeit (n= 78)	relative Häufigkeit (%)
Pulmonal	26	33,3
Hepatisch	10	12,8
Ossär	8	10,3
Cerebral	3	3,8
Entfernt liegende Lymphknoten	13	16,7
Pleural	4	5,1
Sonstige	14	17,9

Bei 43 Patienten (26,4%) lag von Therapiebeginn an eine Mx-Situation vor. Bei elf dieser Patienten bestätigte sich der anfängliche Metastasenverdacht. Sieben Patienten mit Mx-Situation entwickelten zwar eine Metastase, allerdings an anderer Lokalisation als dem ursprünglich suspekten Gebiet. Bei 25 Patienten (58,1%) mit metastasensuspekten Gebilden konnten bis zum letzten Follow-Up keine Metastasen sichergestellt werden. Noch während der Therapie traten bei sechs Patienten Metastasen auf. Fünf von ihnen waren vor Therapiebeginn als M0 eingestuft worden, ein Patient als Mx. Zwölf Patienten entwickelten therapienah (bis zu drei Monaten nach Ende der Radio- bzw. Radiochemotherapie) eine Metastase, von denen neun anfangs als M0 eingestuft wurden und drei als Mx.

Die Tumorgröße konnte als einziger signifikanter Faktor mit Einfluss auf die metastasenfremde Zeit ermittelt werden ( $> 5$  cm vs.  $\leq 5$  cm; 21,7 vs. 35,9 Monate; HR: 1,81; 96% CI: 1,05-3,13;  $p= 0,033$ ). Keiner der folgenden Faktoren war signifikant mit der metastasenfremden Zeit assoziiert: männliches Geschlecht (27,9 vs. 12,8 Monate bei Frauen im Median; HR: 0,73; 95% CI: 0,38-1,40;  $p= 0,34$ ), niedrigeres Alter ( $\leq 60$  Jahre vs.  $> 60$  Jahre: 27,9 vs. 23,0 Monate; HR: 1,12; 95% CI: 0,66-1,92;  $p= 0,67$ ), niedriger ECOG-Status (0: 53,9 vs. 1: 26,1 vs. 2: 12,8 Monate;  $p= 0,94$  bei Status 0 vs. 1 bzw.  $p= 0,44$  bei Status 0 vs. 2), T1-/ T2- Stadium (53,8 vs. 23,0 bzw. 38,7 Monate bei T3 bzw. T4;  $p= 0,24$  bzw.  $p= 0,83$ ), N+- Status (17,4 vs. 10,1 Monate bei N0; HR: 1,36; 95% CI: 0,64-2,90;  $p= 0,42$ ), ein undifferenzierter Primärtumor (G4/ G3/ G2/ G1: 86,8/16,6/8,6/3,8 Monate;  $p= 0,19-0,32$ ) und suprabifurkaler Tumorsitz (14,5 Monate bei zervikalem Sitz vs. 14,9 Monate bei suprabifurkalem Sitz; HR: 3,73; 95% CI 0,85-16,32;  $p= 0,08$ ).

## 4. Ergebnisse

Eine der Therapie vorausgegangene PET-Untersuchung (26,1 vs. 24,9 Monate; HR: 1,25; 95% CI: 0,67-2,33; p= 0,49) sowie unterschiedliche Therapieoptionen wie Dosis (> 54 Gy vs. ≤ 54 Gy: 23,0 vs. 35,9 Monate; HR: 1,30; 95% CI: 0,74-2,27; p= 0,37), Split-Course (19,7 vs. 26,1 Monate; HR: 1,37; 95% CI: 0,69-2,70; p= 0,37) und zweidimensionale Bestrahlungsplanung (3D 26,1 Monate vs. 2D 19,7 Monate; HR: 0,94; 95% CI: 0,49-1,82; p= 0,86) hatten hinsichtlich der metastasenfrenen Zeit keine Auswirkungen.

Eine simultane chemotherapeutische Behandlung hatte keinen Einfluss auf die 2-Jahres-Rate der metastasenfrenen Zeit (49,6% ± 6% vs. 64,6% ± 14% ohne Chemotherapie; p= 0,38 bzw. mediane metastasenfrenen Zeit bei platinhaltiger Chemotherapie vs. nicht-platinhaltiger Chemotherapie: 21,7 vs. 27,9 Monate; p= 0,59). Eine Induktionschemotherapie brachte ebenfalls keinen Vorteil hinsichtlich der metastasenfrenen Zeit (keine Vorbehandlung vs. Induktionschemotherapie 23,0 Monate vs. 27,9 Monate; HR: 1,13; 95% CI: 0,45-2,86; p= 0,80).

### 4.4 Nebenwirkungen

#### 4.4.1 akute Nebenwirkungen

97 Patienten (59,5%) entwickelten während der Therapie oder in den folgenden 90 Tagen nach Therapieende eine Nebenwirkung ≥ Grad 3 (Grad 3: 74,2%, Grad 4: 23,7%, Grad 5: 1,2%). Da einige Patienten von mehr als einer Nebenwirkung betroffen waren, ergibt die Summe aller akuten Nebenwirkungen einen höheren Wert als tatsächlich Patienten betroffen waren. Zwei Patienten verstarben an akuten Toxizitäten: ein Patient erkrankte an massiven Diarrhoen mit anschließendem Herz-Kreislaufversagen kurz nach Ende der Therapie. Der andere Patient erlitt bei einer perkutanen Gesamtdosis von 48,8 Gy einen Herzinfarkt, wobei sowohl Bereiche des Herzens als auch mediastinale Lymphknoten im Bestrahlungsfeld lagen. Zusätzlich erhielt jener Patient als simultanes Zytostatikum Cisplatin, bei welchem kardiotoxische Nebenwirkungen bekannt sind. Tabelle 21 gibt einen Überblick über die aufgetretenen akuten Nebenwirkungen. Dysphagie, sowohl Grad 3 als auch Grad 4, stellte die häufigste Nebenwirkung da.



#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 21:** Häufigkeiten der akuten Nebenwirkungen

Grundgesamtheit: 144 aufgetretene Grad 3- und Grad 4-Nebenwirkungen bei 97 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, die eine akute Nebenwirkung entwickelten; Mehrfachnennungen durch multiple Nebenwirkungen möglich

Nebenwirkung	Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%
<b>Erniedrigter Hb-Wert</b>	5	3,5	-	-
<b>Leukozytopenie</b>	9	6,3	-	-
<b>Thrombopenie</b>	4	2,8	1	0,7
<b>Dysphagie</b>	49	34,0	18	12,5
<b>Übelkeit</b>	8	5,6	1	0,7
<b>Erniedrigtes Kreatinin</b>	3	2,1	-	-
<b>Diarrhoe</b>	2	1,4	-	-
<b>Strahlenpneumonitis</b>	1	0,7	1	0,7
<b>Husten</b>	5	3,5	-	-
<b>Fistel</b>	-	-	5	3,5
<b>Fieber</b>	5	3,5	1	0,7
<b>Infekt</b>	8	5,6	-	-
<b>Mucositis</b>	12	8,3	5	3,5
<b>Andere</b>	1	0,7	-	-

Bei elf Patienten (6,7%) musste die Strahlentherapie aufgrund akuter Nebenwirkungen abgebrochen werden. Bei weiteren sieben (4,3%) Patienten konnte lediglich das ursprünglich geplante Afterloading nicht umgesetzt werden. Die häufigsten Gründe für einen Strahlentherapieabbruch waren ein stark reduzierter Allgemeinzustand, schwere Epitheliolysen, Fistelbildung oder Abbruch aufgrund einer Begleiterkrankung. Eine Therapieunterbrechung war bei vier Patienten (3,1%) notwendig meist bedingt durch Thrombozytopenie oder Mucositis.

Das Auftreten einer akuten Nebenwirkung während der Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (10,3 vs. 12,7 Monate im Median;  $p=0,35$ ; 2-Jahres-Überleben  $24,7\% \pm 4,4\%$  vs.  $29,5\% \pm 5,7\%$ ).

Eine Übersicht hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Toxizitäten und der im Folgenden besprochenen Parameter kann Tabelle 22 entnommen werden: 10 von 11 Patienten (91%) mit zervikaler Tumormanifestation waren von Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 betroffen (sechs Patienten mit Grad 3 und jeweils zwei Patienten mit Grad 4 und 5). Bei suprabifurkalem und infrabifurkalem Sitz entwickelten lediglich 68% und 51% der Patienten eine solche Toxizität ( $p=0,042$ ).

Die perkutan verabreichte Gesamtdosis beeinflusste die Entstehung von Toxizitäten nicht ( $\leq 54$  Gy vs.  $> 54$  Gy;  $54,4\%$  vs.  $62,0\%$ ;  $p=0,40$ ). Diese Berechnung beinhaltet auch Patienten, die perkutane Gesamtdosen von 50 Gy aufgrund von Therapieabbrüchen unterschritten haben. Es kam zu keiner wesentlichen Veränderung

## 4. Ergebnisse

bei Ausschluss dieser Patienten (siehe Tab. 22). Bei Patienten mit Afterloading waren ähnliche Toxizitätsraten zu verbuchen wie bei Patienten ohne Afterloading (63,0% vs. 57,8%,  $p= 0,61$ ). Eine Behandlung im Split-Course-Verfahren gegenüber kontinuierlicher Strahlentherapie hatte keinen Einfluss (65,3% vs. 57,0%,  $p= 0,39$ ) ebenso wenig wie eine zweidimensionale Planung gegenüber 3D-Planung (62,6% vs. 57,9%,  $p= 0,62$ ).

Der Verzicht auf eine simultane Chemotherapie brachte keine Vorteile bezüglich akuter Toxizitäten (keine Chemotherapie vs. Chemotherapie 52,9% vs. 60,7%;  $p= 0,61$ ). Ebenso wenig unterschied sich die Toxizitätsrate bei Anwendung platinhaltiger oder platinfreier Zytostatika (63,0% vs. 59,5%;  $p= 0,65$ ).

Patientenspezifische Daten wie Geschlecht, Alter sowie Charlson-Index oder ECOG-Status standen in keinem Zusammenhang mit der Entwicklung von akuten Toxizitäten. Patienten, die von 1988-1997 behandelt wurden entwickelten genauso häufig akute Nebenwirkungen wie jene Patienten der zweiten Ära (60,8% vs. 58,3%,  $p= 0,87$ ).

### 4.4.2 chronische Nebenwirkungen

Bei 25 Patienten (15,3%) traten ab dem 91. Tag nach Therapieende Nebenwirkungen auf (Grad 3, 4 und 5 jeweils 9,8%, 4,9% und 0,6%). Der Patient mit Grad 5-Nebenwirkung verstarb an den Folgen einer Mediastinitis bei Zustand nach Ösophagusruptur mit oberer gastrointestinaler Blutung. Bei elf Patienten (6,7%) konnte keine Aussage über ein Auftreten von chronischen Nebenwirkungen getroffen werden. Bei den restlichen 127 Patienten (77,9%) wird davon ausgegangen, dass sich keine chronischen Nebenwirkungen entwickelten.

Das Auftreten von chronischen Nebenwirkungen hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (10,9 Monate vs. 11,3 Monate im Median;  $p= 0,64$ ; 2-Jahres-Überleben  $20,0\% \pm 8,0\%$  vs.  $29,2\% \pm 4,1\%$ ). Es konnten keine Parameter identifiziert werden, die Einfluss auf das Auftreten von chronischen Nebenwirkungen hatten. Parameter wie Split-Course (18,4% vs. 14,0% bei kontinuierlicher Bestrahlung,  $p= 0,48$ ) oder 2D-Planung (62,5% vs. 57,9% bei 3D-Planung,  $p= 0,52$ ) beeinflussten die Entstehung von toxischen Nebenwirkungen nicht. Bei Patienten mit AL gab es eine Tendenz zu vermehrtem Auftreten chronischer Toxizitäten, insbesondere von Stenosen, jedoch ohne Signifikanz (22,2% vs. 11,9%,  $p= 0,09$ , siehe Tab. 22).

## 4. Ergebnisse

**Tabelle 22:** Häufigkeitsverteilung akuter und chronischer Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3

Grundgesamtheit: 163 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006

Merkmal	Subgruppe	Absolute/ relative Häufigkeit von <i>Akuten</i> Nebenwirkungen	p	Absolute/ relative Häufigkeit von <i>Chronischen</i> Nebenwirkungen	P
<b>Geschlecht</b>	M n= 132 (81,0%) W n= 31 (19,0%)	n= 76 (57,6%) von 132 n= 21 (67,7%) von 31	0,30	n= 20 (15,2%) von 132 n= 5 (16,1%) von 31	1,00
<b>Alter</b>	$\leq$ 60 J. n= 71 (43,6%) >60 J. n= 92 (56,4%)	n= 43 (60,6%) von 71 n= 54 (58,7%) von 92	0,87	n= 13 (18,3%) von 71 n= 12 (13,0%) von 92	0,36
<b>Charlson-Index</b>	$\leq$ 1 n= 82 (50,3%) >1 n= 74 (45,4%) k.A. n= 7 (4,3%)	n= 49 (59,8%) von 82 n= 44 (59,5%) von 74	0,97	n= 11 (13,4%) von 82 n= 13 (17,6%) von 74	0,47
<b>ECOG-Status</b>	0 n= 7 (4,3%) 1 n= 125 (76,6%) 2 n= 29 (17,8%) k.A. n= 2 (1,2%)	n= 3 (42,9%) von 7 n= 76 (60,8%) von 125 n= 18 (62,1%) von 29	0,66	n= 0 (0%) von 7 n= 18 (14,4%) von 125 n= 7 (24,1%) von 29	0,24
<b>Grading</b>	G1/2 n= 64 (39,3%) G3/4 n= 89 (54,6%) Gx n= 6 (3,7%) k.A. n= 4 (2,5%)	n= 42 (65,6%) von 64 n= 50 (56,2%) von 89 n= 3 (50,0%) von 6	0,46	n= 9 (14,1%) von 64 n= 15 (16,9%) von 89 n= 0 (0%) von 6	0,51
<b>Tumorgröße</b>	$\leq$ 5 cm n= 75 (46,0%) >5 cm n= 88 (54,0%)	n= 41 (54,7%) von 75 n= 56 (63,6%) von 88	0,27	n= 14 (8,7%) von 75 n= 11 (12,5%) von 88	0,28
<b>Tumor-lokalisierung</b>	Zervikal n= 11 (6,7%) Suprabif. n= 37 (22,7%) Infrabif. n= 55 (33,7%) Überl. n= 47 (28,8%) k.A. n= 1 (0,6%)	n= 10 (90,9%) von 11 n= 25 (67,6%) von 37 n= 34 (50,7%) von 55 n= 28 (59,6%) von 47	<b>0,042</b>	n= 1 (9,1%) von 11 n= 10 (27,0%) von 37 n= 11 (16,4%) von 55 n= 3 (6,4%) von 47	0,11
<b>Behandlungsperiode</b>	'88-'97 n= 79 (48,5%) '98-'06 n= 84 (51,5%)	n= 48 (60,8%) von 79 n= 49 (5,3%) von 84	0,87	n= 14 (17,7%) von 79 n= 11 (13,1%) von 84	0,41
<b>Gesamtdosis inkl. Dosen &lt; 50 Gy</b>	$\leq$ 54 Gy n=55 (33,7%) >54 Gy n=108 (66,3%)	n= 30 (54,5%) von 55 n= 67 (62,0%) von 108	0,40	n= 6 (10,9%) von 55 n= 19 (17,6%) von 108	0,26
<b>Gesamtdosis exkl. Dosen &lt; 50 Gy</b>	$\leq$ 54 Gy n= 55 (33,7%) >54 Gy n= 108 (66,3%)	n= 25 (45,5%) von 55 n= 67 (62,0%) von 108	0,37	n= 6 (10,9%) von 55 n= 19 (17,6%) von 108	0,45
<b>Split</b>	J n= 49 (30,0%) N n= 114 (70,0%)	n= 32 (65,3%) von 49 n= 65 (57,0%) von 114	0,39	n= 9 (18,4%) von 49 n= 16 (14,0%) von 114	0,48
<b>AL</b>	J n= 54 (33,0%) N n= 109 (67,0%)	n= 34 (63,0%) von 54 n= 63 (57,8%) von 109	0,61	n= 12 (22,2%) von 54 n= 13 (11,9%) von 109	0,09
<b>Bestrahlungsplanung</b>	3D n= 107 (66,0%) 2D n= 56 (34,0%)	n= 62 (57,9%) von 107 n= 35 (62,5%) von 56	0,62	n= 15 (14,0%) von 107 n= 10 (17,9%) von 56	0,52
<b>CTx</b>	J n= 145 (89,0%) N n= 17 (10,4%) k.A. n= 1 (0,6%)	n= 88 (60,7%) von 145 n= 9 (52,9%) von 17	0,61	n= 21 (14,5%) von 145 n= 4 (23,5%) von 17	0,30

M: Männlich, W: Weiblich, k.A.: keine Angabe, J: Ja, N: Nein, AL: Afterloading, 3D: 3D-konformale Planung, 2D: 2D konventionelle Planung, Suprabif.: Suprabifurkal, Infrabif.: Infrabifurkal; Überl. Überlappend, CTx: Chemotherapie, '88-'97: 1998-1997, '98-'06: 1998-2006

### 4.5 Unterschiede in verschiedenen Behandlungsperioden

Die patienten- und therapiespezifischen Charakteristika der beiden Behandlungsperioden 1988-1997 und 1998-2006 sind in Tabelle 23 zusammengefasst. Bezüglich Geschlecht, Alter, ECOG-Status, Tumorlokalisierung und T-Status gab es

#### 4. Ergebnisse

keine signifikanten Unterschiede in den beiden Subgruppen. In der ersten Behandlungsperiode gab es mehr Patienten mit einem Nx- und N0- Tumor ( $p < 0,001$ ). Weitere signifikante Veränderungen wie Einführung des PET-Staging, Umstellung von konventioneller auf konformale dreidimensionale Bestrahlungsplanung, Abschaffung des Split-Course sowie eine reduzierte Anwendung der Brachytherapie (jeweils  $p < 0,001$ ) und veränderte Chemotherapieschemen ( $p = 0,040$ ) werden im Anschluss diskutiert. Die mediane Behandlungsdosis (perkutane Dosis plus Afterloading-Dosis) betrug in der ersten Behandlungsperiode 67 Gy (30 Gy-83 Gy) bzw. 59,4 Gy in der zweiten Behandlungsperiode (44 Gy-70 Gy). Die Inzidenz akuter Grad 3- und Grad 4-Nebenwirkungen war in beiden Behandlungsperioden vergleichbar (45,6% vs. 42,9% bzw. 13,9% vs. 14,3%).

Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patienten der zweiten Behandlungsperiode um mehr als drei Monate über dem der Patienten der ersten Periode (13,9 vs. 10,2 Monate; HR: 0,64; 95% CI: 0,46-0,88;  $p = 0,007$ ; siehe Abb. 8). Das 2-Jahres-Gesamtüberleben der ersten und zweiten Behandlungsperiode lag bei  $14,3\% \pm 4,0\%$  und  $38,1\% \pm 5,3\%$ , das 5-Jahres- Gesamtüberleben bei  $5,2\% \pm 2,5\%$  bzw.  $16,3\% \pm 4,2\%$ .

Die 2- und 5-Jahres- Rezidivfreiraten betrugen in der ersten Periode  $40,4\% \pm 9,7\%$  und  $30,3\% \pm 11,4\%$ , in der zweiten Periode  $68,0\% \pm 6,6\%$  und  $42,8\% \pm 8,3\%$  ( $p = 0,11$ ; HR: 0,62; 95% CI: 0,35-1,11).

Die Zeit bis zur Entwicklung einer Metastase lag im Patientengut von 1998-2006 etwa zwei Monate über der metastasenfremen Zeit von Patienten, die 1988-1997 behandelt wurden (26,1 Monate vs. 24,0 Monate;  $p = 0,94$ ; HR: 0,98; 95% CI: 0,56-1,71).

#### 4. Ergebnisse

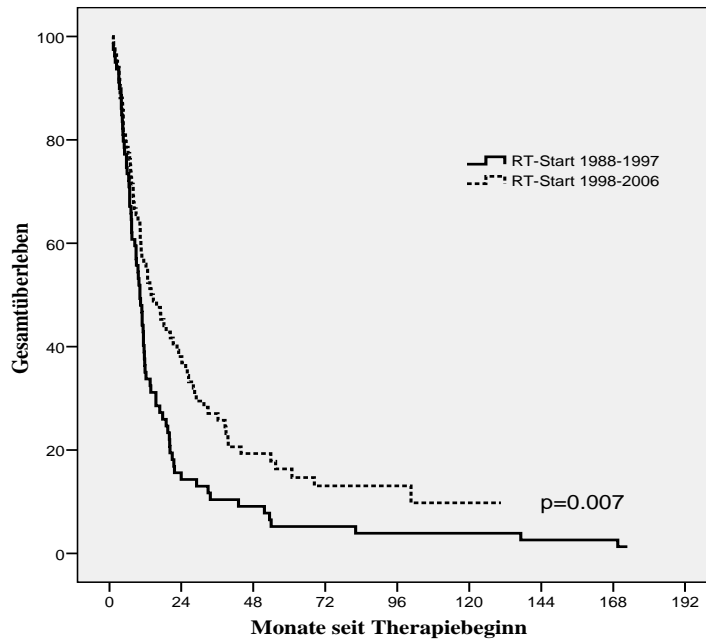
**Tabelle 23:** Patienten- und Tumorparameter in den Perioden 1988-1997 und 1998-2006

Parameter	Alle Patienten	Behandlungsperioden		p
		1988-1997	1998-2006	
	n= 163	n= 79	n= 84	
<b><u>Geschlecht</u></b>				0,43
Weiblich	n= 31 (19,0%)	n= 13 (16,5%)	n= 18 (21,4%)	
Männlich	n= 132 (81,0%)	n= 66 (83,5%)	n= 66 (78,6%)	
<b><u>Alter (Jahre)</u></b>				0,22
Median	61,6	61,6	61,4	
Spanne	38-86	40-77	38-86	
<b><u>ECOG- Status</u></b>				0,35
0	n= 7 (4,3%)	n= 2 (2,6%)	n= 5 (6,0%)	
1	n= 125 (77,6%)	n= 64 (82,1%)	n= 61 (73,5%)	
2	n= 29 (18,0%)	n= 12 (15,4%)	n= 17 (20,5%)	
k.A.	n= 2 (1,2%)			
<b><u>Tumorlokalisation</u></b>				> 0,99
Zervikal	n= 11 (6,7%)	n= 6 (7,6%)	n= 5 (6,0%)	
Suprabifurkal	n= 37 (22,7%)	n= 17 (21,5%)	n= 20 (23,8%)	
Infrabifurkal	n= 67 (41,1%)	n= 35 (44,3%)	n= 32 (38,1%)	
Überl. Läsion	n= 47 (28,8%)	n= 20 (25,0%)	n= 27 (32,1%)	
k.A.	n= 1 (0,6%)			
<b><u>Tumurlänge</u></b>				0,14
0-5 cm	n= 75 (46,0%)	n= 41 (51,9%)	n= 34 (40,5%)	
> 5 cm	n= 88 (54,0%)	n= 38 (48,1%)	n= 50 (59,5%)	
<b><u>Klin. Tumorstadium</u></b>				0,59
T1	n= 7 (4,3%)	n= 4 (5,1%)	n= 3 (3,6%)	
T2	n= 15 (9,2%)	n= 8 (10,3%)	n= 7 (8,3%)	
T3	n= 110 (67,9%)	n= 49 (62,8%)	n= 61 (72,6%)	
T4	n= 30 (18,4%)	n= 17 (21,8%)	n= 13 (15,5%)	
k.A.	n= 1 (0,6%)			
<b><u>Klin. LK-Status</u></b>				< 0,001
N0	n= 27 (16,6%)	n= 18 (22,8%)	n= 9 (10,7%)	
N+	n= 126 (77,3%)	n= 51 (64,6%)	n= 75 (89,3%)	
Nx	n= 9 (5,5%)	n= 9 (11,4%)	n= 0 (0%)	
k.A.	n= 1 (0,6%)			
<b><u>PET- Staging</u></b>	n= 26 (16,0%)	n= 3 (3,8%)	n= 23 (27,4%)	< 0,001
<b><u>Bestrahlungs- planung</u></b>				< 0,001
2 D	n= 56 (34,4%)	n= 55 (69,6%)	n= 1 (1,2%)	
3 D	n= 107 (65,6%)	n= 24 (30,4%)	n= 83 (98,8%)	
<b><u>GD (perkutane Dosis + AL in Gy)</u></b>				< 0,001
Median	60,0	67	59,4	
Spanne	30-83	30-83	44-70	
<b><u>Split-Course</u></b>	n= 49 (30,1%)	n= 45 (57,0%)	n= 4 (4,8%)	< 0,001
<b><u>Therapie- modalitäten</u></b>				< 0,001
AL	n= 54 (33,1%)	n= 44 (55,7%)	n= 10 (11,9%)	
Radiotherapie ohne CTx	n= 17 (10,5%)	n= 4 (5,1%)	n= 13 (15,5%)	
simultane CTx	n= 145 (89,0%)	n= 74 (94,9%)	n= 71 (84,5%)	<b>0,040</b>
<b><u>Platin-basierte CTx</u></b>	n= 46 (28,2%)	n= 3 (3,8%)	n= 43 (51,2%)	< 0,001

Überl. Läsion: überlappende Läsion, LK: Lymphknoten; AL: Afterloading; CTx: Chemotherapie, 3D: 3D-konformale Planung, 2D: 2D konventionelle Planung; GD: Gesamtdosis

## 4. Ergebnisse

**Abbildung 8:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Behandlungsperiode (%)



### 4.6 Lebensqualität

Bei zehn Patienten konnte etwa zwölf Jahre (entspricht einem Median von 149,5 Monaten, Spanne 69-250 Monate) nach Beginn der Strahlentherapie die Lebensqualität erhoben werden. Tabelle 24 können die Ergebnisse des QLQ-C30 Version 3.0 entnommen werden. In der Skala „allgemeiner Gesundheitsstatus“ ergibt sich ein mittlerer Score von 66,7. Die Scorewerte der „funktionalen Skala“ lagen im Mittel zwischen 66,7 und 76,7 und die der „symptomatischen Skala“ zwischen 6,7 und 43,3. Die stärkste Beeinträchtigung stellte Dyspnoe gefolgt von Fatigue dar.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 24:** Lebensqualität der Patienten (EORTC QLQ-C30)

Grundgesamtheit: 10 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, bei denen die Lebensqualität erhoben werden konnte

	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Standardfehler</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitsstatus<sup>1</sup></b>	66,7	66,7	22,9	7,2
<b>Funktionale Skala<sup>1</sup>:</b>				
Physische Funktion	68,7	70,0	29,3	9,3
Rollenfunktion	76,7	100,0	31,6	10,0
Emotionale Funktion	68,3	66,7	30,6	9,7
Kognitive Funktion	76,7	83,3	29,6	9,3
Soziale Funktion	66,7	83,3	40,1	66,6
<b>Symptomatische Skala<sup>2</sup>:</b>				
Fatigue	38,9	33,3	38,2	12,1
Nausea und Übelkeit	6,7	0,0	16,1	5,1
Schmerz	23,3	0,0	31,6	23,3
Dyspnoe	43,3	50,0	41,7	13,2
Schlaflosigkeit	23,3	16,6	24,4	8,7
Appetitverlust	10,0	0,0	22,5	7,1
Obstipation	16,7	0,0	36,0	16,7
Diarrhoe	10,0	0,0	22,5	7,1
Finanzielle Schwierigkeiten	20,0	0,0	32,2	10,2

<sup>1</sup>: bestmöglicher Score: 100

<sup>2</sup>: bestmöglicher Score: 0

Im Falle des ösophagusspezifischen QLQ-OES18 (siehe Tab. 25) entspricht ein hoher Score einer reduzierten Lebensqualität oder vermehrten Problemen. Die höchsten Scores traten bei den Fragen „Verschlucken“ und „Probleme beim Husten“ auf.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 25:** Lebensqualität der Patienten (EORTC QLQ-OES18)

Grundgesamtheit: 10 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, bei denen die Lebensqualität erhoben werden konnte

	<b>Mittelwert *</b>	<b>Median</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Standard- fehler</b>
<b>Dysphagie-Skala</b>	6,7	0,0	10,7	3,4
<b>Essens-Skala</b>	20,0	8,3	31,7	10,0
<b>Reflux-Skala</b>	23,3	8,3	32,6	10,3
<b>Schmerz-Skala</b>	22,2	5,6	32,3	10,2
<b>Probleme beim Speichel schlucken</b>	26,7	0,0	43,9	13,9
<b>Verschlucken</b>	33,3	0,0	44,4	14,1
<b>Trockener Mund</b>	13,3	0,0	28,1	8,9
<b>Probleme mit dem Geschmack</b>	13,3	0,0	32,2	10,2
<b>Probleme beim Husten</b>	30,0	0,0	42,9	13,6
<b>Probleme beim Sprechen</b>	20,0	0,0	42,2	13,3

\*ein hoher Score entspricht schlechterer Lebensqualität bzw. vermehrten Problemen

Die Auswertung des Bother-Score kann Tabelle 26 entnommen werden. Abgesehen von dem Punkt „Beeinträchtigungen bei Atmung in Ruhe/unter Anstrengung“, gab die Hälfte der Patienten an (n= 5), mindestens eine der aufgeführten Beschwerden zu haben (mindestens Kategorie „1“ angekreuzt). Ein Patient hatte starke Schluckbeschwerden, Stimm- und Sprechprobleme, kardiale Probleme (Zustand nach Hinterwandinfarkt) und starke Atembeschwerden unter Belastung und fühlte sich durch psychologische Beschwerden stark beeinträchtigt. Ein Patient, der als einzige Problematik „wenig“ Atembeschwerden unter Anstrengung angab, führt nach eigenen Angaben ein vollständig beschwerdefreies Leben (134 Monate, also mehr als elf Jahre nach Therapiebeginn).



#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 26:** Bother-Score: Häufigkeiten weiterer Beeinträchtigungen

Grundgesamtheit: 10 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum 1988 bis 2006, bei denen die Lebensqualität erhoben werden konnte

	<b>0 (überhaupt nicht)</b>	<b>1 (kaum)</b>	<b>2 (wenig)</b>	<b>3 (mäßig)</b>	<b>4 (stark)</b>
<b>Beeinträchtigung durch Schluckbeschwerden</b>	n= 5	n= 1	n= 1	n= 2	n= 1
<b>Beeinträchtigung durch Sprech-/ Stimmbeschwerden</b>	n= 5	n= 3	n= 1	-	n= 1
<b>Beeinträchtigung durch Hautveränderung</b>	n= 5	n= 3	n= 1	n= 1	-
<b>Beeinträchtigung durch neurologische Beschwerden</b>	n= 5	n= 2	n= 2	n= 1	-
<b>Beeinträchtigung durch kardiale Probleme</b>	n= 5	n= 1	n= 1	n= 2	n= 1
<b>Beeinträchtigung bei Atmung in Ruhe</b>	n= 7	-	n= 1	n= 2	-
<b>Beeinträchtigung bei Atmung unter Anstrengung</b>	n= 1	n= 3	n= 2	n= 2	n= 2
<b>Beeinträchtigung bei psychologische Beschwerden</b>	n= 5	n= 2	n= 2	-	n= 1

## 5. Diskussion

### 5.1 simultane Strahlenchemotherapie vs. alleinige Strahlentherapie

Die randomisierte RTOG-8501-Studie von Herskovic et al. fungiert als Vorreiter für die simultane Gabe von Chemotherapeutika zur Strahlentherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie: Patienten mit Plattenepithel- und Adenokarzinom des Ösophagus (T1-3, N0-1, M0) erhielten entweder eine Radiochemotherapie (zwei Zyklen 5-FU kontinuierlich plus Cisplatin in Woche 1 und 5 plus Radiotherapie mit 50,4 Gy in 25 Fraktionen) oder eine alleinige Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 64 Gy. Die Kombination aus Radio- und Chemotherapie war gegenüber der alleinigen Strahlentherapie mit einem signifikant besseren medianen Überleben assoziiert (12,5 vs. 8,9 Monate,  $p < 0,001$ ). Berücksichtigt man nur jene Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, so betrug das mediane Gesamtüberleben 12 Monate in der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie vs. 9,6 Monate bei alleiniger Strahlentherapie ( $p = 0,001$ ). Das 2-Jahres-Überleben lag in der Gruppe der mit kombinierter Radiochemotherapie behandelten Patienten über dem jener Patienten mit alleiniger Radiotherapie (38% vs. 10%) (Herskovic et al., 1992). Im Gegensatz zu dem unterdurchschnittlich schlechten Abschneiden des reinen Strahlentherapiearms mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von nur 10% bei Herskovic et al., zeigt unsere Studie, dass alleinige Radiotherapie ohne kombinierte Chemotherapie 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 18% und 12% bei einem medianem Gesamtüberleben von 13,6 Monaten vs. 11,3 Monaten mit Radiochemotherapie ( $p = 0,50$ ) erreichen kann. Die Betrachtung des Gesamtüberlebens von 13,6 Monaten bei Patienten mit alleiniger Strahlentherapie muss vor dem Hintergrund gesehen werden, dass unter der ohnehin geringen Anzahl von Patienten ohne Chemotherapie (17 Patienten bzw. 10,4%), zwei Patienten aus der Gruppe der Langzeitüberlebenden  $\geq 36$  Monate sind. Das 2-Jahres-Überleben liegt bei Herskovic et al. mit 38% deutlich über dem in unserem Patientengut (27%). Vor diesem Hintergrund müssen einige Aspekte der RTOG-8501-Studie kritisch betrachtet werden: Mehr als zwei Drittel der Patienten fanden sich in einem frühen Tumorstadium (T2 N0 nach UICC- Klassifikation von 1979), wobei unklar ist warum keine Operation stattfand (Crosby et al., 2004, Fritz, 2006). Darüber hinaus wurden in die Studie nur Patienten mit thorakaler Tumormanifestation ohne mediastinale und supraclaviculäre Lymphknotenbeteiligung eingeschlossen, d.h. ungünstige Faktoren wie zervikaler Tumorsitz oder positiver

## 5. Diskussion

Lymphknoten-Status sind in der Studie nicht enthalten. Cooper et al. analysierten das Langzeit-Follow-Up der RTOG-8501-Studie (Cooper et al., 1999). Die Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens fallen wie bereits bei Herskovic et al. zugunsten der kombinierten Radiochemotherapie aus (5-Jahres-Überlebensrate 26% vs. 0% bei alleiniger Radiotherapie). Nicht außer Acht zu lassen bei Cooper et al. sind die höheren akuten Grad 4- und 5-Toxizitätsraten mit 8% und 2% im kombinierten Radiochemotherapie-Arm vs. 2% und 0% bei alleiniger Strahlentherapie (vgl. mit dieser Studie 15% und 1% vs. 6% und 0%). Die höheren Toxizitätsraten in unserem Patientengut sollten vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass es sich um eine retrospektive Studie mit vielen unterschiedlichen Strahlen- und Chemotherapiekonzepten handelt (2D und 3D, Split-Course und kontinuierliche Strahlentherapie, perkutane Gesamtdosen von bis zu 70 Gy in Einzelfällen vs. 50 Gy bei Cooper et al. mit Cisplatin und 5-FU). Zudem werden in der Studie von Cooper et al. keine Aussagen über die Häufigkeiten von Grad 3-Nebenwirkungen getroffen (Cooper et al., 1999). Ältere Studien, meist mit Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen wie niedrigem ECOG-Status, T4-Stadium, multipler Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen, berichten von einem 5-Jahres-Überleben von 0% bis 10% nach alleiniger Radiotherapie (Newaishy et al., 1982, Okawa et al., 1989). Wong et al. bestätigen die Ergebnisse von Herskovic und Cooper. Ihre Metaanalyse umfasst 19 randomisierte Studien mit simultaner Radiochemotherapie oder alleiniger Strahlentherapie bei Patienten mit Ösophagukarzinom. Sämtliche lokoregionale Ausbreitungsstadien der Primärtumore mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung, jedoch ohne Fernmetastasen, sind in der Studie enthalten. Bei simultaner Radiochemotherapie konnte eine signifikante Senkung der Mortalität gegenüber alleiniger Radiotherapie verzeichnet werden (HR für das Gesamtüberleben betrug 0,73; 95% CI: 0,64-0,84). Bei kombinierter Radiochemotherapie gab es eine Reduktion der Rezidiv- bzw. Persistenzrate von 12% (95% CI: 3-22%). Jedoch weisen auch Wong et al. auf die nicht zu vernachlässigenden hohe Toxizitäten bei simultaner Radiochemotherapie hin (Anstieg von Grad 3 zu Grad 4 Nebenwirkungen von 17%) und empfehlen dies bei der Entscheidung hinsichtlich einer kombinierten Radiochemotherapie zu berücksichtigen (Wong et al., 2006).

