

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. R. Siewert)

**Neoadjuvante Chemotherapie mit Paclitaxel, Cisplatin,
Leucovorin und 5-Fluorouracil beim lokal fortgeschrittenen
Adenokarzinom des Ösophagus**

Franz G. Bader

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. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. U. F. W. Fink
2. Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel

Die Dissertation wurde am 19.6.02 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.02 angenommen.

Meinen Eltern und meinem Bruder

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	7
1.2 Pathologie und Klassifikation	10
1.3 Diagnostik	13
1.4 Therapie	15
1.4.1 Chirurgische Therapie	15
1.4.2 Ergebnisse der chirurgischen Therapie und prognostische Faktoren	16
2. Studienziele	19
3. Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Einschlusskriterien	23
3.3 Ausschlusskriterien	25
3.4 Diagnostik	25
3.5 Risikoanalyse	27
3.6 Studienplan	28
3.7 Chemotherapie	30
3.7.1 Behandlungsmodifikation	31
3.7.2 Absetzen von Medikamenten	32
3.7.3 Abbruchkriterien	33
3.7.4 Ende der individuellen Behandlung	33
3.7.5 Überprüfung des Ansprechens	34
3.7.6 Beurteilung der Toxizität	35
3.8 Operative Therapie	36
3.9 Pathologie	36
3.10 Nachsorge	38
3.11 Statistik	39
4. Ergebnisse	40
4.1 Patientencharakteristika	40
4.2 Anamnese	41

4.3 Tumor	43
4.3.1 Tumorlokalisation und Ausdehnung	43
4.3.2 Histologie	44
4.3.3 Klinische Tumorstadien	44
4.4 Chemotherapie	47
4.4.1 Zahl der Kurse und Zyklen	47
4.4.2 Therapieansprechen	49
4.4.3 Toxizität	50
4.4.3.1 Hämatologische Toxizitäten	51
4.4.3.2 Nichthämatologische Toxizitäten	53
4.4.3.3 Einfluß der Nebenwirkungen auf den Ablauf der Chemotherapie	55
4.4.4 Zusammenfassende Betrachtung	57
4.5 Ergebnisse Chirurgie	59
4.5.1 Operation	59
4.5.2 Komplikationen und Letalität	60
4.5.3 Überwachungsstation	61
4.6 Pathologie	62
4.6.1 Primärtumorkategorie (ypT)	62
4.6.2 Lymphknotenkategorie (ypN)	63
4.6.3 Fernmetastasenkategorie (ypM)	65
4.6.4 ypTNM und Stadiengruppierung	65
4.6.5 Weitere pathohistologische Befunde	66
4.6.6 Resektionsstatus	68
4.6.7 Downstaging	70
4.7 Verlaufsbeobachtung (Follow up)	75
4.7.1 Rezidive nach R0-Resektion	76
4.7.1.1 Krankheitsfreies Überleben	76
4.7.1.2 Rezidivlokalisation nach R0-Resektion	77
4.7.2 Gesamtüberleben	78
4.7.2.1 Gesamtüberleben - „Intend to treat“-Gruppe	78
4.7.2.2 Gesamtüberleben - Studienkollektiv	79
4.7.2.3 Gesamtüberleben - resezierte Patienten	81
4.7.2.4 Gesamtüberleben - Resektionsstatus	82

4.7.2.5 Gesamtüberleben - klinisches Ansprechen	83
4.7.2.6 Gesamtüberleben – klinische Response und R0-Resektion	84
4.7.2.7 Gesamtüberleben – histopathologisches Ansprechen	85
4.7.2.8 Gesamtüberleben – histopathologisches Ansprechen nach R0-Resektion	86
4.7.2.9 Gesamtüberleben – Primärtumorkategorie	87
4.7.2.10 Gesamtüberleben – Primärtumorkategorie nach R0-Resektion	88
4.7.2.11 Gesamtüberleben – Primärtumorsubklassifikation ypT0-2 vs. ypT3	89
4.7.2.12 Gesamtüberleben – Primärtumorsubklassifikation ypT0-2 vs. ypT3 nach R0-Resektion	90
4.7.2.13 Gesamtüberleben – Lymphknotenkategorie (ypN)	91
4.7.2.14 Gesamtüberleben – Lymphknotenkategorie (ypN) nach R0-Resektion	92
4.7.2.15 Gesamtüberleben - Lymphknotenquotient	93
4.7.2.16 Gesamtüberleben - Lymphknotenquotient nach R0-Resektion	94
4.7.2.17 Gesamtüberleben – ypUICC-Stadien	95
4.7.2.18 Gesamtüberleben – ypUICC-Stadien nach R0-Resektion	96
4.7.3 Prognosefaktoren	97
5. Diskussion	100
5.1 Vorbemerkungen	100
5.2 Ergebnisse der neoadjuvanten Chemotherapie	107
5.3 Ergebnisse der Chirurgischen Therapie	113
5.4 Ergebnisse der pathohistologischen Beurteilung der Resektate	126
5.5 Rezidive nach kompletter Resektion	128
5.6 Überleben	129
5.7 Schlussfolgerung	131
6. Zusammenfassung	134
7. Literaturverzeichnis	136
8. Anhang	146
8.1 Anhang I	146
8.1.1 TNM//pTNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome und Stadiengruppierung (UICC/AJCC 1997)	146
8.1.2 Karnofsky-Index	147
8.1.3 Allgemeine Toxizitätskriterien (CTC) nach NCI	148
8.2 Anhang II	159

8.2.1 Patientencharakteristika des Studienkollektives	159
9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	164
10. Abkürzungsverzeichnis	169
Danksagung	173

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Ösophaguskarzinom rangiert unter den zehn häufigsten Krebsarten der Welt, mit einer Inzidenz von über 300.000 Neuerkrankungen pro Jahr (77).

In Deutschland steht es an 11. Stelle der Krebstodesfälle mit einer Inzidenz von 4 - 5 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohner, wobei die Angaben wegen des fehlenden bundesweiten Krebsregisters sich auf das saarländische Krebsregister sowie bis 1989 auf das gemeinsame Krebsregister der neuen Bundesländer und Berlin (ehemalige DDR) beziehen (19).

Es handelt sich hierbei überwiegend um Plattenepithel- und Adenokarzinome. Diese beiden histologischen Entitäten zeigen jedoch deutliche Unterschiede in Epidemiologie und Ätiologie, Lokalisation und Tumorbiologie, so daß sie separat zu betrachten sind.

Für das Plattenepithelkarzinom ist eine deutliche Häufung in drei Regionen beschrieben: Dem sogenannten „asian belt“ (beginnend in der östlichen Türkei und den südlichen Regionen der ehemaligen Sowjetunion über den Irak und Iran bis nach Nord China), Teilen Süd- und Ostafrikas sowie Nord-Frankreich (77).

Das Adenokarzinom hingegen ist eine Erkrankung der westlichen Welt. Hier nimmt die Inzidenz derzeit nahezu exponentiell zu und übertrifft die aller anderen epithelialen Tumorentitäten. Diese Entwicklung verläuft parallel mit der Zunahme der Praevalenz der gastrointestinalen Refluxkrankheit (GERD) (19;30;89;91).

So zeigten Heitmiller et al. anhand der Daten der John Hopkins Tumor Registry, in dem die Diagnosen seit 1954 registriert wurden (1959 - 1994), daß die Zahl der Neuerkrankungen nach 1978 deutlich anstiegen und - 1994 - die des Plattenepithelkarzinoms erreichten und sogar überschritten (44;77).

Nach den Daten des saarländischen Krebsregisters zeigt sich eine Zunahme sowohl für das Adenokarzinom als auch für das Plattenepithelkarzinom, wobei diese sowohl für Männer als auch für Frauen gilt (19).

Im Patientengut der Chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München von mehr als 1000 resezierten malignen Ösophagustumoren betrug der Anteil der Adenokarzinome zwischen 1987 und 1991 ca. 30 %, seit 1997 liegt die Rate bei etwa 50 % (89-91) (Abbildung 1).

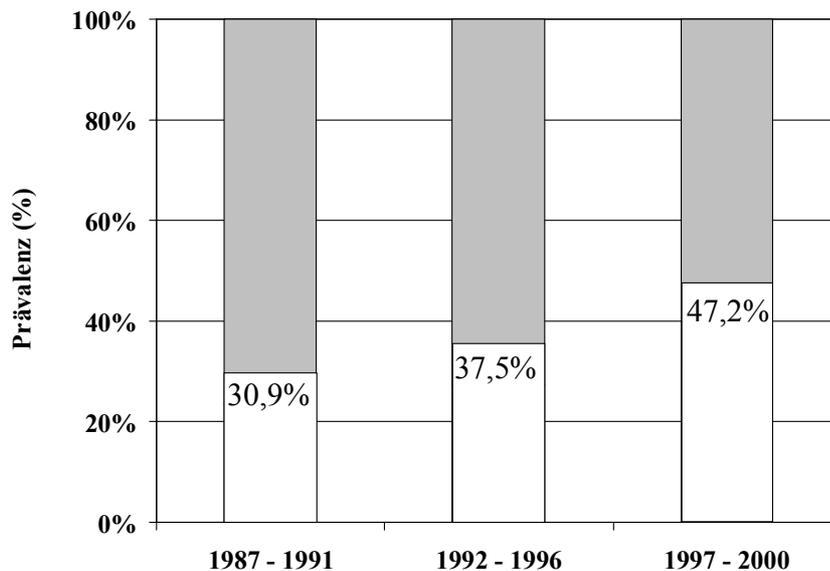


Abbildung 1: Relative Zunahme der Prävalenz von Adenokarzinomen im Patientengut der resezierten Ösophaguskarzinome der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München 1982 – 2000 (91)

Männer sind sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Adenokarzinom häufiger betroffen als Frauen, allerdings ist dies beim Adenokarzinom deutlich ausgeprägter mit einem Geschlechtsverhältnis von 16:1 als beim Plattenepithelkarzinom mit 8:1, in neuen Serien mit 5:1 (21;77;89;91).

Patienten mit einem Adenokarzinom sind durchschnittlich 10 Jahre älter als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und gehören häufiger einer höheren sozialen Schicht an. Bei Patienten mit einem Adenokarzinom besteht in der Regel ein langjährige Refluxanamnese, während bei Plattenepithelkarzinomen eine jahrelange Alkoholanamnese im Vordergrund steht. Als Begleiterkrankung liegt bei Patienten mit Adenokarzinomen häufig eine koronare Herzkrankheit vor, die Patienten sind häufig übergewichtig. Im Gegensatz dazu besteht bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zum Zeitpunkt der Diagnose in der Regel neben einer obstruktiven Lungenfunktionsstörung bei chronischem Nikotinabusus auch eine Malnutrition und Leberfunktionsstörung bis hin zur Leberzirrhose. Bei etwa 10 % der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der oberen Luftwege wird synchron oder metachron ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus diagnostiziert (94;95).

	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Adenokarzinom des Ösophagus	p
Medianes Alter	53,4 Jahre	62,6 Jahre	p < 0,001
Männlich : weiblich	7 : 1	8 : 1	n.s.
Beruf (Prävalenz)			
Akademiker	20,8 %	52,9 %	p < 0,001
„White collar“	27,2 %	27,7 %	
„Blue collar“	52,2 %	20,2 %	
Alkoholabusus (Prävalenz)	69,7 %	42,3 %	p < 0,001
Nikotinabusus (Prävalenz)	69,3 %	51,9 %	p < 0,05
Malnutrition (Prävalenz)	24,1 %	1,9 %	p < 0,001
Lungenfunktion (mittlerer FEV, in % von normal)	82,5 %	93,7 %	p < 0,05
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Prävalenz)	19,5 %	34,8 %	p < 0,01
Eingeschränkte Leberfunktion (Prävalenz)	35,3 %	24,9 %	p < 0,05

Tabelle 1: Vergleich der Charakteristika von Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus (Patientengut der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technische Universität München, 1982 – 2000) (91)

Adenokarzinome des distalen Ösophagus können sich aus embryonal persistierenden Zylinderepithelzellen aber auch aus dem Epithel der Schleimdrüsen entwickeln (89;91). In 90 % der Fälle entsteht das Adenokarzinom des distalen Ösophagus auf dem Boden einer spezialisierten intestinalen Metaplasie (sogenannte Barrett-Mucosa). Der Endobrachyösophagus, wie der Zylinderepithelersatz in peptischen Plattenepitheldefekten als Folge eines chronischen Galle- und Säurerefluxes auch genannt wird, wurde im Jahre 1950 zuerst von Norman Barrett, einem britischen Chirurgen, beschrieben (14). Schon bald berichteten Morson und Belcher über eine Häufung von Adenokarzinomen bei Patienten mit Barrett - Mucosa (70), einen Kausalzusammenhang zwischen Adenokarzinom und Endobrachyösophagus wurde aber erst 1963 von Adler vermutet (3). Systematische Untersuchungen von Paull und Mitarbeitern zeigten 1976 drei unterschiedliche histologische Formen der Barrett - Schleimhaut: Neben einem Cardia- und Fundustyp sahen sie eine dritte Form mit „spezialisiertem Zylinderepithel“ (76). Reid und Weinstein konnten schließlich

zeigen, daß die maligne Transformation der Barrett - Schleimhaut nur bei Fällen mit spezialisiertem Zylinderepithel auftritt (82).

Die Entwicklung eines Adenokarzinoms verläuft ausgehend von der Barrett - Schleimhaut über eine geringgradige Dysplasie zur hochgradigen Dysplasie bis hin zum invasiven Karzinom. Im Verlauf dieser Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz konnte eine zunehmende genomische Instabilität mit Abnormitäten im Zellzyklus, ein Auftreten von aneuploiden Zellfraktionen, Mutationen in einer Reihe von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen und eine verminderte Expression von Zelladhäsionsmolekülen aufgezeigt werden (48;112;113). Die klinische Bedeutung dieser Einzelbeobachtungen ist derzeit noch unklar.

Die Praevalenz der Refluxkrankheit in Deutschland ist nicht bekannt, man geht aber im allgemeinen davon aus, daß 10 – 15 % unter Refluxbeschwerden leiden. Die Häufigkeit mit der bei Patienten mit Refluxkrankheit ein Barrett Ösophagus auftritt, wird heute mit etwa mit 10 % angegeben. Unterschiedlich wird derzeit noch die Häufigkeit beurteilt, mit der es zu einer malignen Entartung im Endobrachyösophagus kommt. In der Summe erkrankt in den retrospektiven Studien ein Patient auf 161 Patientenjahre (Risikoerhöhung um Faktor 36) und in den prospektiven Studien ein Patient auf 104 Patientenjahre (Risikoerhöhung um den Faktor 66). Das Risiko an einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus auf dem Boden eines Barrett Ösophagus zu erkranken ist somit in den verschiedenen Studien 30 - 125 mal höher als in der Normalbevölkerung (19;21;24).

Damit besteht ein direkter, vermutlich kausaler Zusammenhang zwischen der häufigsten gutartigen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, der gastrointestinalen Refluxkrankheit und dem Adenokarzinom des Ösophagus (59;98).

Rauchen und Übergewicht, aber nicht Alkoholabusus, stellen weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus dar (60).

1.2 Pathologie und Klassifikation

Entsprechend der normalen Wandauskleidung treten Plattenepithelkarzinome entlang der gesamten Speiseröhre auf. Adenokarzinome finden sich nahezu ausschließlich im distalen Ösophagus. Deutliche Unterschiede bestehen auch im Wachstumsverhalten. So wachsen Plattenepithelkarzinome submucös infiltrativ und exulcerierend, Adenokarzinome hingegen häufig exophytisch.

Ein multizentrisches Tumorwachstum entlang der gesamten Speiseröhre liegt beim Plattenepithelkarzinom in bis zu 15 % der Patienten vor, beim Adenokarzinom dagegen praktisch nie, mit Ausnahme multizentrischer schwerer Dysplasien im Bereich der intestinalen Metaplasie.

Anhand der UICC - Richtlinien von 1997 (5. Auflage) (Anhang I) (93) erfolgt die Klassifikation der Eindringtiefe des Primärtumors, der Lymphknoten- und Fernmetastasierung sowie der Stadiengruppierung der Ösophaguskarzinome (89;91).

Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom des Ösophagus treten Lymphknotenmetastasen des distalen Ösophagus erst verzögert auf. So liegen bei bis zu 50 % der pT1 Plattenepithelkarzinome Lymphknotenmetastasen oder Mikrometastasen vor, während Lymphknotenmetastasen oder Mikrometastasen beim pT1a Adenokarzinom praktisch nie und beim pT1b Adenokarzinom in weniger als 20 % der Patienten nachweisbar sind. Eine hypothetische Erklärung hierfür ist, daß es aufgrund der langjährigen Refluxkrankheit mit rezidivierender Ösophagitis bei Patienten mit Adenokarzinom zu einer Okklusion der submukösen Lymphabflusswege kommen könnte (71;72;89;91).

Die Richtung der Lymphknotenmetastasierung erfolgt entsprechend der embryologischen Entwicklung des Ösophagus bei Tumoren oberhalb der Trachealbifurkation überwiegend cranialwärts, bei Tumoren unterhalb der Trachealbifurkation überwiegend caudalwärts. Bei Tumoren auf Höhe der Trachealbifurkation erfolgt der Lymphabfluß bidirektional nach cranial und caudal. Typisch für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist weiterhin eine lymphogene Schleimhautmetastasierung und eine intramurale, submuköse Ausdehnung vor allem nach proximal (26;63).

Aufgrund seiner Entwicklung aus der primitiven Nabelschleife erfolgt der Lymphabfluß des ösophagogastralen Übergangs primär zum Lymphsystem im Bereich des Truncus coeliacus. Eine Analyse im Krankengut der Chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zeigt eine hohe Prävalenz an Metastasen in den paracardialen Lymphknoten und den Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus. Beim Adenokarzinom des distalen Ösophagus finden sich daher auch periösophageal und im hinteren unteren Mediastinum häufig Lymphknotenmetastasen.

Fernmetastasen treten entsprechend dem venösen Abfluß der Speiseröhre bei Tumoren des proximalen Ösophagus vor allem in der Lunge, bei Tumoren der unteren Ösophagushälfte und des ösophagogastralen Übergangs vor allem in der Leber auf. Erst in fortgeschrittenen Stadien werden Skelettmastasen und Metastasen in anderen Organen beobachtet (89;91).

Beim Adenokarzinom bestehen trotz der zunehmenden klinischen Relevanz aufgrund der anatomischen Lage am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen in der Literatur große Diskrepanzen. Umstritten ist vor allem die Abgrenzung des eigentlichen Kardiakarzinoms gegen das Adenokarzinom des distalen Ösophagus und das von unten in die Cardia einwachsende proximale Magenkarzinom. Entsprechend der Klassifikation von Siewert (86) werden alle Adenokarzinome, deren Tumorzentrum im Bereich von 5 cm oral und aboral des anatomischen ösophagogastralen Übergangs liegt, als „Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs“ oder „AEG“ bezeichnet.

Innerhalb dieses Bereiches werden anhand topographisch-morphologischer Aspekte folgende drei Tumorentitäten differenziert:

AEG I Tumore:

Adenokarzinom des distalen Ösophagus, welches sich in der Regel auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie des Ösophagus (Barrett-Ösophagus) entwickelt und den ösophagogastralen Übergang von oral infiltrieren kann.

AEG II Tumore:

Eigentliches Kardiakarzinom, welches sich häufig aus dem Epithel der Cardia oder kurzen Segmenten mit intestinaler Metaplasie des ösophagogastralen Übergangs entwickelt.

AEG III Tumore:

Subcardiales Magenkarzinom, welches den ösophagogastralen Übergang und den distalen Ösophagus von aboral infiltriert (Abbildung 2).

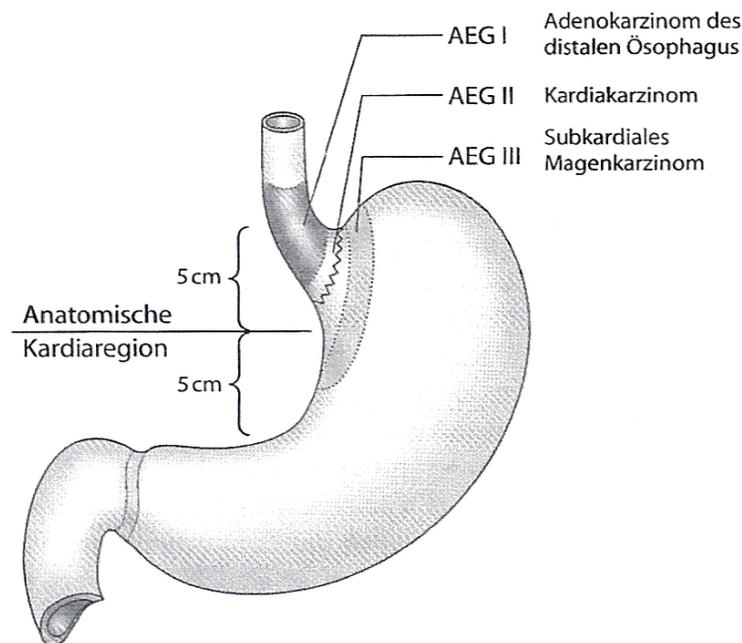


Abbildung 2: Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) anhand der anatomischen Lokalisation (89)

Die Zuordnung erfolgt anhand morphologischer Kriterien. Sie basiert nur auf der anatomischen Lokalisation des Tumorzentrums oder bei ausgedehnten Befunden, der Lokalisation der Haupttumormasse (86;87;94;95).

Im Rahmen einer Konsensus - Konferenz der International Society for Disease of the Esophagus (ISDE) und International Gastric Cancer Association (IGCA) wurde diese Subklassifizierung der Adenokarzinome im Bereich des ösophagogastralen Übergangs in AEG I-III nach Siewert als Stratifizierungsbasis für weiterführende Untersuchungen zur Pathogenese und Optimierung von Therapiestrategien empfohlen.

1.3 Diagnostik

Die Endoskopie und Biopsie ist die erste Maßnahme zur Diagnose eines Ösophaguskarzinoms. Spezielle endoskopische Färbemethoden mit Methylblau und Lugolscher Lösung erlauben den Nachweis von makroskopisch nicht sichtbaren Frühbefunden und einer häufig bestehenden Multizentrität. Beim Adenokarzinom des Ösophagus ist zusätzlich die Bestimmung der endoskopischen Länge des Endobrachyösophagus wichtig, da seine

komplette Entfernung auf Grund des potentiellen Entartungsrisikos unabdingbares Therapieziel sein muß. Mittels endoskopischem Ultraschall (EUS) kann die Tumordinfiltrationstiefe mit einer Genauigkeit von 85 % vorhergesagt werden (31). Ist eine Tumorstenose mit dem Ultraschallendoskop nicht zu passieren, muß von einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium ausgegangen werden. Die Röntgenkontrastdarstellung (Thoramat-Aufnahme) erlaubt die topographisch-anatomische Klassifizierung.

Der Ausschluss von Fernmetastasen beinhaltet eine gründliche körperliche Untersuchung auf tastbare Lymphknoten im Bereich des Halses und supraclaviculär sowie ein CT des Halses, Thorax und Abdomens. Lymphknotenmetastasen lassen sich derzeit mit keinem der bildgebenden Verfahren zuverlässig nachweisen. Der Positronenemissionstomographie (PET) könnte künftig eine wesentliche Rolle beim Ausschluss von Fernmetastasen zukommen (41;65), dies um so mehr als die PET für Response-Evaluation nach neoadjuvanter Vorbehandlung von zunehmend größerer Bedeutung wird (110).

Die diagnostische Laparoskopie führt bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges bei bis zu 25 % zum Nachweis einer bislang okkulten Lebermetastasierung oder eine Peritonealkarzinose (97). Sie gehört hiermit zum Standard vor allem bei multimodalem Vorgehen.

Adenokarzinom des distalen Ösophagus	Lebermetastasen	Peritonealkarzinose	Tumorzellen in der Lavage	Leberzirrhose
T1/T2-Tumor	1/9 (11,1 %)	0/9 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)
T3/T4-Tumor	4/16 (25,0 %)	3/16 (18,5 %)	4/16 (25,0 %)	0/16 (0,0 %)

Tabelle 2: Informationsgewinn durch diagnostische Laparoskopie beim Adenokarzinom des Ösophagus (97)

Wesentliche Bedeutung für die Selektion des Therapieverfahrens hat die systematische Abklärung der funktionellen Operabilität. So stellen pulmonale und kardiale Funktion, Leberfunktion, und der Allgemeinzustand des Patienten sowie seine Kooperationsfähigkeit wesentliche Parameter für die Prognose des postoperativen Verlaufs dar. Eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion, eine eingeschränkte kardiale Funktion, eine Leberzirrhose, ein Karnofsky-Index von unter 80 % und ein während der präoperativen Abklärung weiter manifester Alkoholabusus stellen Kontraindikationen gegen eine Ösophagektomie dar.

1.4 Therapie

Die chirurgische Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie sowie die Kombination dieser Verfahren und rein palliative Maßnahmen stehen grundsätzlich zur Verfügung. Ausschlaggebend für die Wahl der Therapiemodalitäten ist die Resektabilität des Tumors und der Allgemeinzustand (Operabilität) des Patienten.

1.4.1 Chirurgische Therapie

Die primäre chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl, wenn aufgrund des praeoperativen Stagings eine komplette Tumorresektion (R0) zu erwarten ist, und der Allgemeinzustand des Patienten einen ausgedehnten chirurgischen Eingriff erlaubt (94;95).

Beim Adenokarzinom des Ösophagus werden Zugangswege und Resektionsausmaß international kontrovers diskutiert. In der Chirurgischen Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München sind die Überlebensraten nach transthorakalem und transmediastinalem Vorgehen identisch (94). Da jedoch die transthorakale Resektion mit einer deutlich höheren Morbidität belastet ist, gilt bei Adenokarzinomen des distalen Ösophagus deshalb eine transmediastinale subtotale Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens und eine en bloc-Lymphadenektomie des hinteren unteren Mediastinums sowie entlang des Truncus coeliacus als Standard.

Als Sondersituation kann das T1 Barrett Karzinom und die hochgradige Dysplasie im Barrett Ösophagus gelten. Da bei diesen frühen Tumorstadien Lymphknotenmetastasen extrem selten sind, eröffnet sich hier die Chance für eine limitierte Chirurgie. Diese beinhaltet die lokoregionale Resektion des distalen Ösophagus mit Entfernung des gesamten Endobrachyösophagus und des proximalen Magens. Die Rekonstruktion erfolgt am besten mit Interposition eines gestielten Dünndarmsegments (96). In sehr seltenen Fällen ist ein Adenokarzinom im mittleren oder oberen Drittel des Ösophagus lokalisiert, hier gilt die gleiche Verfahrenswahl wie beim Plattenepithelkarzinom (89;91;94;95).

Die Ösophagektomie erfolgt gemeinsam mit der mediastinalen Lymphknotendissektion en bloc über einen rechtsthorakalen und abdominellen Zugang.

1.4.2 Ergebnisse der chirurgischen Therapie und prognostische Faktoren

An der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München wurden in dem Zeitraum von 7/1982 bis 12/2000 308 Patienten mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus mit kurativem Ziel primär reseziert. Eine makroskopisch und mikroskopisch komplette Tumorexstirpation (R0-Resektion) gelang bei 253 Patienten (82,1 %). Alle Patienten mit Primärtumoren der Kategorie T1 konnten komplett reseziert werden, auch bei 92,9 % der Primärtumorkategorie T2 gelang eine R0-Resektion. Somit konnte durch eine primäre chirurgische Resektion 93,2 % der auf die Wand der Speiseröhre beschränkten Primärtumoren komplett reseziert werden. Dagegen gelang eine R0-Resektion bei Primärtumoren, die die Adventitia erreicht hatten (Primärtumorkategorie T3) nur mehr bei 70,8 %, bei Tumoren, die bereits benachbarte Strukturen infiltriert hatten (Primärtumorkategorie T4) war eine komplette Tumorexstirpation bei primärer Resektion nur mehr bei 48,5 % möglich. Somit war eine primäre R0-Resektion bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Primärtumoren (Primärtumorkategorie T3 und T4) nur mehr bei 67,2 % möglich. Postoperativ verstarben 3,4 % der Patienten an chirurgischen bzw. allgemeinen Komplikationen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für alle resezierten Patienten 42,3 %, nach R0-Resektion 46,8 %. Nach kompletter Resektion hatten Patienten ohne Lymphknotenbefall die günstigste Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 72,9 %). Bei einer multivariaten Analyse erwiesen sich die komplette Resektion (R0-Kategorie), der nodale Status sowie die Primärtumorkategorie als unabhängige Prognosefaktoren (90).

Diese Behandlungsergebnisse bestätigen die Richtlinien zur Therapie von Patienten mit Adenokarzinomen der Speiseröhre, die 1989 erarbeitet und seit 1994 konsequent verfolgt werden.

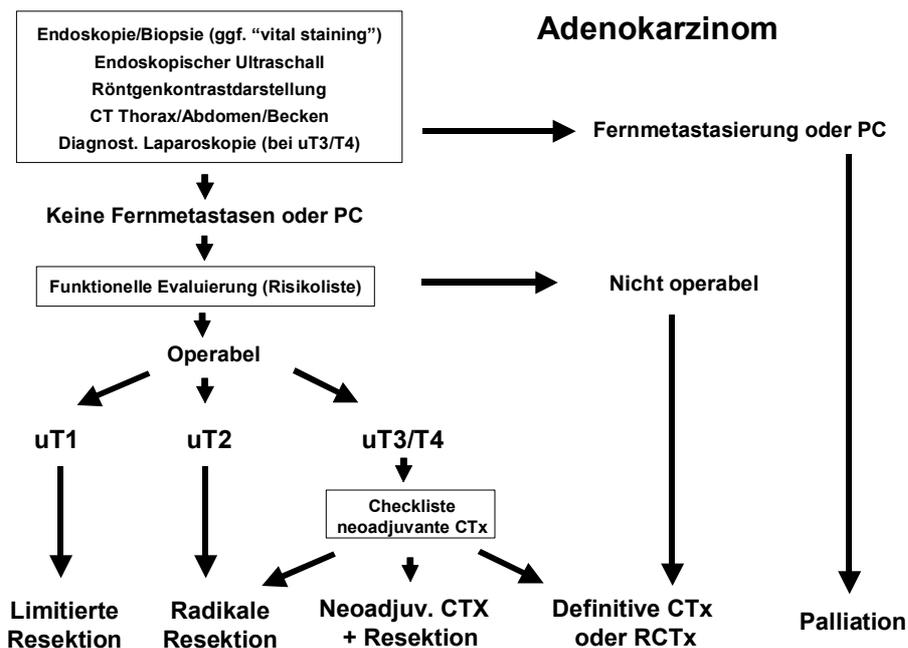


Abbildung 3: Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen beim Adenokarzinom des distalen Ösophagus (91)

Danach sollen Patienten mit lokoregionär begrenzter Krankheitsausbreitung (Primärtumorkategorie T1 und T2) bei gegebenen Voraussetzungen insbesondere bei medizinischer Operabilität einer primären Resektion zugeführt werden. Dagegen sollen geeignete Patienten mit lokal fortgeschrittenen Primärtumoren (Primärtumorkategorie T3 und T4) multimodal innerhalb von Studien behandelt werden und im Falle des Ansprechens sekundär reseziert werden. Da bisher bei Karzinomen der Speiseröhre keine Verbesserung der Prognose durch postoperative adjuvante Therapieverfahren (Chemotherapie, Radiochemotherapie) in kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte, werden die Patienten präoperativ mit einer neoadjuvanten Therapie vorbehandelt. Seit 1986 wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen mit Bezug zum Tracheobronchialsystem mit einer simultanen Radio-/Chemotherapie vorbehandelt. Die Strahlentherapiekomponente führte zu einer Verbesserung der lokalen Tumorfreiheit, allerdings auf Kosten einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität (15;22;64). Während lokal fortgeschrittene Primärtumoren der oberen Hälfte der Speiseröhre aufgrund der engen topographischen Beziehungen zum Tracheobronchialsystem als irresektabel angesehen werden müssen, ergeben sich für Primärtumoren der unteren Hälfte des thorakalen Ösophagus günstigere topographisch anatomische Voraussetzungen für eine Resektion. Dafür verantwortlich ist

eine größere Weite des unteren Mediastinums und die Tatsache, dass die Tumoren lange Zeit anatomische Strukturen respektieren. Deshalb wurde zur Vermeidung einer deutlich gesteigerten Gefährdung der Patienten auf die Strahlentherapiekomponente verzichtet und die Möglichkeiten einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen (uT3,T4 Nx M0) der Speiseröhre innerhalb von Phase-II-Studien überprüft.

2. Studienziele

Die optimale Behandlung von Patienten mit Adenokarzinomen der Speiseröhre stellt insbesondere auch wegen der exponentiellen Zunahme in den letzten 10 Jahren eine therapeutische Herausforderung dar. Patienten, die innerhalb eines Überwachungsprogrammes wegen einer Barrett-Metaplasie ein Karzinom entwickeln, haben in aller Regel zum Zeitpunkt der Diagnose ein frühes Tumorstadium, in dem die operative Therapie die Behandlung der Wahl ist. Die Mehrzahl der Patienten weisen jedoch bei Diagnosestellung ein lokal-fortgeschrittenes Tumorstadium auf, in dem eine komplette Tumorextirpation nur mehr in 60 – 70 % der Fälle durch die alleinige Operation möglich ist. Daher werden an der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München seit 1989 bei lokal fortgeschrittenen Primärtumoren (Primärtumorkategorie cT3 bzw. cT4) multimodale Therapieverfahren erprobt, mit der Überlegung, durch eine Vorbehandlung im Falle des Ansprechens die Aussicht auf eine komplette Resektion zu steigern. Während andere spezialisierte Zentren die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie bevorzugen, die zu einer erhöhten lokalen Tumorfreiheit mit durchschnittlich 30 – 40 % pathohistologisch gesicherten kompletten Remissionen (pCR) führt, wird in München wegen der erhöhten postoperativen Komplikationen und postoperativen Mortalität von bis zu 16 % (2) durch die Strahlentherapiekomponente der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie der Vorzug gegeben. Zunächst wurden Patienten mit lokal sehr fortgeschrittenen Tumorstadien innerhalb von individuellen Therapieversuchen mit drei in ihrer Zusammensetzung unterschiedlichen Zytostatikakombinationen bis 1994 behandelt, deren Wirksamkeit bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen innerhalb von prospektiven Phase-II-Studien geprüft wurde. Gemeinsamkeiten ergaben sich in der Anwendung Cisplatin-haltiger Kombinationen: EAP (Etoposid/Adriamycin/Cisplatin) (39), M-FLEP (Methotrexat/Cisplatin/Etoposid/Leucovorin/5-Fluorouracil im Bolus) (116) und PLFE (Cisplatin/Hochdosis Folinsäure/Hochdosis 5-Fluorouracil als 24 Stunden Infusion/Epidoxorubicin) (115). Weitere Gemeinsamkeiten bestanden in einem standardisierten praetherapeutischen Staging einschließlich der Durchführung eines endoskopischen Ultraschalls (EUS) zur Definition der Primärtumorkategorie, standardisierten chirurgischen Verfahren und einer einheitlichen pathohistologischen Aufarbeitung des Resektates. Da die Daten prospektiv erhoben wurden, erschien eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse gerechtfertigt. Hauptziel dieser Untersuchung war neben der Ermittlung der Wirksamkeit

und der Toxizität die Beantwortung der Frage, ob eine Vorbehandlung mit Cisplatin-haltigen Kombinationen bei Patienten mit Adenokarzinomen der Speiseröhre zu einer gesteigerten postoperativen Morbidität und Mortalität führt. Insgesamt wurden 16 Patienten behandelt. Vier Patienten entwickelten während der Vorbehandlung Fernmetastasen, bei einem weiteren Patienten musste wegen eines Apoplex nach Abschluß des zweiten Zyklus die Therapie vorzeitig beendet werden. Die Vorbehandlung mit EAP und M-FLEP führte bei annähernd 50 % der Patienten zu einer schweren (CTC Grad 3) bzw. lebensbedrohlichen (CTC Grad 4) Myelotoxizität, wobei durch eine engmaschige Überwachung und frühzeitige Re-Hospitalisierung therapiebedingte Todesfälle verhindert werden konnten. Belastend war zudem eine zwar reversible, jedoch komplette Alopezie. 11 Patienten wurden operiert und reseziert, wobei bei 10 Patienten eine R0-Resektion gelang (62,5 % aller vorbehandelten bzw. 91 % aller operierten Patienten). Postoperativ wurde keine gesteigerte Morbidität und Mortalität beobachtet. Im Resektat war eine komplette Tumorrückbildung (pCR) nachweisbar, zwei Patienten hatten eine Primärtumorkategorie ypT1. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten median überlebten die Hälfte der Patienten mit kompletter Tumorsektion ohne Rezidiv. Die Überlebenszeit für alle 16 Patienten betrug 19 Monate median. Nach R0-Resektion wurde eine Überlebenszeit von 37 Monaten median errechnet mit einem geschätzten Anteil von 39 % 5-Jahres-Überlebenden. Die Behandlungsergebnisse mit einer neoadjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie erscheinen erfolgversprechend. Allerdings erwiesen sich die eingesetzten Zytostatikakombinationen EAP und M-FLEP für eine Prüfung in multizentrischen Phase-II- und III-Studien wegen der beobachteten Toxizitäten als ungeeignet (40;107).