Bei der Gegenüberstellung von platinhaltigen mit nicht-platinhaltigen Chemotherapeutika gab es in unserem Patientengut eine Tendenz zugunsten des Cisplatins (Gesamtüberleben 13,9 vs. 10,8 Monate,  $p=0,09$ ). Es kann davon

## 5. Diskussion

ausgegangen werden, dass im Falle einer geplanten simultanen Chemotherapie, diese nach Möglichkeit platinhaltig sein sollte. Zu einem ähnlichem Ergebnis kamen Kim et al. in ihrer randomisierten Studie, in der sie drei unterschiedliche Chemotherapieschemata bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens verglichen. Jene Patienten, die 5-FU mit Cisplatin bekamen, hatten signifikant höhere Ansprechraten verglichen mit Patienten, die 5-FU, Doxorubicin und Mitomycin C bzw. nur 5-FU erhielten (51% vs. 25% bzw. 26%). Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den drei Chemotherapieschemata gab es jedoch nicht (Kim et al., 1993).

### 5.2 Radiochemotherapie vs. Operation

Die Tumorresektion ist die Therapie der Wahl in frühen Tumorstadien. Auch bei fortgeschrittenen lokalisierten und resezierbaren Tumoren galt die alleinige Operation lange als Goldstandard. Aufgrund unbefriedigender Ergebnisse bei alleiniger Operation gab es eine Wende hin zu multimodalen Konzepten, welche in retrospektiven Serien die besten Resultate zeigen. Ob nach einer kombinierten Radiochemotherapie eine Operation noch notwendig ist, untersuchte Stahl et al. in einer randomisierten Studie. Sie verglichen in der 172 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus umfassenden Studie das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle zwischen organerhaltender Radiochemotherapie und Resektion. Alle Patienten erhielten eine Induktionschemotherapie (Bolus 5-FU 500mg/m<sup>2</sup>, Leucovorin 300mg/m<sup>2</sup>, Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>; Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 alle 3 Wochen; 3 Zyklen) gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie mit Etoposid (80mg/m<sup>2</sup> Tag 3 bis 5) und Cisplatin (30mg/m<sup>2</sup> Tag 2 bis 8). Die Patienten des Arm A erhielten simultan zur Chemotherapie eine perkutane Gesamtdosis von 40 Gy über vier Wochen und wurden anschließend einer Resektion zugeführt. Im Arm B wurde die bereits begonnene Chemotherapie bestehend aus Etoposid und Cisplatin fortgeführt und die perkutane Gesamtdosis auf 50-60 Gy erhöht (50 Gy in Fraktionen á 2 Gy über 5 Wochen plus HF-EBRT mit 2 x 1,5 Gy/Tag bzw. 60 Gy plus HDR-AL von 4 Gy in 5 mm Tiefe). Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Tumorstadium oder vorhergehenden Gewichtsverlust nicht. Patienten in Arm B hatten mit 62% gegenüber 74% in Arm A seltener einen WHO-Performance-Status von 0. Zwischen beiden Armen gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (16 vs. 15 Monate, 3-Jahres-Überlebensrate 31% vs. 24%; ohne Signifikanz). Das

## 5. Diskussion

lokale progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren war in der Gruppe mit Resektion zwar besser (64% vs. 41% ohne Operation,  $p=0,003$ ), allerdings lag bei jenen Patienten auch eine signifikant erhöhte behandlungsbedingte Mortalität vor (12,8% vs. 3,5%,  $p=0,03$ ). Bei Patienten, die auf die Induktionstherapie nicht ansprachen, konnte das 3-Jahres-Überleben durch eine Resektion verbessert werden (18% vs. 9%) (Stahl et al., 2005). Es soll darauf hingewiesen werden, dass die Rolle von Etoposid als Radiosensitizer kontrovers diskutiert wird. Shigematsu et al. untersuchten in ihrer Studie anhand von vier Zelllinien mit unterschiedlich langen Verdopplungszeiten (doubling times= DT) den Einfluss von Etoposid als Radiosensitizer. Folgende Zelllinien wurden untersucht: V79 (chinesische Hamster Fibroblasten, DT= 9 Stunden), T24 (humanes Blasenkarzinom, DT= 19), MDA-MB231 (humanes Brustkarzinom, DT= 25-30 Stunden) und RMG1 (humanes Ovarialkarzinom, DT= 50 Stunden). Eine verbesserte Radiosensibilisierung konnte nur bei den Zelllinien V79 und T24, also jenen mit relativ kurzen Verdopplungszeiten, nach einer Inkubation mit 0,05  $\mu\text{g/ml}$  Etoposid über 24 Stunden beobachtet werden. Die Kombination einer Strahlentherapie mit Etoposid wird daher vom Autor bei schnell wachsenden Tumoren empfohlen (Shigematsu et al., 2001). Bereits 1993 berichtete Minehan et al. zudem über die Bedeutung des richtigen Zeitpunkts der Etoposid-Gabe: ebenfalls anhand von V79 Hamster Fibroblasten stellten sie fest, dass Etoposid lediglich bei einer Gabe nach der Strahlentherapie als Radiosensitizer fungiert (0,25  $\mu\text{g/ml}$  über 24 Stunden), wobei eine Radiosensibilisierung einer strahleninduzierten Verlängerung im G2-Zell-Zyklus-Arrest entsprach. In gleicher Konzentration über 24 Stunden vor der Bestrahlung war diese Wirkung nur gering ausgeprägt oder gar nicht vorhanden (Minehan et al., 1993).

Bedenne et al. erzielten ähnliche Ergebnisse wie Stahl et al.: 444 Patienten mit thorakalem Plattenepithelkarzinom im Stadium T2 N0-1 M0 erhielten eine simultane Radiochemotherapie (zwei Zyklen 5-FU und Cisplatin, 46 Gy konventionell oder Split-Course). Responder ohne Kontraindikationen wurden randomisiert entweder einer Resektion (Arm A) oder einer weiterführenden Radiochemotherapie mit drei Zyklen 5-FU/Cisplatin plus konventionelle (20 Gy) oder Split-Course-Strahlentherapie (15 Gy) zugeteilt (Arm B). Gleichwertigkeit von Radiochemotherapie und Operation wurde definiert als ein Unterschied von weniger als 10% bezüglich der 2-Jahres-Überlebensrate. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in Arm A bei 34% und in Arm B bei 40% (HR 0,90 für Arm B vs. Arm A;  $p=0,44$ ). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 17,7 Monate (Arm A) und 19,3 Monate (Arm B). Die

## 5. Diskussion

2-Jahres-Rezidivfreirate betrug bei Patienten mit Resektion 66,4% verglichen mit 57,0% bei weiterführender Strahlenchemotherapie. Sowohl die 3-Monats-Mortalitätsrate als auch der Krankenhausaufenthalt war in Arm A höher als in Arm B (9,3% vs. 0,8%,  $p=0,002$  bzw. 68 Tage vs. 52 Tage,  $p=0,02$ ). Es sollte jedoch kritisch betrachtet werden, dass Bedenne et al. im Radiochemotherapie-Arm einen kranio-kaudalen Sicherheitssaum von nur 3 cm wählte und zweiwöchige Bestrahlungspausen vorlagen. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass es sich bei allen Patienten bereits um Responder auf die anfangs durchgeführte Induktions-Radiochemotherapie handelt (Bedenne et al., 2007). Yamashita et al. verglichen in einer retrospektiven Studie mit 82 Patienten das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben von Patienten mit resektablem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, welche eine definitive Radiochemotherapie erhielten (2-4 Zyklen 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag kontinuierlich Tag 1-4 plus Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> Tag 1 Bolus und 50,4 Gy), mit solchen Patienten, bei denen eine Ösophagektomie stattgefunden hat. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich Patienten- und Tumorcharakteristik vergleichbar. Zwar zeigt sich nach Resektion eine Tendenz hin zu einem verbesserten 3-Jahres-Überleben und krankheitsfreiem Überleben (65% und 48% vs. 59% und 44% bei Radiochemotherapie) jedoch ohne Signifikanz, sodass Yamashita et al. zu dem Schluss kommen, dass bei resektablem Plattenepithelkarzinom die Ergebnisse von Radiochemotherapie vs. Operation vergleichbar sind (Yamashita et al., 2008). Auch Chiu et al. verglichen in ihrer multizentrischen prospektiven randomisierten Studie die Ergebnisse einer Standard-Ösophagektomie mit denen einer Radiochemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Hierbei wurden 80 Patienten mit potentiell operablen Ösophaguskarzinom entweder der Gruppe mit Ösophagektomie (n= 44) oder der Gruppe mit Radiochemotherapie (n= 36; Gesamtdosis 50-50 Gy in 25-30 Fraktionen über 5-6 Wochen; 5-FU kontinuierlich 200mg/m<sup>2</sup>/d an Tag 1-42 und Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 22) randomisiert zugeführt. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens. Bei sechs Patienten im Radiochemotherapie-Arm musste die Therapie aufgrund akuter Nebenwirkungen abgebrochen werden, jedoch gab es in dieser Gruppe keinen therapie-assoziierten Todesfall. Im Resektions-Arm gab es eine perioperative Mortalität von 6,8% und die Inzidenz postoperativer Komplikationen ist mit 38,6% hoch. Die Gruppen waren hinsichtlich Patienten- und Tumorcharakteristik vergleichbar. Das 2-Jahres-Überleben betrug in der Standard-Ösophagektomie-Gruppe 54,5% gegenüber 58,3% in der

## 5. Diskussion

Radiochemotherapie-Gruppe ( $p=0,45$ ). 40% der Patienten im OP-Arm entwickelten vor allem im Bereich des Mediastinums ein Lokalrezidiv. Im Radiochemotherapie-Arm bekamen 44,4% der Patienten ein Lokalrezidiv, meist in der zervikalen oder thorakalen Region. Bei fünf Patienten lag nach Radiochemotherapie eine persistierende Erkrankung vor. Diese erhielten dann noch eine Resektion. Bei einem weiteren Patient fand lediglich eine explorative Thorakotomie statt. Einer der insgesamt sechs Patienten mit persistierender Erkrankung starb zwei Wochen nach der Operation an einer Blutung des Residualtumors. Die Gesamtmortalität war in dieser Gruppe mit sekundären Resektionen mit 16,8% relativ hoch. Die Herausforderung scheint folglich darin zu liegen, Residuen des Tumors nach Radiochemotherapie zu erkennen und jene Patienten dann einer OP zuzuführen.

Somit kommen die Autoren der oben zitierten Studien zu dem Schluss, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die auf eine Radiochemotherapie ansprechen, durch eine anschließende Operation keinen Mehrgewinn gegenüber einer Fortführung der Radiochemotherapie aufweisen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien erscheinen vor allem vor dem Hintergrund, dass zum Diagnosezeitpunkt die Erkrankung bei einem Großteil der Patienten bereits lokal fortgeschritten ist und eine chirurgische Lösung somit nicht oder nur eingeschränkt möglich ist, interessant. Im analysierten Patientengut lagen jeweils nur 4% und 9% T1- bzw. T2- Stadien vor. Bei genauerer Betrachtung dieser Patienten ist zu erkennen, dass es sich größtenteils um multimorbide Patienten mit mäßigem Allgemeinzustand handelt (4% mit ECOG-Leistungsstatus 0, 77% mit Status 1, 18% mit Status 2). 45% der Patienten wurden aufgrund ihrer Begleiterkrankungen, 24% wegen einem stark fortgeschrittenem bzw. progredientem Tumor und 9% wegen funktionaler Inoperabilität von einer Operation ausgeschlossen. Das Hauptproblem der chirurgischen Therapie liegt in den perioperativen Komplikationen. Hölscher et al. beschrieben 1995 in ihrer Studie mit 65 Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus im T1-Stadium noch eine postoperative Mortalität von 6,1% innerhalb von 30 Tagen bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61,3% (Holscher et al., 1995). Stein et al. belegten anhand von 1300 am Klinikum Rechts der Isar durchgeführten Ösophagusresektionen, dass innerhalb von 20 Jahren eine Reduktion der postoperativen 30-Tage-Mortalität von über 10% (vor 1994) auf unter 2% (nach 1994) erzielt werden konnte (Stein et al., 2004). Solche niedrigen Mortalitätsraten sind lediglich in speziellen Zentren durch äußerst sorgfältige chirurgische Planung, Technik und Patientenfürsorge zu erreichen

## 5. Diskussion

(Bidoli et al., 2002, Linden et al., 2003, Siewert, 2007). Zusätzlich erfolgt in der Regel eine genaue Selektion der Patienten, die für ein operatives Vorgehen geeignet sind. Als Hilfsmittel für eine präoperative Risikostratifizierung dient beispielsweise der Barthel-Index (Mahoney et al., 1965), der ursprünglich in der Geriatrie zur Einschätzung grundlegender Alltagsfunktionen angewendet wurde.

30 Langzeitüberlebende (18,4%) mit einem Gesamtüberleben von  $\geq 36$  Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 11% im analysierten Patientengut geben, bei Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, deren Situation von chirurgischer Seite ursprünglich als palliativ eingeschätzt wurde, Hinweis auf den Erfolg einer konservativen Behandlung.

### **5.3 konventionelle vs. 3D- geplante Radiotherapie**

Die CT-basierte dreidimensionale Planung brachte große Vorteile, da durch die Berücksichtigung der axialen Anatomie ebenfalls komplexe Gebiete wie z.B. die sanduhrförmigen Gewebestrukturen von Hals und Schulter oder Lymphknoten genauer abgegrenzt und die Bestrahlungsgeometrie und Dosisverteilung optimiert werden konnten (Bucci et al., 2005). 2D-Planungssysteme haben den Nachteil, dass sie lediglich eine räumliche Dosisverteilung zeigen, nicht jedoch die Gewebestrukturen von Tumor und Risikoorganen.

Die Überlegenheit der dreidimensionalen gegenüber der konventionellen Planung hinsichtlich Überleben (12,7 vs. 9,0 Monate;  $p= 0,001$ ) sowie die Tendenz zu einer besseren lokalen Kontrolle (38,1 Monate vs. 15,6 Monate,  $p= 0,08$ ) in unserem Patientengut stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien sowohl für das Ösophaguskarzinom aber auch für andere Tumore weitgehend überein (Bucci et al., 2005, Mackley et al., 2008, Schraube et al., 2000). Ungünstige Bedingungen wie Tumore  $> 5$  cm, zervikaler Tumorsitz, perkutane Gesamtdosen  $> 54$  Gy, männliches Geschlecht, Inoperabilität, hoher Charlson-Komobiditäten-Index oder ECOG-Status oder fortgeschrittenes T-Stadium waren in der 2D- und 3D-Gruppe der im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patienten gleich verteilt. Wie bereits erwähnt gab es jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen 2D- bzw. 3D- Planung, Split-Course-Verfahren und der Behandlungsperiode. So lagen 98% der zweidimensionalen Planungen und nur 22% der dreidimensionalen Planungen in den Jahren 1988-1997 ( $p< 0,001$ ). Ähnlich ist der Zusammenhang mit dem Split-Course-Verfahren: 73% der 2D-Planungen wurden als Split-Course-Verfahren



## 5. Diskussion

verwirklicht, dagegen nur 8% der 3D-Planungen. Die Erklärung hierfür liegt in der Abschaffung der zweidimensionalen Planung und des Split-Course-Verfahrens in der zweiten Behandlungsperiode aufgrund unbefriedigender Ergebnisse. Wie jedoch multivariate Rechenmodelle zeigten, haben diese drei Parameter auch unabhängig voneinander signifikant positiven Einfluss auf das Überleben (siehe 4.1). In der Patientengruppe mit 3D-Planung hatten mehr Patienten als ungünstigen Faktor einen positiven Lymphknotenstatus (85% vs. 63% bei 2D-Planung,  $p=0,001$ ) und es wurden unter den Patienten mit 3D-Planung mit 40% signifikant mehr platinhaltige Chemotherapie-Regimen als bei Patienten mit 2D-Planung verabreicht (4%,  $p<0,001$ ). Mackley et al. kommen in ihrer retrospektiven Studie mit 141 Patienten mit Ösophaguskarzinom zu folgendem Ergebnis: unter neoadjuvanter Radiochemotherapie (30 Gy/2 Fraktionen/1,5 Gy zweimal täglich über zwei Wochen mit simultaner Gabe von Cisplatin und 5-FU in der ersten Woche) trat in der Patientengruppe mit dreidimensionaler Planung eine Ösophagitis seltener auf als bei zweidimensionaler geplanter Behandlung (49% vs. 71%,  $p=0,0096$ ). In unserem Patientengut ist kein Vorteil bezüglich geringerer Toxizitäten unter 3D-Planung gegenüber einer konventionellen 2D-Planung ersichtlich (akut 58% vs. 63% bzw. chronisch 14% vs. 18%, jeweils ohne Signifikanz). Bei Betrachtung der Studie von Mackley et al. sollte berücksichtigt werden, dass nur die Nebenwirkung „Ösophagitis“ unter 3D-Planung seltener auftrat. Andere Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich häufig vorzufinden. (Mackley et al., 2008). Studien mit anderen Tumorentitäten unterstreichen den Wert der 3D-Planung: beim nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigte sich, dass eine 3D-Planung eine exaktere Bestrahlung des Zielvolumens ermöglichte. So konnte, bei zeitgleicher Senkung der Strahlenbelastung auf das Herz um 3,6 Gy, dem Zielvolumen 2,1 Gy mehr zugeführt werden ( $p=0,004$ ) (Schraube et al., 2000). Auch Masson-Côté et al. kamen in ihrer retrospektiven Studie mit 153 Patienten mit adjuvant bestrahlten (50 Gy in Fraktionen von 2 Gy; 21% der Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie), zumeist fortgeschrittenem Lungenkrebs (Stadium II 30% oder Stadium III 65%) zu dem Ergebnis, dass die Patientengruppe mit dreidimensionaler Bestrahlungsplanung die bessere lokoregionale Kontrolle gegenüber der Patientengruppe mit zweidimensionaler Planung nach fünf Jahren aufwies (81% vs. 56%;  $p=0,007$ ). Die 2D-Planung war mit einer zweifach höheren Rezidivrate assoziiert (HR 2,7; 95% CI: 1,3-5,5;  $p=0,006$ ). Die 5-Jahres-Überlebensrate und die Häufigkeit von Toxizitäten unterschied sich in den beiden Gruppen hingegen nicht (Masson-Cote

## 5. Diskussion

et al., 2011). Fang et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 200 Patienten mit inoperablem kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium I, welche mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden. Das Patientengut der 2D- und 3D-Gruppe war vergleichbar, außer dass die dreidimensional geplanten Patienten etwas älter waren. Sowohl die Gesamtüberlebensrate (2- und 5-Jahres-Überlebensrate 68% und 36% vs. 47% und 10%;  $p=0,001$ ) als auch die Rate für krankheitsfreies Überleben (nach 2 bzw. 5 Jahren 83% und 68% vs. 62% und 29%;  $p<0,001$ ) und lokoregionale Kontrolle (nach 2 bzw. 5 Jahren 77% und 70% vs. 53% und 34%;  $p<0,001$ ) lagen in der Patientengruppe mit dreidimensionaler Planung über den Ergebnissen zweidimensionaler Planungen (Fang et al., 2006).

### **5.4 Split-Course vs. kontinuierliche Strahlentherapie**

Ursprüngliches Ziel des Split-Courses, also einer geplanten Unterbrechung der Bestrahlung, war die Rate und Stärke von akuten Nebenwirkungen zu senken. Dieses Therapieprinzip wurde verlassen nachdem sich herausstellte, dass sich jede Verzögerung oder längerfristige Unterbrechung negativ auf die Effektivität der Therapie auswirkt. Der Begriff akzellerierte Repopulierung von Tumorzellen bezeichnet die gegenregulatorische gesteigerte Zellproliferation klonogener Tumorzellen nach einem durch Strahlentherapie induziertem Tumorzelluntergang. Dies kann zur Folge haben, dass der Tumor gegenüber einer weiteren strahlentherapeutischen Behandlung resistent wird. Zweck der typischen fraktionierten Bestrahlung (Standardschema 2 Gy in 5 Fraktionen wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von bis zu 60 Gy) ist die zelluläre Erholung von subletalen Strahlenschäden im Normalgewebe, welche in gewissem Ausmaß jedoch auch das Tumorgewebe betrifft. Ziel der Akzellerierung ist eine verkürzte Behandlungszeit und dadurch eine kürzere Erholung der Tumorzellen durch rasch aufeinander folgende Bestrahlungen zu erwirken ohne gleichzeitig die Nebenwirkungsrate zu erhöhen. Dadurch ist sowohl eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle als auch der tumorfreien Zeit zu erreichen (Weber et al., 2006). Fowler et al. wiesen bereits 1992 in ihrem zwölf Studien enthaltenden Review über definitive Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren darauf hin, dass jede Verlängerung der Radiotherapie sich negativ auf die lokale Kontrolle auswirkt. Die Verlängerung der Therapiedauer um eine Woche war mit einem Verlust der lokalen Kontrolle im Median um 14% (3-25%) assoziiert (Fowler et al., 1992).

## 5. Diskussion

Die Daten von Di Fiore et al. geben Hinweise auf eine Überlegenheit der kontinuierlichen Strahlentherapie. Sie verglichen in einer retrospektiven Studie mit 129 Patienten mit fortgeschrittenem Platten- oder Adenokarzinom des Ösophagus die kontinuierliche Strahlentherapie mit dem Split-Course zwischen 1994 und 2000 (weitere Einschlusskriterien: definitive Radiochemotherapie, ECOG-Status  $\leq 2$ , gute renale und hämatologische Funktion). Eine Patientengruppe (n= 74, Regimen I) erhielt zur kontinuierlichen Strahlentherapie (50 Gy/ 25 Fraktionen/ 5 Wochen) zwei simultane Chemotherapiezyklen (5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>/d Tag 2-5 und 29-32 sowie Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 28). Die zweite Gruppe (n= 55, Regimen II) bekam sechs Chemotherapiezyklen, drei zeitgleich zur Bestrahlung im Split-Course-Verfahren (simultane Chemotherapie: 5-FU 750mg/m<sup>2</sup>/d Tag 1-5, 28-33, 56-61 und Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 28, 56; Radiotherapie: 20 Gy/10 Fraktionen in 3 Zyklen, mit zweiwöchigen Bestrahlungspausen) und drei weitere nach Ende der Strahlentherapie (5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>/d über 5 Tage und Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> Tag 1, zweiwöchige Pause nach jedem Zyklus). 84% der Patienten in Regimen I erreichten eine komplette Tumorremission gegenüber 65% in Regimen II (p= 0,02). Unter den Respondern entwickelten Patienten aus Regimen I seltener Fernmetastasen (28% vs. 52% in Regimen II, p= 0,03). Bezüglich der Lokalrezidivrate gab es keinen Unterschied in den beiden Gruppen. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Regimen I 20 Monate und im Regimen II 22 Monate (Zwei-Jahresüberleben 44% vs. 58%, ohne Signifikanz) (Di Fiore et al., 2006).

Crehange et al. verglichen ebenfalls die Ergebnisse von Patienten mit Platten- oder Adenokarzinom des Ösophagus bei kontinuierlicher Strahlentherapie mit denen von Patienten, die entsprechend dem Split-Course-Verfahren therapiert wurden. Zwischen 1993 und 2000 wurden die Daten von 451 Patienten erhoben. Zulässige Therapie-Schemen waren zum einen kontinuierliche Strahlentherapie (46 Gy über 4,5 Wochen mit 5 Fraktionen à 2 Gy) oder Split-Course-Radiotherapie mit zwei einwöchigen Zyklen von 15 Gy. Simultan wurden zwei Zyklen Cisplatin und 5-FU verabreicht. Im Falle eines Nichtansprechens auf die Therapie, wurden die Patienten operiert. Die Responder der Radiochemotherapie in der Gruppe mit kontinuierlicher Bestrahlung erhielten weitere 20 Gy über zwei Wochen, die der Split-Course-Gruppe erhielten einen einwöchigen Zyklus von 15 Gy mit jeweils drei Zyklen Chemotherapie (Cisplatin 15mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 oder 75mg/m<sup>2</sup> Tag 2 und 5-FU 800mg/m<sup>2</sup> kontinuierlich Tag 1-5 in jedem Zyklus). Nach zwei Jahren zeigte sich eine rezidivfreie Überlebensrate

## 5. Diskussion

von 77% bei kontinuierlicher Strahlentherapie vs. 57% im Split-Course ( $p=0,002$ ) und eine Gesamtüberlebensrate von 37% vs. 31% ( $p=0,25$ ) (Crehange et al., 2007).

In unserer Studie wirkte sich eine Strahlentherapie im Split-Course-Verfahren in univariater Testung signifikant negativ auf das mediane Gesamtüberleben aus (9,9 Monate vs. 12,7 Monate;  $p=0,002$ ). Aber auch in multivariaten Modellen war das Split-Course-Verfahren der kontinuierlichen Strahlentherapie hinsichtlich Gesamtüberleben unterlegen (HR: 1,67; 95% CI: 1,09-2,56;  $p=0,01$ ). Auf die rezidiv- bzw. metastasenfremde Zeit hatte eine kontinuierliche Strahlentherapie in unserem Patientengut keinen Einfluss (29 Monate vs. 48 Monate mit Split,  $p=0,24$  bzw. 26 vs. 20 Monate,  $p=0,37$ ). Hierbei sollte beachtet werden, dass es sich nicht um gleich große Vergleichsgruppen handelt (mit Split  $n=46$ , ohne Split  $n=114$ ).

Im Gegensatz zu unserem Patientengut erscheint die Zusammensetzung des Patientenguts der Studie von Crehange et al. günstig. Lediglich resezierbare T3-Tumore wurden berücksichtigt und neben Plattenepithel- wurden auch Adenokarzinome mit einbezogen. Patienten mit schweren kardialen, hepatischen oder respiratorischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

Der Nutzen der durchgehenden Bestrahlung gegenüber der Bestrahlung im Split-Verfahren wurde auch in der Behandlung von anderen Tumorentitäten wie Lungen- und Kopf-Hals-Tumoren beschrieben. Adelstein et al. verglichen in ihrer Phase III-Studie drei Patientengruppen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich miteinander: Arm A mit alleiniger Strahlentherapie als Kontrollgruppe (70 Gy; 2 Gy/Tag), Arm B mit gleicher Bestrahlung wie Arm A plus gleichzeitiger Bolus-Gabe von Cisplatin (Tag 1, 22, 43) und Arm C mit Bestrahlung im Split-Course-Verfahren (30 Gy beim 1. und 30-40 Gy beim 3. Zyklus der Chemotherapie mit 2 Gy/d) plus drei Zyklen 5-FU und Cisplatin als Bolus. Die Bestrahlungspause dürfte vier Wochen betragen haben, was aber nicht eindeutig aus der Studie hervorgeht. Zweck der Pause war eine Reevaluierung des Tumorstadiums. Lag nach dem ersten Zyklus Radiochemotherapie eine vollständige Remission vor bzw. war der Patient nach wie vor inoperabel, wurde die Radiochemotherapie fortgeführt. Bei partieller Remission und möglicher Operabilität fand eine Resektion statt. Die besten Überlebensraten wiesen die Patienten aus Arm B auf (3-Jahres-Überlebensrate 37% vs. 23% in Kontrollgruppe ohne simultane Chemotherapie,  $p=0,014$ ). Allerdings konnte keine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich der 3-Jahres-Überlebensrate in der Patientengruppe mit Split-Course erzielt werden (27% in Arm C). Ähnlich fielen die Ergebnisse bezüglich

## 5. Diskussion

der lokoregionalen Kontrolle aus: Die 3-Jahres-Rezidivfreirate in der Kontrollgruppe lag mit 33% signifikant unter der Gruppe mit simultaner Chemotherapie (51%,  $p=0,01$ ). Die mit Split-Course behandelten Patienten nahmen mit einer 3-Jahres-Rezidivfreirate von 41% einen zwischen Arm A und Arm B liegenden Wert, jedoch ohne Signifikanz, ein. Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 traten in Arm A bei 52% verglichen mit 89% in Arm B bzw. 77% in Arm C auf ( $p < 0,0001$  bzw.  $p < 0,01$ ) (Adelstein et al., 2003).

Die in unserer Studie nach dem Split-Course-Verfahren bestrahlten Patienten wiesen gegenüber jenen Patienten mit einer kontinuierlichen Strahlentherapie nicht weniger akute und chronische Nebenwirkungsraten auf (akut: 65,3% vs. 57,0%,  $p=0,39$ ; chronisch: 18,4% vs. 14,0%,  $p=0,48$ ).

Dass sich durch das Split-Course-Verfahren eine Ösophagitis Grad 3 bzw. 4 seltener entwickelte (4% vs. 9% bei kontinuierlicher Radiotherapie), sich das Gesamtüberleben allerdings nicht unterschied (5-Jahres-Überlebensrate 17% mit Split vs. 18% ohne Split) berichten Blackstock et al. in ihrer randomisierten Studie mit 114 Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Patienten in Arm A erhielten 50 Gy in Fraktionen à 2 Gy kontinuierlich über 5 Wochen mit simultaner Gabe der ersten beiden Chemotherapiezyklen. Arm B erhielt eine Gesamtdosis von 50 Gy in Fraktionen à 2,5 Gy über acht Wochen (Tag 8-17 der ersten zwei 21-Tage-Zyklen und Tag 8-11 im dritten 21-Tage-Zyklus; jeweils einmal täglich) simultan mit den ersten drei Zyklen der Chemotherapie. Daraus ergeben sich Bestrahlungspausen von jeweils zwölf Tagen. Die Chemotherapie bestand in beiden Armen aus Cisplatin/Etoposid in Zyklus 1, 2 und 5 und Cyclophosphamid/Vincristin/Doxorubicin in Zyklus 3, 4 und 6. Ebenso gab es keinen Unterschied zwischen beiden Armen bezüglich hämatologischer Nebenwirkungen. Blackstock et al. schließen daraus, dass eine Strahlentherapie im Split-Course-Verfahren für Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom zwar tolerabel, allerdings mit keinem Überlebensvorteil verknüpft ist (Blackstock et al., 2005).

### 5.5 PET bzw. PET/CT

Lediglich 16% unserer Patienten erhielten eine PET-Untersuchung. Eine der Therapie vorangehende PET-Untersuchung hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die metastasenfreie Zeit (18,2 vs. 10,9 Monate;  $p=0,18$  bzw. 26,0 vs. 25,0 Monate,  $p=0,49$ ). Die Rezidivfreirate nach 2 Jahren betrug bei Patienten mit PET-Untersuchung

## 5. Diskussion

74% vs. 54% ohne PET ( $p=0,18$ ). Unsere Patienten erhielten die PET-Untersuchung jeweils vor Therapiebeginn im Rahmen des Stagings. Eine weitere PET-Untersuchung unter oder nach Therapie zur Kontrolle eines Therapieansprechens war nicht vorgesehen.

Viele Autoren analysierten bereits die Auswirkung des PET bzw. PET/CT auf Staging, Behandlungsplanung und Management bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, des Ösophagus und anderer Lokalisationen (Antoch et al., 2004, Bar-Shalom et al., 2003, Meyers et al., 2007, Moureau-Zabotto et al., 2005, Nishioka et al., 2002). Patienten, bei denen zusätzlich ein FDG-PET/CT stattfand wurden in oben genannten Studien häufiger richtig klassifiziert. Die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf das Patientenmanagement werden bei Antoch et al. deutlich, in deren retrospektiver Studie Daten von 260 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und -lokalisationen verglichen wurden, die ein PET/CT, CT und/oder PET erhielten. Histologie und klinisches Follow-Up dienten als Goldstandard. Patienten mit fusioniertem PET/CT waren zu 84% korrekt klassifiziert gegenüber 76% bei direktem Vergleich von PET und CT. Eine alleinige CT-Untersuchung erreichte eine korrekte Bestimmung des TNM-Status in 63% der Fälle, ein alleiniges PET in 64%. Das fusionierte PET/CT führte bei 6% verglichen mit PET + CT, bei 15% verglichen mit CT und bei 17% verglichen mit PET zu einem veränderten Patientenmanagement (Antoch et al., 2004). Auch Bar-Shalom et al. klassifizierten 204 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und -lokalisationen mittels PET/CT und verglichen jene Ergebnisse mit separat angefertigten PET- und CT-Aufnahmen. Ein zusätzlicher Nutzen des PET/CTs wurde definiert, wenn das PET/CT eine vorher durch PET oder CT noch nicht bekannte Information ermitteln konnte. Der zusätzlich diagnostische Wert des PET/CT wurde festgelegt, wenn sich durch mindestens eines der folgenden Kriterien eine Veränderung hinsichtlich der Bildinterpretation ergab: Charakterisierung eines verdächtigen Bereichs, der im alleinigen PET als a) maligne oder fragwürdig, b) benigne oder fragwürdig eingestuft war c) es zu Veränderung der anatomischen Lokalisation des FDG-Uptakes kam, was bei alleinigem PET als maligner Prozess gedeutet wurde d) retrospektive Detektierung von vorher nicht entdeckten Läsionen im PET bzw. e) im CT. Durch das kombinierte PET/CT konnten in 49% der Fälle gegenüber separater PET- und CT-Untersuchung neue Befunde erhoben werden und bei 14% der Fälle wirkte sich diese Zusatzinformation auf das weitere diagnostische und therapeutische Management aus. (Bar-Shalom et al., 2003). Nishioka et al. beschreiben in ihrem Patientengut mit 21

## 5. Diskussion

Patienten mit Kopf-Hals-Tumor, die mit radikaler Radiotherapie zwischen 1999 und 2001 behandelt wurden, dass durch eine gemeinsame Anwendung von CT oder MRT und FDG-PET sich das GTV bei 89% des Kollektivs mit Kopf-Hals-Tumoren zwar nicht veränderte, aber umliegende nicht betroffene Gebiete durch genauere Definition des GTV und CTV besser ausgespart und somit geschont werden konnten. Die Bestimmung des GTV beruhte auf der klinischen Untersuchung und auf dem FDG-Uptake in den fusionierten Bildern. Die Bestimmung des CTV erfolgte anhand des typischen Ausbreitungsmusters der Lymphknoten entsprechend der jeweiligen Tumorentität (Nishioka et al., 2002). Ähnliche Ergebnisse erzielten Moureau-Zabotto et al.: In ihrer 34 Patienten mit Ösophaguskarzinom umfassenden Studie mit geplanter radikaler Radiochemotherapie konnte bei zwei Patienten erst durch die Anwendung des PET/CTs eine Fernmetastase gesichert werden, was zum Ausschluss einer kurativen konformen Strahlentherapie führte. Das GTV konnte durch fusioniertes PET/CT bei 35% der Patienten reduziert bzw. bei 21% der Patienten erhöht werden, was zu einer Veränderung des geplanten Behandlungsvolumen bei 18 Patienten führte (Moureau-Zabotto et al., 2005). Insgesamt dürfte die Benutzung von PET/CTs beim Staging des Ösophaguskarzinoms in den letzten Jahren dazu geführt haben, dass mehr Fernmetastasen vor Therapiebeginn detektiert werden konnten.