Praktikabler schien die Kombination Cisplatin/HD Folinsäure/HD 5-FU/Epidoxorubicin (PLFE) (115). Da der Stellenwert von Epidoxorubicin ungesichert war und bei längerer Anwendung (mehr als zwei Zyklen) eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes insbesondere aufgrund einer belastenden Mukositis auftrat, erschien es berechtigt, zukünftig auf Epidoxorubicin zu verzichten und die Kombination PLF in einer prospektiven Phase-II-Studie bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Speiseröhre zu prüfen. Sinnvoll erschien weiterhin, die Vorbehandlungsdauer zu verkürzen, da ein maximales klinisches Ansprechen nur während der ersten beiden Behandlungszyklen beobachtet wurde.

In dem Zeitraum von 1994 - 1998 wurde in einer prospektiven Phase-II-Studie die Kombination Cisplatin (alle 2 Wochen) und Hochdosis Folinsäure/Hochdosis 5-FU

(wöchentlich) geprüft. Im ersten Zyklus wurden 6 Behandlungskurse verabreicht. Ergab sich beim Zwischenstaging kein Anhalt für eine Krankheitsprogression bzw. für eine nicht tolerable Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei konstanten Tumorparametern, wurde ein zweiter Behandlungszyklus durchgeführt und für die Operation geeignete Patienten 3 - 4 Wochen nach Ende der Chemotherapie der operativen Behandlung zugeführt. Bei einem Patienten musste die Behandlung wegen einer Tumorblutung im ersten Zyklus abgebrochen werden. 72 % aller aufgenommenen Patienten erhielten die geplante Vorbehandlung mit 12 Behandlungskursen. 5 der 27 evaluierbaren Patienten hatten klinisch angesprochen (Remissionsrate 18,5 %; 95 %-Konfidenzintervall 6,3 % bis 38,1 %).

Alle aufgenommenen 28 Patienten wurden operiert, 27 Patienten reseziert. Bei 19 Patienten gelang eine komplette Tumorexstirpation (R0-Resektionsrate 70,3 %). Bei der pathohistologischen Aufarbeitung der Resektate konnten zwei komplette Tumorrückbildungen (pCR-Rate 7 %) nachgewiesen werden. 9 Patienten (32 %) hatten gegenüber der klinischen Einschätzung eine niedrigere Primärtumorkategorie. Bei einer Verlaufsbeobachtung von 58 Monaten median lebten 11 der resezierten Patienten (39 %). Die Überlebenszeit für alle 28 Patienten betrug 21,5 Monate median, nach R0-Resektion 27,4 Monate median (mit einem geschätzten Anteil von 37 % 5-Jahres-Überlebenden nach kompletter Resektion). Am meisten profitierten Patienten, die auf die Vorbehandlung klinisch angesprochen hatten, R0-reseziert werden konnten und deren Resektate weniger als 10 % vitale Tumorzellen enthielten (37).

Die neoadjuvante Chemotherapie mit der PLF Kombination erwies sich als ambulant gut durchführbar und für die Mehrzahl der Patienten als wenig belastend. Enttäuschend jedoch war die klinische Ansprechrate von 18,5 %, so dass eine Intensivierung der Chemotherapie durch zusätzliche Verabreichung von in der Monotherapie bei Adenokarzinomen der Speiseröhre wirksamen Zytostatika sinnvoll erschien.

Mit dem Ziel einer Wirkungssteigerung wurde in der Nachfolgestudie das Taxan Paclitaxel mit PLF kombiniert. Paclitaxel hatte bei der Prüfung als Monotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus zu einer Remissionsrate von 34 % geführt und muß daher zu den wirksamsten Zytostatika bei dieser Tumorentität gezählt werden (4). Die anfängliche Verabreichung von 250 mg/m² Paclitaxel als 24 Stunden-Infusion führte bei 86 % der Patienten zu einer schweren Myelosuppression. Weiterführende Untersuchungen beim Mammakarzinom und Ovarialkarzinom hatten ergeben, daß eine 3 Stunden-Infusion praktikabel und möglicherweise vergleichbar wirksam ist. Weitere Gründe für den Einsatz

von Paclitaxel waren die Beobachtung einer Wirkungssteigerung von Paclitaxel/Cisplatin (83) (alle 2 Wochen verabreicht) (78;81) bei bemerkenswert geringen Nebenwirkungen (105) und eine mögliche synergistische Wirkung von Paclitaxel mit 5-FU (75).

Aus diesen theoretischen und klinischen Überlegungen erschien es daher sinnvoll, die Kombination Paclitaxel/Cisplatin/Hochdosis Leucovorin/Hochdosis 5-FU (PAC-PLF) bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus in einer prospektiven Phase-II-Studie zu prüfen.

In der zu prüfenden Zytostatikakombination wurde aus Gründen der Praktikabilität Paclitaxel in einer Dosierung von 80 mg/m² als 3-Stunden-Infusion jeweils einen Tag vor Cisplatin (alle 14 Tage) gegeben.

Primäre Zielpunkte dieser Untersuchung waren:

1. Die Überprüfung der klinischen Wirksamkeit der Chemotherapie, gemessen an den objektiven Remissionsraten (cCR/cPR) und
2. die Verträglichkeit (Toxizität) bei nicht vorbehandelten Patienten

Sekundäre Zielpunkte waren die Überprüfung der Wirksamkeit der Kombination Paclitaxel/Cisplatin/HDFA/HDFU auf Patienten, die mindestens einen Behandlungszyklus erhalten hatten auf:

1. die Rate an kompletten Tumorextirpationen (R0-Resektionsrate),
2. die Ermittlung der rezidivfreien Zeit und des Gesamtüberlebens und
3. die Lokalisation des ersten Rezidivs nach kompletter Resektion.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In einer prospektiven Phase II Studie sollte primär die Wirksamkeit und die Toxizität der Medikamentenkombination Paclitaxel/Cisplatin/Folinsäure/5-Fluorouracil (Paclitaxel/PLF) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht sicher R0-resektablen Adenokarzinomen (uT3/uT4NxM0) des distalen Ösophagus ermittelt werden. Sekundäre Studienziele waren die Bestimmung des Einflusses der Chemotherapie auf die Resektionsrate, den Anteil an kompletten Resektionen, die Dauer der rezidivfreien Zeit nach kompletter Resektion bzw. der progressionsfreien Zeit nach inkompletter Resektion, die Gesamtüberlebenszeit aller vorbehandelten Patienten ('intent to treat-Analyse') bzw. der Patienten, die mindestens mit einem Zyklus Chemotherapie behandelt wurden (Studienkollektiv), sowie die Lokalisation des ersten Rezidivs nach kompletter Resektion.

Die Auswertung erfolgte anhand prospektiv erfasster Daten hinsichtlich der praetherapeutischen Krankheitsausbreitung, der Wirkungen und Nebenwirkungen der Chemotherapie, des Operationsberichts, der pathohistologischen Dokumentation, der Dokumentation des perioperativen Verlaufes auf der Überwachungsstation, sowie der Nachsorge durch die chirurgische Tumorambulanz der Chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die Durchführung der Studie wurde am 16.12.1996 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

3.2 Einschlusskriterien

Es sollten nur Patienten in die Studie aufgenommen werden, die folgende Merkmale aufwiesen:

- Histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Ösophagus (AEG Typ I)
- Keine vorhergehende Chemo- oder Radiotherapie
- Unidimensional messbarer Primärtumor bzw. zweidimensional messbare Lymphknotenmetastasen
- Alter 18 – 70 Jahre
- Karnofsky-Index ≥ 70 %
- Lebenserwartung ≥ 12 Wochen
- Negativer Schwangerschaftstest bei fertilen Frauen ≤ 72 Stunden vor Therapiebeginn
- Adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion, bestimmt an folgenden Parametern:

- Leukozyten	$\geq 4,0 \times 10^9/l$
- ANZ (absolute Neutrophilenzahl)	$\geq 2,0 \times 10^9/l$
- Thrombozyten	$\geq 100 \times 10^9/l$
- Bilirubin	$\leq 1,25 \times \text{OLN}$
- Serumcreatinin	$\leq 1,25 \times \text{OLN}$
- Creatinin-Clearance	$\geq 60 \text{ ml/min}$
- Quick	$\geq 70 \%$
- Albumin	$\geq 3,5 \text{ g/dl}$

- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Kooperation des Patienten hinsichtlich der Chemotherapie und der Prävention und Behandlung eventueller Nebenwirkungen und Verfügbarkeit für die Nachbeobachtung im Prüfzentrum

3.3 Ausschlusskriterien

Folgende Situationen galten als Ausschlusskriterium:

- Vorrausgegangene maligne Erkrankungen (Ausnahme: Kurativ behandeltes Carcinoma in situ der Zervix oder Hautkarzinome außer malignen Melanomen)
- Folgende kardiale Erkrankungen: Atriale oder ventrikuläre Arrhythmien, Stauungsinsuffizienz, weniger als 6 Monate zurückliegender Myocardinfarkt
- Vorbestehende motorische oder sensorische Neuropathie (CTC Grad >1)
- Aktive Infektionen oder andere gravierende Erkrankungen, die eine protokollgerechte Therapie behindern, einschließlich früherer allergischer Reaktionen auf cremoporhaltige Substanzen wie Ciclosporin oder Teniposid
- Applikation anderer Chemotherapeutika im Verlauf der Studie
- Schwangerschaft, Stillzeit oder fehlende adäquate Kontrazeption
- Jede andere Bedingung oder Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten bedeutet oder die Studienziele beeinträchtigen könnte.

3.4 Diagnostik

Nach Erhebung einer genauen Anamnese sowie der Durchführung einer gründlichen körperlichen Untersuchung wurden zur Evaluierung des Tumors folgende technischen Untersuchungen durchgeführt:

- Ösophago-Gastro-Duodenoskopie:
Multiple Biopsien zur Diagnosesicherung des Karzinoms sowie zur Untersuchung über das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus, makroskopische Beurteilung der Lokalisation, der Längenausdehnung, des Wachstumstyps sowie der Beurteilung des Stenosegrades. Voraussetzung für die Klassifikation eines AEG I war, daß die Haupttumormasse im Bereich des distalen Ösophagus lokalisiert war.

- Endosonographie:
Beurteilung der Eindringtiefe des Primärtumors (uT-Kategorie) und der tumornahen Lymphknoten

- Ösophagusbreischluck bzw. Thoramataufnahme:
zur topographisch-anatomischen Erfassung der Lokalisation und der Längenausdehnung des Primärtumors

- CT Thorax/Abdomen:
Feststellung der Umgebungsbeziehung des Tumors und Erfassung eventuell vergrößerter regionaler und coeliacaler Lymphknoten (M1a)

Mittels folgender Untersuchungen sollte eine Fernmetastasierung ausgeschlossen bzw. verifiziert werden:

- CT Thorax, Abdomen, Becken

- Röntgen Thorax in zwei Ebenen

- Abdomensonographie

- Ganzkörperskelettszintigraphie

- Diagnostische Laparoskopie:
Inspektion des Abdomens einschließlich der Bursa omentalis. Bei suspekten Veränderungen gegebenenfalls endoskopischer Ultraschall der Leber; Gewinnung einer Peritoneallavage zum Nachweis bzw. Ausschluss freier Tumorzellen im Peritoneum und Biopsien aus für eine Peritonealkarzinose verdächtigen Läsionen.

3.5 Risikoanalyse

Zur Beurteilung der medizinischen Operabilität wurde vor Behandlungsbeginn und vor der Operation eine Risikoanalyse bezüglich folgender Parameter durchgeführt:

- Pulmonales Risiko:
 - Bodyplethysmographie
 - Diffusionskapazität
 - Arterielle Blutgasanalyse
 - ggf. pulmonologisches Konsil

- Kardiologisches Risiko:
 - EKG
 - ggf. kardiologisches Konsil

- Renales Risiko:
 - Serumcreatinin
 - Creatinin Clearance

- Kooperation:
 - Eingehendes Gespräch hinsichtlich der vorliegenden Krankheitsausbreitung, der Möglichkeiten einer neoadjuvanten Chemotherapie einschließlich der potentiellen Gefährdung durch die verschiedenen Zytostatika. Erklärung des Studienplanes, der Abbruchkriterien, insbesondere der Möglichkeit einer vorzeitigen Beendigung der Vorbehandlung auf Wunsch des Patienten und Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

- Allgemeinzustand:
 - Beurteilung nach Karnofsky-Index

3.6 Studienplan

Geeignete Patienten sollten zunächst einen Zyklus Chemotherapie, bestehend aus 6 Kursen über einen Zeitraum von 6 Wochen verabreicht, erhalten. 47 bis 49 Tage nach Beginn der Chemotherapie war ein Zwischenstaging vorgesehen, das im wesentlichen aus einem Röntgenbreischluck, einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie einschließlich eines endoluminalen Ultraschalls sowie aus einer Computertomographie des Thorax und Abdomen bestand. Sofern sich keine Hinweise für eine lokale Progression bzw. neu aufgetretene Fernmetastasen bestanden, war ein zweiter Behandlungszyklus mit Paclitaxel/PLF vorgesehen. Verschlechterte sich der Allgemeinzustand deutlich unter der ersten Chemotherapie, so erfolgte auch bei konstanten Tumorparametern ein vorzeitiger Therapieabbruch.

3 Wochen nach Ende des 2. Zyklus wurde ein Abschlußstaging mit den oben angeführten diagnostischen Verfahren durchgeführt. Sofern diese Untersuchungen keine lokale Progression, die eine komplette Resektion als nicht mehr möglich erscheinen ließ bzw. kein Auftreten von Fernmetastasen ergaben, wurden Patienten nach erneuter funktioneller Risikoabklärung der Chirurgie zugeführt.

Die Entscheidung zur Aufnahme des Patienten in die Studie bzw. zur Operation erfolgte interdisziplinär in Anwesenheit eines medizinischen Onkologen, eines Endoskopikers, eines Radiologen und eines Chirurgen.

Der Ablauf der Untersuchungen ist in dem Studienplan (Abbildung 4) nochmals zusammenfassend dargestellt:

Studienplan

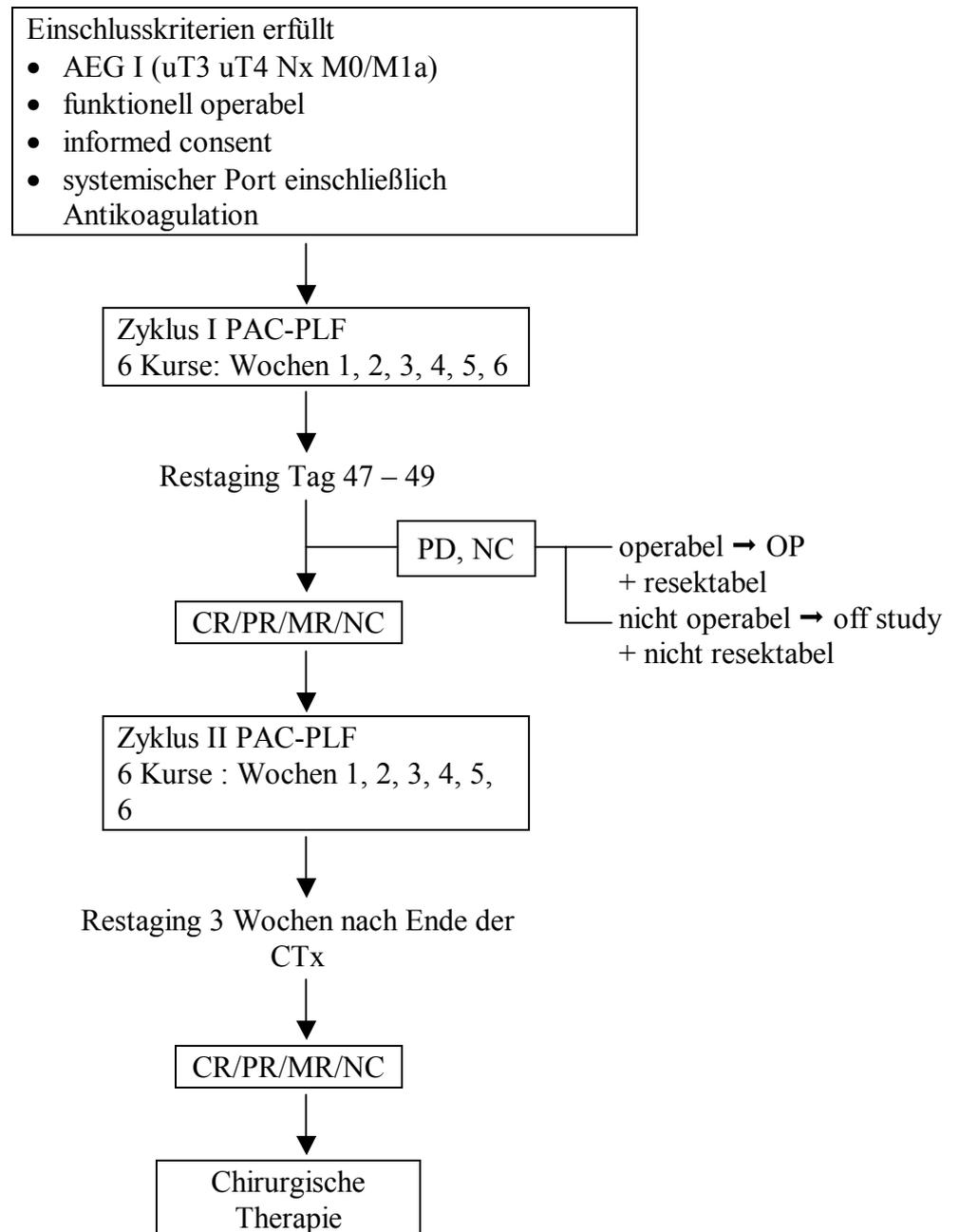


Abbildung 4: Studienplan

3.7 Chemotherapie

Ein Behandlungszyklus bestand aus 6 Kursen, die in unterschiedlicher Zusammensetzung wöchentlich appliziert wurden.

Paclitaxel wurde nach entsprechender Praemedikation (s.u.) in einer Dosis von 80 mg/m² i.v. über 3 Stunden an Tag 1, 15, 29 infundiert. Cisplatin wurde appliziert in einer Dosis von 50 mg/m² i.v. über 1 Stunde an Tag 2, 16, 30. Folinsäure wurde in einer Dosis von 500 mg/m² i.v. über 2 Stunden an Tag 2, 9, 16, 23, 30, 37 infundiert, gefolgt von 5-FU in einer Dosis von 2000 mg/m² als kontinuierlich Infusion über 24 Stunden. Ein Behandlungszyklus dauerte 42 Tage, gefolgt von einer einwöchigen Pause (Tag 43 - 49).

Bei gegebenen Voraussetzungen (s.o.) wurde der 2. Behandlungszyklus am Tag 50 begonnen.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42

Tag 1,15,29	Paclitaxel	80 mg/m ²	3 Stunden i.v.
Tag 2,16,30	Cisplatin	50 mg/m ²	1 Stunde i.v.
	5-FU	2000 mg/m ²	24 Stunden i.v.
	Folinsäure	500 mg/m ²	2 Stunden i.v.
Tag 9,23,37	Folinsäure	500 mg/m ²	2 Stunden i.v.
	5-FU	2000 mg/m ²	24 Stunden i.v.

Tabelle 3: Schema Chemotherapie.

Hydratationsprogramm und antiemetische Therapie bei Cisplatin:

- 1000 ml NaCl 0,9 % + 20 mval KCL + 20 mval NaHCO₃
- 250 ml NaCl 0,9 % + 20 mg Fortecortin (Laufzeit (LZ) 15 min.)
- 50 ml NaCl 0,9% + 1,5 mg Granisetron (LZ 5min.)
- 50 ml Mannit 20 % (LZ 30 min.)

- Cisplatin in 500 ml NaCl 0,9 % (LZ 1 Std.)
- Leucovorin in 1000 ml NaCl 0,9 %
- 5-FU in 105 ml Glucose 5 % (LZ 24Std. Pumpe) + parallel 1000 ml Ringerlösung + 20 mval KCL + 1 Ampulle Magnesium 10 % + 10 mg Furosemid

Ein Behandlungszyklus dauerte 42 Tage, gefolgt von einer einwöchigen Pause (Tag 43 - 49).

Prämedikation zur antiallergischen Prophylaxe von Cremophor bei Paclitaxel:

Dexamethason 20 mg i.v.

Clemastin 2 mg i.v. jeweils 30 Minuten vor Paclitaxel

Cimetidin 300 mg i.v.

Antiemetische Prophylaxe:

5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason (20 mg i.v.) an den Tagen 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24, 30, 31, 37, 38. Metoclopramid bzw. Alizaprid ± Dexamethason wurde bei HD Folsäure/HD 5-FU prophylaktisch per os verabreicht sowie an den Folgetagen zur Prävention der verzögerten Nausea/Emesis nach Cisplatin verabreicht.

3.7.1 Behandlungsmodifikation

Bei Auftreten folgender Toxizitäten war eine Reduktion der Zytostatika um mindestens eine Dosisstufe bzw. eine Verschiebung des nächsten Kurses vorgesehen:

- Hämatologische Toxizität:
 - ANZ $< 0,5 \times 10^9/l$ > 3Tage oder $< 1,5 \times 10^9/l$ an den Tagen 1, 15, 29
 - Jede febrile Neutropenie
 - Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$

- Bei ANZ $< 1,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ an den Tagen 9, 15, 23, 29, 37 und 50 Verschiebung des nächsten Kurses maximal um 7 Tage, dann bei fehlender Normalisierung Therapieabbruch (keine prophylaktische Gabe von G-CSF vorgesehen).

➤ Gastrointestinale Toxizität:

Mucositis mit Blasen oder Ulcera: Reduktion von Paclitaxel und Cisplatin um eine Stufe.

➤ Periphere Neurotoxizität Grad 2:

Reduktion von Paclitaxel und Cisplatin um eine Stufe

Nach einer Dosisreduktion war in allen nachfolgenden Kursen keine Dosisescalation mehr gestattet.

Dosisstufen (mg/m ²)	0	-1	-2
Paclitaxel	80	60	40
5-FU	2000	1500	1000
Folinsäure	500	500	500
Cisplatin	50	30	30

Tabelle 4: Schema zur Dosismodifikation

3.7.2 Absetzen von Medikamenten

- Ototoxizität: Bei Hörverlust war Cisplatin abzusetzen, 5-FU, Folinsäure und Paclitaxel durften weitergegeben werden.
- Nephrotoxizität Grad 1: Cisplatin war abzusetzen, 5-FU, Folinsäure und Paclitaxel waren weiterzugeben.

3.7.3 Abbruchkriterien

- Hämatologische Toxizität: ANZ $< 1,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozytopenie $< 100 \times 10^9/l$ nach Therapieverschiebung um 7 Tage
- Periphere Neurotoxizität $>$ Grad 2
- Kardiotoxizität: Symptomatische Arrhythmien oder Herzblöcke $\geq 2.$ Grades, andere schwerwiegende kardiale Toxizität
- Nephrotoxizität $\geq 2.$ Grades
- Andere Organtoxizitäten $\geq 3.$ Grades mit Ausnahme von Alopezie (Grad 3 und 4), Skelettmuskelschmerzen und Erbrechen (jeweils Grad 3)
- Bestehende Notwendigkeit der Dosisreduktion bei bereits vorangegangener zweimaliger Dosisverringernung
- Wunsch des Patienten
- Positiver Schwangerschaftstest
- Alle Bedingungen, die nach Ansicht des betreuenden Arztes im Interesse des Patienten einen Therapieabbruch oder dem Protokoll entgegenstehende Maßnahmen erforderten

3.7.4 Ende der individuellen Behandlung

- Nach bestem Ansprechen auf die Therapie und einem weiteren Therapiezyklus
- Nach maximal 2 Therapiezyklen
- Tumorprogression
- Bei nicht akzeptabler Toxizität
- Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes trotz konstanter Tumorparameter
- Auf Wunsch des Patienten

3.7.5 Überprüfung des Ansprechens

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens einen Zyklus erhalten haben, waren auswertbar bezüglich des Ansprechens auf die Chemotherapie. Auch diejenigen Patienten, bei denen nach einer Behandlung eine rasche Tumorprogression eintrat, waren auswertbar bezüglich Ansprechens (**Studienkollektiv**). Da in der vorgelegten Untersuchung primär die Wirksamkeit einer praeoperativen Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht sicher komplett resezierbaren Adenokarzinomen des Ösophagus geprüft werden sollten, wurden diejenigen Patienten, bei denen die Chemotherapie während des 1. Behandlungszyklus wegen nicht akzeptabler Toxizität vorzeitig beendet werden mußte, von der detaillierten Analyse ausgeschlossen. Sie wurden jedoch im Rahmen einer intent to treat-Analyse berücksichtigt.

Tumoransprechen (Response)

Die Beurteilung des Tumoransprechens nach durchgeführter Chemotherapie wirft eine gewisse Problematik auf. Während beim Vorliegen von zweidimensional meßbaren Fernmetastasen die Beurteilung des Ansprechens mittels Computertomographie, Röntgenthorax und Sonographie entsprechend den WHO-Kriterien möglich ist, ergeben sich bei der Evaluation der Therapiewirkung auf den Primärtumor Probleme bei Anwendung der WHO-Klassifikation. Diese setzt das Vorliegen eines in 2 Dimensionen meßbaren Tumors sowie eine Verlaufsbeobachtung von mindestens 4 Wochen voraus. Primärtumore in Hohlorganen sind keine bidimensional messbaren Läsionen. Schon aufgrund der zeitlichen Abfolge der Chemotherapie und der nachfolgenden Operation ist eine Festlegung des Tumoransprechens entsprechend der WHO nicht möglich.

Für die Beurteilung des Ansprechens wurde die Tumurlänge in der Endoskopie und CT sowie die Dicke der Haupttumormasse in der CT bestimmt.

In Anlehnung an die Richtlinien des M.D. Anderson Cancer Centers in Houston, Texas (4), werden in dieser Studie folgende Regressionsgrade unterschieden:

➤ **Komplette Remission**

Im Resektat ist kein Tumorgewebe mehr nachweisbar, entsprechend einer pathohistologisch kompletten Remission (pCR).

➤ **Partielle Remission (PR)**

Endoskopische Rückbildung um mehr als 50 % der ursprünglichen Tumorausbreitung bei gleichzeitig nachweisbarer Verkleinerung des Primärtumors und evtl. primär vergrößerter Lymphknoten in der Computertomographie.

➤ **Minor Response (MR)**

Endoskopisch wie computertomographisch nur eine geringgradige Rückbildung (<50 % >25 %)

➤ **No Change (NC)**

Wachstumsstillstand (< 25 % Rückbildung, keine Rückbildung der primär nachgewiesenen Tumormanifestationen bzw. < 25 % Größenzunahme der Indikatorläsion).

➤ **Progression (PG)**

Endoskopisch und/oder radiologisch meßbare, mehr als 25 % Zunahme der Primärtumorausbreitung oder das Neuauftreten von Fernmetastasen.

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten mit kompletter und partieller Remission als Responder definiert und den Nonrespondern, d.h. Patienten mit einer geringeren Rückbildung als 50 % (minor response, no change, Progression) gegenübergestellt.

3.7.6 Beurteilung der Toxizität

Alle Patienten waren ab Beginn der ersten Behandlung auswertbar bezüglich der Toxizität. Die Graduierung erfolgte entsprechend der Common Toxicity Criteria (CTC), die im Anhang I (8.1.3) dargestellt sind.

3.8 Operative Therapie

In der Regel erfolgte bei distalen Primärtumoren eine transmediastinale (im angelsächsischen Sprachraum auch transhiatale) subtotale Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens und *en bloc* Lymphadenektomie des hinteren unteren Mediastinums sowie entlang des Truncus coeliacus. Die Rekonstruktion erfolgte durch Magenhochzug im vorderen oder hinteren Mediastinum und cervikale Ösophagotrostomie. Bei höher gelegenen Primärtumoren war die transthorakale *en bloc* Ösophagektomie das operative Vorgehen der Wahl. Die Ösophagektomie erfolgte gemeinsam mit der mediastinalen Lymphadenektomie *en bloc* über einen rechtsthorakalen und abdominellen Zugang. In den letzten Jahren wurde in zunehmender Häufigkeit bei geeigneten Patienten eine intrathorakale Anastomose bevorzugt. Stand der Magen aufgrund von Voroperationen oder anderen Begleiterkrankungen nicht zur Verfügung, war das Colon Ersatzorgan der Wahl. Zusätzlich erfolgte eine Lymphadenektomie entlang der kleinen Krümmung, entlang der A. hepatica zum Truncus coeliacus und des Oberrandes der Arteria lienalis.

3.9 Pathologie

Das Resektionspräparat wurde prospektiv nach einem standardisierten Protokoll untersucht. Zunächst wurde nach einer Photodokumentation einschließlich einer Photokopie des Operationspräparates der makroskopisch identifizierbare Residualtumor gemessen. Der gesamte Residualtumor, bzw. im Falle des Ansprechens das Areal mit Narbengewebe, das der ursprünglichen Lokalisation des Primärtumors entsprach, wurden in Serienschritten in Abständen von 0,5 cm von proximal nach distal bearbeitet. Diese Schnitte wurden mit Hämatoxylin/ Eosin, van Gieson und PAS gefärbt. In Arealen, in denen epitheliale Zellen nicht identifizierbar waren, folgte eine immunhistochemische Färbung für Zytokeratine (CK AE 1/AE 3). Die Resektionsränder, separat nachgelieferte Teile der Anastomosen oder makroskopisch verdächtige Areale im Ösophagus, sowie die Lymphknotenstationen wurden separat untersucht.

Die Tumoren wurden entsprechend der Richtlinien der WHO typisiert und graduiert und entsprechend der Laurenklassifikation klassifiziert. Die Tumorausbreitung (TNM) und die Art der Resektion (R-Status) erfolgte entsprechend der Richtlinien der UICC (93). Ein Tumorbefall der Lymphbahnen (Lymphangiosis carcinomatosa) wurde entsprechend der

Empfehlungen der Japanese Research Society for Gastric Cancer wie folgt modifiziert: Negativ = 0, geringgradig = 1+ (1 - 3 befallene Lymphbahnen pro Gesichtsfeld bei geringer Vergrößerung) und hochgradig = 2+ (>3 befallene Lymphbahnen pro Gesichtsfeld)

Klassifikation der histopathologischen Regression nach Chemotherapie

Die Graduierung der Tumorregression basierte auf der Einschätzung des relativen Anteils von Residualtumorgewebe im Bezug zum makroskopisch identifizierbaren, komplett histologisch untersuchten Tumorbett. Dabei wurden drei Regressionsgrade wie folgt definiert:

- Regressionsgrad 1: komplette (0 % Residualtumor; Grad 1a) bzw. subtotale Tumorregression (<10 % Residualtumor/Tumorbett; Grad 1b)
- Regressionsgrad 2: partielle Tumorregression (10 – 50 % Residualtumor/Tumorbett) und
- Regressionsgrad 3: geringe/keine Tumorregression (>50 % Residualtumor/Tumorbett).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einem histopathologischen Regressionsgrad 1 als Responder definiert und den Nonrespondern (Regressionsgrade 2 und 3) gegenübergestellt (16;17).

Die pathologische Bearbeitung und Beurteilung von lokal-fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Speiseröhre nach neoadjuvanter Therapie und Operation ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Vor Therapie	Nach Chemotherapie und Operation
Biopsie: Stufenschnitte, HE, PAS	Makrophoto
	Photokopie des Operationspräparates zur Orientierung der Schnittebenen und Dokumentation von Residualtumor in Histologie
	Makroskopische Beschreibung : Tumorgröße (Länge, Breite, Dicke), Entfernung von Abtragungsrändern
	Bearbeitung: a) Tumorkörper ≤ 8 cm : komplette, von proximal nach distal orientierte Einbettung des gesamten, makroskopisch erkennbaren Tumorkörpers in 0,5 cm Schnittebenen, HE, EvG, PAS b) Tumorkörper > 8 cm : größter Längs- und Querdurchmesser des makroskopisch erkennbaren Tumorkörpers in 0,5 cm Schnittebenen, HE, EvG, PAS Abtragungsränder oral, aboral, Tiefe je 1 Schnitt Corpus und Antrum Lymphknotenstationen Sonstiges: Lymphangiome(0,1+,2+) Bei ypN0 zum Ausschluss eines Tumorzellmikroinvolvements (TZM) IHC CK1/3
	ypTNM, UICC R-Status, Typing (WHO, Lauren), Grading
	Regressionsgrad path. (Grad 1, 2, 3)

Tabelle 5: Pathologische Bearbeitung und Beurteilung von Tumoren des gastro-ösophagealen Übergangs(AEG I-III) nach neoadjuvanter Chemotherapie

3.10 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgte über die Tumorambulanz der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München. Das Nachsorgeprogramm beinhaltete Anamnese, klinische Untersuchung, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, CT Thorax/Abdomen, Oberbauchsonographie und Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen. Während der ersten beiden Jahre nach der Operation erfolgte die Nachsorge alle 3 Monate, ab dem 3. Jahr bis einschließlich dem 5. Jahr wurde die Nachsorge alle 6 Monate durchgeführt.