Meyers et al. untersuchten in ihrer 189 Patienten umfassenden Studie Patienten mit Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder AEG, die nach klinischer und radiologischer Untersuchung (CT des Thorax und Abdomens sowie Knochenszintigraphie, CT des Kopfes bei klinischem Verdacht) als metastasenfrei eingestuft wurden und somit potentiell eine Resektion hätten erhalten können. Einer der Gründe, dass doch keine Operation stattfinden konnte (n= 42, 22%) war eine mittels PET entdeckte und anschließend histologisch bestätigte Metastase (n= 9). Durch das FDG-PET konnte nach konventionellem klinischen Staging bei mindestens 4,8% der Patienten ein gesicherter M1b-Status vor geplanter Resektion identifiziert werden. Ein nicht bestätigter M1-Befund führte zum Ausschluss einer chirurgischen Therapie bzw. einer Induktionstherapie. Berücksichtigt werden sollte, dass die Festlegung, ob ein Patient metastasenfrei war teilweise auf subjektiven Einschätzungen beruhte: nicht-kalzifizierende Lungenherde  $\leq 4$  mm waren in dieser Beurteilung akzeptabel, wohingegen erst größere als metastasensuspекt eingestuft wurden. Ebenso wurden an der Leber beschriebene suspekte Gebiete, die als Zysten bzw. höchstwahrscheinlich Zysten gedeutet wurden, akzeptiert. Interessant wäre in wie vielen Fällen eine

## 5. Diskussion

zusätzliche PET-Untersuchung eine metastasensuspekte radiologische oder klinische Einschätzung untermauern könnte. Darüber hinaus ist nicht klar, warum Patienten mit im PET als metastasensuspekt aber histologisch nicht bestätigter Läsion nicht operiert wurden (Meyers et al., 2007).

Auffällig in den dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten ist, dass von 1998-2006 deutlich mehr Patienten von Anfang an als N+ eingestuft wurden als von 1988-1997 (89% vs. 65%,  $p < 0,001$ ), was unter anderem Ergebnis der PET-Anwendung sein könnte, welche eine bessere Einschätzung des Lymphknotenstatus zulässt. Diese These bekräftigen Flamen et al., die zur Detektion von regionalen Metastasen und Fernmetastasen mittels PET-Staging eine Spezifität von 98% gegenüber 90% bei kombiniertem CT und endoskopischem Ultraschall aufzeigten ( $p = 0,025$ ), bei ähnlicher Sensitivität (43% vs. 46%) jedoch ohne Signifikanz. Histologie, radiologische Untersuchung sowie klinisches und radiologisches Follow-Up dienten als Goldstandard (Flamen et al., 2000).

Obwohl die Einführung der Positronen-Emissions-Tomographie in unserer Studie nicht mit einem höheren Gesamtüberleben assoziiert war (18,2 vs. 10,9 Monate;  $p = 0,18$ ), scheint sie zu einer exakteren Bestimmung des Lymphknoten-Status beigetragen zu haben. Somit konnte das Strahlenfeld auf die regionären Lymphknoten ausgedehnt werden.

### 5.6 Dosis

Einige Autoren beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Bestrahlungsdosis, der lokoregionaler Kontrolle und dem Überleben. Zhang et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 69 Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Karzinom des Ösophagus (Stadium II - III), welche mittels definitiver Radiochemotherapie therapiert wurden, den Zusammenhang von Dosis und lokoregionaler Kontrolle. Insgesamt erhielten 93% beider Gruppen eine simultane Chemotherapie bestehend aus 5-FU und Cisplatin. In der Patientengruppe, welche Dosen  $> 51$  Gy ( $n = 26$ , Median 59,4 Gy, Spanne 54,0- 64,8 Gy) erhielt, war die 3-Jahres-Kontrollrate (36% vs. 19%,  $p = 0,011$ ), das krankheitsfreie Überleben (25% vs. 10%,  $p = 0,004$ ) sowie das Gesamtüberleben (13% vs. 3%,  $p = 0,054$ ) signifikant höher als in der Patientengruppe mit einer Gesamtdosis  $\leq 51$  Gy ( $n = 43$ , Median 30 Gy, Spanne 30-51 Gy). Die Bestrahlung erfolgte entweder als Schnellfraktionierung von 30 Gy à 3 Gy pro Fraktion über zwei Wochen oder als Standardfraktionierung von  $> 45$  Gy à 1,8 bis 2 Gy pro Fraktion



## 5. Diskussion

täglich (Zhang et al., 2005). Als kritisch zu bewerten sind die häufiger diagnostizierten N1-Tumore in der Gruppe mit niedrigeren Dosen (63% vs. 35%,  $p=0,023$ ), sodass in dieser Gruppe von einem palliativen Therapiekonzept gesprochen werden kann. Darüber hinaus scheinen Toxizitäten in dieser Studie nicht erfasst worden zu sein, welche bei erhöhter perkutaner Dosis zu erwarten sind.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patienten gab es bei Dosen  $> 54$  Gy eine Tendenz hin zu erhöhten akuten und chronische Nebenwirkungen gegenüber der Patientengruppe, welche  $\leq 54$  Gy erhielten (62% vs. 53% bzw. 18% vs. 13%, jeweils ohne Signifikanz). Bezüglich Überleben oder lokoregionaler Kontrolle hatten Dosen über 54 Gy negative bzw. keine Auswirkungen (exkl. Dosen  $< 50$  Gy: Gesamtüberleben  $> 54$  Gy vs.  $\leq 54$  Gy bei 10,9 vs. 18,2 Monaten;  $p=0,031$  bzw. Rezidivfreie Zeit: 29,0 Monate vs. 38,1 Monate;  $p=0,27$ ). Sogar bei Ausschluss zusätzlicher ungünstiger Faktoren wie zweidimensionaler Planung oder Split-Course zeigte sich kein positiver Effekt durch höhere Dosen.

Ähnlich fallen die Ergebnisse von Minsky et al. aus: Sie untersuchten in ihrer Studie mit 236 Patienten mit sowohl Platten- als auch Adenokarzinomen des Ösophagus der Stadien T1-4, N0/1, M0 das Gesamtüberleben, die lokoregionale Kontrolle und die akute Toxizitäten. Eine Patientengruppe wurde mit einer perkutanen Dosis von 64,8 Gy bestrahlt, die andere Gruppe mit 50,4 Gy (1,8 Gy/d). Beide Gruppen erhielten eine simultane Chemotherapie bestehend aus 5-FU und Cisplatin. Unklar ist warum keiner der Patienten eine Ösophagusresektion erhielt. Es ergaben sich weder signifikante Unterschiede bezüglich des medianen Überlebens (13,0 vs. 18,1 Monate) noch bezüglich der lokoregionalen Kontrolle (56% vs. 52%) zwischen der Hoch-Dosis-Gruppe und der Gruppe mit Standard-Dosis. In der Hoch-Dosis-Gruppe gab es elf therapieabhängige Todesfälle gegenüber zwei in der Standard-Dosis-Gruppe. Jedoch verstarben sieben der elf Patienten aus der Hochdosis-Gruppe bei einer Dosis von 50,4 Gy oder sogar weniger. Wegen fehlendem Nutzen einer höheren Dosis empfehlen die Autoren dennoch eine Gesamtdosis von 50,4 Gy mit simultaner Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und 5-FU (Minsky et al., 2002).

### 5.7 Brachytherapie

Da für ein Afterloading meist Patienten mit Tumoren kleiner 5 cm und ohne Lymphknotenbeteiligung in Frage kamen, d.h. Patienten mit einer von vornherein

## 5. Diskussion

günstigeren Ausgangssituation, verwundert es nicht, dass das Überleben in unserem Patientengut in der univariaten Analyse geringfügig besser ist (AL vs. kein AL 11,5 vs. 10,8 Monate; HR 0,84 95% CI: 0,59-1,19,  $p=0,32$ ). 14 unserer 19 Patienten, die sowohl einen negativen Lymphknotenstatus als auch einen Tumor  $\leq 5$  cm hatten, erhielten eine Brachytherapie. Bisher haben keine randomisierten Studien den Zusatz einer Brachytherapie zu einer Radiochemotherapie vs. alleiniger Radiochemotherapie verglichen und die Daten von nicht-randomisierten, nicht-prospektiven Studien sind kontrovers.

Gaspar et al. analysierten in einer prospektiven Studie Patienten mit Platten- und Adenokarzinom ( $n=40$  bzw.  $n=10$ ) des Ösophagus. Alle Patienten erhielten eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> jeweils an Tag 1 eines Zyklus und 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-4 in Woche 1, 5, 8 und 11. Die perkutane Radiotherapie bestand aus 50 Gy (25 Fraktionen/5 Wochen) gefolgt von einer HDR-Brachytherapie von 15 Gy in drei Fraktionen à Gy in Woche 8, 9 und 10 bei gleichzeitiger Gabe von 5-FU im dritten Chemozyklus in Woche 8 ( $n=50$ ) oder eine LDR-Brachytherapie von 20 Gy in Woche 8 bei gleichzeitiger Gabe von 5-FU im dritten Chemozyklus ( $n=19$ ). Der LDR-Arm wurde aufgrund einer zu geringen Patientenzahl eingestellt. Aufgrund einer erhöhten Ausbildung von Fisteln wurde die HDR-Brachytherapie auf 10 Gy (2 Fraktionen à 5 Gy in Woche 8 und 9) reduziert. Bei 58% bzw. 26% von 50 zugelassenen Patienten traten Grad 3- bzw. Grad 4-Nebenwirkungen auf und bei 8% kam es zu therapiebedingten Todesfällen. Die Todesfälle wurden bei drei Patienten (14%) durch das Auftreten von Fisteln hervorgerufen. Insgesamt entwickelten sechs Patienten behandlungsbedingt eine Fistel, fünf von ihnen nach einer Brachytherapie von 15 Gy, ein Patient bereits nach 5 Gy. Die Beurteilung, dass die Fistel behandlungs- und nicht tumorbedingt auftrat wurde mittels Biopsie bei endoskopischer Kontrolle oder im Rahmen der Obduktion ermittelt. Der Vergleich zwischen Untersuchungen und Dokumentation der Brachytherapie-Simulation vor Therapie und Untersuchungen nach Auftreten einer Fistel wiesen darauf hin, dass die Fisteln im Bereich der Brachytherapie aufgetreten waren. Bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 48% und 23 Todesfällen bei einem medianen Follow-Up von elf Monaten und einer gleichzeitig hohen Anzahl von Fisteln empfehlen Gaspar et al. eine Brachytherapie nach Radiochemotherapie nur unter äußerster Vorsicht anzuwenden (Gaspar, Qian, et al., 1997).

Ähnliches berichten Hama et al.: Sie schildern sechs Fälle von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Stadium I und III), welche drei bis 14 Tage

## 5. Diskussion

nach einer perkutanen Strahlentherapie von 60 Gy (30 Fraktionen über 6 Wochen) eine hypofraktionierte intraluminale HDR-Brachytherapie (10 Gy in 2 Fraktionen) erhielten. Nur ein Patient bekam eine Induktionstherapie (Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> Bolusinfusion Tag 1-3 und 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> als 24 Stunden-Infusion über 5 Tage). Bei allen Patienten kam es unter der perkutanen Strahlentherapie zu einer Verbesserung der Symptome. Ebenso wurde das Afterloading von allen Patienten gut toleriert ohne dass es zu ernstesten akuten Nebenwirkungen kam. Drei Monate nach Therapie hatten alle Patienten eine komplette Remission erreicht. Drei von sechs Patienten entwickelten jedoch nach jeweils vier bzw. sieben Monaten nach Therapie eine ösophageale Fistel und starben an den Folgen (Hama et al., 2002). Diese hohe Anzahl von Fistelentwicklungen als Spätkomplikation von 50% ist alarmierend. Es sollte berücksichtigt werden, dass aufgrund der niedrigen Patientenzahl keine verallgemeinerten Rückschlüsse gezogen werden können. Möglicherweise würde eine niedrigere Afterloading-Dosis in mehreren Fraktionen die Inzidenz von Spätkomplikationen senken. Unsere Patienten erhielten auch zumeist eine Afterloading-Dosis von 10 Gy in zwei Fraktionen zu je 5 Gy in 1 cm Abstand vom Applikator. Von den fünf Patienten, die in unserem Patientengut eine Fistel entwickelten ging bei einem Patienten ein AL voraus. Ansonsten waren die akuten und chronischen Toxizitätsraten vergleichbar (AL vs. kein AL: 63% vs. 58% bzw. 63% vs. 58%, ohne Signifikanz). Unter den sechs Patienten in Hamas Studie befanden sich jedoch vier Patienten (66%) im fortgeschrittenen Tumorstadium III. In unserem Patientengut lag bei insgesamt 54 Patienten mit AL bei 32 das Stadium III (59%), bei 13 das Stadium II (24%) und bei 9 das Stadium I (17%) vor.

In einer älteren retrospektiven Studie von Hishikawa et al. wurden Überlebensrate und lokale Kontrolle von 119 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in drei Gruppen verglichen: alle Patienten erhielten eine alleinige Strahlentherapie (Gruppe 1: Median 58 Gy, Spanne 50-70 Gy/Gruppe 2: Median 61,7 Gy, Spanne 50-70 Gy/Gruppe 3: Median 30,8 Gy, Spanne 10-46 Gy; jeweils in Fraktionen von 2-2,5 Gy fünf Tage die Woche). 43 Patienten erhielten zusätzlich eine HDR-Brachytherapie (6-24 Gy, Median 14,6 Gy in 1-4 Fraktionen zu je 6 Gy) eine Woche nach Ende der perkutanen Bestrahlung (Gruppe 1), 46 Patienten hatte eine alleinige perkutane Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von mindestens 50 Gy (Gruppe 2) und 30 Patienten erhielten eine alleinige perkutane Bestrahlung mit Dosen unter 50 Gy (Gruppe 3). Die niedrigen Gesamtdosen in Gruppe 3 waren auf den schlechten Allgemeinzustand der Patienten

## 5. Diskussion

zurückzuführen. In Gruppe 1 gab es von insgesamt 43 Patienten elf im Stadium I, in Gruppe 2 nur fünf von 46 und in Gruppe 3 keinen Patienten. Gruppe 3 hingegen hatte 14 Patienten mit Tumorstadium IV, Gruppe 1 und 2 nur neun bzw. sieben Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate und Lokal-Kontroll-Rate lag in Gruppe 1 bei 28% bzw. 63% und in Gruppe 2 bei 4% bzw. 20%. Noch größer war der Unterschied in den Überlebensraten wenn das Ösophaguskarzinom die niedrigen Stadien I oder II hatte. So betrug die 2-Jahres-Überlebensrate in Gruppe 1 mit Afterloading 44% bzw. in Gruppe 2 ohne Afterloading und perkutanen Dosen von mindestens 50 Gy 9%. Schlussfolgerung ist, dass vor allem Patienten in niedrigen Krankheitsstadien von einer Brachytherapie profitierten. In der 3. Gruppe mit Dosen unter 50 Gy waren alle Patienten innerhalb von acht Monaten verstorben (Hishikawa et al., 1987). In unserem Patientengut unterschied sich die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit AL gegenüber jenen ohne AL mit jeweils 27% nicht. Beachtet werden muss, dass es sich bei der Studie von Hishikawa um über 20 Jahre alten Daten handelt und die Patienten keine Chemotherapie erhalten haben. Dies könnte erklären warum vor allem Patienten mit einer perkutanen Dosis von mindestens 50 Gy und ohne Afterloading solch eine schlechte Prognose hatten. Darüber hinaus waren von vornherein geplante Dosen von weniger als 50 Gy in der hier vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium und lediglich bei unerwarteten Therapieabbrüchen in sieben Fällen zu beobachten.

### **5.8 cN0 – wirklich lymphknotennegativ?**

Der Großteil unserer Patienten hatte zum Zeitpunkt der Diagnose einen positiven Lymphknotenstatus (77%). Bei lediglich 17% unsere Patienten lag ein cN0- Status vor. Wie bereits diskutiert wurde gab es in der zweiten Behandlungsperiode von 1998-2006 signifikant mehr Patienten bei denen ein N+-Status festgestellt wurde (89% vs. 65% von 1988-1997,  $p < 0,001$ ), was auf die qualitative Verbesserung der diagnostischen Untersuchungen und/oder Einführung des PET zurückzuführen sein könnte (siehe auch 5.6.).