3.11 Statistik

Die Erfassung der Patientendaten, der Toxizität, des Ansprechens auf die Chemotherapie und der durchgeführten chirurgischen Maßnahmen, sowie des postoperativen Verlaufs und der histopathologischen Untersuchungen erfolgte prospektiv.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS V10.0.5.

Alle Überlebensdaten wurden vom Beginn der ersten Chemotherapie bis zum Tod bzw. bis zum letzten follow up berechnet. Die Auswertung der Überlebensraten wurde nach dem Modell von Kaplan-Meier vorgenommen (50).

Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurde mit dem Log-rank-Test geprüft. Alle Test wurden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt, die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Wegen der kleinen Fallzahl wurde auf eine multivariate Regressionsanalyse verzichtet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Das Patientengut dieser Untersuchung setzt sich aus Patienten zusammen, die von September 1996 bis Mai 2000 in der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München mit einem lokal-fortgeschrittenen Adenokarzinom des distalen Ösophagus bzw. eines Adenokarzinoms auf dem Boden eines Endobrachyösophagus (AEG I) im Rahmen einer multimodalen Therapie eine neoadjuvante Chemotherapie mit Paclitaxel, Cisplatin, Leucovorin und 5-Fluorouracil (PAC-PLF) erhielten.

Insgesamt konnten 35 Patienten in die prospektive Phase II Studie aufgenommen werden. Es handelt sich um 2 Frauen und 33 Männer. Das Alter betrug 51,6 Jahre median mit einer Schwankungsbreite von 25 – 67,4 Jahren.

<u>Gesamtzahl</u>	35
<u>Geschlecht</u>	
weiblich	2
männlich	33
<u>Alter</u>	
median	51,6 Jahre
Schwankung	25 – 67,4 Jahre

Für den Allgemeinzustand ergab sich folgende Verteilung:

Karnofsky-Index	n = Patienten	Anteil
100 %	18	51,5 %
90 %	13	37,2 %
80 %	1	2,8 %
70 %	3	8,5 %

Tabelle 6: Allgemeinzustand nach Karnofsky

4.2 Anamnese

Eine familiäre Belastung, also mindestens eine Tumorerkrankung im Gastrointestinaltrakt bei Verwandten I. oder II. Grades, ergab sich für 6 Patienten (17,1 %), bei 29 Patienten (82,9 %) fanden sich keine gastrointestinalen Tumoren in der Familie.

Als Leitsymptom gaben 20 Patienten (60,6 %) eine Dysphagie an, Schmerzen waren bei 5 Patienten (15,1 %) die Hauptbeschwerden. Anaemie und Beschwerden wie Bolusimpaktion, Druckgefühl und Aufstoßen spielten als Leitsymptom eine untergeordnete Rolle. Insgesamt klagten 12 Patienten (38,7 %) über Refluxbeschwerden, wobei nur bei 3 Patienten (9,1 %) ein Reflux als Leitsymptom bestand.

Die Dauer bis zur Erstdiagnose betrug 2 Monate median bei einer Schwankungsbreite von 2 Wochen bis 18 Monaten.

5 Patienten gaben bei Diagnosestellung keinen Gewichtsverlust an, 7 Patienten (26,9 %) klagten über einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Standardgewichts innerhalb von 6 Monaten vor Diagnosestellung.

Einen Überblick über anamnestische Angaben gibt Tabelle 7.

Leitsymptom	n = 33 Patienten	Anteil
Dysphagie	20	60,6 %
Schmerz	5	15,1 %
Reflux	3	9,1 %
Anaemie	2	6,1 %
andere	3	9,1 %
(keine Angaben	2	5,7 %)
Dauer bis Erstdiagnose	n= 31 Patienten	
bis 1 Monat	9	29 %
bis 3 Monate	10	32,2 %
bis 6 Monate	8	25,9 %
bis 9 Monate	3	9,7 %
über 9 Monate	1	3,2 %
(keine Angaben	4	11,4 %)
Reflux	n = 31 Patienten	
ja	12	38,7 %
nein	19	61,3 %
(keine Angaben	4	11,4 %)
Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten vor Diagnose	n = 26 Patienten	
kein	5	19,3 %
bis 5 %	5	19,3 %
bis 10 %	9	34,5 %
über 10 %	7	26,9 %
(keine Angaben	9	25,7 %)
Gewichtsverlust in kg	n = 32 Patienten	
kein	6	18,8 %
bis 5 kg	14	43,7 %
bis 10 kg	7	21,9 %
über 10 kg	5	15,6 %
(keine Angaben	3	8,6 %)

Tabelle 7: Anamnestische Daten

4.3 Tumor

4.3.1 Tumorlokalisierung und Ausdehnung

Es handelte sich ausschließlich um Adenokarzinome des distalen Ösophagus und AEG Typ I Tumoren. Die Tumorlokalisierung, Länge bzw. Ausdehnung, sowie die Wanddicke wurde vor Therapiebeginn mit der Endoskopie, dem endoluminalen Ultraschall, Gastografin-schluck und der Computertomographie festgelegt. Die Angaben zur Tumorlokalisierung und Ausdehnung beziehen sich auf 35 in die Studie aufgenommene Patienten.

Tumorlokalisierung ab Zahnreihe

Median	32 cm
Minimum	23 cm
Maximum	38 cm

Tumorausdehnung	Endoskopische Länge	Craniocaudalausdehnung im CT	Wanddicke im CT
median	6 cm	6,9 cm	2 cm
Minimum	4 cm	2,7 cm	1,1 cm
Maximum	11 cm	12 cm	3 cm

Tabelle 8: Tumorausdehnung

4.3.2 Histologie

Zur Diagnosesicherung wurden mehrfache Biopsien durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung ergab folgende tumorbezogenen Faktoren:

Histologie	n = Patienten	Anteil
Adenokarzinom	33	94,3 %
kleinzellig anaplastisch	1	2,9 %
anaplastisch	1	2,9 %
Grading (yG)		
G2	15	42,9 %
G3	17	48,6 %
G4	3	8,5 %
Barrett Mucosa		
ja	20	57,4 %
nein	15	42,6 %

Tabelle 9: Histologie

4.3.3 Klinische Tumorstadien

Die Eindringtiefe des Tumor wurde mittels endoskopischem Ultraschall (EUS) ermittelt, die weiteren bildgebenden Verfahren erlaubten eine endgültige Festlegung des Tumorstadiums. Darüber hinaus wurde bei 33 Patienten eine Laparoskopie durchgeführt; Die Lavage lieferte in 30 Fällen (91 %) eine negatives zytologisches Ergebnis, bei 3 Patienten (9 %) konnten freie Tumorzellen in der Bauchhöhle nachgewiesen werden.

Die Kategorisierung des Primärtumors stützte sich auf den endosonographischen Befund. Danach hatten 34 Patienten eine Primärtumorkategorie T₃, bei einem Patienten bestand der Verdacht auf Infiltration benachbarter Strukturen (uT₄). Bei 34 Patienten bestand endosonographisch der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, während bei 32 Patienten vergrößerte Lymphknoten in der CT nachgewiesen wurden. 4 Patienten hatten in der CT vergrößerte coeliacale Lymphknoten (M_{1a}).

Primärtumor (T)		n = 35 Patienten	Anteil
EUS	uT ₃	34	97,1 %
	uT ₄	1	2,9 %
CT	T ₃	32	91,4 %
	T ₄	3	8,6 %
Lymphknoten (N)			
EUS	pos.	34	97,1 %
	neg.	1	2,9 %
CT	pos.	32	91,4 %
	neg.	3	8,6 %
Metastasen (M)			
CT	neg.	31	88,5 %
	pos. (M1a)	4	11,5 %

Tabelle 10: Tumorkategorien

Bei gemeinsamer Berücksichtigung der bei der Endosonographie und Computertomographie erhobenen Befunde ergab sich für das klinische Staging nachstehende Beurteilung der T, N und M Kategorie, der Tumorstadien (cTNM) bzw. der Stadiengruppierung nach UICC/AJCC.

Primärtumor (cT)	n = 35 Patienten	Anzahl
cT ₃	33	94,3 %
cT ₄	2	5,7 %
Lymphknoten (cN)		
cN ₀	0	0 %
cN+	35	100 %
Fernmetastasen (cM)		
cM ₀	31	88,5 %
cM _{1a}	4	11,5 %

Tabelle 11: Abschließende Beurteilung des Tumorkategorien (cTNM)

TNM-Klassifikation	n = Patienten	Anteil
T ₃ N ₀ M ₀	0	0 %
T ₃ N ₁ M ₀	29	82,9 %
T ₃ N ₁ M _{1a}	4	11,4 %
T ₄ N ₀ M ₀	0	0 %
T ₄ N ₁ M ₀	2	5,7 %
T ₄ N ₁ M ₁	0	0 %

Tabelle 12: TNM-Klassifikation

UICC Stadien	n = Patienten	Anzahl
Stadium 0	0	0 %
Stadium I	0	0 %
Stadium IIA	0	0 %
Stadium IIB	0	0 %
Stadium III	31	88,5 %
Stadium IVA	4	11,5 %

Tabelle 13: Stadiengruppierung UICC

Alle 35 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose ein lokal-fortgeschrittenes Stadium III (88,5 %) bzw. IVA (11,5 %) auf.

4.4 Chemotherapie

4.4.1 Zahl der Kurse und Zyklen

Bei den 35 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 2 Zyklen mit jeweils 6 Kursen Paclitaxel/PLF geplant. Median wurden 2 Zyklen bei einem Minimum von 0,66 und einem Maximum von 2 Zyklen durchgeführt.

Es wurden insgesamt 351 Kurse verabreicht. Vorgesehen waren 12 Kurse, wobei 12 Kurse median mit einer Schwankungsbreite von 4 (Minimum) bis 12 Kursen (Maximum) appliziert werden konnten.

23 Patienten (65,8 %) erhielten 2 komplette Zyklen, 18 (51,4 %) mit geplanter Dosis. Im ersten Therapiezyklus kam es zu 4 komplikationsbedingten Abbrüchen: Zwei davon erfolgten während des vierten Kurses des 1. Zyklus (I/4) auf Grund einer Progredienz eines fälschlicherweise als anaplastisches Adenokarzinom klassifizierten epitheloiden Sarkoms bzw. Diarrhoe Grad 4; nach dem 4. Kurs mußte ein Patient wegen Stomatitis Grad 3 und Herpes labialis die Therapie vorzeitig beenden. Der vierte Patient musste nach dem 5. Kurs, bedingt durch starken Gewichtsverlust von mehr als 13 kg, Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen Grad 3, die Therapie abbrechen.

Diese vier Patienten waren somit nicht für die Chemotherapie auswertbar, da zur Überprüfung des Ansprechens mindestens ein kompletter Zyklus (Responseevaluierung) gefordert war.

Nach Abschluß des ersten Zyklus kam es zu weiteren 8 Therapieabbrüchen: Jeweils 4 unmittelbar nach dem 1. Zyklus: zwei wegen nicht-Ansprechens (NC), einer wegen protrahierter Neutropenie und einer auf Grund des Wunsches des Patienten bzw. 4 Patienten vor Beendigung des 2. Zyklus. Hier waren zweimal Nausea Grad 3, protrahierte Myelosuppression und Gewichtsverlust ausschlaggebend, einmal eine Lungenembolie und einmal eine Tumorprogression (PD).

Eine Übersicht über die durchgeführte Chemotherapie gibt folgende Aufstellung:

Zahl der Zyklen

geplant: 2
 durchgeführt: Median: 2
 Minimum: 0,66
 Maximum: 2

Zahl der Kurse

geplant: 12
 durchgeführt: Median: 12
 Minimum: 4
 Maximum: 12
 gesamt: 351

Zahl der Kurse	n = 35 Patienten	Anteil
12	23	65,8 %
≥ 6 ≤ 12	4	11,4 %
6	4	11,4 %
< 6	4	11,4 %

Tabelle 14: Zahl der Kurse

Zahl der Zyklen	n = Patienten	Anteil
<1	4	11,4 %
1	4	11,4 %
< 1 > 2	4	11,4 %
2	23	65,8 %

Tabelle 15: Zahl der Zyklen

Therapieabbrüche	n = 12 Patienten
im 1. Zyklus	4
nach 1. Zyklus	4
vor Ende des 2. Zyklus	4

Tabelle 16: Therapieabbrüche

4.4.2 Therapieansprechen

Entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls wurde bei allen Patienten nach Abschluß eines Therapiezyklus ein komplettes Restaging durchgeführt. Zur Beurteilung des Ansprechens wurde die Endoskopie und der endoskopische Ultraschall herangezogen. Eine unabhängige CT-Befundung ging ebenfalls in die Beurteilung mit ein. Da bei 4 Patienten die Chemotherapie im Laufe des 1. Zyklus wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte, konnte somit bei **31 Patienten (eigentliches Studienkollektiv)** der 35 in die Studie aufgenommenen Patienten die Wirkung der Chemotherapie evaluiert werden.

Eine vollständige Tumorrückbildung (cCR) wurde nicht beobachtet. Insgesamt sprachen 15 Patienten auf die Behandlung an (15 PR = 48,3 %); (95 % Konfidenzintervall 30,2 % - 66,9 %). 16 Patienten wurden als Nonresponder klassifiziert (<PR = 51,6 %). Bei 6 Patienten betrug die Tumorrückbildung weniger als 50 % (MR=19,3 %), während bei 2 Patienten eine Progression unter Chemotherapie aufgetreten war. Für das Ansprechen ergab sich für die verschiedenen diagnostischen Verfahren folgende Verteilung:

Endoskopie	n = Patienten	Anteil
sehr gutes Ansprechen	7	22,6 %
gutes Ansprechen	13	42 %
geringes Ansprechen	5	16,1 %
mäßiges Ansprechen	1	3,2 %
kein Ansprechen	4	12,9 %
Progression	1	3,2 %
EUS Volumen		
abnehmend	25	80,5 %
zunehmend	6	19,5 %
CT		
PR	13	42 %
MR	1	3,2 %
NC	16	51,6 %
PD	1	3,2 %

Tabelle 17: Einzelanalyse des Gesamtansprechens

Die Ergebnisse der abschließenden Beurteilung sind in Tabelle 18 zusammengefaßt.

Ansprechen	n = 31 Patienten	Anteil
PR	15	48,4 %
MR	6	19,3 %
NC	8	25,8 %
PD	2	6,4 %

Tabelle 18: Zusammenfassende Beurteilung des Ansprechens

4.4.3 Toxizität

Entsprechend der Common Toxicity Criteria (CTC-Kriterien des NCI) wurde die Verträglichkeit der Chemotherapie dokumentiert. Die Angaben beziehen sich auf 34 Patienten, da für einen in einer auswärtigen Klinik behandelten Patienten keine Daten zur Toxizität vorlagen. Die jeweils im 1. bzw. 2. Therapiezyklus beobachteten Toxizitäten sind im Anhang I aufgeführt.

In Tabelle 19 sind die während der gesamten Vorbehandlung beobachteten Toxizitäten zusammengefasst.

CTC-Grad	0	1	2	3	4
Leukozyten	6 (17,6 %)	11 (32,3 %)	12 (35,3 %)	4 (11,7 %)	1 (2,9 %)
Neutrophile	7 (20,6 %)	7 (20,6 %)	8 (23,5 %)	8 (23,5 %)	4 (11,7 %)
Thrombozyten	31 (91,1 %)	3 (8,8 %)	-	-	-
Hb	4 (11,7 %)	19 (55,9 %)	11 (32,3 %)	-	-
Emesis	21 (61,7 %)	7 (20,6 %)	5 (14,7 %)	1 (2,9 %)	-
Nausea	6 (17,6 %)	13 (38,2 %)	14 (41,2 %)	1 (2,9 %)	-
Mukositis	16 (47,0 %)	12 (35,3 %)	5 (14,7 %)	1 (2,9 %)	-
Diarrhoe	12 (35,3 %)	6 (17,6 %)	8 (23,5 %)	7 (20,6 %)	1 (2,9 %)
Alopezie	1 (2,9 %)	10 (29,4 %)	17 (50,0 %)	6 (17,6 %)	-
Ösophagitis Dysphagie	5 (14,7 %)	8 (23,5 %)	11 (32,3 %)	10 (29,4 %)	-
Anorexie	24 (70,6 %)	4 (11,7 %)	5 (14,7 %)	1 (2,9 %)	-
Infektionen	28 (82,3 %)	2 (5,9 %)	4 (11,7 %)	-	-
Obstipation	11 (32,3 %)	15 (44,1 %)	8 (23,5 %)	-	-
ZNS	34 (100 %)	-	-	-	-
Müdigkeit	19 (55,9 %)	7 (20,6 %)	8 (23,5 %)	-	-
Myalgie/ Arthralgie	24 (70,6 %)	3 (8,8 %)	7 (20,6 %)		

Tabelle 19: Gesamttoxizität

4.4.3.1 Hämatologische Toxizitäten

Leukozyten

Für den Leukozytennadir ergab sich im 1. Zyklus ein Wert von $3,560 \times 10^9/l$ median, wobei die Schwankungsbreite zwischen $0,860 \times 10^9/l$ (Minimum) und $6,700 \times 10^9/l$ (Maximum) lag. Im 2. Zyklus unterschieden sich die Werte nur geringfügig, $3,280 \times 10^9/l$ median mit einer Schwankungsbreite von $2,000 \times 10^9/l$ (Minimum) bis $6,220 \times 10^9/l$. Durchschnittlich lag die Toxizität für alle Patienten bei Grad 1, was Leukozytenwerten zwischen $3,0$ und $3,9 \times 10^9/l$ entspricht.

Neutrophile

Die Werte für Neutrophile lagen im 1. Zyklus in einer Schwankungsbreite von $0,700 \times 10^9/l$ bis $5,170 \times 10^9/l$ bei $1,405 \times 10^9/l$ median. Im 2. Zyklus ließen sich ähnliche Werte erheben: $1,290 \times 10^9/l$ median, Minimum $0,570 \times 10^9/l$ und Maximum $3,360 \times 10^9/l$,

Thrombozyten

Bei den Thrombozyten lag der medianen Nadirwert im 1. Zyklus bei $169000/mm^3$, das Minimum bei $86000/mm^3$ und das Maximum bei $382000/mm^3$. Im 2. Zyklus beliefen sich die Werte auf $169000/mm^3$ median mit einer Schwankungsbreite von $95000/mm^3$ bis $263000/mm^3$. Im Durchschnitt lag also die Toxizität für alle Patienten bei Grad 0 nach CTC. Ein Thrombozytenabfall unter $75000 \times 10^9/l$ wurde nicht beobachtet.

Haemoglobin

Vergleichbare Toxizitätsgrade ergaben sich auch für den Haemoglobinnadir, im 1. Zyklus ergaben sich Werte von $10,8 \text{ g}/100\text{ml}$ median bzw. $10,4 \text{ g}/100\text{ml}$ median im 2. Zyklus. Dies entspricht einer Gesamtoxizität CTC Grad 1.

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die beschriebenen Daten, zusätzlich die Werte für Neutrophile und Erythrozyten im 1. Zyklus, .Tabelle 21 im 2. Zyklus.

Nadirwerte	Median	Minimum	Maximum
Leukozyten ($\times 10^9/l$)	3,560	0,860	6,700
Neutrophile ($\times 10^9/l$)	1,405	0,700	5,170
Thrombozyten (mm^3)	169000	86000	382000
Hb (g/100ml)	10,8	8,5	14,2
Erythrozyten ($\times 10^9/l$)	3,5	2,7	4,6

Tabelle 20: Nadirwerte 1. Zyklus

Nadirwerte	Median	Minimum	Maximum
Leukozyten (x10 ⁹ /l)	3,280	2,000	6,220
Neutrophile (x10 ⁹ /l)	1,290	0,570	3,360
Thrombozyten (mm ³)	169000	95000	263000
Hb (g/100ml)	10,4	8,5	12,5
Erythrozyten (x10 ⁹ /l)	3,3	2,6	4,4

Tabelle 21: Nadirwerte 2. Zyklus

4.4.3.2 Nichthämatologische Toxizitäten

Nausea/Emesis

Die prophylaktische Gabe von Antiemetika (5HT₃-Antagonisten und Dexamethason) erwies sich als hochwirksam. Nur bei einem Patienten wurden Übelkeit und Erbrechen von CTC Grad 3 beobachtet.

Mukositis

Annähernd die Hälfte der Patienten hatte keine Mucositis. Schmerzlose Ulcera und leicht wundete Stellen (Grad 1) bzw. schmerzhafte Erytheme und Ulcera, bei denen Essen jedoch noch möglich war (Grad 2) wurden bei 35,3 % bzw. 14,7 % beobachtet. Bei einem Patienten waren Ulcera und Erytheme so ausgeprägt, daß i.v. Hydratation notwendig wurde (Grad 3).

Diarrhoe

Annähernd ein Drittel der Patienten hatte keine Durchfälle. Leichte Diarrhoen mit 4 bis zu 6 Stuhlgängen pro Tag (Grad 1 und 2) waren in 14 Fällen (41,1 %) zu beobachten. Bei 7 Patienten (20,6 %) war zusätzlich parenterale Unterstützung wegen Dehydratation erforderlich (Grad3). Diarrhoen, die eine Intensivpflege aufgrund physiologischer oder haemodynamischer Konsequenzen erforderlich machten (Grad 4), wurden bei einem Patienten beobachtet.

Obstipation

Obstipationen traten in den ersten Tagen nach Paclitaxel/Cisplatin-haltiger Chemotherapie auf. Stuhlerweichende Mittel oder Ernährungsumstellung (Grad 1) waren bei 15 Patienten (44,1 %) notwendig, Laxantiengabe war zusätzlich bei 8 Patienten (23,5 %) erforderlich.

Alopezie

Bei 6 Patienten (17,6 %) trat ein kompletter jedoch reversibler Haarausfall auf, bei weiteren 17 Patienten (50 %) wurde ein deutlicher Haarausfall beobachtet (CTC Grad 2 23 Patienten 67,6 %)

Dysphagie

Schwere Schluckbeschwerden (Grad 3), die eine i.v. Hydrierung erforderlich machten, traten bei 10 Patienten (29,4 %) auf. Weitere 11 Patienten konnten wegen einer Dysphagie nur pürierte, weiche oder flüssige Kost zu sich nehmen (Grad 2).

Anorexie

24 Patienten (70,6 %) hatten normalen Appetit. Eine verminderte Nahrungsaufnahme (Grad 2) wurde bei 5 Patienten (14,7 %) beobachtet. Zusätzliche i.v. Flüssigkeitszufuhr (Grad 3) war bei nur einem Patienten notwendig (2,9 %).

Infektionen

Geringgradige Infektionen, die keine aktive Behandlung notwendig machten (Grad1), wurden bei 2 Patienten (5,9 %) beobachtet, mittelgradige, lokalisierte Infektionen, die einer lokalen oder oralen antibiotischen Behandlung bedurften (Grad 2), traten in 4 Fällen (11,7 %) auf. Schwerwiegende systemische Infektionen oder eine Sepsis wurden nicht beobachtet.

ZNS

Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Müdigkeit

Vermehrte Müdigkeit, jedoch ohne Einfluß auf die normale Aktivität (Grad 1), war bei 7 Patienten (20,6 %) zu beobachten. 8 Patienten (23,5 %) berichteten von mittelgradiger Müdigkeit oder von Schwierigkeiten bei der Durchführung einiger Aktivitäten (Grad 2).

Myalgie/Arthralgie

Die ersten 10 Patienten (29,4 %) klagten über Myalgien bzw. Arthralgien, die im Anschluss an die Paclitaxel-Zufuhr aufgetreten waren. Drei Patienten benötigten nicht-steroidale Analgetika, bei weiteren sieben Patienten war eine zusätzliche Steroidtherapie bis zu fünf Tagen erforderlich (67). Die Beobachtung des gehäuften Auftretens von Arthralgien bzw. Myalgien nach Paclitaxel hatte zur Folge, dass die Prämedikation vor Paclitaxel intensiviert wurde. Im ursprünglichen Protokoll war eine Prophylaxe mit Dexamethason (20 mg), Clemastine und Cimetidine 30 min vor Paclitaxel vorgesehen. Stattdessen erhielten die weiteren Patienten zusätzlich am Vorabend sowie um 6.00 Uhr morgens des Therapietages zusätzlich 8 mg Dexamethason oral.

Letalität

Es kam zu keinem chemotherapiebedingten Todesfall.

4.4.3.3 Einfluß der Nebenwirkungen auf den Ablauf der Chemotherapie

Der geplante zeitliche Ablauf des 1. Zyklus mußte bei 5 Patienten wegen Leukozytopenie, bei einem Patienten wegen Thrombozytopenie und bei 4 Patienten wegen kombinierter Leuko/Thrombozytopenie geändert werden. Diarrhoe bei 2 Patienten und eine Infektion bei einem Patient waren weitere Gründe für die zeitliche Verzögerung.

Insgesamt mußten 8 Patienten hospitalisiert werden, 3 wegen Diarrhoe, 3 wegen Portkomplikationen und 2 auf Grund von Infektionen.

3 Patienten erhielten Erythrozytentransfusionen, eine Patient erhielt Antibiotika.

Im zweiten Zyklus verzögerte sich der Ablauf auf Grund einer Leukozytopenie bei 4 Patienten. Eine zu einer zeitlichen Verzögerung führende Thrombozytopenie oder kombinierte Leuko/Thrombozytopenie wurde nicht beobachtet.

Drei Patienten mußten wegen Diarrhoe und einer wegen Infektion vorübergehend die Chemotherapie unterbrechen.

Hospitalisiert wurden 2 Patienten (1 x Diarrhoe, 1 x Lungenembolie), 3 Patienten erhielten Erythrozytentransfusionen, 2 Patienten erhielten wegen einer Granulozytopenie den Granulozyten stimulierenden Wachstumsfaktor Filgrastim (Neupogen).

Verschiebungsgründe 1. Zyklus	Gründe	n = Patienten	Anteil
	Leukozytopenie	5	14,7 %
	Thrombozytopenie	1	2,9 %
	Leuko/Thrombozytopenie	4	11,8 %
	Diarrhoe	2	5,9 %
	Infektionen	1	2,9 %
	andere	2	5,9 %
Zusatztherapien 1. Zyklus			
	Erythrozytentransfusionen	3	8,8 %
	Thrombozytentransfusionen	0	0 %
	Antibiotika	1	2,9 %
Hospitalisierung			
	Diarrhoe	3	8,8 %
	Portkomplikationen	3	8,8 %
	Infektionen	2	5,9 %

Tabelle 22: Verschiebungsgründe, Zusatztherapie, Hospitalisierung im 1. Zyklus

Verschiebungsgründe 2. Zyklus	Gründe	n = Patienten	Anteil
	Leukozytopenie	4	16 %
	Thrombozytopenie	0	0 %
	Leuko/Thrombozytopenie	0	0 %
	Diarrhoe	3	12 %
	Infektionen	1	4 %
	andere	3	12 %
Zusatztherapien 2. Zyklus			
	Erythrozytentransfusionen	3	12 %
	Thrombozytentransfusionen	0	0 %
	Neupogen	2	8 %
Hospitalisierung			
	Diarrhoe	1	4 %
	Lungenembolie	1	4 %

Tabelle 23: Verschiebungsgründe, Zusatztherapien, Hospitalisierung 2. Zyklus

4.4.4 Zusammenfassende Betrachtung

Die Kombination Paclitaxel/Cisplatin/Leucovorin/5-FU wurde von Patienten mit lokal-fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Speiseröhre relativ gut toleriert. Als schwere bzw. lebensbedrohliche Nebenwirkungen wurden in erster Linie Diarrhoen, Neutropenien und dysphagische Beschwerden beobachtet. Hauptgründe für eine Verzögerung der geplanten wöchentlichen Chemotherapie waren protrahierte Granulozytopenien und Diarrhoen. Die Durchführung der Chemotherapie war bei der Mehrzahl der Patienten ambulant möglich. Insgesamt mußten 10 Patienten wegen therapiebedingter Nebenwirkungen hospitalisiert werden. Hauptgründe hierfür waren Diarrhoen (n = 4), Portkomplikationen (n = 3) und eine klinisch relevante Lungenembolie. 23 Patienten (65,8 %) erhielten die geplanten 12 Kurse; bei 4 Patienten (11,4 %) mußte die Chemotherapie im 1. Zyklus vorzeitig beendet werden. Bei 15 Patienten (48,4 %) führte die Vorbehandlung zu einer Größenabnahme von mehr als 50 % (PR), bei weiteren 6 Patienten (19,3 %) wurde eine geringere Rückbildung des

Primärtumors (minor response) beobachtet. Nur 2 Patienten waren unter Chemotherapie progredient (6,4 %)

Von den 35 in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten 31 mindestens einen kompletten Behandlungszyklus. Da das Studienziel die Überprüfung der Wirksamkeit der Chemotherapie auf die Resektabilität und die Auswirkungen auf die Prognose der Patienten mit lokal-fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus war, erfolgen die weiteren Analysen der Behandlungsergebnisse nur für die **31 für Chemotherapie evaluierbaren Patienten (eigentliches Studienkollektiv)**. Die Patientencharakteristika und tumorbezogenen Daten des Studienkollektivs (n = 31) werden in Anhang II dargestellt.

4.5 Ergebnisse Chirurgie

4.5.1 Operation

Der Studienplan sah vor, die Patienten 30 Tage nach Ende des letzten Zyklus einer Operation zuzuführen. Von den 31 Patienten des Studienkollektivs konnte 29 reseziert werden. 2 Patienten wurden nicht operiert, da sie unter Chemotherapie progredient waren.

Bei 15 Patienten erfolgte eine transmediastinale Ösophagektomie, bei 11 eine transthorakale Ösophagektomie. Bei einem Patienten mußte wegen einer ausgedehnten Magenbeteiligung eine Ösophagogastrektomie durchgeführt werden, bei 2 Patienten wurde eine transhiatal erweiterte Gastrektomie durchgeführt.

In 10 Fällen mußte die Operation erweitert werden. Bei 4 Patienten wurden Zwerchfellanteile mitreseziert, je einmal Anteile von Pleura, Magen, und Omentum. Bei einem Patienten wurde die Milz extirpiert, ein weiterer cholezystektomiert. Bei einem Patient wurde wegen eines metastasenverdächtigen Herdes eine Lungenkeilexcision durchgeführt.

Resektionsverfahren	n = Patienten	Anteil
transmediastinale Ösophagektomie	15	51,7 %
transthorakale Ösophagektomie	11	37,9 %
Ösophagogastrektomie	1	3,5 %
transhiatal erweiterte Gastrektomie	2	6,9 %

Tabelle 24: Resektionsverfahren

OP-Erweiterungen	n = Patienten	Anteil
insgesamt	10	100 %
Zwerchfell	4	40 %
Pleura	1	10 %
Magen	1	10 %
Milz	1	10 %
Gallenblase	1	10 %
Omentum	1	10 %
Lungenkeilexcision	1	10 %

Tabelle 25: OP-Erweiterungen

Die Rekonstruktion der Speisepassage erfolgte durch Magenhochzug im hinteren (n = 17) oder vorderen Mediastinum (n= 3), bei transthorakalem Vorgehen in 6 Fällen mit intrathorakaler Anastomose. Da bei einem Patienten der Magen durch Voroperationen nicht zur Verfügung stand, erfolgte eine Coloninterposition. Zwei Patienten, bei denen eine palliative Resektion durchgeführt wurde, erhielten eine Ösophagojejunostomie mit Roux-Y Anastomose.

Rekonstruktionsverfahren		n = Patienten	Anteil
MHZ im hinteren Mediastinum mit cervicaler Anastomose	transmediastinal	14	48,3 %
	transthorakal	3	10,3 %
MHZ im vorderen Mediastinum mit cervicaler Anastomose	transmediastinal	1	3,5 %
	transthorakal	2	6,9%
Intrathorakale Anastomose		6	20,6 %
Coloninterponat		1	3,5 %
Ösophagojejunostomie Roux-Y Anastomose		2	6,9 %

Tabelle 26: Rekonstruktionsverfahren

4.5.2 Komplikationen und Letalität

Intraoperativ gab es bei keinem der 29 operierten Patienten Komplikationen. Postoperativ kam es bei insgesamt 17 Patienten zu Komplikationen, wobei 13 direkte Operationsfolgen waren. Eine genaue Übersicht gibt Tabelle 27.

Komplikationen		n = Patienten	Anteil
intraoperativ		0	0 %
postoperativ	ja	17	62,5 %
	nein	12	37,5 %
Komplikationen chirurgisch		13	
cervicale Insuffizienz		5	42,9 %
+Trachealwandnekrose		1	
Speichelfistel		4	35,8 %
Anastomoseninsuffizienz		1	7,1 %
Nekrose MHZ		1	7,1 %
Recurrensparese		1	7,1 %
Komplikationen allgemein		4	
Pneumonie		2	33,3 %
Infektionen		2	33,3 %

Tabelle 27: Komplikationen

Von den 13 Patienten mit chirurgischen Komplikationen mußte ein Patient wegen einer Nekrose des Schlauchmagens revidiert werden. Bei 2 Patienten mit cervicaler Insuffizienz war eine Drainagebehandlung erforderlich. Ein weiterer Patient entwickelte nach Endodissektion eine Trachealneurose, die mit einem Stent überbrückt wurde.

Kein Patient verstarb während der ersten 30 bzw. 90 Tagen an Folgen der chirurgischen Therapie. Die postoperative Letalität war somit 0 %

4.5.3 Überwachungsstation

Die Schwere der postoperativen Komplikationen spiegelt sich in der Aufenthaltsdauer auf der chirurgischen Überwachungsstation wieder. Die Patienten konnten nach 7 Tagen median auf Normalstation verlegt werden, bei einer Schwankungsbreite von 4 bis 13 Tagen.

Überwachungsstation	Tage
Median	7
Minimum	4
Maximum	13

Tabelle 28: Aufenthaltsdauer Überwachungsstation

Die stationäre Behandlung berechnet ab dem Operationstag 21 Tage median (Schwankungsbreite 10 bis 52 Tage)

Stationäre Behandlung	Tage
Median	21
Minimum	10
Maximum	52

Tabelle 29: Aufenthaltsdauer Normalstation

4.6 Pathologie

Die pathohistologische Präparatbefundung erfolgte im Pathologischen Institut des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München ohne Kenntnis der praeoperativen klinischen Tumorklassifikation. Die ypT, ypN, und ypM-Kategorien wurden anhand des Resektates, der Resektionsstatus anhand des pathohistologischen Befundes und der Informationen der Operateure festgelegt.

4.6.1 Primärtumorkategorie (ypT)

Die klinische Festlegung der Krankheitsausbreitung vor Beginn der Chemotherapie hatte für die Primärtumorkategorie des Studienkollektives folgende Verteilung ergeben: $cT_3 = 29$ und $cT_4 = 2$. Zwei Patienten der cT_3 -Kategorie wurden wegen progredienter Erkrankung nicht operiert. Die pathohistologischen Primärtumorkategorien der 29 resezierten Patienten ist in der folgenden Tabelle 30 zusammengefasst.

Primärtumor (ypT)	n = Patienten	Anteil
ypT ₀	3	10,3 %
ypT ₁	4	13,8 %
ypT ₂	5	17,2 %
ypT ₃	17	58,6 %
ypT ₄	0	0 %

Tabelle 30: ypT Primärtumor-Kategorie

Demnach hatten 13 der 29 resezierten Patienten (44,8 %) bei der pathohistologischen Aufarbeitung gegenüber der klinischen Einschätzung eine niedrigere Primärtumorkategorie. 12 Patienten hatten eine Primärtumorkategorie $yp < T_3$. Bei 3 Patienten hatte sich unter der Chemotherapie der Primärtumor vollständig zurückgebildet.

4.6.2 Lymphknotenkategorie (ypN)

Das Ausmaß der Lymphadenektomie wurde durch die Wahl der Operationsmethode bzw. das Resektionsausmaß bestimmt. Insgesamt wurden bei den 29 operierten Patienten 711 Lymphknoten extirpiert, pro Patient 25 median mit einer Schwankungsbreite von 7 bis 43 Lymphknoten. Die histopathologische Untersuchung ergab insgesamt 101 befallene Lymphknoten, eine Lymphknotenmetastase median. Die Anzahl der mit Karzinommetastasen befallenen Lymphknoten schwankte zwischen 1 und 23 Lymphknoten.

Zahl entnommener Lymphknoten	
Median	25
Minimum	7
Maximum	43
Summe	711

Tabelle 31: Zahl der entnommenen Lymphknoten

Zahl der befallenen Lymphknoten	
Median	1
Minimum	1
Maximum	23
Summe	101

Tabelle 32: Zahl befallener Lymphknoten

Entsprechend den Empfehlungen der UICC ergab sich die nachfolgende Lymphknoten-kategorie (ypN) :

Lymphknoten (ypN)	n = Patienten	Anteil
ypN ₀	11	37,9 %
ypN ₁	17	58,6 %
ypN _x	1	3,5 %

Tabelle 33: ypN Lymphknoten-Kategorie

Bei einem Patienten wurden bei einer palliativen Resektion nur 7 Lymphknoten entfernt, so daß die Voraussetzung der für die Klassifizierung des nodalen Status von mindestens 10 entfernten Lymphknoten nicht erfüllt waren (pN_x).

Lymphknotenquotient

Eine Prognoseverbesserung durch die Lymphadenektomie erscheint dann möglich, wenn die Anzahl der entfernten Lymphknoten deutlich die Anzahl befallener Lymphknoten übersteigt. Dabei wird der Quotient aus der Anzahl befallener Lymphknoten zur Anzahl entfernter Lymphknoten als Lymphknotenquotient bezeichnet (LK-Ratio). Dieser sollte nach Möglichkeit unter 0,2 bzw. 20 % liegen, d.h. 80 % der entfernten Lymphknoten sollten in der Routinehistologie tumorfrei sein.

Lymphknotenquotient	n = Patienten	Anteil
N ₀	12	42,8 %
bis 20 %	8	28,6 %
über 20 %	8	28,6 %

Tabelle 34: Lymphknotenquotient

20 Patienten (71,4 %) hatten entweder keine Lymphknotenmetastasen (42,8 %) bzw. einen Lymphknotenquotient von bis zu 20 % (28,6 %)

4.6.3 Fernmetastasenkatgorie (ypM)

25 Patienten (86,2 %) hatten keine Fernmetastasen. Bei 3 Patienten wurde ein Befall der coeliacalen Lymphknoten nachgewiesen (ypM_{1a}). Ein Patient hatte unter der Chemotherapie eine Portimplantationsmetastase in der Bauchwand nach vorrausgegangener Laparoskopie entwickelt (ypM_{1b}).

Metastasen (ypM)		n = Patienten	Anteil
ypM ₀		25	86,2 %
ypM ₁	ypM _{1a}	3	10,3 %
	ypM _{1b}	1	3,5 %

Tabelle 35: ypM Metastasen-Kategorie

4.6.4 ypTNM und Stadiengruppierung

Entsprechend der Kriterien der UICC/AJCC ergaben sich die in den nachfolgenden Tabellen 36 und 37 zusammengefaßten ypTNM und ypStadiengruppierungen

ypTNM	n = Patienten	Anteil
T ₀ N ₀ M ₀	0	0 %
T ₀ N ₁ M ₀	2	6,9 %
T ₀ N ₁ M ₁	1	3,5 %
T ₁ N ₀ M ₀	3	10,3 %
T ₁ N ₁ M ₀	1	3,5 %
T ₁ N ₁ M ₁	0	0 %
T ₂ N ₀ M ₀	3	10,3 %
T ₂ N ₁ M ₀	2	6,9 %
T ₂ N ₁ M ₁	0	0 %
T ₃ N ₀ M ₀	4	13,8 %
T ₃ N ₀ M ₁	1	3,5 %
T ₃ N ₁ M ₀	10	34,5 %
T ₃ N _x M ₁	1	3,5 %
T ₃ N ₁ M ₁	1	3,5 %

Tabelle 36: ypTNM-Stadien

UICC-Stadien

ypUICC-Stadien	n = Patienten	Anteil
Stadium 0	0	0 %
Stadium I	3	10,3 %
Stadium IIA	7	24,2 %
Stadium IIB	5	17,2 %
Stadium III	10	34,5 %
Stadium IV	4	13,8 %

Tabelle 37: ypUICC-Stadien

4.6.5 Weitere pathohistologische Befunde

Zusätzlich wurde der Primärtumor histologisch nach der WHO-Klassifikation und dem histologischen Subtyp nach Lauren klassifiziert.

Histologie (WHO-Klassifikation)

Pathologie WHO	n = Patienten	Anteil
tubulär	14	48,3 %
tubulopapillär	5	17,2 %
tubulosolid	2	6,9 %
tubulomucinös	1	3,5 %
mucinös	3	10,3 %
Siegelring	1	3,5 %
solide	1	3,5 %
neuroendokrin	1	3,5 %
adenosquamös	1	3,5 %

Tabelle 38: Klassifikation des Primärtumors nach WHO-Kriterien

Laurenklassifikation

22 von 27 klassifizierbaren Tumoren konnten dem intestinalen Subtyp nach Lauren zugeordnet werden, 5 dem nicht-intestinalen Typ, wobei keine weitere Differenzierung in den diffusen bzw. Mischtyp vorgenommen wurde. 2 Tumoren, je ein neuroendokrines und adenosquamöses Karzinom, konnten nicht klassifiziert werden.

Lauren Klassifikation	n = Patienten	Anteil
intestinal	22	81,55 %
nicht intestinal	5	18,5 %

Tabelle 39: Klassifikation nach Lauren

Lymphangiosis carcinomatosa

Bei 12 Patienten fand sich in der Routinefärbung ein Befall der Lymphbahnen (Lymphangiosis carcinomatosa)

Lymphangiosis carcinomatosa	n = Patienten	Anteil
ja	12	41,4 %
nein	17	58,6 %

Tabelle 40: Lymphangiosis carcinomatosa

Histopathologische Regression

Zur Einschätzung des relativen Anteils an Residualtumorgewebe wurde das makroskopisch identifizierbare Tumorbett histologisch komplett untersucht und dabei die Tumorregression in 3 Grade unterteilt. Eine pathohistologisch vollständige Rückbildung des Primärtumors sowie der Lymphknotenmetastasen (pCR) wurde nicht beobachtet. Bei 9 Patienten (31 %) fand sich eine subtotale Tumorregression (< 10 % Residualtumor/Tumorbett) (Regressionsgrad 1), bei 10 Patienten (34,5 %) eine partielle Tumorregression (10 – 50 % Residualtumor/Tumorbett) (Regressionsgrad 2). Bei weiteren 10 Patienten war dagegen nur eine geringe oder keine Tumorregression (>50 % Residualtumor/Tumorbett) (Regressionsgrad 3) aufgetreten.

Tumorregression	n = Patienten	Anteil
Grad 1	9	31,0 %
Grad 2	10	34,5 %
Grad 3	10	34,5 %

Tabelle 41: Pathohistologische Tumorregression

Pathohistologisches Ansprechen (Response)

9 Patienten (31 %) wurden als pathohistologische Responder (Regressionsgrad 1) klassifiziert, 20 Patienten (69 %) als Nonresponder (Regressionsgrade 2 und 3) definiert.

Ansprechen pathohistologisch	n = Patienten	Anteil
Responder	9	31,0 %
Nonresponder	20	69,0 %

Tabelle 42: Responder vs. Nonresponder

4.6.6 Resektionsstatus

Bei Berücksichtigung der Angaben der Operateure und der pathohistologischen Befunde konnte die Tumorextirpation bei 20 Patienten als R0 Resektion durchgeführt werden. Bei 6

Patienten waren mikroskopisch Tumorresiduen nachweisbar (R1-Resektion), bei 5 im Tumorbett, sowie bei einem im umgebenden Fettgewebe. Bei 3 Patienten mußte makroskopisch Tumor belassen werden (R2-Resektion), je einmal am aboralen Resektionsrand, im Tumorbett und in der Außenwand des linken Hauptbronchus (M_{1pul}).

		n = Patienten	Anteil
Operation	ja	29	93,6 %
	nein	2	6,4 %
Resektionen		29	100 %
Resektionstyp			
R0		20	68,9 %
R1		6	20,7 %
R2		3	10,4 %

Tabelle 43: Operation und Resektionsstatus

Klinisches Ansprechen und Resektionsstatus

Alle 15 Patienten, die auf die Chemotherapie klinisch angesprochen hatten (Responder), konnten reseziert werden mit einem Anteil von 80 % kompletten Resektionen. 2 der 16 Nonresponder waren irresektabel, bei den 14 resezierten Patienten war eine komplette Tumorextirpation bei 57 % möglich.

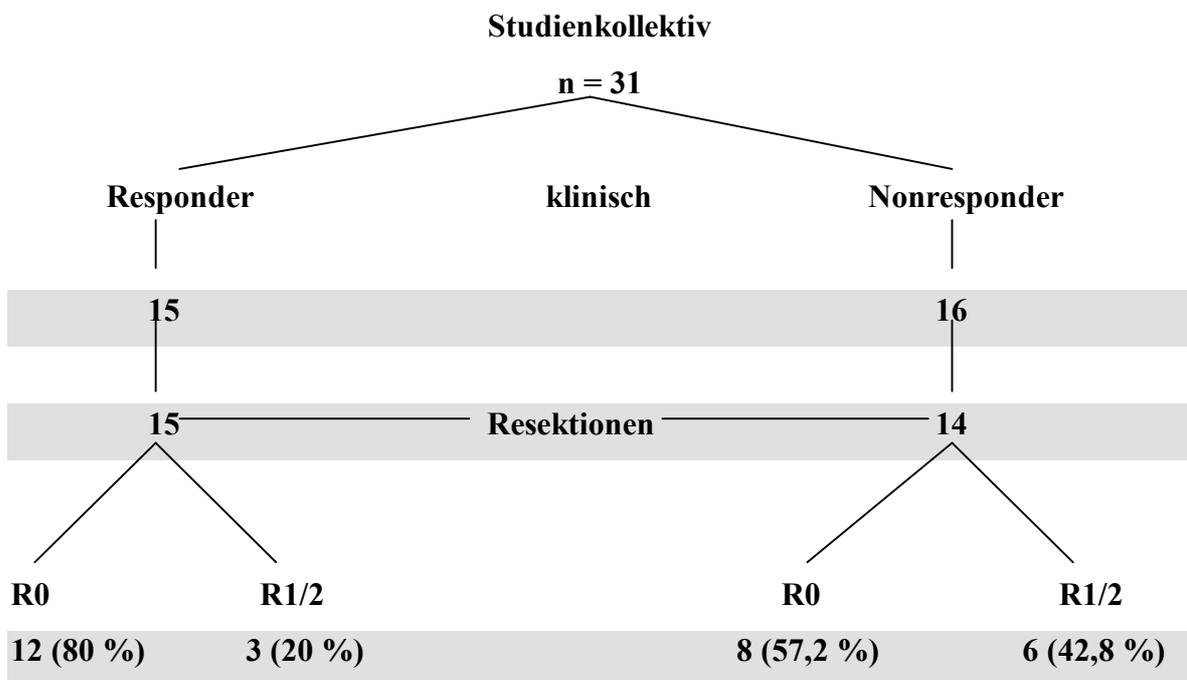


Abbildung 5: Ansprechen klinisch und Resektionsstatus

Pathohistologisches Ansprechen und Resektionsstatus

Der Anteil an kompletten Resektionen betrug bei Patienten mit dem Tumorregressionsgrad 1 88,9 %, bei pathohistologischen Nonrespondern (Regressionsgrade 2 und 3) 60 %.

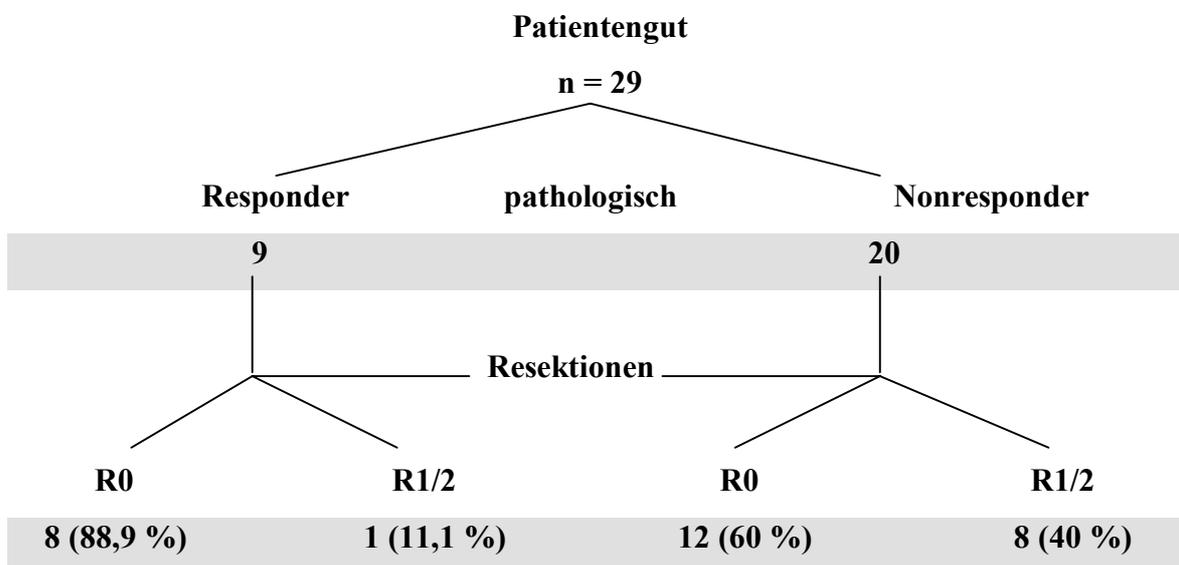


Abbildung 6: Pathohistologisches Ansprechen und Resektionsstatus

4.6.7 Downstaging

Primärtumor

Ein Vergleich der klinischen und histopathologischen Tumorstadien zeigt, daß durch die neoadjuvante Chemotherapie eine Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien erreicht wurde. Betrachtet man nur die T-Kategorie, fanden sich nach Vorbehandlung keine T₄-Tumoren mehr, ebenso verringerte sich die Anzahl der T₃-Kategorien um 40,7 %. Insgesamt war bei 13 der 29 operierten Patienten (44,8 %) ein „Downstaging“ bezüglich der T-Kategorie zu beobachten.

T-Stadium	cT-Stadium n = Patienten (%)*	ypT-Stadium n = Patienten (%)
T ₀	0 (0 %)	3 (10,3 %)
T ₁	0 (0 %)	4 (13,8 %)
T ₂	0 (0 %)	5 (17,2 %)
T ₃	27 (93,1 %)	17 (58,6 %)
T ₄	2 (6,9 %)	0 (0 %)

Tabelle 44: Vergleich T-Kategorie vor und nach CTX der operierten Patienten. (*2 T3 nicht operiert)

Im Einzelnen konnte folgendes Downstaging erreicht werden:

Downstaging		n = Patienten	Anteil
Klinisch cT ₃ (n = 27)	ypT ₀	4	13,8 %
	ypT ₁	4	13,8 %
	ypT ₂	3	10,3 %
	ypT ₃	16	55,1 %
	ypT ₄	0	0 %
Klinisch cT ₄ (n = 2)	ypT ₀	0	0 %
	ypT ₁	1	3,5 %
	ypT ₂	0	0 %
	ypT ₃	1	3,5 %
	ypT ₄	0	0 %

Tabelle 45: Einzelanalyse Downstaging T-Kategorie. (2 Pat. mit T3 nicht operiert)

In Abbildung 7 und Abbildung 8 sind die klinischen Primärtumorkategorien cT₃ bzw. cT₄ mit den pathologischen Kategorien unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Chemotherapie dargestellt. Von 27 Patienten mit T₃ Tumoren hatten 13 auf die Vorbehandlung angesprochen, 8 der 13 Patienten (61,5 %) zeigten eine niedrigere Primärtumorkategorie. 14 Patienten waren klinisch als Nonresponder definiert worden. 78,6 % dieser Patienten hatten auch bei der pathohistologischen Aufarbeitung eine T₃ Kategorie. Bei 2 Patienten, bei denen klinisch ein Verdacht auf Infiltration auf benachbarte Strukturen bestand (cT₄-Kategorie), fand sich nach Ansprechen auf die Chemotherapie postoperativ eine Primärtumorkategorie ypT₁ bzw. ypT₃.

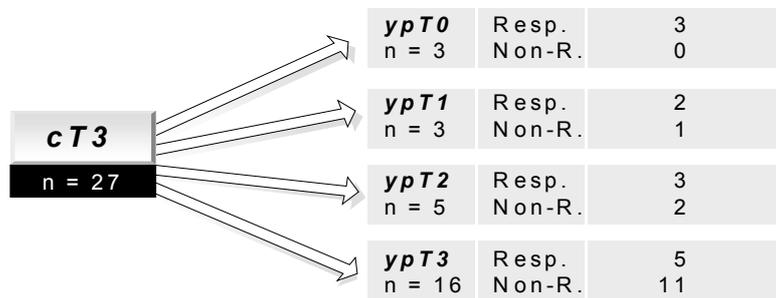


Abbildung 7: Downstaging bei cT3-Tumoren (cT3 vs. ypT)

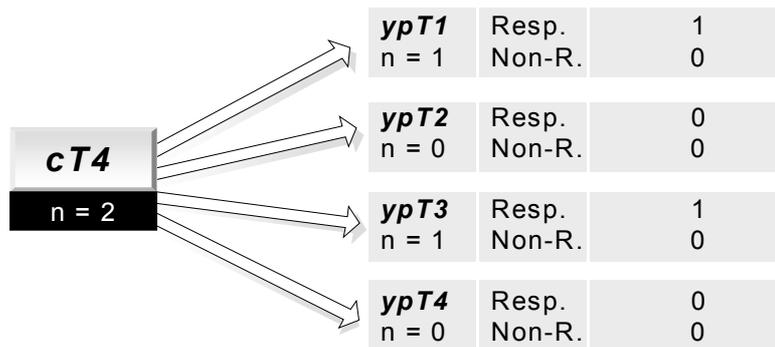


Abbildung 8: Downstaging bei cT4-Tumoren (cT4 vs. ypT)

Lymphknotenstatus

Wie die Primärtumorklassifikation zeigte auch der Lymphknotenstatus eine Änderung unter Chemotherapie.

N – Status	cN n = Patienten (%)	ypN n = Patienten (%)
N ₀	0 (0 %)	11 (37,9 %)
N ₁	29 (100 %)	17 (58,6 %)
N _x	0 (0 %)	1 (3,5 %)

Tabelle 46: Vergleich N-Status vor und nach CTX

Fernmetastasen

Dagegen korrelierte die klinische Einschätzung der Fernmetastasen weitgehend mit dem intraoperativen und pathohistologischen Befund. Ein Patient entwickelte unter der Chemotherapie eine Bauchwandmetastase (Portimplantationsmetastase nach vorrausgegangener Laparoskopie).

M - Status	cM n = Patienten (%)	ypM n = Patienten (%)
M ₀	26 (89,7 %)	25 (86,2 %)
M _{1a}	3 (10,3 %)	3 (10,3 %)
M _{1 abdominal}	0 (0 %)	1 (3,5 %)

Tabelle 47: Vergleich M-Status vor und nach CTX

UICC-Stadien

Vor Chemotherapiebeginn wiesen 26 Patienten ein Stadium III, 3 ein Stadium IV auf. Postoperativ hatten 15 Patienten (51,7 %) ein weniger fortgeschrittenes Stadium. In Tabelle 48 sind die klinischen Stadien den postoperativen Stadien gegenübergestellt.

UICC-Stadien	cUICC-Stadien n = Patienten	ypUICC-Stadien n = Patienten
0	0	0
I	0	3 (10,3 %)
IIA	0	7 (24,2 %)
IIB	0	5 (17,2 %)
III*	25 (86,2 %)	10 (34,5 %)
IV	4 (13,8 %)	4 (13,8 %)

Tabelle 48: Vergleich UICC-Stadien vor und nach CTX (*2 Pat. mit Stadium III nicht operiert).

4.7 Verlaufsbeobachtung (Follow up)

Die postoperative Nachsorge für alle Patienten erfolgte durch die Chirurgische Tumorambulanz der Chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Daten zur Nachsorge liegen für 30 der 31 in die Studie eingeschlossenen und evaluierbaren Patienten vor (Follow up 97 %)

Die Dauer der Verlaufsbeobachtung ab Beginn der Chemotherapie beträgt am Stichtag (31.10.2001) für überlebende Patienten 30,8 Monate (18 - 61,1 Monate). Ab dem Tag der Operation beträgt die Dauer der Nachsorge für überlebende Patienten 23,8 Monate median (7,5 - 52,2 Monate). Am Stichtag leben 19 Patienten, 15 ohne erkennbare Krankheit (NED), 4 mit Rezidiven/Progressionen; 12 Patienten sind an fortschreitender Tumorerkrankung verstorben.

Die Angaben zur Häufigkeit der Rezidive bzw. Progressionen und zum Überlebensstatus sind in der nachfolgenden Tabelle 49 zusammengefasst.

Resektion	Lebend mit		verstorben
	NED	Rezidiv/Progression	
R0 (n=20)	13	3	4
R1 (n=6)	2	1	3
R2 (n=3)	0	0	3
keine Resektion (n=2)	0	0	2
gesamt (n=29)	15	4	12

Tabelle 49: Verlaufsbeobachtung in Abhängigkeit von Resektionsstatus

4.7.1 Rezidive nach R0-Resektion

4.7.1.1 Krankheitsfreies Überleben

Von 20 Patienten mit R0-Resektion leben 13 Patienten 7,5 – 52,2 Monate ohne Rezidiv. 6 von 7 Rezidiven traten innerhalb 7,5 Monate auf. 4 Patienten sind an ihrer Tumorerkrankung verstorben. Der Median der krankheitsfreien Zeit ist nach einer Verlaufsbeobachtung von 23,9 Monaten noch nicht erreicht. Geschätzte 2- und 3-Jahres-Überlebensraten ohne Rezidiv jeweils 63 %.

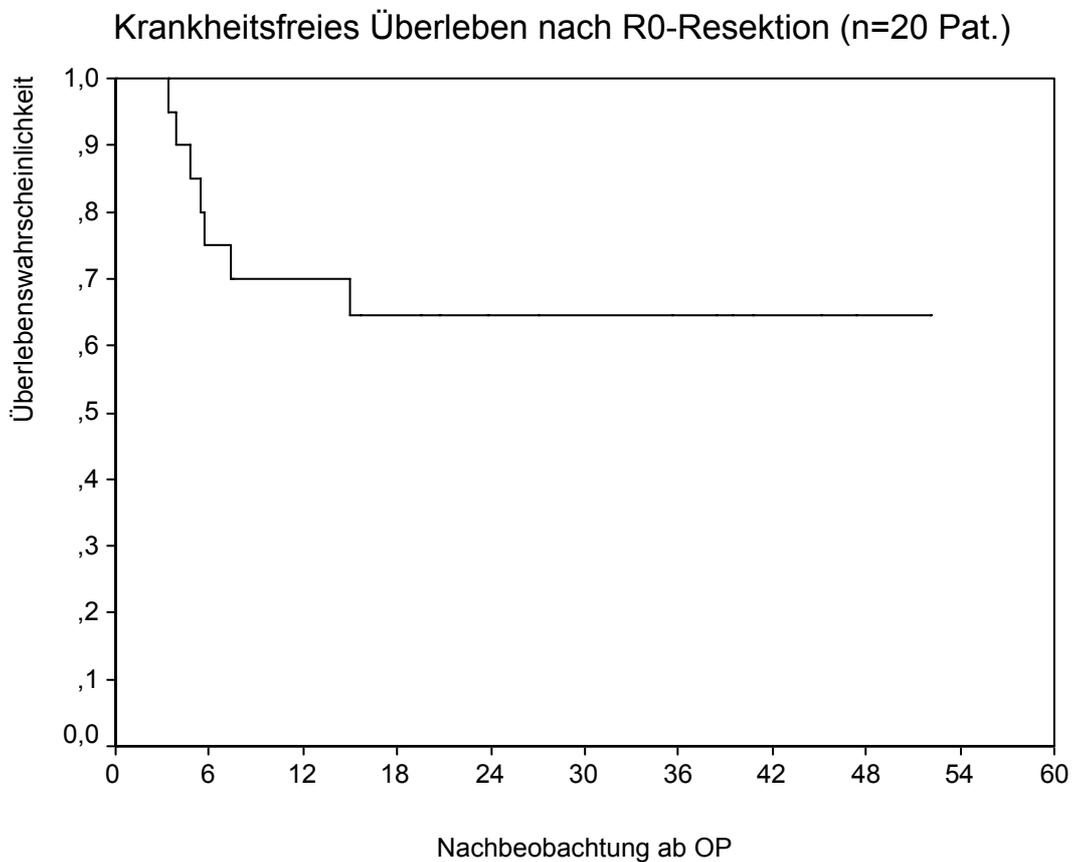


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach R0-Resektion

Resektion		n = Patienten	Anteil
R0	Rezidiv	7	35 %
	kein Rezidiv	13	65 %

Tabelle 50: Rezidivrate der R0-resezierten und für Chemotherapie evaluierbaren Patienten

4.7.1.2 Rezidivlokalisierung nach R0-Resektion

Die Lokalisation der ersten Rezidive nach R0-Resektion ist in Tabelle 51 zusammengefasst.

Rezidivlokalisierung		n=Patienten	Überlebensstatus	
			lebend	verstorben
lokoregional	endoluminal	1	1	-
	extraluminal	2	1	1
Fernmetastasen	Lymphknoten+Skelett	1	1	-
	Leber	2	-	2
	Hirn	1	-	1

Tabelle 51: Rezidivlokalisierung und Überlebensstatus nach R0-Resektion

Rezidive bei klinischen und pathologischen Respondern

Klinisch		Pathologisch	
Responder	Nonresponder	Responder	Nonresponder
3/12 (25 %)	4/8 (50 %)	1/8 (12,5 %)	6/12 (50 %)

Tabelle 52: Rezidive nach R0 Resektion

Von den 12 Patienten, die klinisch auf die Chemotherapie angesprochen hatten und R0 reseziert wurden, entwickelten 25 % Rezidive.

Bei fehlendem Ansprechen in den bildgebenden Verfahren traten bei der Hälfte der Patienten Rezidive auf. Bei Berücksichtigung der pathohistologischen Regression traten bei 12,5 % der Responder und 50 % der Nonresponder Rezidive auf.

Alle Patienten mit lokoregionalen Rezidiven hatten eine Lymphangiosis carcinomatosa. Die 4 Patienten mit Fernmetastasen hatten auf die Chemotherapie nicht angesprochen.

Progressionen nach R1/R2 Resektionen

2 der 6 Patienten mit mikroskopischem Residualtumor leben am Stichtag 22+ und 24+ Monate ohne Progression, ein weiterer Patient mit einer extraluminalen Progression 30+ Monate. Die anderen 3 Patienten mit R1 Resektionen sowie 3 Patienten mit R2 Resektionen

verstarben nach einer progressionsfreien Zeit von 6 Monaten median (1 - 21 Monate) an progredienter Tumorerkrankung nach 7 Monate median (3,8 - 23,4 Monate).

4.7.2 Gesamtüberleben

4.7.2.1 Gesamtüberleben - „Intend to treat“-Gruppe

Bei einer Verlaufsbeobachtungszeit von 30,8 Monaten (median) (18 – 61,1 Monate) betrug die Gesamtüberlebenszeit für die Gesamtgruppe (n = 35 Patienten) 27 Monate median (4 -55,9 Monate).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug bei der „intend to treat“-Analyse 77 %, 2 Jahre 59 %, 3 Jahre 49 %.

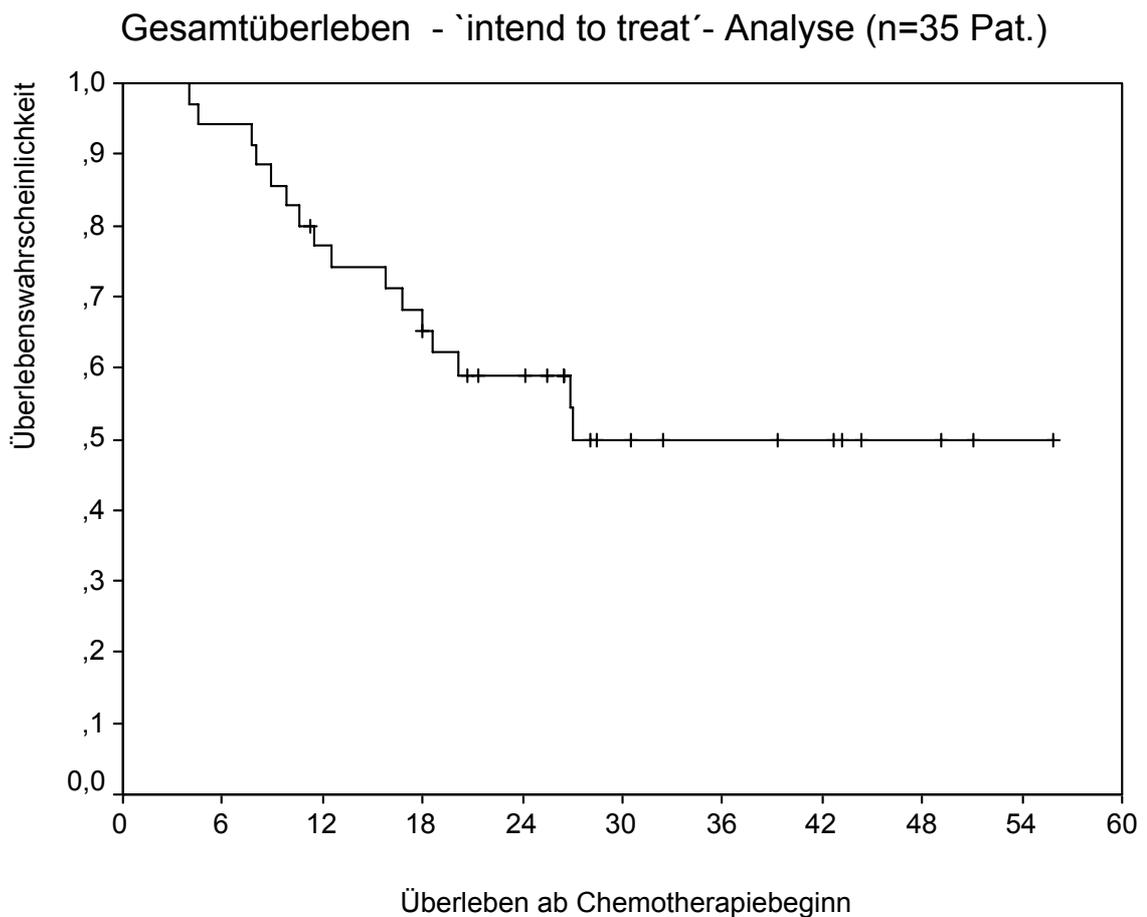


Abbildung 10: Gesamtüberleben aller 35 nicht in die Studie aufgenommenen Patienten („intend to treat-Analyse)

4.7.2.2 Gesamtüberleben - Studienkollektiv

Der Zeitraum der Verlaufsbeobachtung betrug ab Chemotherapiebeginn für überlebende Patienten des Studienkollektives 30,8 Monate (18 - 61,1 Monate). Am Stichtag lebten 19 Patienten, 12 Patienten - davon 10 mit Resektionen – waren an Rezidiven (4 Patienten) bzw. Progression (8 Patienten) verstorben.

Der Überlebensstatus der innerhalb des Studienkollektives behandelten Patienten ist unter Berücksichtigung der Art der Resektion sowie des klinischen Ansprechens auf die Chemotherapie in Abbildung 11 zusammengefasst.