Interessant erscheint die Diskrepanz bezüglich des Lymphknotenstatus zwischen klinischem und pathologischem Staging: Yamashita et al. berichten in ihrer retrospektiven Studie, in der das Outcome von 82 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Operation vs. Radiochemotherapie untersucht wurde, von einem Up-Staging um 33% in der Patientengruppe mit Resektion (Yamashita et al., 2008). Der Vorteil bei Resektion liegt darin, dass ein abschließendes „visuelles Staging“

## 5. Diskussion

durchgeführt und die Resektion gegebenenfalls ausgeweitet werden kann. Collard et al. berichten in ihrer Studie über 324 Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder der Kardia. 73% der Patienten erhielten eine En-bloc-Ösophagektomie mit radikaler Lymphknotenresektion mit anschließender Skelettierung (SEBE: skeletonizing en bloc esophagectomy), einer Mobilisierung des Ösophagus und der umliegenden Strukturen. Deren 5-Jahres-Überleben betrug 49%. Patienten mit Tumoren mit extramuralem Befall sowie mindestens fünf betroffenen Lymphknoten hatten gegenüber Patienten mit intramuralen Tumoren bzw. einem Lymphknotenbefall unter fünf ein niedrigeres 5-Jahres-Überleben (34% vs. 64%,  $p < 0,0001$  bzw. 11% vs. 43%,  $p = 0,0001$ ). Patienten mit niedrigeren Tumorstadien und ohne Lymphknotenbefall (R0, Tis bis T3, N0) hatten gegenüber fortgeschrittenen Tumoren (R0, jedes T, N1; R0 T4 N0; R1, R2) einen Überlebensvorteil (5-Jahres-Überleben 64% vs. 19%,  $p < 0,0001$ ). Bei 27% der Patienten war eine SEBE nicht möglich und sie wurden schließlich palliativ therapiert. Eine palliative Situation wurde definiert als histologisch gesicherte tumor-positive Resektionsränder (R1) oder wenn eine vollständige makroskopische Tumorentfernung nicht möglich war (R2). In elf bzw. 16 Fällen war ein diffuser neoplastischer Befall der mediastinalen bzw. abdominalen Lymphknoten für die Entscheidung gegen eine SEBE verantwortlich. Die Prävalenz der Patienten mit Lymphknotenbefall unter jenen mit SEBE stieg parallel zum T-Stadium: So hatten Patienten mit Tis in 0%, mit T1 in 13%, mit T2 in 37% und mit T3 in 68% einen positiven Lymphknotenstatus ( $p < 0,0001$ ) (Collard et al., 2001). Dass bei einem T3- oder T4- Status keine Lymphknotenbeteiligung vorliegt ist demnach sehr unwahrscheinlich. Brunner et al. bestätigen die besseren Resultate von Collard bei Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung. In Brunners prospektiver Phase II-Studie erhielten 50 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithel- oder Adenokarzinom des Ösophagus (82% T3/T4, 70% N1) eine Radiotherapie mit 50,4 Gy (Einzeldosen von 1,8 Gy bis 27 Gy, dann Boost auf 50,4 Gy) bzw. 64,8 Gy (Einzeldosis von 1,2 Gy morgens und 1,8 Gy abends) mit simultaner Chemotherapie (800 mg/m<sup>2</sup>/d 5- FU 20 mg/m<sup>2</sup>/d Cisplatin Woche 1-5) und anschließender HDR-Brachytherapie von zwei- bis dreimal à 6 Gy einmal wöchentlich in Woche 4-6). Der prätherapeutische Lymphknotenstatus erwies sich als wichtigster Faktor für das Gesamtüberleben ( $p = 0,009$ ), das lokale rezidivfreie Überleben ( $p = 0,023$ ) sowie das krankheitsfreie Überleben ( $p = 0,018$ ). Patienten ohne Lymphknotenbefall (30%) hatten mit 35 vs. 11 Monaten gegenüber Patienten mit lymphknotenpositiven Tumoren (70%) einen signifikanten

## 5. Diskussion

Überlebensvorteil ( $p=0,001$ ). Dabei gab es bezüglich Alter, Geschlecht und Histologie keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Ein T4-Status war häufiger mit einem N+-Status assoziiert als mit N0 (83% vs. 17%) ebenso wie eine Tumorgroße  $\geq 5$  cm. Dennoch lag das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit T1/T2-Tumoren nicht über dem von Patienten mit T3/T4-Tumoren. Auch in der multivariaten Analyse, die Tumurlänge und Lymphknotenstatus einschließt, konnte der Lymphknotenstatus als signifikanter Faktor auf das Überleben identifiziert werden. Interessant ist, dass unter den Patienten mit negativem Lymphknotenbefund bei insgesamt doch 80% ein T3/T4-Stadium vorliegt (Brunner et al., 2008).

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patienten mit N0- und N1-Tumoren hatten ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben (10,2 Monate und 11,7 Monate;  $p=0,49$ ). Bei Durchsicht der Bestrahlungsplanung fiel jedoch auf, dass bei einem vorliegenden N0- bzw. Nx-Status bei 27 von 36 Patienten auf eine Bestrahlung der regionalen Lymphknoten verzichtet wurde um Toxizitäten zu vermeiden. Ein weiterer Grund für das deutlich bessere Abschneiden der Patienten mit N0 bei Brunner et al. dürfte sein, dass im Gegensatz zu hier im Patientengut neben Plattenepithel- auch Adenokarzinome inkludiert sind und eine tracheobronchiale Beteiligung, eine Tumurlänge  $> 12$  cm oder eine zervikale Lokalisation als Ausschlusskriterien galten. Einer unserer Patienten hatte eine Tumurlänge von 13 cm, ein anderer sogar von 17 cm. Ebenso gab es unter unseren Patienten elf mit zervikaler Tumorposition. Patienten mit Tumoren  $\leq 5$  cm hatten auch in unserem Patientengut ein besseres Gesamtüberleben (13,8 vs. 10,3 Monate im Median;  $p=0,039$ ) sowie eine längere metastasenfreie Zeit (35,9 vs. 21,7 Monate,  $p=0,033$ ). Die 5-Jahre-Überlebensrate betrug bei unseren Patienten mit Tumoren  $\leq 5$  cm 13,9%.

Das verbesserte Überleben von Patienten mit kleinen Tumoren zeigten bereits Yendamuri et al: Da das TNM-System lediglich auf die Infiltrationstiefe, jedoch nicht auf die Tumurlänge eingeht, wurden von 1995 bis 2005 von 205 Patienten mit Ösophaguskarzinom die Ergebnisse analysiert. Alle Patienten wurden ohne vorangehende Radio- bzw. Radiochemotherapie operiert. Die Beurteilung der Längenausdehnung des Tumors erfolgte anhand des chirurgischen Präparates. Das Überleben der Patienten mit Tumoren  $\leq 3$  cm lag mit einem 5-Jahresüberleben von 68% deutlich über dem Überleben von Patienten mit Tumoren  $> 3$  cm (10%,  $p<0,001$ ). Auch in der multivariaten Analyse setzte sich die Tumurlänge als unabhängiger prognostischer Faktor durch. Das Überleben bei Patienten mit einer Tumurlänge  $> 3$  cm

## 5. Diskussion

war bei fortgeschrittenen Tumorstadien schlechter (Stadium I, IIA, IIB und III: 27%, 22%, 0%, 8%). Das erheblich bessere 5-Jahres-Überleben der Patienten bei Yamashita et al. verglichen mit dem im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patienten erklärt sich durch die günstigere Patientenauswahl. Alle Patienten waren operabel. Patienten mit einem Krankheitsstadium > III wurden ausgeschlossen, ebenso wie Patienten, die perioperativ verstarben (n= 5). Die Studie enthält deutlich mehr Patienten mit Adenokarzinomen (86% vs. 14% mit Plattenepithelkarzinom). Zudem ist der Cut-Off-Wert mit 3 cm niedriger angesetzt (vgl. 5 cm bei den in dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten) (Yendamuri et al., 2009).

### 5.9 Rezidive

Die hohen Lokalrezidivraten von etwa 20% bis 60% nach Radiochemotherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bleiben unbefriedigend. Das Auftreten von Lokalrezidiven nach Radiochemotherapie wird in vielen Studien als Hauptursache für ein Scheitern der Therapie gesehen (al-Sarraf et al., 1997, Minsky et al., 2002, Stahl et al., 2005). Bei 29 % unserer Patienten wurde nach Therapieende ein Lokalrezidiv festgestellt. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass diese Rate höher liegen könnte, da nicht bei allen Patienten die genaue Todesursache bzw. die exakte Dokumentation der letzten Lebensmonate vorliegt. Intramurale Ausbreitung, nicht detektierbare Mikrometastasen und endoskopisch leicht zu übersehende feine Läsionen sind häufig Grund für ein Rezidiv außerhalb des ursprünglichen Bestrahlungsfeldes. Innerhalb des eigentlichen Bestrahlungsfeldes können unter anderem Organbewegung, ungenügende Bestrahlungsdosis, Behandlungspausen oder natürliche Resistenz des Tumors gegen Radiochemotherapie für ein Rezidiv verantwortlich sein (Dawsey et al., 1993, Jensen et al., 2009, Patel et al., 2009).

### 5.10 Lebensqualität

Bei lediglich zehn Patienten war die Erhebung der Lebensqualität bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 149,5 Monaten möglich. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es insgesamt 30 Patienten (18,4%) mit einem Gesamtüberleben  $\geq$  36 Monate gab, konnte doch bei einem Drittel jener Langzeitüberlebenden die Lebensqualität erhoben werden.

Der mittlere Score im Fragebogen QLQ-30 der EORTC in der Skala „allgemeiner Gesundheitsstatus“ betrug 66,7. Der Score der funktionalen Skala lag im Mittel

## 5. Diskussion

zwischen 66,7 und 76,7 und der der symptomatischen Skala zwischen 6,7 und 43,3. Dyspnoe und Fatigue führten zu den stärksten Beeinträchtigungen.

In den EORTC QLQ-30 Reference Values wurde von 23553 Patienten die Lebensqualität erhoben. Etwa ein Drittel der Daten kam von befragten Personen aus Studien der EORTC. Die anderen Daten wurden von Einzelpersonen oder Organisationen bereit gestellt. Die Daten beziehen sich auf die Lebensqualität von Tumorpatienten vor einer Therapie. Eine laufende oder abgeschlossene Therapie galt als Ausschlusskriterium. Daraus ergibt sich eine nur bedingte Vergleichbarkeit mit unseren Daten, da unser Kollektiv nach Abschluss der Therapie den Fragebogen QLQ-30 beantwortete. 1031 der Patienten hatten ein Ösophaguskarzinom (75% Männer, 11% Stadium I-II, 5% Stadium III-IV, 34% Rezidiv/Metastase, 50% unbekanntes Stadium) (Scott et al., 2008). Die Lebensqualität der in unserer Studie betrachteten Patienten entsprach in den meisten Bereichen der Lebensqualität der Patienten der EORTC. Die im Rahmen unserer Arbeit befragten Patienten bewerteten ihre Lebensqualität in folgenden Bereichen besser ( $\geq 10$  Punkte Unterschied im Median) verglichen mit den Referenzdaten der EORTC: allgemeiner Gesundheitsstatus (66,7 vs. 50), Rollenfunktion (100 vs. 83,3), Schmerz (0 vs. 16,7), Schlaflosigkeit (16,6 vs. 33,3) und Appetitverlust (0 vs. 33,3). Mit  $\geq 10$  Punkten Unterschied lag die Einschätzung unserer Patienten in den Bereichen physische Funktion (70 vs. 86,7) und Dyspnoe (50 vs. 0) unter der Einschätzung des Referenz-Patientenguts.

Unter den 417 Patienten von Gockel et al., die in den Jahren von 1985 bis 2003 eine Ösophagektomie erhielten, wurden 85 Patienten mit einem Überleben  $\geq 5$  Jahren als Langzeitüberlebende definiert. Von 52 noch lebenden Patienten konnte von 50 Patienten die allgemeine Lebensqualität mit dem QLQ-C30 und die ösophaguspezifische Lebensqualität mit Hilfe des QLQ-OES18 der EORTC erhoben werden. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 110,1 Monate. Der allgemeine Gesundheitsstatus des QLQ-C30 ergab wie in unserem Patientengut einen medianen Wert von 66,7. In der funktionalen Skala wurden die höchsten Werte bei emotionaler und kognitiver Funktion angegeben (jeweils 83,3 vgl. mit 66,7 und 82,3 im hier analysierten Patientengut). Im ösophaguspezifischem QLQ-OES18 zeigten sich wie bei unseren Patienten mit jeweils 0 Punkten im Median die geringsten Beschwerden bei dem Punkt „Dysphagie“ und „Probleme beim Speichel schlucken“, wohingegen sich Reflux mit einem Wert von 50 als größte Einschränkung herausstellte (Gockel et al., 2010). Reflux schränkte bei unseren Patienten nach Radio- bzw. Radiochemotherapie



## 5. Diskussion

mit einem medianen Score von 8,3 die Lebensqualität nicht erheblich ein. Dagegen lagen die größten Probleme bei den Fragestellungen, bei denen inhaltlich die Themen Verschlucken und Husten behandelt wurden.

### 5.11 Schwachstellen

Die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von 19 Jahren handelt, bringt die hierfür typischen Schwierigkeiten mit sich: nicht bei jedem Patienten konnte eindeutig der Verbleib oder das Auftreten eines Rezidives oder einer Metastase geklärt werden, beispielsweise weil die Kontrollen nicht im Klinikum Rechts der Isar stattfanden oder die Patienten unbekannt verzogen waren. Aus gleichen Gründen waren lückenlose Nachforschungen bei Krankenkassen und Ärzten nicht immer möglich. Daraus ergab sich auch ein statistisches Problem: bei 45% der Patienten konnte zwar der Zeitpunkt des Versterbens ermittelt werden, jedoch lag das letzte Follow-Up bezüglich Rezidiv- und/oder Metastasenfreiheit teilweise Monate bis Jahre vor dem Todeszeitpunkt. Der Gesundheitszustand zwischen Rezidiv- und/oder Metastasenfreiheit und Versterben ist nicht bekannt. Jene Patienten würden bei Berechnung des rezidiv- bzw. metastasenfreien Überlebens zensiert werden. Als Konsequenz lägen die Werte des krankheitsfreien Überlebens über denen des Gesamtüberlebens. Aus diesem Grund wurde auf eine Berechnung des krankheitsfreien Überlebens verzichtet.

Bei der Interpretation der rezidiv- und metastasenfreien Zeit muss, wie bereits erwähnt, berücksichtigt werden, dass lediglich das Eintreten eines Rezidives bzw. einer Metastase statistisch als Ereignis gewertet wurde, nicht aber das Versterben. Diese Tatsache erklärt, dass die mediane rezidiv- und metastasenfreie Zeit über dem medianen Gesamtüberleben liegt (29,0 und 24,0 vs. 11,3 Monate). Aufgrund fehlender Obduktionsberichte bzw. nicht stattgefundenen Obduktionen bleibt darüber hinaus unklar, ob jene Patienten, bei denen kein Rezidiv und/oder Metastase dokumentiert wurde auch wirklich rezidiv- bzw. metastasenfrei waren.

Des Weiteren darf bei einer retrospektiven Studie über fast 20 Jahren nicht außer Acht gelassen werden, dass sich die Aktenführung zugunsten einer exakteren und leichter nachvollziehbaren Dokumentation veränderte. Die Erhebung der Indizes (Karnofsky-Index bzw. ECOG-Leistungsstatus sowie Charlson-Komorbiditäten-Index) beruhen oftmals auf subjektiven Einschätzungen des ursprünglich behandelnden Arztes bzw. die Erhebung erfolgte nachträglich anhand der Dokumentation. Beim

## 5. Diskussion

Charlson-Komorbiditäten-Index kommt erschwerend hinzu, dass dieser Index aus dem Jahre 1987 stammt und die heutige Aussagekraft daher kritisch betrachtet werden sollte: Der höchstmögliche Score von sechs, der einer hohen Anzahl von Komorbiditäten entspricht, erscheint aus heutiger Sicht beispielsweise bei einem erworbenen Immundefekt wie AIDS hoch gegriffen. Eine weitere Herausforderung stellte auch die Beurteilung der Toxizitäten dar. Lag keine Dokumentation der Nebenwirkungen vor oder fand die Nachsorge extern statt, wurde versucht anhand der Aktenlage oder Recherche bei weiterbehandelnden Ärzten Informationen einzuholen. Es ist daher davon auszugehen, dass die tatsächliche Rate sowohl der akuten als auch der chronischen Toxizitäten noch höher liegt.

Als weiterer Punkt ist zu erwähnen, dass nur 16% unserer Patienten eine PET-Untersuchung erhielten und somit nur in diesen wenigen Fällen eine sichere Aussage über den Metastasenstatus getroffen werden konnte. Es ist folglich nicht unwahrscheinlich, dass Patienten mit nicht detektierten Metastasen fälschlicherweise einer kurativen statt einer palliativen Radio- bzw. Radiochemotherapie zugeführt wurden.

### **5.12 Zusammenfassung der Diskussion**

Die Studie verdeutlicht die Veränderungen von Diagnostik und Therapiekonzepten bei Patienten mit nicht metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, welche sich innerhalb von knapp 20 Jahren ergaben sowie den daraus resultierenden Einfluss auf das Gesamtüberleben, das Rezidiv- und Metastasenverhalten. Gleichzeitig wurden therapiebedingte Toxizitäten sowie die Lebensqualität der Patienten erfasst.