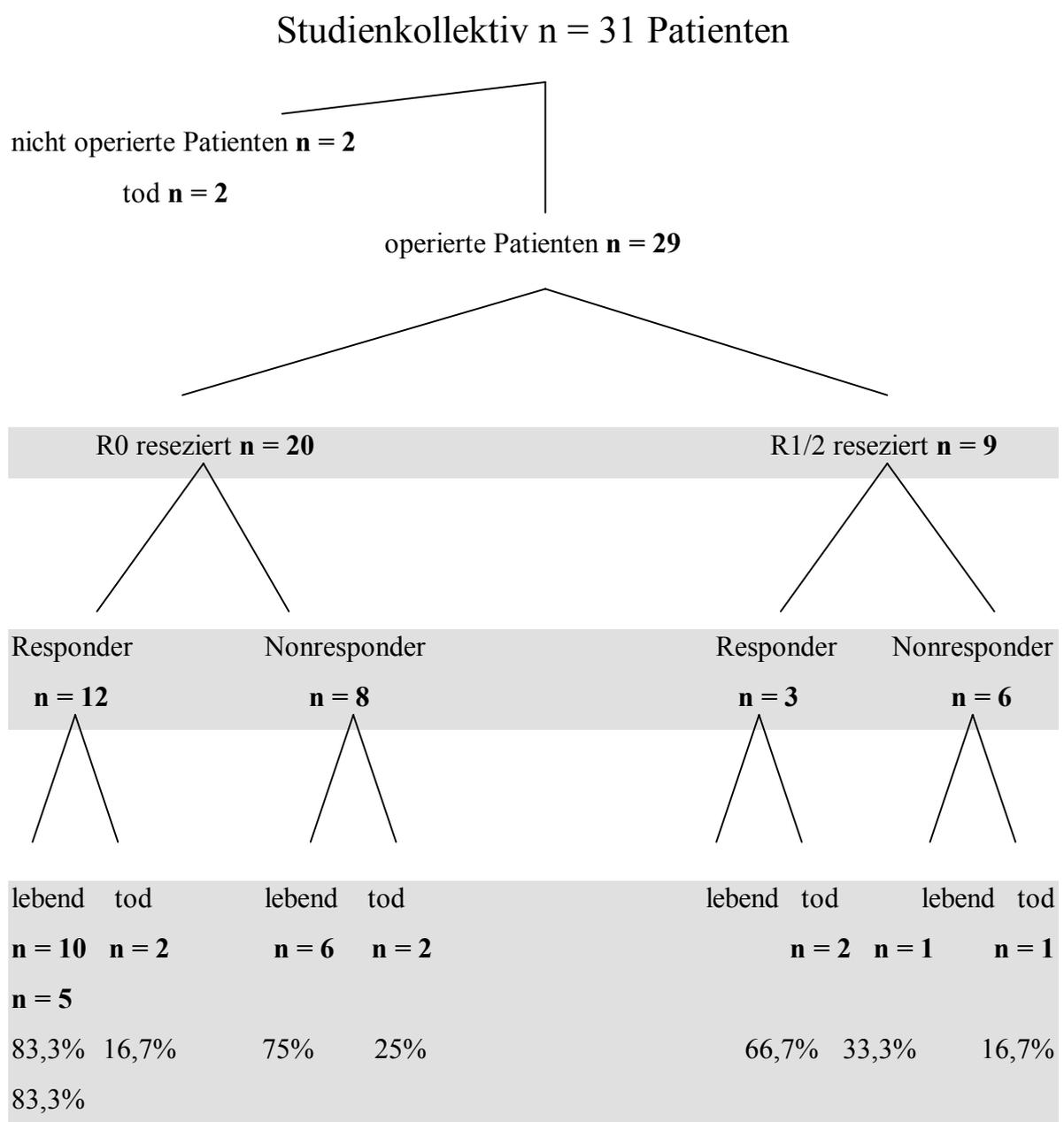


Abbildung 11: Überlebensstatus des Studienkollektivs bei Berücksichtigung des Resektionsstatus und des klinischen Ansprechens

Der Median der Überlebenszeit der Patienten des Studienkollektivs war am Stichtag noch nicht erreicht. Die berechneten Überlebensraten für 1, 2 und 3 Jahre betragen 80 %, 63 % bzw. 58 % (Abbildung 12)

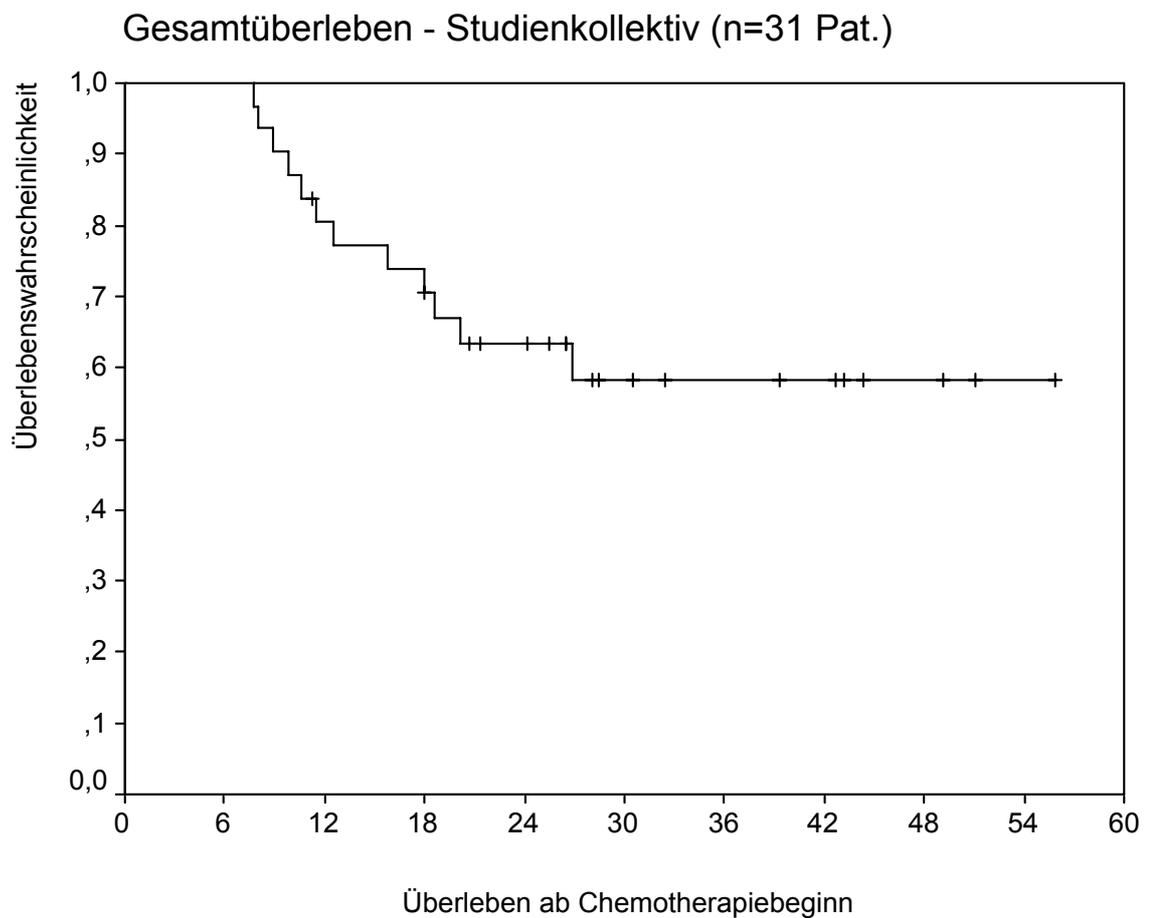


Abbildung 12: Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n = 31 Patienten)

4.7.2.3 Gesamtüberleben - resezierte Patienten

29 der 31 Patienten des Studienkollektives wurden operiert und reseziert. Der Median der Gesamtüberlebenszeit ist noch nicht erreicht. Geschätzte Überlebensraten nach 1 Jahr 86 %, nach 2 Jahren 68 %, nach 3 Jahren 62 %.

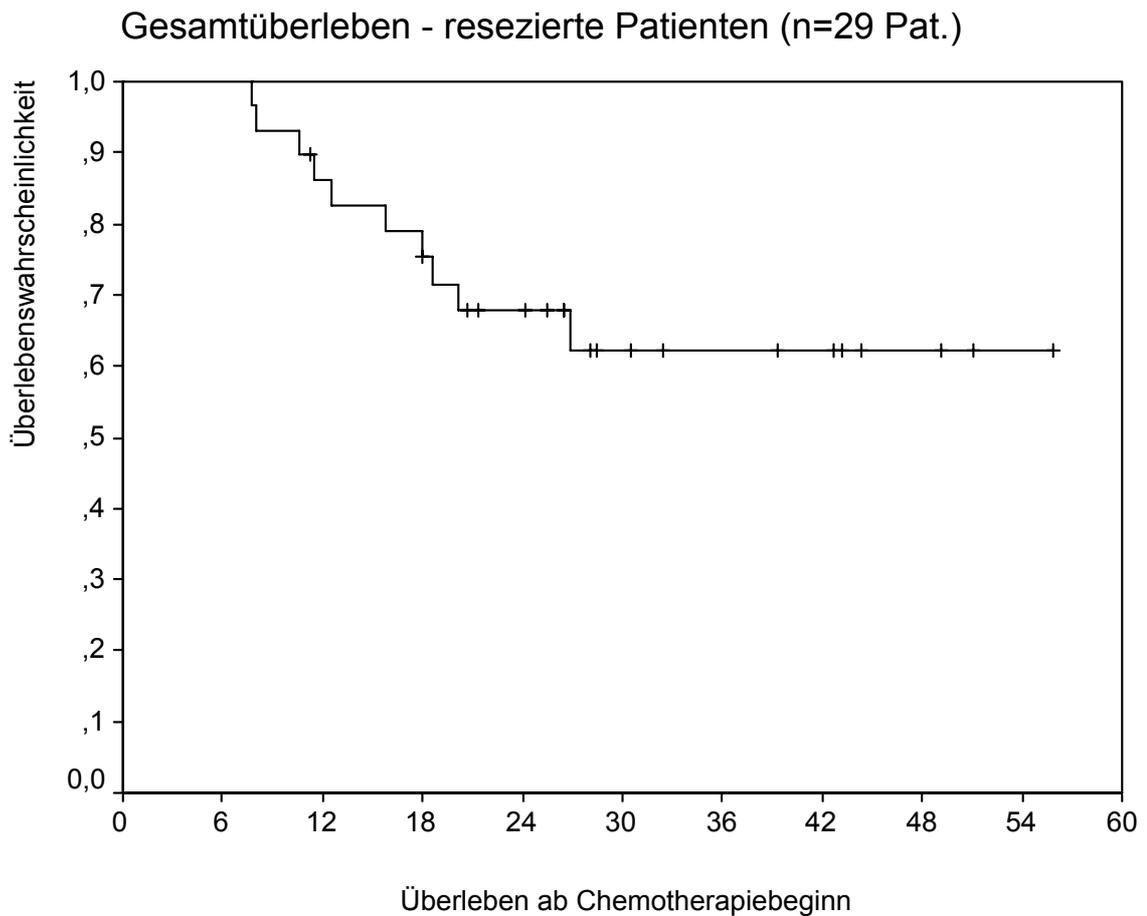


Abbildung 13: Gesamtüberleben der resezierten Patienten (n = 29 Patienten)

4.7.2.4 Gesamtüberleben - Resektionsstatus

Von den 20 Patienten mit kompletter Resektion leben 13 krankheitsfrei. Von den 7 Patienten mit Rezidiven sind 4 verstorben. Der Median der Überlebenszeit für Patienten mit kompletter Resektion ist noch nicht erreicht (11,3+55,9+ Monate). Geschätzte Überlebensraten nach 1 Jahr 95 %, nach 2 Jahren 79 %, nach 3 Jahren 79 %.

Patienten mit R1/R2 Resektion überlebten signifikant kürzer ($p = 0,009$): Die Überlebenszeit nach inkompletter Resektion betrug 18,6 Monate median (7,8 - 32,5 Monate). 6 Patienten sind verstorben, 2 Patienten leben ohne, ein Patient lebt mit einer Progression (26,5+ - 32,5+ Monate). Geschätzte Überlebensrate nach 1 Jahr 66 %, nach 2 Jahren 44 %, nach 3 Jahren 22 % (Abbildung 14).

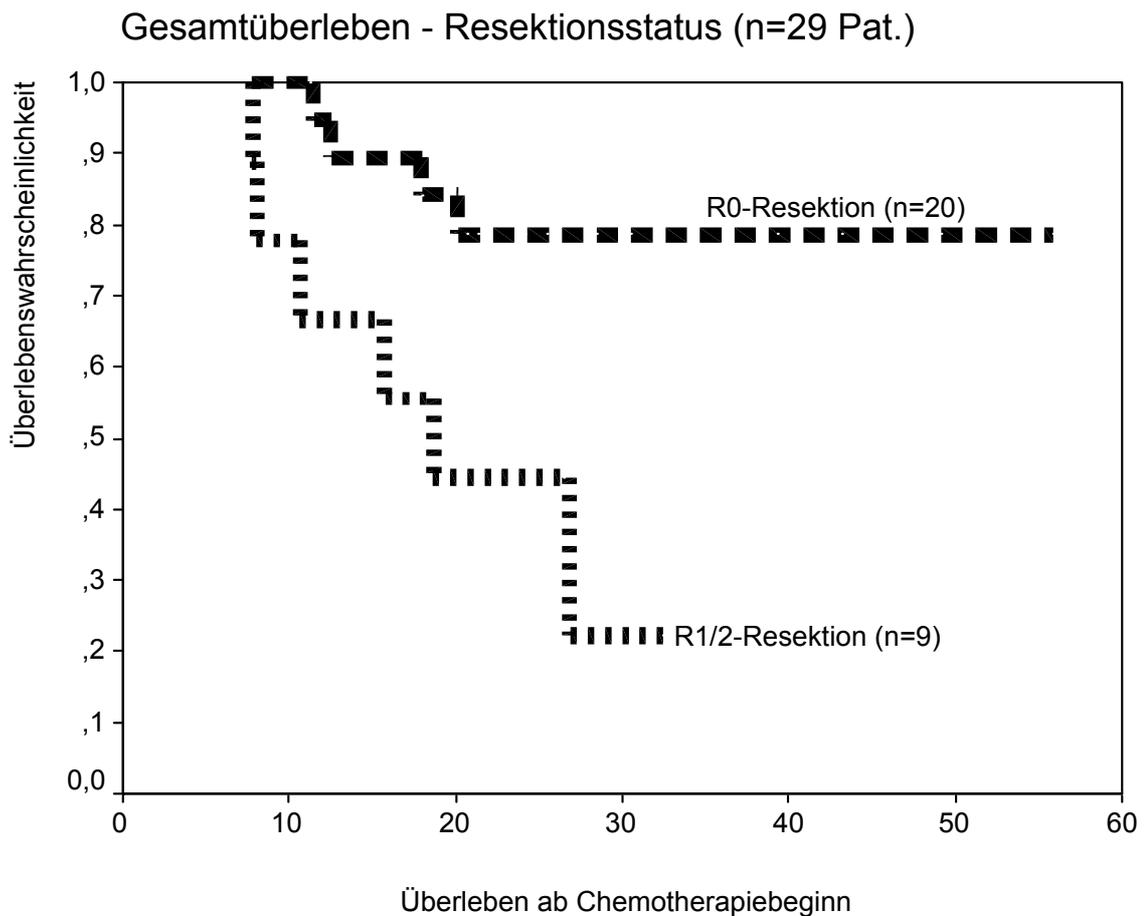


Abbildung 14: Gesamtüberleben und Resektionsstatus (R0 vs. R1,2) ($p = 0,009$)

4.7.2.5 Gesamtüberleben - klinisches Ansprechen

Patienten, die auf die Vorbehandlung klinisch ansprechen, leben signifikant länger als Nonresponder ($p = 0,02$). Während der Median der Überlebenszeit für Responder am Stichtag noch nicht erreicht war, betrug der Median für Nonresponder 18 Monate (7,8+55,9 Monate).

	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
Responder	100 %	85 %	76 %	= 0,02
Nonresponder	62 %	42 %	42 %	

Tabelle 53: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate von klinischen Respondern bzw. Nonrespondern

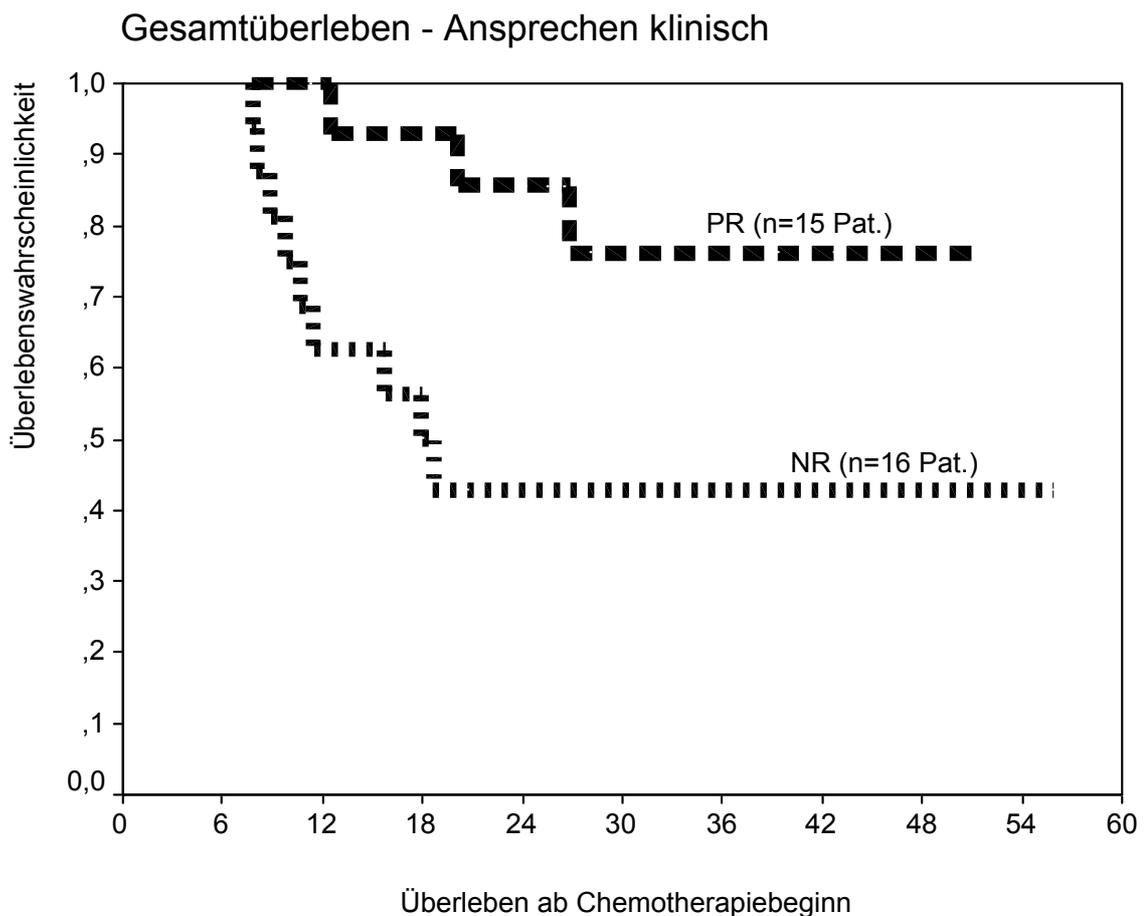


Abbildung 15: Gesamtüberleben und klinisches Ansprechen (Responder mit PR vs. Nonresponder) ($p = 0,02$)

4.7.2.6 Gesamtüberleben – klinische Response und R0-Resektion

Bei 12 von 15 Patienten (80 %), die auf die Chemotherapie klinisch angesprochen hatten, konnte eine komplette Resektion durchgeführt werden, während dies nur bei 8 von 14 resezierten Nonrespondern (57,2 %) möglich war. In den weiteren Verlaufsbeobachtungen waren in beiden Patientengruppen je zwei Patienten gestorben. Für beide Kollektive ist der Median noch nicht erreicht. Die Überlebenskurven, wie auch die berechneten Überlebensraten sind nahezu identisch.

	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
Responder	90 %	81 %	81 %	n.s.
Nonresponder	87,5 %	75 %	75 %	

Tabelle 54: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate bei R0-Resektion von klinischen Respondern bzw. Nonrespondern

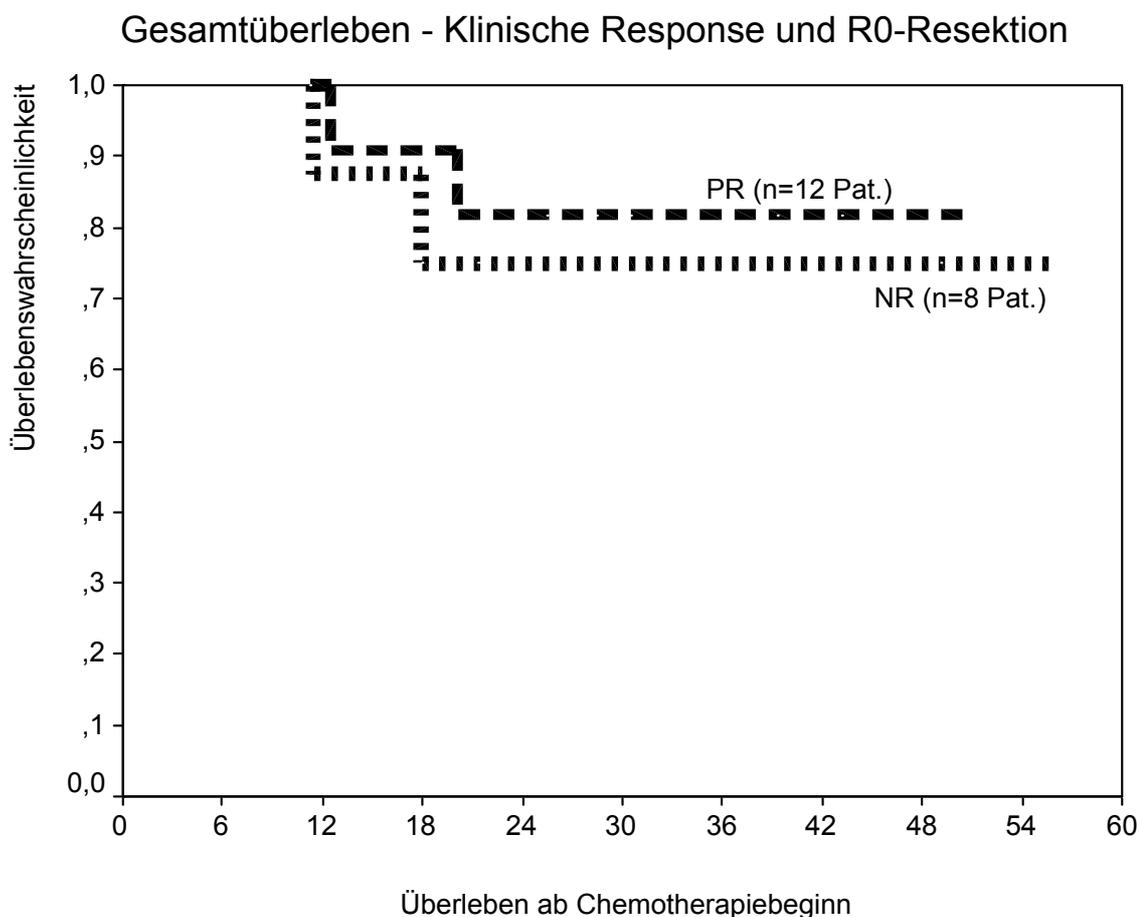


Abbildung 16: Gesamtüberleben bei R0-Resektion (Responder klinisch vs. Nonresponder)

4.7.2.7 Gesamtüberleben – histopathologisches Ansprechen

Von 9 Patienten mit einem histopathologischen Residualtumor unter 10 % (Regressionsgrad 1b) war nur ein Patient gestorben, während 9 von 20 Patienten (45 %) mit größeren Residualtumoren in der Zeit der Verlaufsbeobachtung gestorben sind (p = 0,04). Der Median für beide Patientengruppen war am Stichtag noch nicht erreicht.

	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
Responder	100 %	100 %	87 %	= 0,04
Nonresponder	79 %	52 %	52 %	

Tabelle 55: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate von pathohistologischen Respondern bzw. Nonrespondern

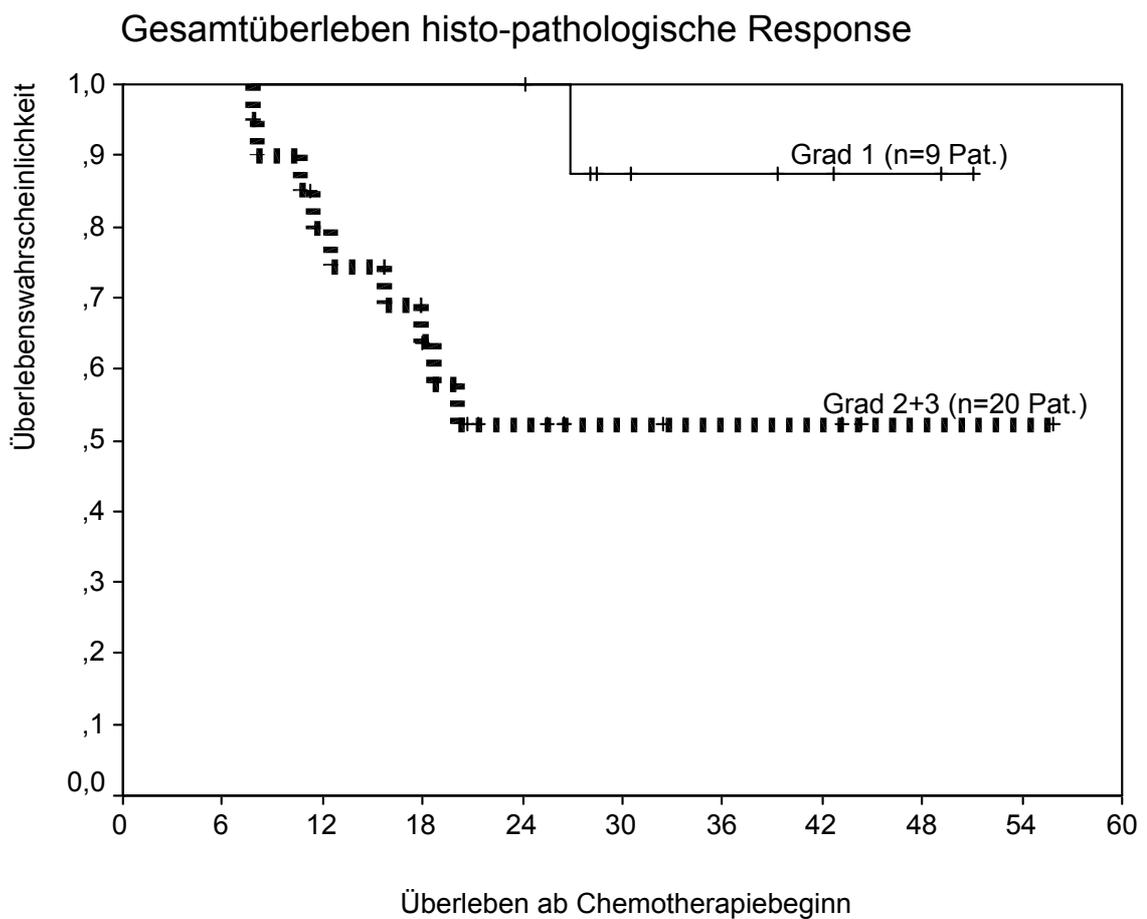


Abbildung 17: Gesamtüberleben und histopathologischer Response (Grad1 vs. Grad 2/3; p = 0,04)

4.7.2.8 Gesamtüberleben – histopathologisches Ansprechen nach R0-Resektion

Nach R0-Resektion blieben alle 8 Patienten mit einem Regressionsgrad I (pathohistologische Responder) rezidivfrei, während 4 der 12 als Nonresponder klassifizierten Patienten mit einem Residualtumor von mehr als 10 % gestorben sind (Abbildung 18)

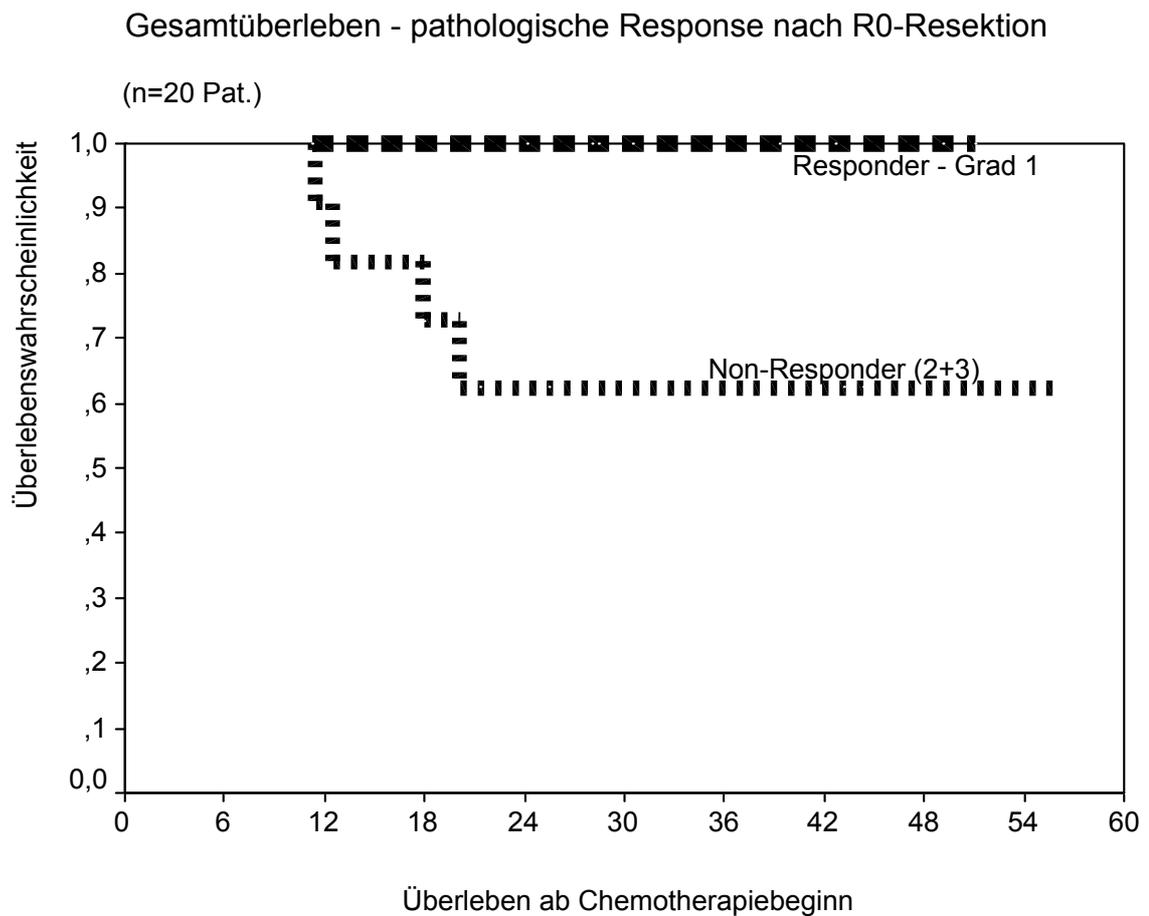


Abbildung 18: Gesamtüberleben nach R0-Resektion: pathohistologische Responder vs. Nonresponder

4.7.2.9 Gesamtüberleben – Primärtumorkategorie

Alle Patienten mit der Primärtumorkategorie ypT0 (n = 3) und ypT1 (n = 4) leben 11,3 - 51 Monate ohne Rezidiv. Von fünf Patienten mit ypT2-Tumoren leben vier 24,1 - 55,9 Monate. Dagegen sind neun von 17 Patienten mit ypT3-Tumoren (53 %) gestorben. Die Überlebenszeit für Patienten mit der Primärtumorkategorie ypT3 betrug 26,9 Monate median (7,8 - 43,2 Monate)

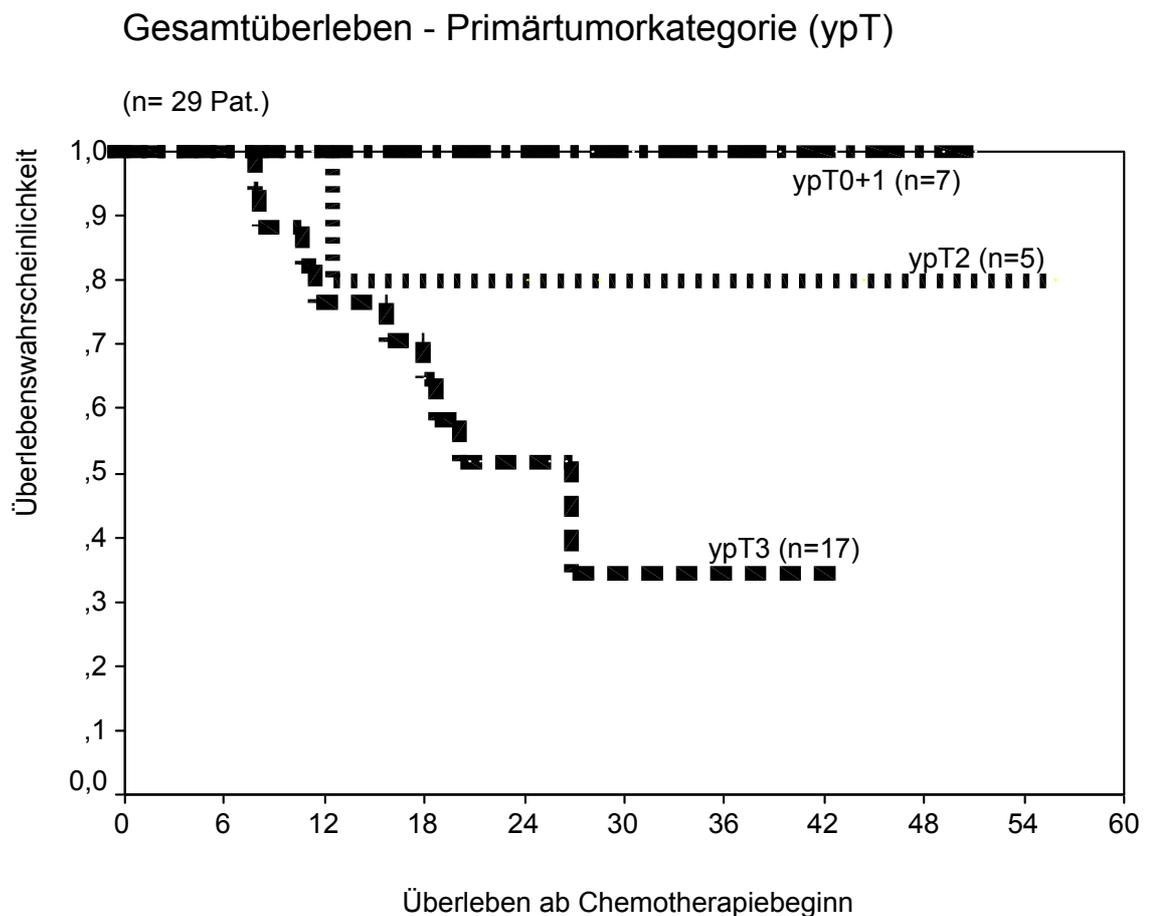


Abbildung 19: Gesamtüberleben und Primärtumorkategorie (ypT)

4.7.2.10 Gesamtüberleben – Primärtumorkategorie nach R0-Resektion

Von 12 Patienten mit den Primärtumorkategorien ypT0 (n = 3), ypT1 (n = 4) bzw. ypT2 (n = 5) ist ein Patient mit einem ypT2 Tumor gestorben. Dagegen sind drei der acht Patienten mit der Primärtumorkategorie ypT3 (37,5 %) nach R0-Resektion gestorben.