Die Zusammensetzung sowohl der Patienten- als auch der Tumoreigenschaften erscheint in unserem Patientengut von Beginn an ungünstig. Nur bei 4% der Patienten lag der prognostisch günstige ECOG-Status 0 vor. Mit Ausnahme von drei Patienten waren alle Patienten inoperabel. Die operative Therapie ist nach wie vor Mittel der Wahl bei frühen Stadien des Ösophaguskarzinoms. Aufgrund fehlender bzw. gering ausgeprägter Frühsymptome besteht jedoch bereits oft ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium zum Diagnosezeitpunkt. So lag bei 86% unserer Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein Tumor im T3/4-Stadium vor. Mehrere Studien ermittelten im Fall von fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen keine Überlegenheit der Resektion gegenüber einer alleinigen Radiochemotherapie. Bedenklich hingegen sind die nach wie vor hohen perioperativen Mortalitätsraten, die lediglich in speziellen

## 5. Diskussion

Zentren unter 2% liegen. 30 unserer Patienten zeigten ein Gesamtüberleben von über 36 Monaten und weisen somit als Langzeitüberlebende auf den Erfolg konservativer Therapiekonzepte hin. Weitere randomisierte prospektive Studien mit einem vergleichbaren Patientengut sollten Vor- und Nachteile bei Resektion oder alleiniger Radiochemotherapie unter Einbezug von Faktoren wie Toxizität, Mortalität aber auch Lebensqualität weiter analysieren.

Die zwei wohl bedeutendsten Veränderungen der Behandlungspolitik, nämlich die 3D-Planung und kontinuierliche Strahlentherapie, könnten einen zusammenhängenden Effekt auf das verbesserte Überleben der Patienten in der Zeit von 1998 bis 2006 gehabt haben. Multivariate Rechenmodelle zeigen jedoch, dass alle drei Parameter, also 3D-Planung, kontinuierliche Strahlentherapie und Behandlungsperiode von 1998 bis 2006, auch unabhängig voneinander signifikant positiven Einfluss auf das Überleben haben. Die 3D-Planung ermöglichte eine optimale Bestrahlungsgeometrie und Dosisverteilung, was sich mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben auszeichnete. Die Tendenz in unserem Patientengut hinsichtlich einer verbesserten lokalen Kontrolle unter 3D-Planung wird in zahlreichen anderen Studien belegt. Der Frage hinsichtlich reduzierter Toxizitäten bei dreidimensionaler Bestrahlungsplanung sollte in weiteren Studien nachgegangen werden.

Das Split-Course-Verfahren mit der ursprünglichen Intention die akuten Nebenwirkungen zu reduzieren wurde inzwischen verlassen. Es ist allgemeiner Konsens, dass sich jede Verlängerung der Therapiedauer negativ auf die Effektivität der Therapie, vor allem aber auf die lokale Kontrolle auswirkt. Grund hierfür ist mitunter nach einem durch Strahlentherapie induziertem Tumorzelluntergang das Phänomen der akzentuierten Repopulierung. Sowohl in uni- als auch multivariaten Modellen hatte das Split-Course-Verfahren gegenüber einer durchgehenden Strahlen/-chemotherapie negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben bei vergleichbaren Toxizitätsraten. Obwohl 3D-Planung und kontinuierliche Strahlentherapie den statistisch stärksten Einfluss auf das Überleben haben, kann diese retrospektive Analyse nicht eindeutig klären, welche der genannten Veränderungen am meisten Bedeutung hat.

Die hohen Rezidivraten bei Patienten mit kurativer Radio/-chemotherapie, oftmals bedingt durch intramurale Ausbreitung oder Mikrometastasen bzw. Tumoresistenz, Behandlungspausen, Organbewegung oder ungenügender Bestrahlungsdosis, bleiben unbefriedigend.

## 5. Diskussion

Die Überlegenheit einer kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie und die daraus resultierende positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben gelten nicht zuletzt durch die Studie von Herskovic et al. als gesichert (Herskovic et al., 1992). Jedoch müssen die erhöhten akuten Nebenwirkungsraten bei simultaner Radiochemotherapie stets berücksichtigt werden.

Nur 16% der untersuchten Patienten erhielten eine PET-Untersuchung. Die Untersuchung blieb ohne Einfluss auf Gesamtüberleben, rezidiv- oder metastasenfremde Zeit. Die Überlegenheit des PET/CT gegenüber alleinigem PET und CT wird in anderen Studien mit der exakteren Klassifizierung und einer genaueren Bestimmung des GTV und CTV angegeben. Zudem dürfte die Benutzung von PET/CTs im Rahmen des Stagings in den letzten Jahren dazu geführt haben, dass mehr Fernmetastasen vor Therapiebeginn detektiert werden konnten. Die hier verwendeten Daten weisen darauf hin, dass in der Zeit von 1998-2006 bzw. mit Einführung der PET-Untersuchung ein positiver Lymphknotenstatus häufiger erkannt wurde und das Bestrahlungsfeld dadurch ausgeweitet werden konnte.

Die Erhöhung der perkutanen Gesamtdosis wird von einigen Autoren durch eine Verbesserung der lokalen Kontrolle gerechtfertigt. Dies steht jedoch im Kontrast zu den häufiger auftretenden akuten und chronischen Nebenwirkungen, die mit höherer Dosis einhergehen. Die Indikationen für eine Brachytherapie sind eng zu stellen, nicht zuletzt wegen einer erhöhten Neigung zu Fistelbildung. Vor allem Patienten in niedrigen Tumorstadien scheinen von einem Afterloading zu profitieren. Der Nutzen einer zusätzlichen Brachytherapie nach Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiochemotherapie wird in nicht-randomisierten, nicht-prospektiven Studien noch kontrovers diskutiert.

Ein positiver Lymphknotenstatus wird von vielen Autoren als wesentlicher limitierender Faktor beschrieben. Mit zunehmendem Tumorstadium wird eine Lymphknotenbeteiligung immer wahrscheinlicher. Bei den im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Patienten hatten 77% einen positiven Lymphknotenstatus, wobei dies gegenüber Patienten mit N0 keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Über das bessere Outcome kleiner Tumore herrscht allgemeiner Konsens. Bei unseren Patienten war nicht nur das mediane Gesamtüberleben bei Tumoren  $\leq 5$  cm besser, sondern auch die metastasenfremde Zeit.

## 5. Diskussion

Als problematisch erweist sich der lange Beobachtungszeitraum von 19 Jahren und die dadurch teilweise erschwerte Datenerhebung, die auch durch den retrospektiven Charakter der Studie bedingt ist.

## 6. Zusammenfassung

Das Ösophaguskarzinom zählt, trotz steigender Inzidenz, mit einem Anteil von 1,8% bei Männern bzw. 0,6% bei Frauen aller malignen Neuerkrankungen, noch immer zu den selteneren Tumorentitäten. Die Prognose bleibt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 5% trotz vielseitiger Therapieansätze nach wie vor unbefriedigend. Moderne multimodale Therapiekonzepte, bestehend aus neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie und chirurgischer Resektion, gehören heute zum Standard der Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms und führen zu einem verbesserten Langzeitüberleben der Patienten. Alternativ kann die alleinige Radiochemotherapie - mit höherer Dosierung als im neoadjuvanen Setting - eingesetzt werden. In den seltenen frühen Tumorstadien gilt die chirurgische Resektion als Therapie der 1. Wahl. Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchungen war es, die Effektivität der primär kurativen Radio- bzw. Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu analysieren, die mehrheitlich als inoperabel eingestuft wurden. Der Fokus lag dabei vor allem auf den Auswirkungen veränderter Planungs- und Therapiemodalitäten auf das Gesamtüberleben der Patienten seit Ende der 1980er Jahre.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 163 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in den Tumorstadien T1-4, N0-1, M0 analysiert, die in den Jahren 1988 bis 2006 an der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München mittels primär kurativer Radio- bzw. Radiochemotherapie therapiert wurden. Es wurde die Gesamtüberlebenszeit, die Rezidiv- und Metastasierungsrate sowie die Lebensqualität der bei Studienende noch lebenden Patienten unter Einbezug von Tumorstadium, Histologie, Radiochemotherapiekonzept, Charlson-Komorbiditäten-Index, ECOG-Status vor Therapiebeginn und Nebenwirkungen der Therapie erhoben.

Von 163 Patienten waren 160 Patienten inoperabel. Der Großteil der Patienten erhielt eine simultane Chemotherapie (n= 145). Bei 54 Patienten erfolgte zusätzlich eine Brachytherapie. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 9 Jahre (Spanne: 10-173 Monate).

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Das mediane Gesamtüberleben betrug 11,3 Monate (medianes 2- und 5-Jahresüberleben 27% bzw. 11%). In den multivariaten Analysen wirkte sich ein niedriger ECOG-Status (p= 0,04), die dreidimensionale Bestrahlungsplanung (vs.

## 6. Zusammenfassung

zweidimensionale Planung,  $p= 0,01$ ), die kontinuierliche Strahlentherapie (vs. Split-Course-Verfahren,  $p= 0,01$ ) sowie eine Behandlung im Zeitraum 1998-2006 (vs. 1988-1997,  $p= 0,05$ ) signifikant positiv auf das Gesamtüberleben aus. Da die drei zuletzt genannten Parameter, dreidimensionale Bestrahlungsplanung, kontinuierliche Strahlentherapie und die Behandlungsperiode 1998-2006, eng miteinander assoziiert sind, wurde in der multivariaten Risikoberechnungen auch unter Ausschluss von jeweils zwei der drei Parameter die statistische Signifikanz ermittelt.

2. Ein lokoregionales Rezidiv war bei 29% der Patienten zu beobachten. Die Rate der rezidivfreien Zeit nach zwei und fünf Jahren lag bei 54% bzw. 39%.

3. 34% der Patienten entwickelten unter Therapie bzw. nach Therapieende Metastasen. Die Rate der metastasenfreien Zeit betrug nach zwei Jahren 52% und nach fünf Jahren 34%. Eine Tumorgroße  $> 5$  cm hatte signifikant negative Auswirkungen auf das metastasenfrem Überleben ( $p= 0,033$ ).

4. 60% aller Patienten entwickelten akute Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3, wobei Dysphagie das häufigste Problem darstellte. Die Häufigkeit chronischer Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 betrug 15%.

5. Die gesundheitsassoziierte Lebensqualität konnte bei 10 Patienten im Median 12 Jahre nach Therapie mittels der standardisierten Fragebögen der EORTC QLQ-C30 und QLQ-OES18 erhoben werden, wobei die Daten auf eine subjektive und objektive tolerable Lebensqualität hinweisen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Veränderungen in der Planung der Strahlentherapie und in den Behandlungsstrategien im Laufe von knapp 20 Jahren zu besseren Ergebnissen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Radio- bzw. Radiochemotherapie geführt haben. Die Prognose für die Patienten ist zwar nach wie vor bescheiden, jedoch können 18% der Patienten trotz ungünstiger Patientenselektion (fortgeschrittenes Tumorstadium, zahlreiche Komorbiditäten, primäre Inoperabilität) als Langzeitüberlebende (Gesamtüberleben  $\geq 36$  Monate) gewertet werden. Eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11% bei zufriedenstellender Lebensqualität weist auf den Erfolg konservativer Therapieansätze hin. Die Rolle neuer Zytostatika und Bestrahlungstechniken, bildkontrollierter Bestrahlung, intensitätsmodulierter Strahlentherapie, simultan integrierter Boosts sowie die Bedeutung besserer diagnostischer Staging-Methoden sollte in weiteren prospektiven Studien erforscht werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J.C., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, M., Razavi, D., Rofe, P.B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., Takeda, F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85 (1993), 365-376
2. Adelstein, D.J., Li, Y., Adams, G.L., Wagner, H., Jr., Kish, J.A., Ensley, J.F., Schuller, D.E., Forastiere, A.A. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 21 (2003), 92-98
3. Ajani, J.A., Winter, K., Komaki, R., Kelsen, D.P., Minsky, B.D., Liao, Z., Bradley, J., Fromm, M., Hornback, D., Willett, C.G. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol*, 26 (2008), 4551-4556
4. al-Sarraf, M., Martz, K., Herskovic, A., Leichman, L., Brindle, J.S., Vaitkevicius, V.K., Cooper, J., Byhardt, R., Davis, L., Emami, B. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*, 15 (1997), 277-284
5. Antoch, G., Saoudi, N., Kuehl, H., Dahmen, G., Mueller, S.P., Beyer, T., Bockisch, A., Debatin, J.F., Freudenberg, L.S. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol*, 22 (2004), 4357-4368
6. Bar-Shalom, R., Yefremov, N., Guralnik, L., Gaitini, D., Frenkel, A., Kuten, A., Altman, H., Keidar, Z., Israel, O. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*, 44 (2003), 1200-1209
7. Bedenne, L., Michel, P., Bouche, O., Milan, C., Mariette, C., Conroy, T., Pezet, D., Rouillet, B., Seitz, J.F., Herr, J.P., Paillet, B., Arveux, P., Bonnetain, F., Binquet, C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*, 25 (2007), 1160-1168
8. Bidoli, P., Bajetta, E., Stani, S.C., De, C.D., Santoro, A., Valente, M., Zucali, R., Valagussa, P., Ravasi, G., Bonadonna, G. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 94 (2002), 352-361
9. Blackstock, A.W., Bogart, J.A., Matthews, C., Lovato, J.F., McCoy, T., Livengood, K., Ho, C., White, D., Atkins, J.N., Miller, A.A. Split-course versus



## 7. Literaturverzeichnis

- continuous thoracic radiation therapy for limited-stage small-cell lung cancer: final report of a randomized phase III trial. *Clin Lung Cancer*, 6 (2005), 287-292
10. Bohle, W., Zoller, W. Diagnostik, Endoskopie, Endosonographie und Radiologie. In: "Ösophaguskarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie", Zoller, W., Köppen, U. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New York, 2002, 1. Auflage, 10-27
  11. Bosset, J.F., Gignoux, M., Triboulet, J.P., Tiret, E., Manton, G., Elias, D., Lozach, P., Ollier, J.C., Pavy, J.J., Mercier, M., Sahmoud, T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 337 (1997), 161-167
  12. Brunner, T.B., Rupp, A., Melzner, W., Grabenbauer, G.G., Sauer, R. Esophageal cancer. A prospective phase II study of concomitant-boost external-beam chemoradiation with a top-up endoluminal boost. *Strahlenther Onkol*, 184 (2008), 15-22
  13. Bucci, M.K., Bevan, A., Roach, M., 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*, 55 (2005), 117-134
  14. Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40 (1987), 373-383
  15. Collard, J.M., Otte, J.B., Fiasse, R., Laterre, P.F., De Kock, M., Longueville, J., Glineur, D., Romagnoli, R., Reynaert, M., Kestens, P.J. Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg*, 234 (2001), 25-32
  16. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), National Cancer Institute (Hrsg.). (2006). (<http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>). Stand: 25.09.2013
  17. Cooper, J.S., Guo, M.D., Herskovic, A., Macdonald, J.S., Martenson, J.A., Jr., Al-Sarraf, M., Byhardt, R., Russell, A.H., Beitler, J.J., Spencer, S., Asbell, S.O., Graham, M.V., Leichman, L.L. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*, 281 (1999), 1623-1627
  18. Crehange, G., Maingon, P., Peignaux, K., N'Guyen T, D., Mirabel, X., Marchal, C., Verrelle, P., Roulet, B., Bonnetain, F., Bedenne, L., Federation Francophone de Cancerologie, D. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol*, 25 (2007), 4895-4901
  19. Crosby, T.D., Brewster, A.E., Borley, A., Perschky, L., Kehagioglou, P., Court, J., Maughan, T.S. Definitive chemoradiation in patients with inoperable oesophageal carcinoma. *Br J Cancer*, 90 (2004), 70-75

## 7. Literaturverzeichnis

20. Czito, B.G., Denittis, A.S., Willett, C.G. Esophageal Cancer. In: "Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology", Halperin, E.C., Perez, C.A., Brady, L.W. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, 5. Auflage, 1131-1153
21. Dawsey, S.M., Wang, G.Q., Weinstein, W.M., Lewin, K.J., Liu, F.S., Wiggett, S., Nieberg, R.K., Li, J.Y., Taylor, P.R. Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China: distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology*, 105 (1993), 1333-1340
22. Di Fiore, F., Lecleire, S., Galais, M.P., Rigal, O., Vie, B., David, I., Hamidou, H., Paillot, B., Jacob, J.H., Michel, P. Impact of radiation schedule and chemotherapy duration in definitive chemoradiotherapy regimen for esophageal cancer. *Gastroenterol Clin Biol*, 30 (2006), 845-851
23. EORTC, Esophageal cancer module: QLQ-OES18 ([http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/OES18\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/OES18_summary.pdf)). Stand: 09.09.2014
24. Fang, L.C., Komaki, R., Allen, P., Guerrero, T., Mohan, R., Cox, J.D. Comparison of outcomes for patients with medically inoperable Stage I non-small-cell lung cancer treated with two-dimensional vs. three-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66 (2006), 108-116
25. Fayers, P.M., Aaronson, M.K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A., on behalf of the EORTC Quality of Life Group. "EORTC QLQ-C30 Scoring Manual", EORTC (Hrsg.), Brüssel, 2001 3. Auflage, 1-73.
26. Fischer, C., Richter, S., Rosenow, U., Welker, K., (1998). Leitlinien in der Radioonkologie (Leitlinie P3), Dosisspezifikation für die Teletherapie mit Photonenstrahlung. (<http://www.dgmp.de/de-DE/130/dgmp-berichte>). Stand: 19.06.2014
27. Flamen, P., Lerut, A., Van Cutsem, E., De Wever, W., Peeters, M., Stroobants, S., Dupont, P., Bormans, G., Hiele, M., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Ectors, N., Haustermans, K., Mortelmans, L. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 18 (2000), 3202-3210
28. Fowler, J.F., Lindstrom, M.J. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23 (1992), 457-467
29. Fritz, P. Ösophaguskarzinom. In: "Strahlentherapie", Wannemacher, M., Debus, J., Wenz, F. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, 1. Auflage, 507-522
30. Gaspar, L.E., Nag, S., Herskovic, A., Mantravadi, R., Speiser, B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38 (1997), 127-132