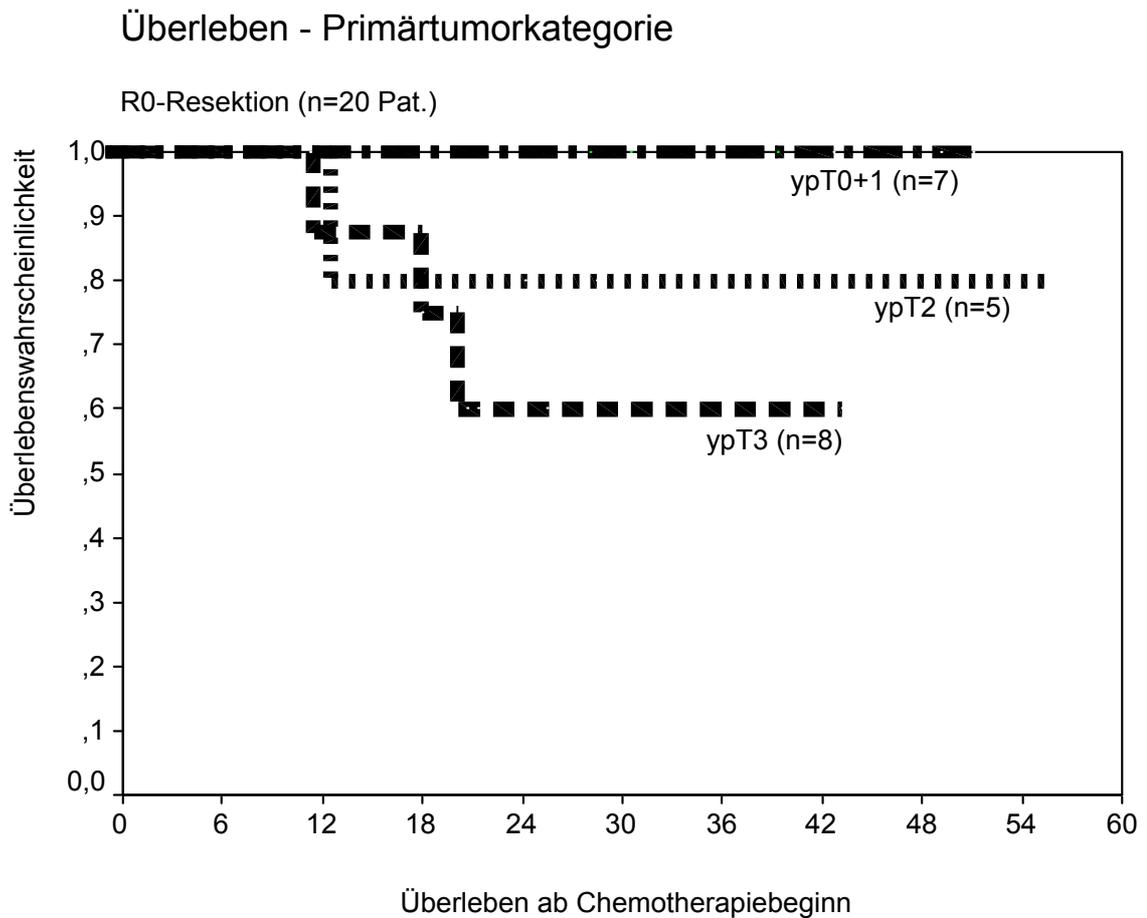


Abbildung 20: Gesamtüberleben bei R0-Resektion und Primärtumorkategorie (ypT)

4.7.2.11 Gesamtüberleben – Primärtumorsubklassifikation ypT0-2 vs. ypT3

Vergleicht man die Prognose der auf die Wand der Speiseröhre begrenzten Primärtumoren (Primärtumorkategorie ypT0-2) mit der von lokal fortgeschrittenen Primärtumoren (ypT3-Kategorie) ohne Berücksichtigung des Resektionsstatus, so haben letztere eine signifikant schlechtere Lebenserwartung mit einer Überlebenszeit von 26,9 Monaten median ($p = 0,01$). Während bei weniger fortgeschrittenen Primärtumoren nur einer von 12 Patienten gestorben ist, leben nur noch acht von 17 Patienten mit ypT3-Tumoren (47 %).

Entsprechend unterschiedlich sind auch die geschätzten Überlebensraten der Subgruppen ypT0-2 bzw. ypT3:

	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
ypT0-2	100 %	90 %	90 %	= 0,01
ypT3	76 %	51 %	34 %	

Tabelle 56: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate der Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3

Gesamtüberleben - Primärtumorkategorie - ypT0-2 vs. ypT3

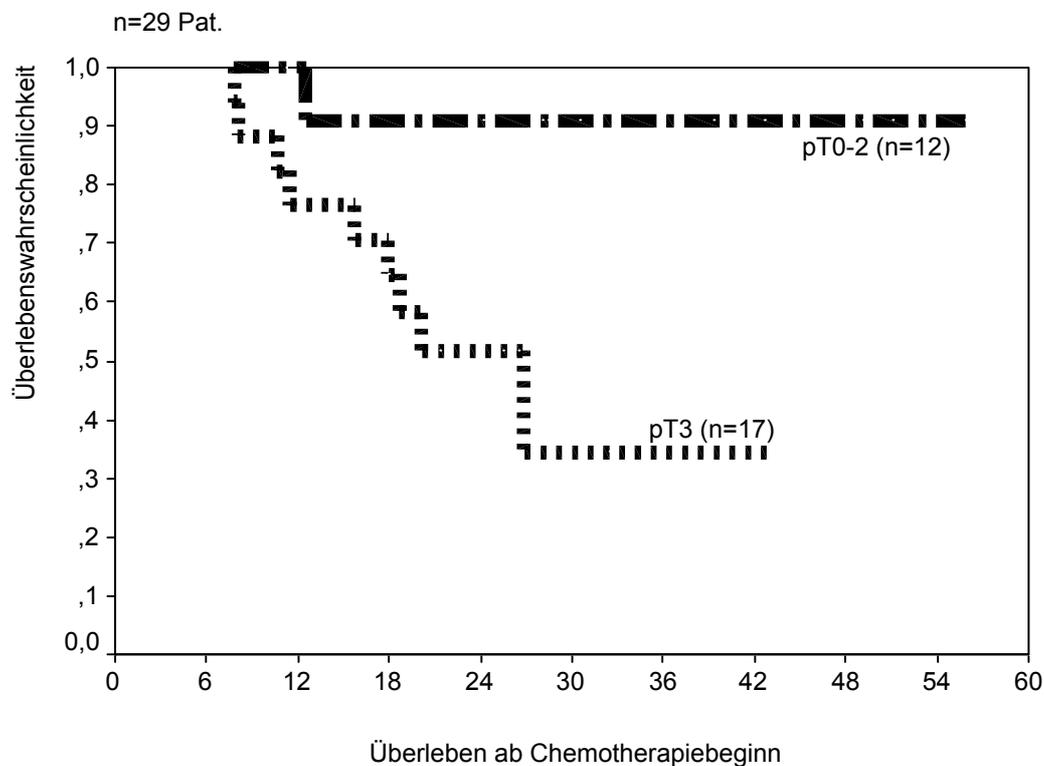


Abbildung 21: Gesamtüberleben für die Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3 ($p = 0,01$)

4.7.2.12 Gesamtüberleben – Primärtumorsubklassifikation ypT0-2 vs. ypT3 nach R0-Resektion

Dagegen bestehen nach R0-Resektion für die unterschiedlichen Primärtumorkategorien keine signifikanten Unterschiede mehr. Für beide Kollektive ist der Median noch nicht erreicht.

	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
ypT0-2	100 %	90 %	90 %	n.s.
ypT3	88 %	60 %	60 %	

Tabelle 57: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion der Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3

Überleben Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3

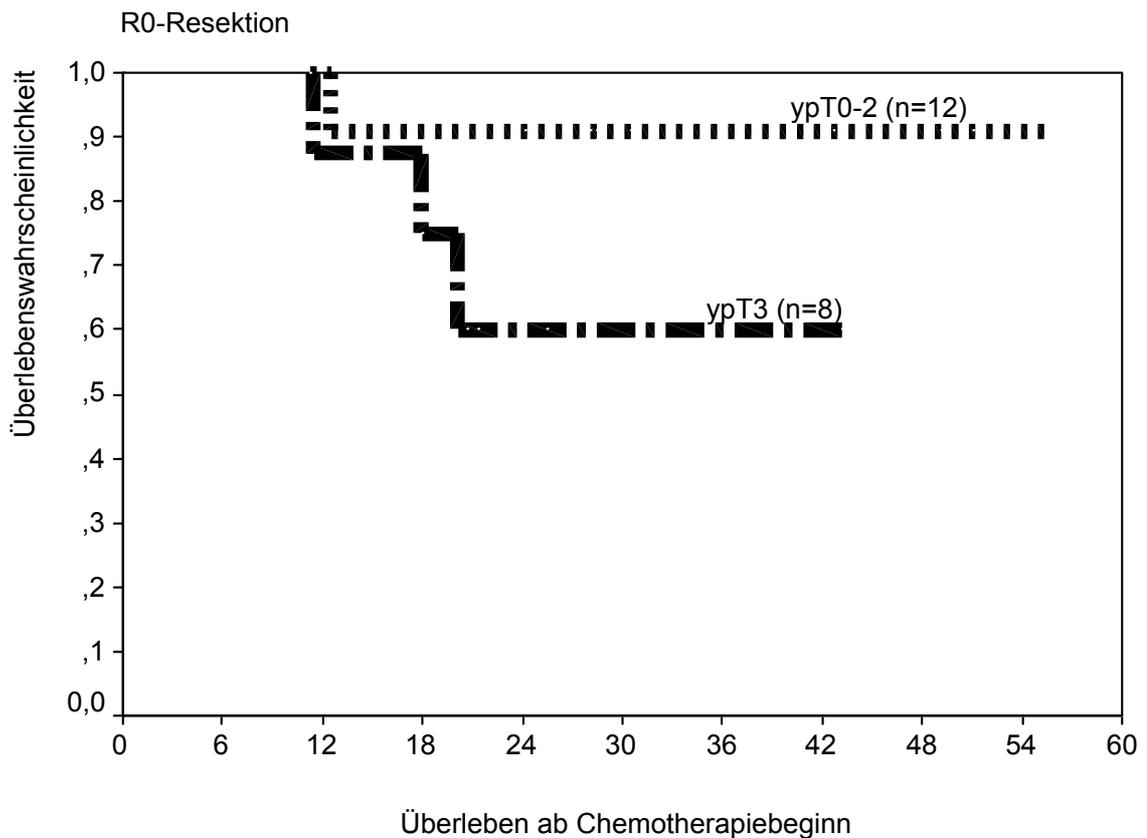


Abbildung 22: Gesamtüberleben nach R0-Resektion der Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3

4.7.2.13 Gesamtüberleben – Lymphknotenkategorie (ypN)

Von 11 Patienten ohne Lymphknotenmetastasen leben 10 (91 %) krankheitsfrei. Dagegen sind acht Patienten (47 %) mit Lymphknotenmetastasen gestorben ($p = 0,07$).

	Median (Monate)	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
ypN0	n.e. (8-55,9)	91 %	91 %	91 %	= 0,07
ypN1	26,9 (7,8-44,3)	75 %	55 %	43 %	

Tabelle 58: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate der Lymphknotenkategorie ypN0 vs. ypN1

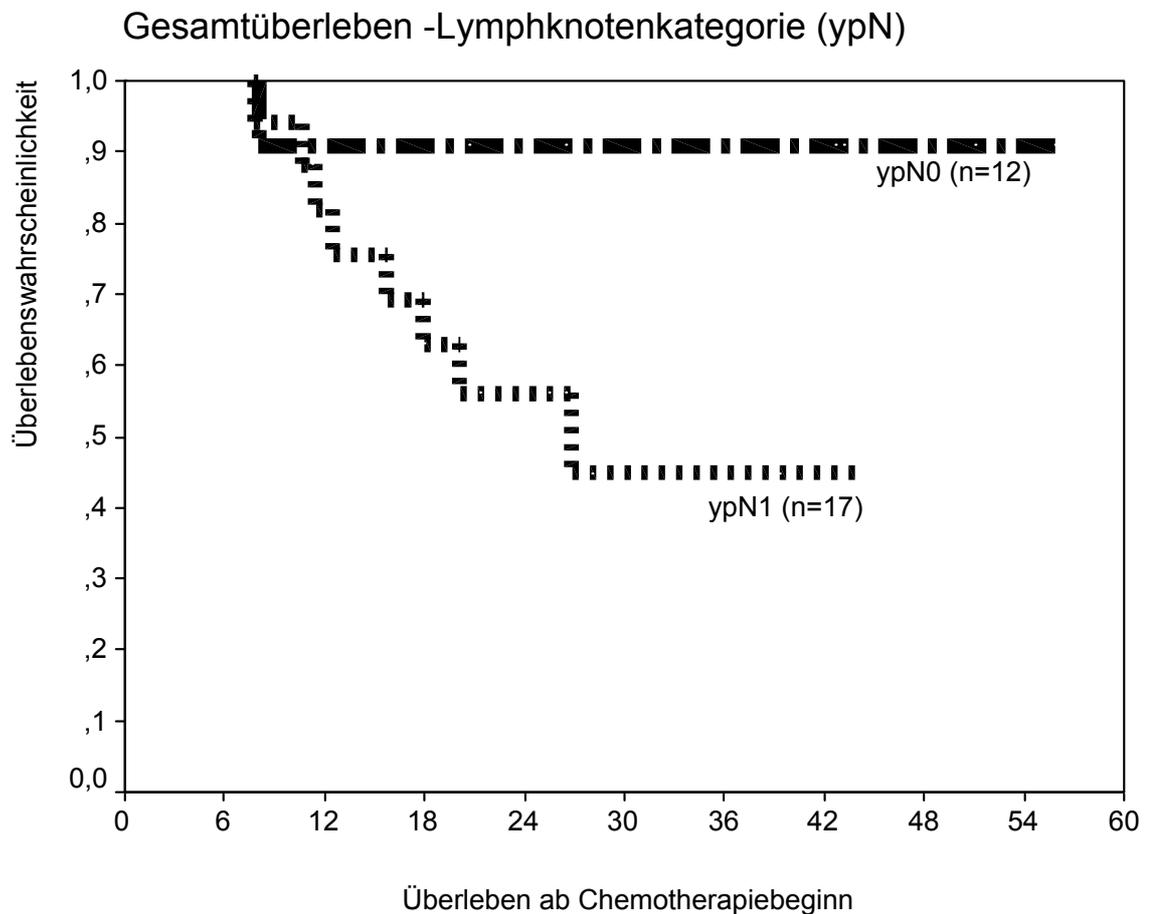


Abbildung 23: Gesamtüberleben der Lymphknotenkategorie ypN0 vs. ypN1

4.7.2.14 Gesamtüberleben – Lymphknotenkategorie (ypN) nach R0-Resektion

Auch nach R0-Resektion bestehen weiterhin Unterschiede in der Lebenserwartung von Patienten ohne bzw. mit Lymphknotenmetastasen.

	Median (Monate)	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
ypN0	n.e.	100 %	100 %	100 %	n.s.
ypN1	n.e.	100 %	61 %	61 %	

Tabelle 59: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion der Lymphknotenkategorie ypN0 vs. ypN1

Gesamtüberleben - Lymphknotenkategorie (ypN)

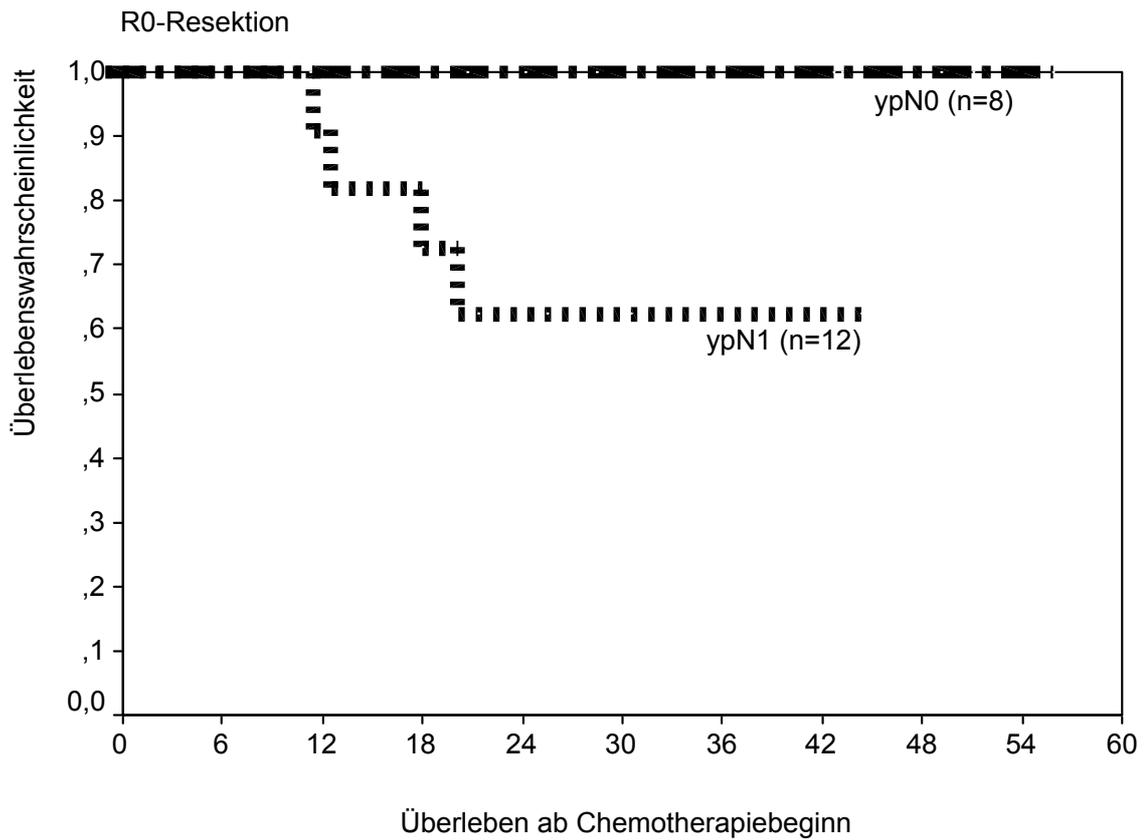


Abbildung 24: Gesamtüberleben nach R0-Resektion der Lymphknotenkategorie ypN0 vs. ypN1

4.7.2.15 Gesamtüberleben - Lymphknotenquotient

Von 20 Patienten mit keinen bzw. weniger als 20 % befallenen Lymphknoten sind in der Folgezeit fünf Patienten (25 %) verstorben, während fünf von neun Patienten (55,5 %) mit einer ausgedehnteren Lymphknotenmetastasierung gestorben sind (p = 0,02).

	Median (Monate)	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
< 20 %	n.e. (8,1-55,9)	90 %	80 %	73 %	= 0,02
> 20 %	18 (7,8-25,5)	77 %	38 %	38 %	

Tabelle 60: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate bei Lymphknotenquotienten ≤ 20 % vs. > 20 %

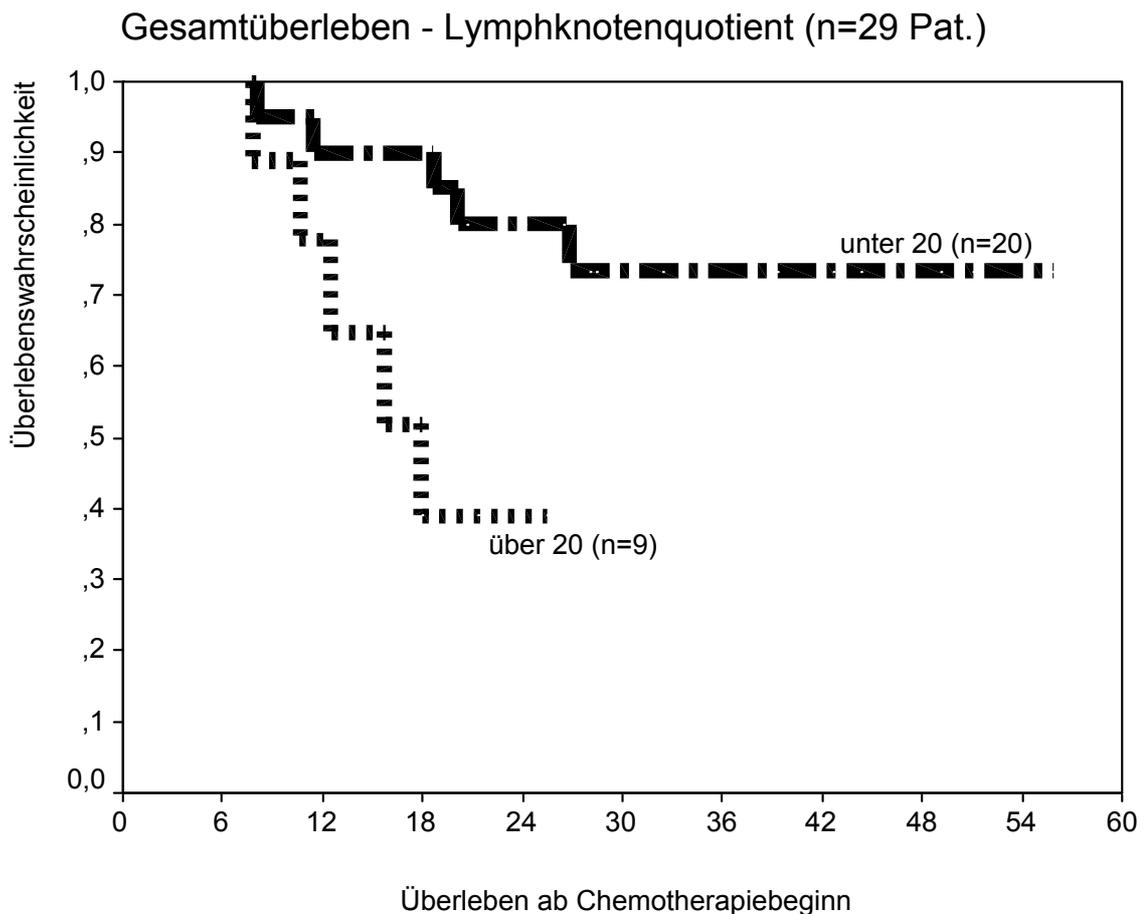


Abbildung 25: Gesamtüberleben bei Lymphknotenquotienten ≤ 20 % vs. > 20 % (p = 0,02)

4.7.2.16 Gesamtüberleben - Lymphknotenquotient nach R0-Resektion

Nach R0-Resektion leben 12 von 14 Patienten (85,7 %) ohne Lymphknotenmetastasen bzw. mit einem frühen Lymphknotenbefall 20,8 - 55,9 Monate. Dagegen sind zwei von sechs Patienten (33,3 %) mit einem Lymphknotenquotient über 20 % gestorben.

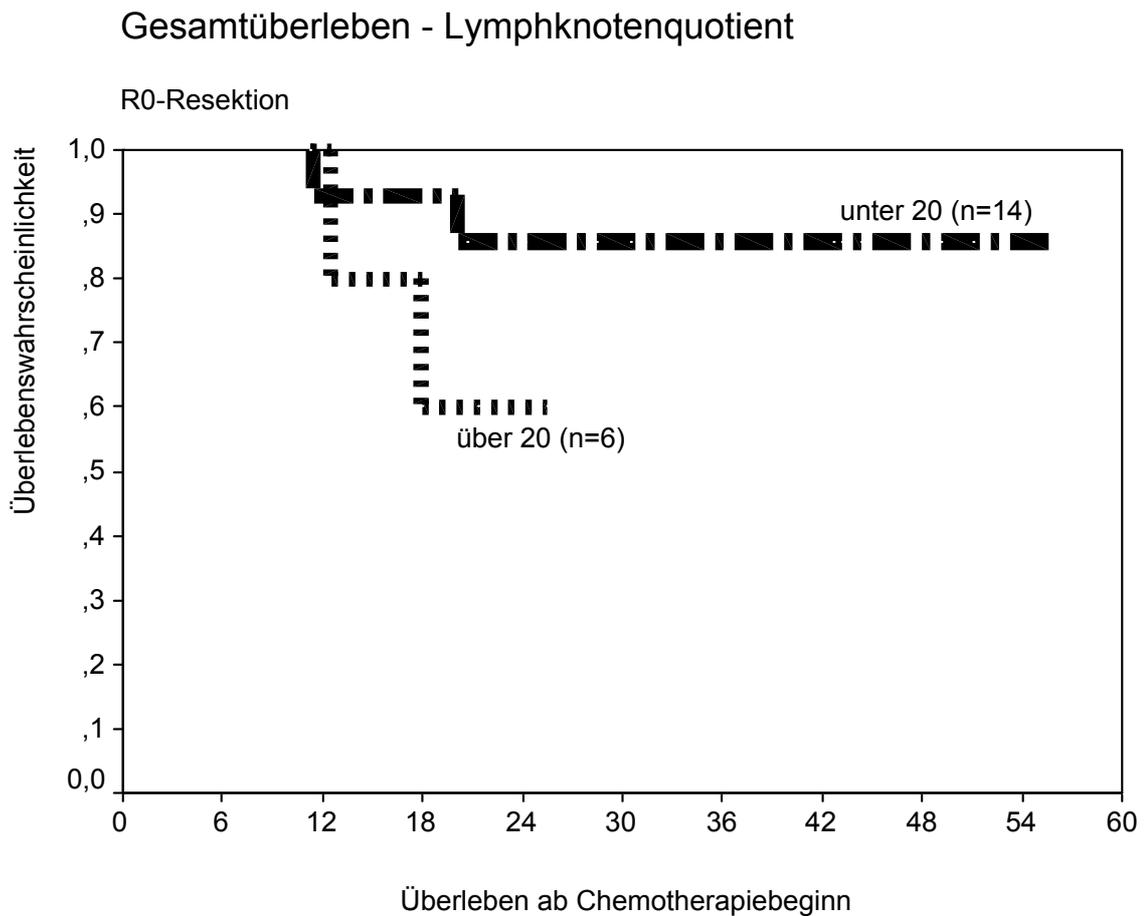


Abbildung 26: Gesamtüberleben nach R0-Resektion bei Lymphknotenquotienten $\leq 20\%$ vs. $> 20\%$

4.7.2.17 Gesamtüberleben – ypUICC-Stadien

Von 15 Patienten der ypUICC-Stadien I-IIb leben 14 Patienten (93,3 %) 11,3 - 55,9 Monate ohne Rezidiv. Dagegen sind neun der 14 Patienten (64,3 %) mit den fortgeschritteneren Stadien III und IV gestorben. Die stadienabhängige Lebenserwartung ist bei einer globalen Analyse ohne Berücksichtigung des Resektionsstatus hoch signifikant unterschiedlich ($p = 0,0008$).

	Median (Monate)	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
ypUICC I-IIb	n.e.	100 %	93 %	93 %	= 0,0008
ypUICC III+IV	18,6	71 %	41 %	20 %	

Tabelle 61: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate bei ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV

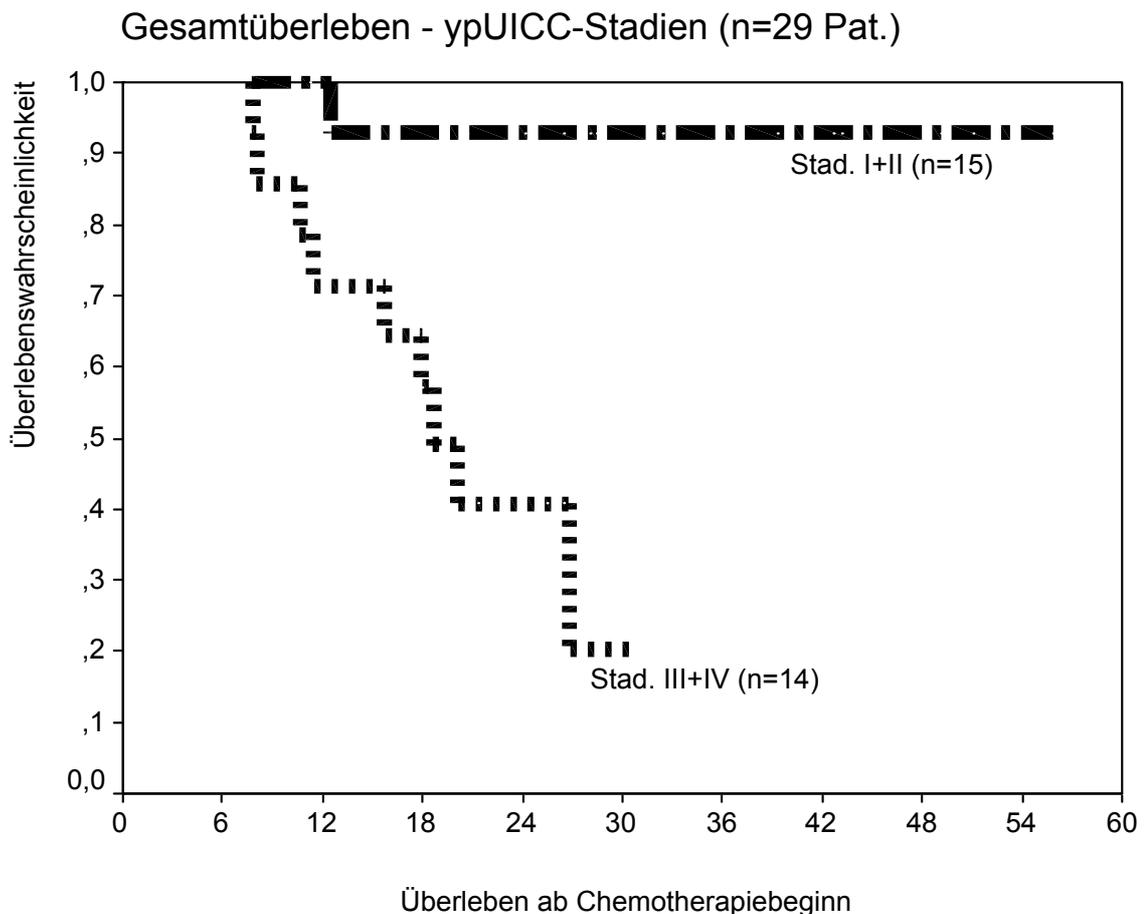


Abbildung 27: Gesamtüberleben bei ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV ($p = 0,008$)

4.7.2.18 Gesamtüberleben – ypUICC-Stadien nach R0-Resektion

Nach kompletter Resektion leben 12 von 13 Patienten mit den UICC-Stadien ypUICC I-IIb bzw. drei von sieben Patienten mit den Stadien ypUICC III+IV (p = 0,07).

	Median (Monate)	Geschätzte ÜLR (median)			p-Wert
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
ypUICC I-IIb	n.e.	100 %	90 %	90 %	= 0,07
ypUICC III+IV	n.e.	85 %	53 %	53 %	

Tabelle 62: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion der ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV

Gesamtüberleben - ypUICC-Stadien

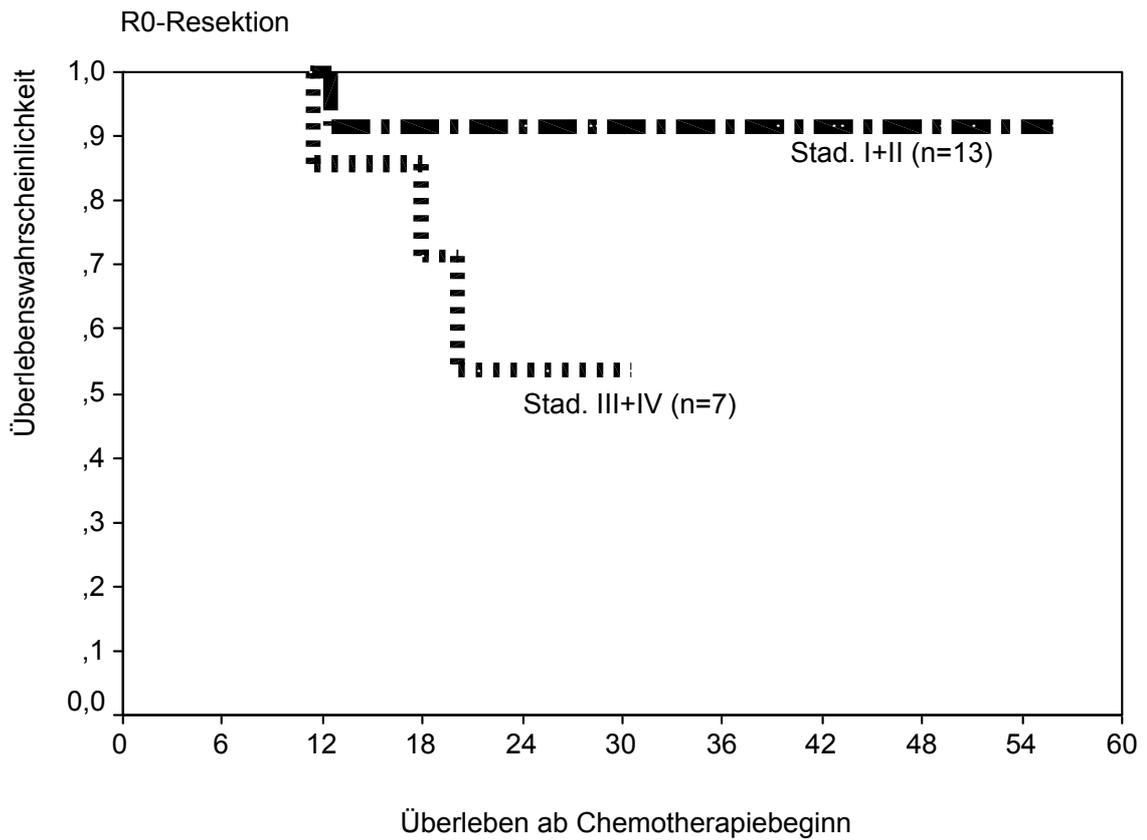


Abbildung 28: Gesamtüberleben nach R0-Resektion der ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV (n.s.)

4.7.3 Prognosefaktoren

Faktoren, die nach einer univariaten Analyse möglicherweise einen Einfluß auf die Überlebenszeit haben, sind in Tabelle 63 zusammengefasst.

Ansprechen klinisch	Überlebenszeit median (Monate)	Signifikanz
ja	n.e.	p = 0,02
nein	18	
Ansprechen pathologisch		
ja	n.e.	p = 0,04
nein	n.e.	
Resektionsstatus		
R0	n.e.	p = 0,009
R1/2	18,6	
Primärtumorkategorie (Abbildung 21)		
ypT ₀₋₂	n.e.	p = 0,01
ypT ₃	26,9	
Lymphknotenkategorie (Abbildung 23)		
ypN ₀	n.e.	p = 0,04
ypN ₁	26,9	
Lymphknotenquotient (Abbildung 25)		
ypN ₀ + ≤ 20 %	n.e.	p = 0,01
> 20 %	18	
ypUICC Stadien (Abbildung 27)		
I-IIb	n.e.	p = 0,08
III+IV	18,6	

Tabelle 63: Prognosefaktoren

Weitere Angaben zum Überlebensstatus und zum Gesamtüberleben der verschiedenen Variablen (Resektionsstatus, Ansprechen klinisch und pathologisch, ypT und ypN-Kategorie

sowie Lymphknotenquotient und Lymphangiosis carcinomatosa sind in Tabelle 64 zusammengefasst.

Wegen der kleinen Zahl von 20 Patienten mit kompletter Resektion, mußte auf eine multivariate Analyse zur Aufdeckung unabhängiger Prognosefaktoren verzichtet werden.

Gesamtüberleben		n = Patienten	Überlebensstatus		Zeit median (Monate)
			lebend	verstorben	
Gesamtzahl		31	19	12	n.e.
Resektionsstatus	R0	20	16	4	n.e.
	R1/2	9	3	6	18,6
Ansprechen klinisch	ja	15	12	3	n.e.
	nein	16	7	9	18,0
ypT - Kategorie	0	3	3	0	n.e.
	1	4	4	0	n.e.
	2	5	4	1	n.e.
	3	17	8	9	26,9
ypN - Kategorie*	0	11	10	1	n.e.
	1	17	9	8	26,9
Lymphknotenquotient*	N ₀	11	10	2	n.e.
	bis 20 %	8	5	3	n.e.
	über 20 %	9	4	5	18,0
Lymphangiostis carcinomatosa	ja	12	6	6	26,9
	nein	17	12	4	n.e.
Ansprechen pathologisch	ja	9	8	1	n.e.
	nein	20	12	8	n.e.