## 7. Literaturverzeichnis

31. Gaspar, L.E., Qian, C., Kocha, W.I., Coia, L.R., Herskovic, A., Graham, M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37 (1997), 593-599
32. Gockel, I., Gonner, U., Domeyer, M., Lang, H., Junginger, T. Long-term survivors of esophageal cancer: disease-specific quality of life, general health and complications. *J Surg Oncol*, 102 (2010), 516-522
33. Hama, Y., Uematsu, M., Shioda, A., Suda, A., Aida, S., Kusano, S. Severe complications after hypofractionated high dose rate intracavitary brachytherapy following external beam irradiation for oesophageal carcinoma. *Br J Radiol*, 75 (2002), 238-242
34. Herskovic, A., Martz, K., al-Sarraf, M., Leichman, L., Brindle, J., Vaitkevicius, V., Cooper, J., Byhardt, R., Davis, L., Emami, B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 326 (1992), 1593-1598
35. Hishikawa, Y., Kamikonya, N., Tanaka, S., Miura, T. Radiotherapy of esophageal carcinoma: role of high-dose-rate intracavitary irradiation. *Radiother Oncol*, 9 (1987), 13-20
36. Holscher, A.H., Bollschweiler, E., Bumm, R., Bartels, H., Hofler, H., Siewert, J.R. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery*, 118 (1995), 845-855
37. Homs, M.Y., Steyerberg, E.W., Eijkenboom, W.M., Tilanus, H.W., Stalpers, L.J., Bartelsman, J.F., van Lanschot, J.J., Wijrdeman, H.K., Mulder, C.J., Reinders, J.G., Boot, H., Aleman, B.M., Kuipers, E.J., Siersema, P.D. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*, 364 (2004), 1497-1504
38. Jensen, A.D., Grehn, C., Nikoghosyan, A., Thieke, C., Krempien, R., Huber, P.E., Debus, J., Munter, M.W. Catch me if you can-the use of image guidance in the radiotherapy of an unusual case of esophageal cancer. *Strahlenther Onkol*, 185 (2009), 469-473
39. Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S. "Krebs in Deutschland 2007/2008", Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin, 2012, 8. Auflage.
40. Karnofsky, D.A., Burchenal, J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: "Evaluation of chemotherapeutic agents", MacLeod, C.M. (Hrsg.), Columbia University Press, New York, 1949, 196
41. Katz, A.W., Carey-Sampson, M., Muhs, A.G., Milano, M.T., Schell, M.C., Okunieff, P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67 (2007), 793-798

## 7. Literaturverzeichnis

42. Kelsen, D.P., Ginsberg, R., Pajak, T.F., Sheahan, D.G., Gunderson, L., Mortimer, J., Estes, N., Haller, D.G., Ajani, J., Kocha, W., Minsky, B.D., Roth, J.A. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*, 339 (1998), 1979-1984
43. Kim, N.K., Park, Y.S., Heo, D.S., Suh, C., Kim, S.Y., Park, K.C., Kang, Y.K., Shin, D.B., Kim, H.T., Kim, H.J., Kang, W.K., Suh, C.I., Bang, Y. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer*, 71 (1993), 3813-3818
44. Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H., Buchler, P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*, 98 (2011), 768-783
45. Linden, P.A., Sugarbaker, D.J. Section V: techniques of esophageal resection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 15 (2003), 197-209
46. Mackley, H.B., Adelstein, J.S., Reddy, C.A., Adelstein, D.J., Rice, T.W., Saxton, J.P., Videtic, G.M. Choice of radiotherapy planning modality influences toxicity in the treatment of locally advanced esophageal cancer. *J Gastrointest Cancer*, 39 (2008), 130-137
47. Mahoney, F.I., Barthel, D.W. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, 14 (1965), 61-65
48. Masson-Cote, L., Couture, C., Fortin, A., Dagnault, A. Postoperative radiotherapy for lung cancer: improvement in locoregional control using three-dimensional compared with two-dimensional technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80 (2011), 686-691
49. Meyers, B.F., Downey, R.J., Decker, P.A., Keenan, R.J., Siegel, B.A., Cerfolio, R.J., Landreneau, R.J., Reed, C.E., Balfe, D.M., Dehdashti, F., Ballman, K.V., Rusch, V.W., Putnam, J.B., Jr., American College of Surgeons Oncology Group, Z. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133 (2007), 738-745
50. Minehan, K.J., Bonner, J.A. The interaction of etoposide with radiation: variation in cytotoxicity with the sequence of treatment. *Life Sci*, 53 (1993), 237-242
51. Minsky, B.D., Pajak, T.F., Ginsberg, R.J., Pisansky, T.M., Martenson, J., Komaki, R., Okawara, G., Rosenthal, S.A., Kelsen, D.P. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*, 20 (2002), 1167-1174
52. Moureau-Zabotto, L., Touboul, E., Lerouge, D., Deniaud-Alexandre, E., Grahek, D., Foulquier, J.N., Petegnief, Y., Gres, B., El Balaa, H., Kerrou, K., Montravers, F., Keraudy, K., Tiret, E., Gendre, J.P., Grange, J.D., Houry,

## 7. Literaturverzeichnis

- S., Talbot, J.N. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 (2005), 340-345
53. Mücke, R., Ziegler, P.G., Libera, T., Klautke, G., Fietkau, R. Multimodale Therapie des fortgeschrittenen inoperablen Ösophaguskarzinoms, Eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol*, 176 (2000), 350-355
54. Mühlhoyer, A., Zoller, W. Epidemiologie und Ätiologie des Ösophaguskarzinoms. In: "Ösophaguskarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie", Zoller, W., Köppen, U. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New York, 2002, 1. Auflage, 1-9
55. Mutic, S., Purdy, J.A., Michalski, J.M., Perez, C.A. The simulation process in the determination and definition of the treatment volume and treatment planning. In: "Technical basis of radiation therapy", Levitt, S.H., Purdy, J.A., Perez, C.A., Vijayakumar, S. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, 4. Auflage, 107-133
56. Newaishy, G.A., Read, G.A., Duncan, W., Kerr, G.R. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Clin Radiol*, 33 (1982), 347-352
57. Nishioka, T., Shiga, T., Shirato, H., Tsukamoto, E., Tsuchiya, K., Kato, T., Ohmori, K., Yamazaki, A., Aoyama, H., Hashimoto, S., Chang, T.C., Miyasaka, K. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53 (2002), 1051-1057
58. Ojala, K., Sorri, M., Jokinen, K., Kairaluoma, M. Symptoms of carcinoma of the oesophagus. *Med J Aust*, 1 (1982), 384-385
59. Okawa, T., Kita, M., Tanaka, M., Ikeda, M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17 (1989), 49-54
60. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5 (1982), 649-655
61. Patel, A.A., Wolfgang, J.A., Niemierko, A., Hong, T.S., Yock, T., Choi, N.C. Implications of respiratory motion as measured by four-dimensional computed tomography for radiation treatment planning of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74 (2009), 290-296
62. Ruf, G., Farthmann, E.H., Engelhardt, R., Frommhold, H., Henke, M., Schaefer, H.E. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms. Tumorzentrum, Freiburg (Hrsg.), Freiburg, 2001, 1. Auflage

## 7. Literaturverzeichnis

63. Rusthoven, K., Chen, C., Raben, D., Kavanagh, B. Use of external beam radiotherapy is associated with reduced incidence of second primary head and neck cancer: a SEER database analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71 (2008), 192-198
64. Sauer, R. Bestrahlungsplanung. In: "Strahlentherapie und Onkologie", Sauer, R. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2003, 4. Auflage, 233-294
65. Schiebler, T. Thorax. In: "Anatomie", Schiebler, T., Korf, H.W. (Hrsg.), Steinkopff Verlag, Heidelberg, 2007, 10. Auflage, 253-305
66. Schmidt, B. Perkutane Strahlentherapie und Radiochemotherapie. In: "Ösophaguskarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie", Zoller, W., Köppen, U. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New York, 2002, 1. Auflage, 88-115
67. Schraube, P., Spahn, U., Oetzel, D., Wannemacher, M. Effekt der 3D- gegenüber der 2D-Bestrahlungsplanung innerhalb eines konventionellen Therapieschemas fortgeschrittener Bronchialkarzinome. *Strahlenther Onkol*, 176 (2000), 32-39
68. Scott, N.W., Fayers, P.M., Aaronson, N.K., Bottomley, A., de Graeff, A., Groenvold, M., Gundy, C., Koller, M., Petersen, M.A., Sprangers, M.A.G., (2008). EORTC QLQ-C30 reference values. ([http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference\\_values\\_manual2008.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_values_manual2008.pdf)). Stand: 19.06.2014
69. Seegenschmiedt, M., Müller, R., Höffken, K., Junginger, T., Sauer, H. Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Deutsches Ärzteblatt*, 96 (8) (1999), 489-495
70. Seegenschmiedt, M.H. Nebenwirkungen. In: "Strahlentherapie", Wannemacher, M., Debus, J., Wenz, F. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, 1. Auflage, 229-284
71. Shigematsu, N., Kawata, T., Ihara, N., Kawaguchi, O., Kutsuki, S., Ishibashi, R., Kubo, A., Ito, H. Effect of combined treatment with radiation and low dose etoposide on cell survival. *Anticancer Res*, 21 (2001), 325-328
72. Siewert, J.R. Ösophaguskarzinom. *Chirurg*, 78 (2007), 475-484
73. Siewert, J.R., Stein, H.J. Speiseröhre. In: "Chirurgie", Siewert, J.R. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 8. Auflage, 540-563
74. Siva, S., MacManus, M., Ball, D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol*, 5 (2010), 1091-1099
75. Sjoquist, K.M., Burmeister, B.H., Smithers, B.M., Zalcberg, J.R., Simes, R.J., Barbour, A., Gebski, V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 12 (2011), 681-692

## 7. Literaturverzeichnis

76. Stahl, M., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.J., Walz, M.K., Seeber, S., Klump, B., Budach, W., Teichmann, R., Schmitt, M., Schmitt, G., Franke, C., Wilke, H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*, 23 (2005), 2310-2317
77. Stein, H.J., Siewert, J.R. Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World J Surg*, 28 (2004), 520-525
78. Thilman, C., Oelfke, U. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: "Strahlentherapie", Wannemacher, M., Debus, J., Wenz, F. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, 1. Auflage, 285-298
79. Timmerman, R.D., Kavanagh, B.D., Cho, L.C., Papiez, L., Xing, L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol*, 25 (2007), 947-952
80. Urba, S.G., Orringer, M.B., Turrisi, A., Iannettoni, M., Forastiere, A., Strawderman, M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 19 (2001), 305-313
81. van Hagen, P., Hulshof, M.C., van Lanschot, J.J., Steyerberg, E.W., van Berge Henegouwen, M.I., Wijnhoven, B.P., Richel, D.J., Nieuwenhuijzen, G.A., Hospers, G.A., Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J., Busch, O.R., ten Kate, F.J., Creemers, G.J., Punt, C.J., Plukker, J.T., Verheul, H.M., Spillenaar Bilgen, E.J., van Dekken, H., van der Slangen, M.J., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J.C., Piet, A.H., van Rij, C.M., Reinders, J.G., Tilanus, H.W., van der Gaast, A., Group, C. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 366 (2012), 2074-2084
82. Weber, K.J., Wenz, F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: "Strahlentherapie", Wannemacher, M., Debus, J., Wenz, F. (Hrsg.), Springer-Verlag, Heidelberg-Berlin, 2006, 1. Auflage, 11-48
83. Wittekind, C., Meyer, H.J. Ösophagus einschließlich ösophagogastraler Übergang. In: "TNM, Klassifikation maligner Tumoren", Wittekind, C., Meyer, H.J. (Hrsg.), WILEY- VCH Verlag & UICC, Weinheim, 2010, 7. Auflage, 63-68
84. Wong, R., Malthaner, R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* (2006), CD002092
85. Yamashita, H., Nakagawa, K., Yamada, K., Kaminishi, M., Mafune, K., Ohtomo, K. A single institutional non-randomized retrospective comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in 82 Japanese patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 21 (2008), 430-436

## 7. Literaturverzeichnis

86. Yendamuri, S., Swisher, S.G., Correa, A.M., Hofstetter, W., Ajani, J.A., Francis, A., Maru, D., Mehran, R.J., Rice, D.C., Roth, J.A., Walsh, G.L., Vaporciyan, A.A. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival. *Cancer*, 115 (2009), 508-516
87. Zhang, Z., Liao, Z., Jin, J., Ajani, J., Chang, J.Y., Jeter, M., Guerrero, T., Stevens, C.W., Swisher, S., Ho, L., Yao, J., Allen, P., Cox, J.D., Komaki, R. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61 (2005), 656-664



## 8. Anhang

GERMAN



## EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

**Während der letzten Woche:**

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden





## EORTC QLQ – OES18

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Konnten Sie feste Speisen essen?	1	2	3	4
32. Konnten Sie passierte oder weiche Speisen essen?	1	2	3	4
33. Konnten Sie Flüssigkeiten trinken?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihren Speichel zu schlucken?	1	2	3	4
35. Hatten Sie sich verschluckt?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu geniessen?	1	2	3	4
37. Hatten Sie schnell ein Völlegefühl?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Husten?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
44. Hatten Sie saures Aufstossen oder Sodbrennen?	1	2	3	4
45. Hatten Sie Schwierigkeiten damit, dass saure oder gallige Flüssigkeit in Ihren Mund gelangt?	1	2	3	4
46. Hatten Sie Schmerzen beim Essen?	1	2	3	4
47. Hatten Sie Brustschmerzen?	1	2	3	4
48. Hatten Sie Schmerzen in der Magengegend?	1	2	3	4

## 8. Anhang

### Bother Score (Bezug letzter Monat)

1. Wie sehr waren Sie durch Beschwerden beim Schlucken beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

2. Wie sehr waren sie durch Beschwerden mit Ihrer Stimme beim Sprechen beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

3. Wie sehr waren Sie durch Hautveränderungen beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

falls Beeinträchtigung:

Beschreibung: \_\_\_\_\_

4. Wie sehr waren Sie durch neurologische Beschwerden beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

falls Beeinträchtigung:

Beschreibung: \_\_\_\_\_

5. Wie sehr waren Sie durch kardiale Probleme (z.B. Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, chronischer Bluthochdruck, etc.) beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

wenn Beeinträchtigung:

Beschreibung: \_\_\_\_\_

6. Fühlten Sie sich beim Atmen in Ruhe beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

7. Fühlten Sie sich beim Atmen unter Anstrengung beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

8. Wie sehr fühlten Sie sich durch psychologische Beschwerden beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

## **9. Publikation**

Teile der vorliegenden Arbeit wurden vorab publiziert in:

Fakhrian, K., Heilmann, J., Schuster, T., Thamm, R., Reuschel, W., Molls, M., Geinitz, H. Primary radiotherapy with or without chemotherapy in non-metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study, in: Diseases of the Esophagus, 25 (2012), 256-62

## **10. Danksagung**

Mein herzlichstes Dankeschön möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. Hans Geinitz richten, für die Überlassung des sehr interessanten Themas und die hervorragende kompetente, fachliche und ausdauernde Betreuung, die weit über Münchens Grenzen hinaus reichte. Die Arbeit wurde erst durch die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und äußerst konstruktiven Ratschläge seiner mühevollen, detaillierten Korrekturen möglich.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Kashayar Fakhrian, der mich mit seinem wissenschaftlichen Elan immer wieder neu angesteckt hat und mir zu jeder Tages- und Nachtzeit mit seiner unermüdlichen Hilfsbereitschaft und seinem Wissen zur Seite stand.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls für die herzliche und warme Aufnahme in die Klinik und sein förderndes Interesse an meiner Arbeit, aber auch meinem Werdegang. Mein Dank geht ebenso an Fr. Prof. Dr. med. Stephanie Combs, die mich in den letzten Zügen der Arbeit als neue Direktorin der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie hilfreich begleitet hat.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Diplom-Statistiker Dr. Tibor Schuster herzlich für seine Zeit, die Geduld und die zahlreichen wertvollen Tipps bedanken.

Besonders danken möchte ich auch allen Patienten, die die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht haben sowie all jenen, die hier nicht namentlich erwähnt sind und die dennoch ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abschließend danke ich von Herzen meinen Eltern, Franziska, Benno, Dominique und Patrick, die mich stets unterstützt und motiviert haben und ganz besonders Leo, für seine liebevolle und vielseitige Unterstützung und seine Geduld.

## 11. Lebenslauf

### Kontakt

**Johanna Marie Heilmann**

Corneliusstr. 11  
80468 München

johanna.heilmann.mail@gmail.com

### Geburtsdatum

21. Januar 1985 in München

### Familienstand

ledig

### Berufliche Weiterbildung

03/2014 - aktuell

---

#### Schön Klinik Harlaching

Assistenzärztin, Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin (Dr. F.-P. Lenhart)

### Medizinische Ausbildung

09/2009 - 07/2013

---

#### Studium der Humanmedizin am Asklepios Campus Hamburg, Medizinische Fakultät der Semmelweis Universität Budapest

2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

07/2012 - 05/2013

#### Praktisches Jahr

- Innere Medizin (UniversitätsSpital Zürich)
- Chirurgie (Asklepios Klinik Altona, Hamburg)
- Pädiatrie (Klinikum Dritter Orden, München)
- Gynäkologie (Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg)
- Neurologie (Asklepios Klinik Altona, Hamburg)
- Psychiatrie (Asklepios Klinik Harburg, Hamburg)
- Notfallmedizin (Asklepios Klinik Nord, Hamburg)
- Hausarzt (Internistische Gemeinschaftspraxis A. Fritz & Dr. Y. v. Rehren, Hamburg)

09/2006 - 07/2008

#### Semmelweis Universität Budapest, Ungarn

1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Schulische Ausbildung

09/1995 - 05/2004

---

#### Willi-Graf-Gymnasium, München

Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

09/1991 – 06/1995

#### Grundschule am Bayernplatz, München

München, den 17. September 2014