Tabelle 64: Gesamtüberleben – Zusammenfassung (*1 Patient mit Nx wurde nicht berücksichtigt)

5. Diskussion

5.1 Vorbemerkungen

Die Chirurgie ist der Eckpfeiler der Therapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen. Allerdings waren die Behandlungsergebnisse mit der chirurgischen Therapie bis vor kurzem noch unbefriedigend. Im letzten Jahrzehnt konnte die Prognose nach chirurgischer Therapie maßgeblich verbessert werden, wobei der Anteil an 5 Jahres Überlebenden von 10 % auf 25 % gesteigert werden konnte (90). Zur Verbesserung der Prognose haben verschiedene tumorabhängige und therapieabhängige Faktoren maßgeblich beigetragen. Dazu gehören unter anderem eine kritischere Indikationsstellung zur Resektion, die nur dann gegeben ist, wenn die Operation mit einer kompletten Extirpation des Primärtumors und der ableitenden Lymphknotenstationen möglich erscheint. Verbesserte diagnostische Verfahren beim praeoperativen Staging wie endoskopischer Ultraschall, Computertomographie, Kernspintomographie, und Positronenemissionstomographie lassen die Aussicht auf eine R0 Resektion mit einer Treffsicherheit von 70–80 % voraussagen (29). Auch die vereinheitlichten Definitionen der T-(Primärtumor) Kategorie, N-(Lymphknoten) Kategorie und der M-(Fernmetastasen) Kategorie der UICC/AJCC und die daraus resultierende Stadiengruppierung entsprechend der Empfehlungen der UICC/AJCC haben zur Aufdeckung von Untergruppen mit sehr unterschiedlicher Prognose beigetragen. Standardisierte Resektionsverfahren des Primärtumors und der ableitenden Lymphknotenstationen erlauben eine genauere Vergleichbarkeit innerhalb der verschiedenen Subgruppen (93). Eine entscheidende Voraussetzung für die Verbesserung der Prognose war eine Senkung der postoperativen Mortalität von 20 – 25 % auf unter 5 % durch die Entwicklung von Risikoscores, in denen die verschiedenen medizinischen Begleiterkrankungen entsprechend dem unterschiedlichen Risiko gewichtet wurden (15;20), Fortschritte bei der peri- und postoperativen Therapie und die Konzentration der Patienten in spezialisierten Zentren („High Volume Centers“) (92).

Multivariate Analysen an größeren Patientenkollektiven ergaben die R-Klassifikation, die Lymphknotenkategorie sowie die Primärtumorkategorie als wichtigste unabhängige prognostische Faktoren (85).

Immer wenn es gelingt, lokale Tumorfreiheit zu erzielen, darf von einer Prognoseverbesserung für den Patienten ausgegangen werden. Somit sind chirurgische Eingriffe, die dieses Therapieziel erreichen, als prognostisch sinnvoll anzusehen. Dies trifft in erster Linie für die Primärtumorkategorien T1 und T2 zu, bei denen der Primärtumor auf die Wand der Speiseröhre beschränkt ist. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen weisen jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium auf, indem die Behandlungsergebnisse nach alleiniger chirurgischer Therapie weiterhin unbefriedigend sind. Problembereiche für eine kurativ orientierte Therapie sind bei lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen (pT3-4, Nx, Mx) nach primärer Resektion lokoregional verbliebene mikroskopische Resttumoren im Tumorbett und in nicht resezierten Lymphknoten und klinisch okkulte Fernmetastasen.

In Tabelle 65 sind die chirurgischen Behandlungsergebnisse von 308 Patienten mit Adenokarzinomen der Speiseröhre zusammengefasst, die an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München primär operiert und reseziert wurden (Patientengut 01.07.1982 – 31.12.2000) (90).

	Patienten (n)	Überleben median (Monate)	Überleben (%)		
			3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Primäre Resektion	308	32,1	46,7	39,6	36,2
Primäre R0-Resektion	253	43,8	53,3	45,8	38,9
pT3 R0	72	24,9	36,0	24,9	24,9
pT4 R0	16	12,9	24,2	12,1	-
pT0-2 R0	165	94,3	65,9	61,9	48,2
pT3-4 R0	88	23,8	36,7	22,2	21,0
pN0 R0	134	96,0	72,0	67,8	67,8
pN1 R0	119	22,3	33,9	24,6	11,3
UICC I-IIb	208	94,0	61,2	56,2	48,0
UICC III-IV	111	18,6	24,1	12,0	12,0

Tabelle 65: Adenokarzinom des Ösophagus. Ergebnisse alleiniger Chirurgie (90)

Seit mehr als 25 Jahren werden im Rahmen von Studien postoperative adjuvante bzw. präoperative neoadjuvante nicht-chirurgische Therapieverfahren (Strahlentherapie, Chemotherapie, Radio-/Chemotherapie) eingesetzt. Dennoch ist die Stellung der multimo-

dalen Therapiekonzepte bis heute trotz zahlreicher Studien ungesichert. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass die Mehrzahl der Studien erhebliche Probleme im Studiendesign aufweisen. Differente Terminologien, unterschiedliche Definitionen von Begriffen wie lokoregional und lokal fortgeschritten bzw. potentiell resektabel und irresektabel erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Studien. Des Weiteren sind ein oft inadäquates prätherapeutisches Staging, große Unterschiede im Ausmass und in der Qualität der chirurgischen Therapie (Resektion und Lymphadenektomie), unterschiedliche Angaben zur Beurteilung einer kurativen Resektion (aus Sicht des Operateurs bzw. des Pathologen), keine entsprechend der Richtlinien der UICC/AJCC durchgeführte pathohistologische Aufarbeitung der Resektate sowie die Vermischung der Behandlungsergebnisse von Patienten mit Plattenepithel- und Adenokarzinomen zu bemängeln (38;39).

Verschiedene Phase-II-Studien mit Cisplatin-haltigen Kombinationen ließen den Eindruck entstehen, dass die Chemotherapie bei Patienten mit metastasierten Plattenepithelkarzinomen wirksamer ist als bei Patienten mit Adenokarzinomen. Mögliche Erklärungen bieten molekularbiologische Untersuchungen. Hayashi et al. (43) und Danenberg et al. (28) berichteten über signifikant höhere mRNA-Thymidilatsynthetase-Werte bei Adenokarzinomen im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen, was eine Erklärungsgrundlage für eine geringere Ansprechwahrscheinlichkeit auf 5-Fluorouracil-haltige Kombinationen bei diesem histologischen Subtyp sein kann. Darüber hinaus wurde ein erhöhtes ERCC 1, ein Marker für Cisplatin-Resistenz häufiger in Patienten mit Adenokarzinomen als bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen. Diese Ergebnisse könnten erklären, warum dieselbe Chemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen effektiver sein kann als bei Adenokarzinomen. Zumindest müssen sie als ein weiteres Argument bewertet werden, die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Adenokarzinomen bzw. Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre getrennt zu analysieren.

Bisher konnte bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in prospektiven randomisierten Studien kein Prognosegewinn durch eine postoperative Strahlentherapie bzw. Chemotherapie nachgewiesen werden (11;42;49;100). Beim Adenokarzinom konnte in Phase-II-Studien bislang lediglich die Sicherheit und die klinische Durchführbarkeit einer adjuvanten Chemotherapie gezeigt werden (13). Derzeit bestehen somit weder für eine adjuvante Chemotherapie noch für eine adjuvante Strahlentherapie postoperativ eine gesicherte Indikation außerhalb klinischer Studien.

Nicht zuletzt wegen dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurden in den letzten Jahren vermehrt neoadjuvante Therapiekonzepte eingesetzt, die im wesentlichen aus präoperativer Chemotherapie bzw. simultaner Radio-/Chemotherapie bestehen (38;54). Wesentliche Argumente für den primären Einsatz nicht-chirurgischer Therapieverfahren sind der bessere Allgemeinzustand der Patienten vor der Operation gegenüber dem postoperativen Zustand und dadurch eine bessere Toleranz von aggressiveren Zytostatikakombinationen und eine noch intakte Blutzufuhr und Lymphdrainage im Bereich des Primärtumors sowie der drainierenden Lymphknotenstationen. Bei ansprechenden Patienten kommt es zu einer Verkleinerung des Primärtumors (Downstaging bzw. besser Downsizing), was eine größere Aussicht auf eine komplette Tumorexstirpation eröffnet. Darüber hinaus soll eine früh einsetzende Systemtherapie klinisch okkulte Metastasen devitalisieren und dadurch das Fernmetastasenrisiko senken.

Die bisher vorliegenden Behandlungsergebnisse aus kontrollierten Phase-III-Studien, in denen die Möglichkeiten einer präoperativen Chemotherapie mit nachfolgender Resektion gegenüber der primären Operation verglichen wurden, sind widersprüchlich. In der in den USA durchgeführten Intergroupstudie 113 (RTOG 89-11) führte eine präoperative Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil (3 Zyklen) bei Patienten mit resektablen Ösophaguskarzinomen zu keiner signifikanten Zunahme des Anteils an kompletten Resektionen (R0-Resektionen) und keiner Verbesserung der Überlebenszeit (55). Demgegenüber sprechen die allerdings noch vorläufigen Daten einer großen randomisierten Studie, die vom **Medical Research Council (MRC)** in England bei über 800 Patienten durchgeführt wurde, für eine Verbesserung der Prognose durch eine präoperative Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil (2 Zyklen). Die Vorbehandlung führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (16,8 Monate nach Vorbehandlung gegenüber 13,3 Monaten nach primärer Chirurgie) sowie der 2-Jahres-Überlebensrate (43 % nach neoadjuvanter Chemotherapie gegenüber 34 % nach alleiniger Operation) (27). In beiden Studien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen gegenüber Adenokarzinomen. Beide Untersuchungen zeigten, dass Patienten nach präoperativer Chemotherapie keine erhöhten postoperativen Komplikationen haben. Pathologisch-histologisch komplette Tumorregressionen (pathohistologische Remission, pCR) waren bei präoperativer Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil seltene Ausnahmen (< 5 %) (38).

Die Kombination von präoperativer Chemo- und Radiotherapie, vorzugsweise als simultane Radio-/Chemotherapie, ist ebenfalls in mehreren Phase-III-Studien bei Patienten mit überwiegend potentiell resektablen Plattenepithelkarzinomen untersucht worden (22;61;62;102). Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie führte die zusätzliche Bestrahlung zu einer verbesserten lokalen Kontrolle, erkennbar an einer deutlich erhöhten Rate an pathohistologischen Remissionen (30 – 40 %) und an einer Senkung der lokoregionalen Rezidive. Allerdings waren nach simultaner neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie die postoperative Morbidität und Mortalität (bis zu 18 % postoperative Todesfälle) signifikant erhöht (22). Für Adenokarzinome liegen bisher nur Ergebnisse von einer randomisierten Phase-III-Studie vor, in denen die Möglichkeiten einer präoperativen Radio-/Chemotherapie gegenüber einer sofortigen Operation bei Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges geprüft wurden (108). Danach führte eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie (mit Cisplatin/5-FU) zu einer signifikanten Prognoseverbesserung. Allerdings weist diese Untersuchung schwerwiegende Mängel auf. Dazu gehören unter anderem der Einschluss von Patienten mit Kardiakarzinomen und subkardialen Magenkarzinomen, ein unzureichendes prätherapeutisches Staging und die Durchführung von kurativen und palliativen Resektionsverfahren. Nicht erklärbar sind die ungewöhnlich schlechten 3-Jahres-Ergebnisse von 6 % nach alleiniger Chirurgie. Auch eine 3-Jahres-Überlebensrate von 32 % nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie unterscheidet sich nicht von der nach alleiniger Operation an spezialisierten Zentren.

In den erwähnten kontrollierten Phase-III-Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie (27;55) bzw. zur Radio-/Chemotherapie (108) wurde die Kombination Cisplatin/5-Fluorouracil eingesetzt. Diese wurde annähernd 10 Jahre als Standard-Chemotherapie bei Platten- und Adenokarzinomen des Ösophagus angesehen. Dabei wurden Cisplatin (entweder 100 mg/m² am Tag 1 (56) oder 20 mg/m² pro Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (9)) zusammen mit 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m² pro Tag als kontinuierliche Infusion über 4 - 5 Tage alle drei bis vier Wochen verabreicht.

Die insgesamt unbefriedigenden Ergebnisse mit dieser Kombination gaben Anstoß, wirkungsstärkere Zytostatika-Kombinationen mit Cisplatin/5-Fluorouracil als Grundbaustein zu entwickeln.

Die intensiven Forschungsarbeiten in den letzten Jahren erbrachten den Nachweis der Wirksamkeit für verschiedene Substanzen bzw. Substanzklassen beim Ösophaguskarzinom. Dazu gehören die Taxane, Paclitaxel (4) und Docetaxel (34;68), der Topoisomerase-I-

Inhibitor Irinotecan (35) und das Pyrimidinanalog Gemcitabin (109). Die umfangreichsten Erfahrungen in der Kombinations-Chemotherapie von Ösophaguskarzinomen liegen für Paclitaxel vor, während die Wirksamkeit und Verträglichkeit der anderen Substanzen in der Kombinationstherapie derzeit noch in frühen klinischen Prüfungen untersucht werden.

Paclitaxel ist eines der wirksamsten Einzelsubstanzen beim Ösophaguskarzinom. Paclitaxel wurde zunächst als 250 mg/m²-Infusion über 24 Stunden alle drei Wochen zusammen mit Granulozyten-Kolonien-stimulierendem Faktor (G-CSF) bei 50 Patienten mit fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen verabreicht. Die Ansprechrate betrug 31 %. Die Therapie wurde im allgemeinen gut vertragen. Allerdings entwickelten 86 % der Patienten eine schwere Neutropenie Grad 3/4, die jedoch relativ kurz anhielt. 18 % der Patienten mussten mit neutropenischem Fieber hospitalisiert werden (4).

Wie bei Mammakarzinomen und Ovarialkarzinomen wurden auch andere Infusionsweisen für Paclitaxel entwickelt. Die 3-Stunden-Infusion von Paclitaxel ist die am häufigsten verwendete Zufuhrweise. Allerdings wurde sie bisher in der Monotherapie bei Ösophaguskarzinomen noch nicht geprüft. Mit dem Ziel der Wirkungssteigerung bei gleichzeitiger Senkung der Toxizität wurde am MSKCC eine 96-Stunden-Infusion in einer Dosierung von 35 mg/m²/Tag alle drei Wochen geprüft (118), die sich jedoch als unwirksam erwies. Dagegen konnte für eine wöchentlichen Verabreichung von 80 mg/m² als 1-Stunden-Infusion eine Wirksamkeit nachgewiesen werden, wobei die Remissionsrate mit 17 % niedrig war (53).

An amerikanischen Zentren wurde zunächst Paclitaxel (175 mg/m²) als 3-Stunden-Infusion an Tag 1 mit Cisplatin und 5-FU (Tag 1 - 5) bei Patienten mit fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen in einem 28-Tages-Zyklus ohne Granulozyten-Kolonien-stimulierenden Faktor geprüft. Von 60 Patienten hatten 29 einen „major response“ (48 %), davon sieben eine komplette Remission. Allerdings waren die Nebenwirkungen beträchtlich. Annähernd die Hälfte der Patienten musste vorzugsweise wegen neutropenischem Fieber hospitalisiert werden. Therapiebedingte Todesfälle wurden jedoch nicht beobachtet (46). Wegen der schweren Toxizitäten der Cisplatin/5-FU/Paclitaxel-Kombination wurde in der weiterführenden Untersuchung auf 5-Fluorouracil verzichtet und Paclitaxel in einer Dosierung von 250 (200) mg/m³ als 24-Stunden-Infusion zusammen mit G-CSF und Cisplatin eingesetzt. Die Gesamtansprechrate betrug bei dieser Kombination 49 %. Infolge des Verzichts auf 5-Fluorouracil war die gastrointestinale Toxizität weniger schwer, dafür jedoch die Myelosuppression erheblich; 68 % der Patienten entwickelten eine schwere bzw. lebensbedrohli-

che Neutropenie Grad 3/4 zusammen mit 10 % therapieabhängigen Todesfällen (47). Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit von Paclitaxel/Cisplatin/5-FU bzw. Paclitaxel/Cisplatin eignen sich beide Kombinationen wegen der schweren Toxizitäten und der daraus resultierenden Gefährdung nicht für den präoperativen Einsatz bei Patienten, die mit alleiniger Chirurgie potentiell geheilt werden können.

In Deutschland wurde ein zweiter Weg bestritten mit dem Ziel durch Änderung der Applikationsweise von Cisplatin und 5-Fluorouracil die Toxizitäten bei erhaltener Wirksamkeit zu vermindern, um dadurch weitere innovative Substanzen in optimaler Dosierung in der Kombinations-Chemotherapie anwenden zu können. Ausgangspunkt für diese Überlegungen waren die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie der EORTC, in der durch Vergleich der Aktivität und Toxizität von Cisplatin mit Cisplatin/5-FU bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen eine mögliche Wirkungsverstärkung und zusätzliche Toxizitäten von 5-Fluorouracil aufgedeckt werden sollte. Die Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil (als kontinuierliche Infusion über fünf Tage) führte gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie zu einer signifikant höheren Remissionsrate (35 % bei Cisplatin/5-FU gegenüber 19 % bei Cisplatin-Monotherapie). Allerdings führte die erhöhte Remissionsrate nicht zu einem signifikanten Überlebensgewinn, wofür in erster Linie die durch 5-FU verstärkte Toxizität einschließlich eines Anteils von 16 % therapiebedingten Todesfällen verantwortlich zu machen waren (18). Bei der weiteren Entwicklung wurde anstelle einer Dauerinfusion (1000 mg/m²/Tag) über fünf Tage alle drei Wochen 5-FU hochdosiert (2000 mg/m²) über 24 Stunden (HDFU) zusammen mit Hochdosis-Folinsäure (HDFA) wöchentlich verabreicht und Cisplatin (50 mg/m²) alle 14 Tage gegeben (115). In der ersten krankheitsorientierten Phase-II-Studie bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Magenkarzinomen zeigte sich die gewählte Verabreichung und Dosierung als wirksam und praktikabel (114). In der nachfolgenden randomisierten Phase-II-Studie der EORTC erwies sich die Kombination Cisplatin/HDFA/HDFU (PLF) bei akzeptabler Toxizität als signifikant wirksamer als 5-FU (3 g/m² 24 Stunden-Infusion) bzw. HDFA/HDFU (106).

Die Sektion Chirurgische Onkologie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München war an der ersten Phase-II-Studie mit PLF bei Patienten mit irresektablen und metastasierten Magenkarzinomen beteiligt. Da sich schon frühzeitig eine bemerkenswert geringe Toxizität abzeichnete, erschien es gerechtfertigt, die Möglichkeiten der PLF-Kombination bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen bzw.

Ösophaguskarzinomen innerhalb neoadjuvanter Therapiekonzepte zu überprüfen. Die vorläufigen Daten der 1994 initiierten Studien wurden für das Magenkarzinom 1999 (37) bzw. für Ösophaguskarzinome 2000 (74) auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology vorgestellt. Bei Adenokarzinomen des Ösophagus war bei PLF die Ansprechrate von 18,5 % eher enttäuschend niedrig, allerdings waren die beobachteten Nebenwirkungen akzeptabel. Wegen der guten Verträglichkeit der PLF-Kombination war eine zusätzliche Anwendung weiterer wirksamer Einzelsubstanzen zu vertreten. Deshalb wurde Paclitaxel mit dem Ziel der Steigerung der Wirksamkeit zusätzlich in einer Dosierung von 80 mg/m² als 3-Stunden-Infusion alle zwei Wochen einen Tag vor Cisplatin eingesetzt. Primäre Zielpunkte dieser krankheitsorientierten Phase-II-Studie waren die Überprüfung der Wirksamkeit (Remissionsrate) und der Verträglichkeit (Toxizitäten) der Kombination PAC-PLF bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus. Da die Chemotherapie Bestandteil einer neoadjuvanter Therapiestudie war, sollten als sekundäre Zielpunkte der Einfluss der Chemotherapie auf die Resektionsrate, der Anteil an kompletten Remissionen auf die krankheitsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit bei adäquat chemotherapierten Patienten untersucht werden und den mit der PLF-Kombination erreichten Ergebnissen gegenübergestellt werden.

5.2 Ergebnisse der neoadjuvanter Chemotherapie

Remissionsrate

In der vorangegangenen Untersuchung hatte die Kombination Cisplatin/HDFA/HDFU (PLF) zu einer Remissionsrate von 18,5 % (95 % K.I. 6 – 20 %) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Speiseröhre geführt. Eine klinisch komplette Tumorrückbildung wurde nicht erkannt, obwohl bei der pathohistologischen Aufarbeitung zwei komplette Remissionen (pCR) nachgewiesen wurden. Bei annähernd der Hälfte der Patienten führte die Chemotherapie zu einer Größenreduktion des Primärtumors bis auf 25 % der Ausgangsgröße („major response“; PR + MR). Bei 40,7 % trat ein Wachstumsstillstand über einen Zeitraum von bis zu 16 Wochen auf. Nur ein Patient (3,7 %) war unter PLF progredient (74). Der Zusatz von Paclitaxel zu PLF führte zu 48,4 % partiellen Remissionen (cPR) (95 % K.I. 30 - 66,9 %). Bei weiteren 37 % der Patienten kam es zu einer geringeren Größenabnahme (MR), so dass die Chemotherapie mit

PAC-PLF bei annähernd zwei Drittel der Patienten zu einer - verglichen mit dem Ausgangsbefund - messbaren Verkleinerung der Tumormanifestationen geführt hatte. 25 % der Tumoren blieben während der Chemotherapie größenkonstant. Zwei Patienten (6,4 %) waren unter der Chemotherapie progredient. In den beiden Untersuchungen waren die Patientenkollektive hinsichtlich der Krankheitsausbreitung vergleichbar, die diagnostischen Verfahren zur Überprüfung der Wirksamkeit und die Kriterien zur Festlegung der Remissionen identisch. Daher können die Behandlungsergebnisse mit PAC-PLF mit einer Remissionsrate von 48,4 %, einer „major response“-Rate von 67,7 % und einem Anteil von 26 % mit stabiler Erkrankung (NC) als Hinweis gewertet werden, dass die zusätzliche Verabreichung von Paclitaxel zu PLF zu einer Wirkungssteigerung geführt hat.

Die Ansprechrate von 48,4 % ist mit den Remissionsraten anderer Paclitaxel-haltiger Kombinationsregime vergleichbar (Tabelle 66).

Autor	Kombination	Dosis/Schedule (mg/m ²)	Histologie	Tumorausbreitung	Pat. eval. (n)	Ansprechrate (CR/PR) % 95 % K.I. %	Überleben Monate (median)
Ilson 1998 (46)	Paclitaxel/Cisplatin/5-FU	175 mg/m ² 3 h Tag 1 20 mg/m ² Tag 1-5 750 mg/m ² ci. Tag 1-5 q. Tag 29	SCC + AC	irresekt., M1	60	48 (35 – 61)	10,8
Ilson 2000 (47)	Paclitaxel/Cisplatin	200 mg/m ² 24 h ci/Tag 1 75 mg/m ² Tag 2 q. Tag 22	SCC + AC	LAD irresekt. + M1	17 20	47 50 (27-61)	6,9
Petrasch 1998 (78)	Paclitaxel/Cisplatin	90 mg/m ² 3 h Tag 1 50 mg/m ² Tag 1 q. Tag 15	SCC + AC	Irresekt. + M1	20	40 (19 – 64)	7
Poulee 2000 (81)	Paclitaxel/Cisplatin	180 mg/m ² 3 h Tag 1 60 mg/m ² Tag 1 q. Tag 15	SCC + AC	Irresekt. + M1	51	41 (28 – 56)	responder : 12 nonresponder : 7

Tabelle 66: Paclitaxel/Cisplatin-Kombinationschemotherapie

Abk.: CR/PR: komplette/partielle Remission; 95 % K.I.: 95 % Konfidenzintervall; ci: kontinuierliche Infusion; SCC: Plattenepithelkarzinom; AC: Adenokarzinom; irresekt.: lokal fortgeschritten irresektabel; M1 Fernmetastasen; LAD: lokal fortgeschritten;

Ilson et al. (46) berichteten bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen über 46 % Remissionen. Eine vergleichbare Ansprechrate von 46 % (95 % K.I. 27,5–66 %) wurde bei der Anwendung von Paclitaxel (250 mg/m², 24-Stunden-Infusion) zusammen mit Cisplatin berichtet (47). In zwei weiteren Untersuchungen, in denen Paclitaxel gemeinsam mit Cisplatin alle 14 Tage bei Patienten mit lokal sehr fortgeschrittenen und metastasierten Ösophaguskarzinomen verabreicht wurde, wurden ebenfalls Remissionsraten von jeweils 40 % berichtet (78;80). Bei der Anwendung Cisplatin/5-FU-haltiger Kombinationen wurde über eine stadienabhängige Wirkung der Chemotherapie berichtet, wobei höhere Remissionsraten bei Patienten mit weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien beobachtet wurden (38). Daher könnte die bemerkenswert hohe Remissionsrate mit PAC-PLF durch einen Einsatz bei Patienten mit weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien erklärt werden. Demgegenüber stehen jedoch die Erfahrungen mit der Kombination Paclitaxel/Cisplatin mit vergleichbaren Remissionsraten bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadien (47). Demnach unterscheiden sich die Behandlungsergebnisse mit PAC-PLF, bei dem Paclitaxel in einer Dosierung von 80 mg/m² über drei Stunden alle 14 Tage verabreicht wird, nicht von denen anderer Paclitaxel-haltiger Kombinationen, in denen entweder Paclitaxel in einer höheren Dosierung (175 mg/m² über drei Stunden) bzw. in höherer Dosierung über eine längere Expositionszeit (24 Stunden-Infusion) verabreicht wurden.

Toxizitäten

Die Anwendung von Paclitaxel zu PLF führte zu einer gesteigerten Toxizität. So wurde eine Zunahme der Neutropenie Grad 3/4 von 22,1 % bei PLF auf 35,2 % bei PAC-PLF beobachtet. Allerdings war der Anteil an lebensbedrohlichen Neutropenien (Grad 4) nur gering erhöht (11,7 % gegenüber 3,6 % bei PLF). Dagegen traten bei beiden Kombinationen keine substitutionsbedürftigen Thrombozytopenien auf. Paclitaxel führte auch zu einer Zunahme der nicht hämatologischen Nebenwirkungen. So traten mehr Diarrhoen (Grad 3/4 23,3 % gegenüber 1,4 % bei PLF) sowie eine auf einer Ösophagitis beruhenden Dysphagie auf, die bei 29,4 % der Patienten eine zusätzliche parenterale Flüssigkeitszufuhr erforderlich machte. Paclitaxel führte bei 50 % der Patienten zu einem erkennbaren, bei weiteren 17,6 % zu einem kompletten aber reversiblen Haarausfall. Darüber hinaus klagten die Patienten mit fortlaufender Therapiedauer über eine zunehmende Müdigkeit (Fatigue Grad 3 bei 23,5 %). Bei Beginn der Untersuchung wurden vermehrt

Myalgien und Arthralgien beobachtet, die in der Folgezeit durch eine zusätzliche Verabreichung von Dexamethason am Abend vor der Therapie sowie drei Stunden vor der Paclitaxel-Gabe nahezu komplett beherrscht werden konnten. Bei einem Patienten musste die Behandlung wegen einer Bradykardie mit ventrikulären Extrasystolen abgebrochen werden.

Obwohl die bei PLF beobachteten Nebenwirkungen als relativ gering bewertet werden müssen, hatten sie dennoch einen Einfluss auf den Therapieablauf und die Dosisintensität. So konnten nur bei 65,8 % der Patienten die geplanten 12 Behandlungszyklen verabreicht werden (bei PLF 78,6 %). Eine Dosisreduktion war bei 49,6 % erforderlich (bei PLF 35,7 %). Allerdings unterschieden sich der Anteil der durch die Toxizität verursachten Therapieabbrüche sowie der Hospitalisierungen bei beiden Therapieprotokollen nicht. Bei beiden Protokollen musste die Chemotherapie bei jeweils drei Patienten wegen Port-Komplikationen vorzeitig beendet werden, bei einem weiteren Patienten trat eine klinisch manifeste Lungenembolie auf. Diese Komplikationen sind daher nicht auf die Anwendung von Paclitaxel zurückzuführen, sondern auf Änderungen des homöostatischen Systems, wobei in erster Linie die kontinuierliche Verabreichung von Hochdosis-5-Fluorouracil als 24-Stunden-Infusion verantwortlich gemacht werden muss. Bei Tumorpatienten wurde eine Erhöhung von Fibrinopeptid A (FPA) berichtet, die durch die Chemotherapie mit 5-Fluorouracil \pm Cisplatin gesteigert wird (58). Eine Heparinzufuhr vor Beginn der Chemotherapie senkt die Plasmaspiegel von FPA und verhindert eine Erhöhung der Spiegel nach Chemotherapie (33). Aufgrund dieser Beobachtungen wurden daraufhin alle Patienten vor Beginn der Chemotherapie mit HDFA/HDFU/Cisplatin und während der gesamten Behandlungszeit vorsorglich heparinisiert.

Die bei PAC-PLF aufgetretenen Toxizitäten unterscheiden sich hinsichtlich ihres Schweregrades entscheidend von denen, die bei höher dosierten Paclitaxel (175 mg/m² über drei Stunden) bzw. bei protrahiert infundiertem Paclitaxel (250 mg/m² über 24 Stunden) berichtet wurden (Tabelle 67).

Autor	Kombinationsregime	Toxizität	Grad	%	Grad	%
Ilson 1998 (46)	Paclitaxel (3 h)/Cisplatin/5-FU	Neutropenie	4	57		
		periphere Neuropathie	3	18		
		Übelkeit/Erbrechen	3 + 4	17		
		Diarrhoen	3	12	4	2
		Hospitalisierung wegen Toxizität		48		
Ilson 2000 (47)	Paclitaxel (24 h)/Cisplatin	Neutropenie	3	8	4	47
		Fatigue	3	24	4	11
		Nausea	3	5	4	3
		Diarrhoe	3	11	4	3
		periphere Neuropathie	3	3		
		Hospitalisierung wegen Toxizität		50		
		Therapiebed. Todesfälle		11		

Tabelle 67: Paclitaxel/Cisplatin Kombinationsregime : Schwere (Grad 3) bzw. lebensbedrohliche Toxizitäten (Grad 4)

Bei einer höheren Dosis über drei Stunden infundiert trat eine Neutropenie Grad 4 bei 57,4 % der Patienten auf, die bei 48 % vorzugsweise wegen neutropenischem Fieber eine Hospitalisierung erforderlich machte. Darüber hinaus führte diese Zufuhrweise bei 18 % zu einer die Patienten belastenden, schweren sensorischen peripheren Polyneuropathie (46). Nach einer 24-Stunden-Infusion traten trotz prophylaktischer Verabreichung des Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktors G-CSF bei 85 % der Patienten schwere (Grad 3) und lebensbedrohliche (Grad 4) Neutropenien auf. 50 % der behandelten Patienten mussten deshalb hospitalisiert werden, wobei 11 % therapiebedingte Todesfälle auftraten (47). Wegen der erheblich gesteigerten Toxizitäten einschließlich der therapiebedingten Todesfälle eignen sich daher beide Kombinationsprotokolle nicht zur weiteren Prüfung innerhalb multimodaler Therapiekonzepte. Die nachgewiesene Wirkung von PAC-PLF bei annähernd der Hälfte der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Speiseröhre sowie die dabei beobachteten Toxizitäten lassen dagegen weitere Prüfungen dieser Kombination in prospektiven Phase II- und III-Studien als sinnvoll und vertretbar erscheinen.

5.3 Ergebnisse der Chirurgischen Therapie

Die Indikation zur präoperativen Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Speiseröhre erfolgte aus der Überlegung, bei ansprechenden Patienten den Anteil an kompletten Tumorexstirpationen (R0-Resektion) zu steigern und dadurch die Rate an Lokalrezidiven zu senken. Darüber hinaus sollen durch den frühzeitigen Einsatz einer systemischen Therapie klinisch okkulte Mikrometastasen devitalisiert und dadurch die Entstehung von Fernmetastasen verhindert werden.

Für einen Vergleich der in dieser Untersuchung erhobenen Behandlungsergebnisse mit dem internationalen Schrifttum ergeben sich verschiedene, zum Teil grundlegende Schwierigkeiten. So beginnen sich im anglo-amerikanischen Sprachraum die Definitionen zum Resektionsstatus entsprechend der Kriterien der UICC (UICC 1997) erst in jüngster Zeit durchzusetzen. Die Beurteilung der Tumorfreiheit erfolgte bisher zumeist durch den Operateur, wobei eine „curative resection“ dann durchgeführt wurde, wenn am Ende der

Operation makroskopisch kein Resttumorgewebe mehr sichtbar war. In der kürzlich veröffentlichten randomisierten Phase-III-Studie des englischen Medical Research Council wurde aus Sicht der Operateure bei 78 % der Patienten nach präoperativer Chemotherapie bzw. 70 % der Patienten nach primärer Operation eine vollständige Tumorexstirpation durchgeführt, während der wirkliche Anteil an pathohistologisch bestätigten R0-Resektionen bei 60 % nach Chemotherapie bzw. 55 % nach primärer Resektion lag. Bei 18 % bzw. 15 % der Patienten waren mikroskopische Tumorresiduen im Bereich der Schnittländer bzw. in der „3. Dimension“ des Primärtumors, d.h. im Tumorbett zurückgeblieben (sog. R1-Resektionen) (27). Weitere Unterschiede bestehen in der Zusammensetzung der Patientenkollektive, wobei in der Mehrzahl der veröffentlichten Studien die Tumurlänge radiologisch und das Ausmaß der Obstruktion zur Klassifikation der Primärtumoren (10), nicht jedoch die prognostisch relevantere Tiefenpenetration herangezogen wurde. Grundsätzlich werden in der Computertomographie vergrößerte Lymphknoten einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium zugeordnet. Erst in den letzten Jahren gewinnen an spezialisierten Zentren die Anwendung der Endosonographie zur Festlegung der Primärtumorkategorie (2;5;66) sowie die diagnostische Laparoskopie, teilweise auch die diagnostische Thorakoskopie zur prätherapeutischen Charakterisierung der Krankheitsausbreitung an Bedeutung (57). Weitere Unterschiede bestehen hinsichtlich der Operationsverfahren. Bis vor wenigen Jahren wurde auch bei Patienten mit distalen Ösophaguskarzinomen eine transthorakale Ösophagektomie durchgeführt; in letzter Zeit gewinnt die transmediastinale („transhiatale“) Ösophagektomie mit Magenhochzug zunehmend an Bedeutung, nachdem in systematischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass Adenokarzinome der distalen Speiseröhre vorzugsweise in Lymphknotenstationen im Bereich des hinteren unteren Mediastinums und im Bereich des Truncus coeliacus metastasieren (32;88). Besonders problematisch ist auch die Tatsache, dass die Behandlungsergebnisse meist von internistischen Onkologen publiziert werden, die die Bedeutung der aus onkologisch-chirurgischer Sicht sehr wichtigen Voraussetzungen für eine chirurgische Qualitätssicherung nicht oder nur unzureichend berücksichtigen. Daher ergeben sich beim Vergleich der chirurgischen Behandlungsergebnisse erhebliche, aber derzeit nicht vermeidbare Ungenauigkeiten.

Die nachfolgende Diskussion der in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Behandlungsergebnisse erstreckt sich zunächst auf sieben Phase-II-Studien ohne Paclitaxel (1;6-

8;25;79;117) (Tabelle 68) sowie auf drei Phase-II-Studien mit Paclitaxel-haltigen Kombinationen (12;45;52;66) (Tabelle 69).

Anschließend sollen in die Diskussion auch die Ergebnisse von Studien eingehen, in denen zur Verstärkung der lokalen Tumorkontrolle eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie durchgeführt wurde (23;51;73;84;99;103;111) (Tabelle 70). Abschließend sollen die Ergebnisse von zwei großen kürzlich abgeschlossenen randomisierten Phase-III-Studien diskutiert werden, in denen die Möglichkeiten einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil gegenüber einer sofortigen chirurgischen Intervention an einem allerdings gemischten Patientengut aus Plattenepithel- und Adenokarzinomen geprüft wurden (27;55).

In der vorliegenden Untersuchung wurden 29 der 31 Studienpatienten nach Vorbehandlung mit PAC-PLF operiert und reseziert. Bei 20 Patienten konnte eine makroskopisch und mikroskopisch komplette Tumorexstirpation durchgeführt werden, während bei sechs Patienten mikroskopisch Residualtumor im Tumorbett (R1-Resektionen) bzw. bei drei Patienten makroskopisch Resttumor belassen werden musste. Bezogen auf das Studienkollektiv betrug die R0-Resektionsrate 64,5 %, für die operierten und resezierten Patienten 69 %. Patienten, die auf die Vorbehandlung angesprochen hatten, hatten eine größere Aussicht auf eine komplette Resektion (80 % bei Respondern gegenüber 57 % bei Nonrespondern). In der vorangegangenen Phase-II-Studie mit PLF betrug die Rate an R0-Resektionen 70,4 %.

Im chirurgischen Schrifttum fehlen bisher Angaben zu Resektionsraten von Patienten mit der Primärtumorkategorie cT3 und cT4, bei denen die Klassifikation des Primärtumors mit Hilfe des endoskopischen Ultraschalls erfolgt war. Im Patientengut der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München konnten die Resektionsraten durch Zugrundelegung der pathohistologischen Primärtumorkategorien retrospektiv ermittelt werden. Danach wurden 72 von 104 resezierten pT3-Tumoren (R0-Resektionsrate 70,8 %) und 16 von 27 resezierten pT4-Tumoren (R0-Resektionsrate 48,5 %) komplett exstirpiert. Zusammengefasst konnten 67,2 % der pT3- und pT4-Tumoren (88 von 131 Tumoren) durch eine alleinige Operation komplett exstirpiert werden. Demnach unterschieden sich die R0-Resektionsraten nach primärer Resektion nicht von denen nach neoadjuvanter Chemotherapie (86;90).

In Tabelle 68 sind sieben Untersuchungen zusammengefasst, in denen Patienten mit potentiell resektablen Primärtumoren mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt worden waren (1;6-8;25;79;117).

Von 162 evaluierbaren Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen wurden 17 (19,2 %) nicht operiert. Die Operationsrate betrug 89,5 % (156 von 193 Patienten). Bei 132 Patienten wurde eine Resektion durchgeführt (81,5 % der evaluierbaren Patienten). Die Angaben zu den Resektionsraten (bezogen auf die eingeschlossenen Studienpatienten) schwankten zwischen 58 % bis 89 %. Angaben zum Resektionsstatus finden sich in vier Untersuchungen (6-8;25). Die R0-Resektionsrate betrug im Durchschnitt 66,7 % mit einer Schwankung von 53 bis 71 %.

In drei frühen klinischen Studien, deren Ergebnisse bisher nur in Abstraktform vorliegen, enthielt die Chemotherapie Paclitaxel (12;45;52;66) (Tabelle 69). Danach betrug die Resektionsrate im Durchschnitt 87 %. Nur in einer Untersuchung wurde über eine R0-Resektionsrate von 53 % berichtet (52).

Andere Studiengruppen verfolgen das Ziel, durch eine zusätzlich zur Chemotherapie durchgeführte Strahlentherapie die lokale Kontrolle zu steigern. In Tabelle 70 sind die Ergebnisse von sieben Phase-II-Studien zusammengefasst, in denen die Möglichkeiten einer neoadjuvanten simultanen Radio-/Chemotherapie bei Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen der Speiseröhre untersucht wurden.

Von 193 evaluierbaren Patienten wurden 37 (19,2 %) nicht operiert. Die Operationsrate betrug 80,8 % (156 von 193 Patienten). Bei 140 Patienten (80,2 % der evaluierbaren Patienten) wurde eine Resektion durchgeführt. Die Angaben zu den Resektionsraten schwanken zwischen 58 % und 89 %. Angaben zum Resektionsstatus finden sich in drei Untersuchungen (73;84;103), wobei die Angaben zur R0-Resektionsrate nach simultaner Radio-/Chemotherapie bei 79 % (103), 71 % (73) bzw. 60 % (84) lagen.

Die Möglichkeiten von Paclitaxel innerhalb neoadjuvanter Therapiekonzepte mit simultaner Radio-/Chemotherapie wurden bisher in drei Untersuchungen an gemischten Patientenkollektiven mit potentiell resektablen Platten- und Adenokarzinomen geprüft (Tabelle 71). Höhere Ansprechraten für Plattenepithelkarzinome mit Paclitaxel in Kombination mit der Strahlentherapie wurden berichtet. Nach den derzeit noch präliminierenden Daten wurden R0-Resektionsraten von 71 % (69), 88 % (101) bzw. 92,5 % (2) berichtet. Die erfolgsversprechenden Ergebnisse beim Einsatz von Paclitaxel in der neoadjuvanten Radio-

/Chemotherapie bedürfen einer kritischen Prüfung in multizentrischen Studien an größeren Patientenkollektiven mit Adenokarzinomen.

Studien	Chemotherapie	Pat. eval. (n)	CR/PR (%)	Resekti onsrate (%)	R0 Resek- tionsrate (%)*	pCR (%)	postop. Mortalität (%)	Überleben Resezierte Patienten			
								Gesamt Monate (median)	3 Jahre (%)	R0-Re- sektionen Monate (median)	3 Jahre (%)
Ajani 1990 (7)	CDDP/5-FU/Etop	35	49	97	71	3	0	24	42	k.A.	63
Carey 1991 (25)	CDDP/ 5-FU ci	15	40	73	53	0	9	18.5	36	24	45
Ajani 1993 (8)	CDDP/Dox/Etop.	26	50	88	58	0	4	12.5	25	20	44
Adelstein 1994 (1)	CDDP/Dox/Etop	13	69	85	k.A.	0	0	22	30	k.A.	k.A.
Wright 1994 (117)	CDDP/Dox/Etop	22	55	82	k.A.	6	0	k.A.	2 J.: 58	k.A.	k.A.
Ajani 1995 (6)	CDDP/5-FU/AraC	32	41	84	69	4	4	17	2 J.: 37	k.A.	k.A.
Plukker 1995 (79)	CET	19	k.A.	58	k.A.	9	9	12	12	15+	k.A.

Tabelle 68 Präoperative Chemotherapie bei Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus (ausgewählte Studien)

Abk.: CR/PR: komplette/ partielle Remission; pCR: pathohistologische komplette Remission nach Operation; R0: komplette Resektion; k.A.: keine Angabe; ci: kontinuierliche Infusion; CDDP: Cisplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; Etop: Etoposid; Dox: Doxorubicin; AraC: Cytarabin; C: Carboplatin; E: Epidoxorubicin; T: Teniposide; PAC: Paclitaxel. *: Kalkulation auf der Basis aller zur präoperativen Chemotherapie aufgenommenen Patienten.

Studien	Chemotherapie	Pat. (n) eval.	CR/PR (%)	Resekti onsrate (%)	R0 Resek- tionsrate (%)*	PCR (%)	postop. Mortalität (%)	Überleben Resezierte Patienten			
								Gesamt Monate (median)	3 Jahre (%)	R0- Resek- tionen Monate (median)	3 Jahre (%)
Ilson 1997 (45) Kelsen 1997 (52)	PAC (24h)/CDDP	17 (10 AC)	k.A.	65	53	0/10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Luketich 2001 (66)	PAC/CDDP/5-FU	50 (46 AC)	k.A.	92	k.A.	k.A.	2	k.A.	2 J.: 40	k.A.	k.A.
Ardalan 2001 (12)	CDDP/FUDR/Leuco- vorin → PAC Tag 28	27 (SCC+AC)	k.A.	92	k.A.	0	7	k.A.	2 J.: 72	k.A.	k.A.

Tabelle 69: Präoperative Chemotherapie mit Paclitaxel -haltigen Kombinationen bei Patienten mit potentiell resektablen Karzinomen des Ösophagus (ausgewählte Studien)

Abk.: CR/PR: komplette/ partielle Remission; pCR: pathohistologische komplette Remission nach Operation; R0: komplette Resektion; k.A.: keine Angabe; ci: kontinuierliche Infusion; CDDP: Cisplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; PAC: Paclitaxel; FUDR: Floxuridine; *: Kalkulation auf der Basis aller zur präoperativen Chemotherapie aufgenommenen Patienten.

Studien	RTx/CTx Protokoll	Pat. eval. (n)	Resek- tionsrate (%)	R0- Resek- tions- rate (%)*	pCR (%)	postop. Mortalität (%)	Überleben Resezierte Patienten			
							Gesamt Monate (median)	3 Jahre (%)	R0-Resekti- onen Monate (median)	3 Jahre (%)
Weiden 1987 (111)	CDDP/ MMC/ 5-FU + 30 Gy	20	65	k.A.	19	12	8	k.A.	9+	k.A.
Burton 1991 (23)	CDDP/ 5-FU +45 Gy	21	76	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.	24	14
Urba 1992 (103)	5-FU ci + 45 Gy	24	79	79	10.5	5	11	k.A.	k.A.	k.A.
Stewart 1993 (99)	CDDP/ 5-FU/ FA/ ± Etop/ + 30 Gy	24	88	k.A.	23	0	26+	68	k.A.	k.A.
Naunheim 1995 (73)	CDDP/ 5-FU + 36 Gy	28	71	71	16	0	18	28	k.A.	k.A.
Sauter 1994 (84)	MMC/ 5-FU + 60 Gy	30	60	60	39	6	13	25	23	k.A.
Keller 1998 (51)	MMC/ 5-FU + 60 Gy	46	72	k.A.	24	16	16.6	30	k.A.	k.A.

Tabelle 70: Präoperative Radio-/Chemotherapie bei Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus (ausgewählte Phase-II-Studien)

Abk.: pCR. Pathohistologisch komplette Remission; R0: komplette Resektion; k.A.:keine Angabe; ci: kontinuierliche Infusion; CDDP: Cisplatin; MMC: Mitomycin C; FA: Folinsäure; 5-FU: 5-Fluorouracil; Etop: Etoposid, *: Kalkulation auf der Basis aller zur präoperativen Chemotherapie aufgenommenen Patienten.

Studien	RTx/CTx Protokoll	Pat. eval. (n)	Resek- tionsrate (%)	R0- Resek- tions- rate (%)*	pCR (%)	postop. Mortalität (%)	Überleben Resezierte Patienten			
							Gesamt Monate (median)	3 Jahre (%)	R0-Resektionen Monate (median)	3 Jahre (%)
Adelstein 2000 (2)	CDDP/PAC (24 h) + 45 Gy	40 (25 AC)	92,5	92,5	23 (AC 8)	16	15	30	k.A.	k.A.
Urba 2000 (101)	CDDP/PAC + 45 Gy	69 (57 AC)	k.A.	88	19	2	24	35	k.A.	k.A.
Meluch 2001 (69)	PAC/C/5-FU + 45 Gy	129 (71 AC)	71	71	41	6	21	35	pCR 32 Mon.	k.A.

Tabelle 71: Präoperative Radio-/Chemotherapie mit Paclitaxel-haltigen Kombinationen bei Patienten mit potentiell resektablen Karzinomen des Ösophagus (ausgewählte Phase-II-Studien)

Abk.: pCR. Pathohistologisch komplette Remission; R0: komplette Resektion; k.A.: keine Angabe; ci: kontinuierliche Infusion; CDDP: Cisplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; PAC: Paclitaxel; *: Kalkulation auf der Basis aller zur präoperativen Chemotherapie aufgenommenen Patienten.

Die Beantwortung der entscheidenden Frage, ob durch neoadjuvante Therapieverfahren die Prognose von Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen gegenüber einer alleinigen Operation entscheidend verbessert werden kann, kann nur durch prospektiv randomisierte Phase-III-Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven beantwortet werden. Die erste Voraussetzung für eine Prognoseverbesserung ist eine signifikante Steigerung der Rate an kompletten Tumorexstirpationen durch die Vorbehandlung. Bisher liegen die Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien vor, in denen die Möglichkeiten einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil gegenüber einer sofortigen Operation vergleichend untersucht wurden. In beide Studien wurden sowohl Patienten mit Plattenepithel- als auch Adenokarzinomen aufgenommen; die Behandlungsergebnisse wurden global nicht entsprechend der unterschiedlichen histologischen Subtypen analysiert (Tabelle 72).

In der Intergroup-Studie 0113 wurden in den USA 213 Patienten in den Chemotherapiearm bzw. 227 Patienten in den Chirurgiearm randomisiert (55). 171 der chemotherapierten Patienten wurden operiert, 162 reseziert, wobei bei 133 Patienten eine komplette Resektion durchgeführt wurde. Im Chirurgiearm wurden 217 Patienten operiert und 203 Patienten reseziert. Bei 135 Patienten erfolgte eine komplette Tumorexstirpation. In der „intend to treat“-Analyse unterschieden sich die R0-Resektionsraten von 62 % nach Vorbehandlung bzw. 59 % nach primärer Operation nicht signifikant. Wurden jedoch nur die Patienten berücksichtigt, die nach der Vorbehandlung operiert wurden, betrug die R0-Resektionsrate 77,8 %.

Von der zweiten randomisierten Studie, die von dem englischen Medical Research Council durchgeführt wurde (OEO2), liegen bisher nur vorläufige Daten in Abstraktform vor (27). Nach Vorbehandlung erfolgte eine komplette Tumorexstirpation bei 60 %, bei primärer Resektion bei 55 % der operierten Patienten. In beiden Studien unterschieden sich die Ergebnisse bei Adenokarzinomen nicht von denen bei Plattenepithelkarzinomen.

In einer weiteren Phase-III-Studie, die in Irland bei Patienten mit Kardiakarzinomen und Adenokarzinomen des Ösophagus durchgeführt wurde, wurden die Möglichkeiten einer neoadjuvanten Radio-/Chemotherapie (58 Patienten) gegenüber der primären Operation (55 Patienten) überprüft. Während alle dem chirurgischen Arm zugeteilten Patienten reseziert wurden, wurden nur 51 der 58 vorbehandelten Patienten operiert und reseziert. Zur Qualität der Resektion finden sich keine Angaben (108) (Tabelle 73).

In den letzten Jahren konnte die postoperative Mortalität nach Ösophagektomie durch eine strengere Indikationsstellung unter Berücksichtigung der verschiedenen medizinischen Begleiterkrankungen, Fortschritte bei der peri- und postoperativen Therapie sowie eine Konzentration der Patienten in spezialisierten Zentren auf unter 5 % abgesenkt werden. In der erwähnten Untersuchung an 308 resezierten Adenokarzinomen, die an der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt wurde, betrug die postoperative Mortalität 3,4 % (86;90). Ein möglicher Prognosegewinn durch eine Vorbehandlung könnte verloren gehen, wenn die neoadjuvante Therapie zu einer gesteigerten postoperativen Mortalität führt. In der vorliegenden Untersuchung wurden nach einer Vorbehandlung mit PAC-PLF keine erhöhten postoperativen Komplikationen beobachtet. Keiner der 29 operierten Patienten starb während der ersten 90 Tage nach der Operation. Auch in den angeführten Phase-II- und III-Studien mit neoadjuvanter Chemotherapie ohne und mit Paclitaxel wurde über keine gesteigerte postoperative Morbidität und Mortalität berichtet. Demgegenüber zeigen Patienten nach präoperativer Radio-/Chemotherapie häufiger komplizierte Verläufe und eine erhöhte Mortalität, vorzugsweise durch pulmonale Komplikationen und Infektionen in Folge einer Strahleninduzierten Immunsuppression, wobei in einigen Untersuchungen eine Mortalität bis zu 16 % berichtet wurde (2).

Studien	Chemotherapie	Pat. (n) eval.	CR/PR (%)	Resekti- onsrate (%)	R0 Resek- tionsrate (%)*	PCR (%)	postop. Mortalität (%)	Überleben Resezierte Patienten			
								Gesamt Monate (median)	3 Jahre (%)	R0- Resek- tionen Monate (median)	3 Jahre (%)
Kelsen 1998 (55)	OP	227	-	k.A.	59		6	16,1	26	27,4	k.A.
	CDDP/5-FU	213	19	k.A.	62	2,5	6	14,9	23	25	k.A.
Clark 2001 (27)	OP	402	-	69	54	k.A.	10	13,3	2 J.: 34	k.A.	k.A.
	CDDP/5-FU	400	k.A.	76	59	k.A.	10	16,8	2 J.: 43	k.A.	k.A.

Tabelle 72: Randomisierte Phase-III-Studien zur präoperativen Chemotherapie vs. Primäre Operation

Abk.: CR/PR: komplette/ partielle Remission; pCR: pathohistologische komplette Remission nach Operation; R0: komplette Resektion; k.A.: keine Angabe; ci: kontinuierliche Infusion; CDDP: Cisplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; *: Kalkulation auf der Basis aller zur präoperativen Chemotherapie aufgenommenen Patienten.

Studien	RTx/CTx Protokoll	Pat. eval. (n)	Resek- tionsrate (%)	R0- Resek- tions- rate (%)*	pCR (%)	postop. Mortalität (%)	Überleben Resezierte Patienten			
							Gesamt Monate (median)	3 Jahre (%)	R0-Resek- tionen Monate (median)	3 Jahre (%)
Walsh 1996 (108)	OP	55	100	k.A.	-	4	11 Mon.	6	k.A.	k.A.
	CDDP/5-FU + 40 Gy	58	89,6	k.A.	25	8,6	16 Mon.	32	k.A.	k.A.
Urba 2001 (104)	OP	50	90	k.A.	-	4	17,6	16	k.A.	k.A.
	CDDP/5-FU/VBL + 45 Gy	50	90	k.A.	28 (AC 24)	2,2	16,9	30	k.A.	k.A.
							pCR		49,7 Mon.	64
							res. Tumor		12 Mon.	19

Tabelle 73: Randomisierte Phase-III-Studien zur präoperativen Radio-/Chemotherapie vs. Primäre Operation

Abk.: pCR: Pathohistologisch komplette Remission; R0: komplette Resektion; k.A.: keine Angabe; ci: kontinuierliche Infusion; CDDP: Cisplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; VBL : Vinblastin *: Kalkulation auf der Basis aller zur präoperativen Radio-/Chemotherapie aufgenommenen Patienten; res. Tumor: Residualtumor

5.4 Ergebnisse der pathohistologischen Beurteilung der Resektate

Eine entscheidende Voraussetzung zur Beurteilung der Prognose der operierten Patienten sind über die Informationen zum Resektionsstatus hinaus exakte Kenntnisse über die Infiltrationstiefe des Primärtumors, über den regionären Lymphknotenstatus, ggf. auch über resezierte Lymphknotenmetastasen ($M_{1_{\text{lym}}}$) und/oder resezierte viszerale Metastasen. Diese Basisinformationen sind der Eckpfeiler für die ypTNM-Stadien und die Stadiengruppierung nach den Richtlinien der UICC/AJCC.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Therapie sind wegen der schwierigen und häufig ungenauen prätherapeutischen Erfassung der Krankheitsausbreitung exakte pathohistologische Angaben zum Primärtumor und zum Lymphknotenstatus eine essentielle Voraussetzung. Diese Standards sind in den amerikanischen Untersuchungen nicht erfüllt bzw. nur unvollständig publiziert. Legt man die Endosonographie als Standardmethode zur Charakterisierung der T-Kategorie zugrunde, so können uT3/uT4-Tumoren gegenüber uT1/uT2-Tumoren mit einer Sensitivität von 96 % und Spezifität von 89 % bei einer falsch positiven Rate von 5 % bzw. einer falsch-negativen Rate von 7 % gut unterschieden werden (29). Alle Patienten, die in den beiden Studien mit PLF bzw. PAC-PLF vorbehandelt wurden, hatten endosonographisch Primärtumoren der Kategorie uT3/uT4. Nach Vorbehandlung mit PLF wiesen 42 %, nach PAC-PLF 45 % in den Resektaten eine gegenüber der prätherapeutischen Einschätzung niedrigere Primärtumorkategorie auf. 73 % dieser Patienten waren als klinische Responder erkannt worden. Über ein „Downsizing“ der Primärtumoren wurde in weiteren Untersuchungen nach Paclitaxel-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie berichtet, wobei sich Angaben von 26 % (66) bzw. 43 % (45) finden. Dagegen weist die Beurteilung des Lymphknotenstatus trotz Endosonographie, Computertomographie und PET gegenüber dem Goldstandard der chirurgischen Exploration erhebliche Schwächen mit Sensitivitäten um 50 % und Spezifitäten um 66 – 72 % in Sammelstatistiken (29). Nach PLF enthielten 38,5 % der Resektate keine Lymphknotenmetastasen, nach PAC-PLF 41,4 %. Keine oder weniger als 20 % befallene Lymphknoten hatten 69 % nach PLF bzw. 65,4 % nach PAC-PLF. Beim Vergleich der UICC/AJCC-Stadien in den Resektaten mit den prätherapeutisch festgelegten klinischen Stadien wurde nach Vorbehandlung mit PLF bei 53,8 % ein niedrigeres Stadium, nach PAC-PLF 51,7 % ein niedrigeres Stadium vorgefunden. Wegen der angeführten diagnostischen Schwächen

der Lymphknotenbeurteilung müssen jedoch die Angaben zum Downstaging sehr kritisch gesehen werden. In einer Untersuchung aus der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München wiesen Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie eine signifikant niedrigere Anzahl an befallenen Lymphknoten im Vergleich zu Patienten mit primärer Resektion auf. Allerdings war das Verteilungsmuster der Lymphknotenmetastasen in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (36).

Bei Plattenepithelkarzinomen haben Patienten mit einer pathohistologisch kompletten Remission (pCR) nach neoadjuvanter Therapie die beste Prognose. Gleiches trifft auch für Patienten mit Adenokarzinomen zu. Hier führt eine alleinige Chemotherapie zu durchschnittlich 5 % kompletten Tumorrückbildungen (pCR) mit einer Schwankung von 0 – 9 %. Erfolgt zusätzlich eine Strahlentherapie mit Herddosen von zwischen 30 und 45 Gray, so steigt der Anteil an pCR auf 10 – 39 % an (siehe Tabelle 70). In Untersuchungen mit Paclitaxel-haltigen Kombinationsregimen und Herddosen von 45 Gray hatten Adenokarzinome verglichen zu Plattenepithelkarzinomen niedrigere pCR-Raten (2;69). Besonders bemerkenswert sind die Ergebnisse nach sequentieller neoadjuvanter Chemotherapie mit nachfolgender Radio-/Chemotherapie. Ajani et al. (5) behandelten innerhalb einer Phase-II-Studie 37 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Überganges. In 35 Resektaten wurden 33 % komplette Tumorrückbildungen nachgewiesen. Bei 82,8 % fand sich eine niedrigere Primärtumorkategorie, bei 76 % ein gegenüber dem Ausgangsstadium niedrigeres UICC-Stadium (5). Zusammenfassend ergeben sich somit Hinweise, dass eine neoadjuvante Therapie bei 30 – 60 % zu einem Downsizing der Primärtumorkategorie, bei 40 – 60 % zu einem Downstaging der UICC-Stadien und nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie bei 20 – 40 % zu pathohistologischen kompletten Tumorregressionen führen kann.

5.5 Rezidive nach kompletter Resektion

Nach primärer Resektion von Ösophaguskarzinomen treten bei 30 - 40 % Rezidive im Bereich des Operationsgebietes auf (55). Eine Rationale für eine präoperative Chemotherapie gründet auf der Vorstellung, dass bei ansprechenden Patienten (Responder) durch ein „Downstaging“ die lokale Tumorfreiheit gesteigert werden kann. Diese Hypothese kann nur durch eine möglichst exakte Erfassung der Rezidivlokalisationen nach kompletter Tumorexstirpation bei Langzeitbeobachtungen bestätigt werden.

Diese Voraussetzungen sind jedoch bei Sichtung der Literaturmitteilungen nicht erfüllt. Soweit Angaben zu Rezidiven gemacht wurden, beziehen sich diese immer auf das Gesamtpatientengut. Zu der Beantwortung der wichtigen Frage, ob nach einer primären Chemotherapie von den „potentiell resektablen Tumorstadien“ im Vergleich zu den hier vorgestellten „lokal fortgeschrittenen Stadien“ seltener lokoregionale Rezidive auftreten, kann daher noch nicht beantwortet werden. Im vorgestellten Patientengut sind nach einer Beobachtungszeit von 23,8 Monaten median 13 der 20 Patienten nach R0-Resektion ohne Rezidiv geblieben. Nach einer progressionsfreien Zeit von 5,6 Monaten median traten bei sieben Patienten Rezidive auf, an deren Fortschreiten vier Patienten gestorben sind. Drei Patienten entwickelten isolierte lokoregionale Rezidive (1 x endoluminal, 2 x extraluminal), bei einem weiteren Patienten traten gleichzeitig Lymphknotenmetastasen und Skelettmetastasen auf. Demnach entwickelten 20 % der Patienten nach kompletter Tumorexstirpation lokoregionale Rezidive. Drei der vier Patienten mit lokoregionalen Rezidiven wiesen eine ausgedehnte Lymphangiosis im Resektat auf. Bei vier Patienten traten im postoperativen Verlauf viszerale Metastasen (1 x Skelett, 2 x Leber, 1 x ZNS) auf, alle vier Patienten hatten auf die Chemotherapie nicht angesprochen. In der randomisierten Phase-III-Studie (Intergroup 0113) hatte die präoperative Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU zu keiner Senkung der lokoregionalen Rezidive geführt (32 % nach neoadjuvanter Chemotherapie gegenüber 31 % nach primärer Chirurgie) (55). Auch hinsichtlich der Fernmetastasen als erste Rezidive bestanden zwischen vorbehandelten und primär operierten Patienten keine signifikanten Unterschiede (41 % nach präoperativer Chemotherapie gegenüber 50 % nach alleiniger Operation). Demgegenüber verringerte eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie die Rate an lokoregionalen Versagern signifikant (19 % nach Radio-/Chemotherapie gegenüber 42 % nach primärer Operation) (104). Dagegen erwies sich auch bei dieser

Vorgehensweise die Wirkung der Chemotherapie auf die Verminderung von Fernmetastasen als unzureichend (65 % Fernmetastasen nach Radio-/Chemotherapie gegenüber 60 % nach primärer Operation) (104). Zusammenfassend unterscheiden sich die Rate an lokoregionalen Rezidiven nach präoperativer Chemotherapie nicht von denen nach primärer Operation, währenddessen eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie zu einer signifikant verbesserten lokalen Kontrolle führt, ohne jedoch die Entwicklung von Fernmetastasen zu verhindern.

5.6 Überleben

Die in der Literatur publizierten Ergebnisse zum Überleben erfolgten nach einer Verlaufsbeobachtung von mehrheitlich um 24 Monate. Da eine Aktualisierung der Zwischenergebnisse nicht erfolgte, müssen die geschätzten Angaben zur Rate an 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenden kritisch bewertet werden. Darüber hinaus fehlen differenzierte Angaben zum Überleben von Patienten nach kompletter Resektion. Daher erscheint eine kritische Beurteilung des Stellenwertes einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht möglich. Dennoch soll der Versuch unternommen werden, anhand der Behandlungsdaten dieser Studie im Vergleich zu den Literaturergebnissen nach alleiniger Resektion mögliche Verbesserungen der Prognose durch die Vorbehandlung zu erkennen.

In der vorliegenden Untersuchung beträgt die Verlaufsbeobachtung für Überlebende 30,8 Monate median (mit einer Schwankung von 18 - 61,1 Monate). Bei der „intend to treat“-Analyse aller in die Untersuchung aufgenommenen Patienten wie auch bei der Analyse des Studienkollektives war der Median noch nicht erreicht. Von den im Studienkollektiv behandelten 31 Patienten lebten am Stichtag 19. Vier von 20 Patienten mit kompletter Resektion waren verstorben. Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate für alle 31 Patienten betrug 57 %, für Patienten nach R0-Resektion 80 %. Die in Tabelle 68 erfassten Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen lebten durchschnittlich 17,7 Monate, mit einer Schwankung von 12 - 24 Monaten. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 31 % mit einer Schwankung von 12 bis 42 %. Erfolgte im Anschluß an die Vorbehandlung eine Resektion, so stieg die Überlebensrate nach drei Jahren auf Werte von 44 % (8) bis 63 % (7).

Nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie betragen die publizierten Angaben zum Überleben 15,5 Monate median mit einer Schwankung von 13 – 26 Monate. Die 3-Jahres-Überlebensraten betragen im Durchschnitt 31 % (mit einer Schwankung von 12 – 42 %).

Im Krankengut der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München war die Überlebenszeit nach primärer Resektion für Patienten der Primärtumorkategorien pT3-pT4 weitgehend vergleichbar mit der mit PAC-PLF vorbehandelten Patienten (23,8 Monate nach primärer Chirurgie median gegenüber 26,9 Monaten nach Vorbehandlung median). Die geschätzten 3-Jahres-Überlebensraten von 36,7 % nach primärer Resektion gegenüber 50 % nach Vorbehandlung können als ein möglicher Hinweis für einen Überlebensgewinn durch die präoperative Chemotherapie bewertet werden. Höhere 3-Jahres-Überlebensraten nach Vorbehandlung finden sich auch bei den Subgruppen pT0-2 (90 % nach Vorbehandlung vs. 65,9 % nach primärer Operation), pN0-Kategorie (90 % vs. 72 %), pN1-Kategorie (43 % vs. 39 %) sowie für die UICC-Stadien 0-IIb (93 % vs. 61,2 %). Dagegen zeigt sich bei den höheren UICC-Stadien III + IV hinsichtlich des medianen Überlebens (jeweils 18,6 Monate) sowie des geschätzten Anteils an 3-Jahres-Überlebenden (24,6 % nach primärer Operation bzw. 20 % nach Vorbehandlung mit PAC-PLF) kein Unterschied. Die Ergebnisse der kontrollierten Phase-III-Studien, in denen die Möglichkeiten der präoperativen Chemotherapie gegenüber der primären Resektion bei einem allerdings gemischten Patientengut mit Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus vergleichend untersucht wurden, sind widersprüchlich. In der Intergroup-Studie führte die Vorbehandlung mit drei Zyklen Cisplatin/5-FU gegenüber der primären Resektion in der „intend to treat“-Analyse zu keiner Verbesserung der medianen Überlebenszeit (14,9 Monate nach Vorbehandlung vs. 16,3 Monate nach primärer Resektion) sowie des Anteil an 3-Jahres-Überlebenden (je 23 % bzw. 26 %). Auch nach kurativer Resektion ergaben sich keine Überlebensvorteile für vorbehandelte Patienten (27,4 Monate median vs. 25 Monate nach primärer Operation) (55). Dagegen wurde in der Phase-III-Studie des Medical Research Council eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 13,3 auf 16,8 Monate median sowie des Anteils an 2-Jahres-Überlebenden von 34 % nach primärer Operation auf 43 % nach Vorbehandlung berichtet (27). Auch in der allerdings aufgrund zahlreicher Studienmängel vielfach kritisierten Studie aus Irland führte eine präoperative Radio-/Chemotherapie zu einer Verlängerung des Überlebens von 11 Monate median nach primärer Resektion auf 16 Monate nach Radio-/Chemotherapie. Die 3-Jahres-

Überlebensrate von 6 % nach sofortiger Resektion gibt Anlaß zu großen Zweifeln an der Qualität dieser Untersuchung (108).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Speiseröhre von einer neoadjuvanten Chemotherapie mit PAC-PLF profitieren können. Das trifft in erster Linie für die Patienten zu, bei denen nach Abschluss der Vorbehandlung eine komplette Tumorexstirpation erfolgen kann. Den größten Prognosegewinn haben die Patienten, die primär auf die Vorbehandlung angesprochen haben und nachfolgend komplett reseziert werden konnten. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die der Diskussion zugrundegelegten Ergebnisse wegen einer noch zu kurzen Verlaufsbeobachtung (30,8 Monate ab Chemotherapiebeginn) als präliminär zu bewerten sind und an einem hinsichtlich Alter und medizinischer Begleiterkrankungen positiv selektierten Patientengut erhoben wurden.

5.7 Schlussfolgerung

- Eine präoperative Chemotherapie mit der Kombination Paclitaxel/Cisplatin/Leucovorin/5-Fluorouracil gefährdet Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adeno- und Barrett-Karzinomen bei strikter Indikationsstellung unter Ausschluss von Patienten über 70 Jahre und Patienten mit schwerwiegenden medizinischer Begleiterkrankungen und sorgfältiger Überwachung während und zwischen der Chemotherapie nicht.
- Annähernd die Hälfte der Patienten sprechen auf die Vorbehandlung an mit einer endoskopisch nahezu kompletten Remission bei gleichzeitiger Verkleinerung der radiologischen Messparameter in der Computertomographie.
- Die Vorbehandlung mit PAC-PLF führt zu keiner zusätzlichen Gefährdung durch die Operation im Gegensatz zu einer Radio-/Chemotherapie, die insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität einhergeht.

- Die Chemotherapie scheint eine größere Wirkung auf Primärtumoren zu haben, allerdings finden sich auch in der Subgruppe mit Lymphknotenmetastasen weniger befallene Lymphknoten im Vergleich zu Patienten nach primärer Resektion.
- Von einer Vorbehandlung profitieren vor allem Patienten mit einer pathohistologischen Remission. Allerdings liegt die Wahrscheinlichkeit bei alleiniger Chemotherapie um 5 % im Gegensatz zur simultanen Radio-/Chemotherapie, bei der von bis zu 41 % kompletten Tumorregressionen berichtet wurden.
- Im vorgestellten Patientengut war die transmediastinale Ösophagusresektion der Regeleingriff, wobei auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien keine erhöhte Gefährdung durch die Vorbehandlung beobachtet wurde.
- Die präoperative Chemotherapie von Patienten mit potentiell resektablen Tumorstadien muss als experimenteller Therapieansatz bewertet werden. Vor einer abschließenden Beurteilung des Stellenwertes sind sorgfältig geplante und durchgeführte kontrollierte Phase-III-Studien mit einem Kontrollarm der primären Resektion an Kollektiven mit jeweils mehreren hundert Patienten erforderlich.
- Die wirksamste Art der Vorbehandlung ist noch nicht bekannt. Daher sollten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen möglichst nur innerhalb klinischer Studien mit innovativen Therapiekonzepten behandelt werden. Dazu gehören
 - eine Wirkungssteigerung der Chemotherapie durch Einbeziehung weiterer neuer Medikamente (z.B. Taxotere bzw. Irinotecan), die in metastasierten Stadien in der Monotherapie zu bis zu 30 % Remissionen geführt haben und
 - Response-adaptierte Studienentwürfe, in denen auf die Vorbehandlung nicht ansprechende Patienten mit potentiell resektablen Tumorstadien frühzeitig erkannt und umgehend der operativen Therapie, ggf. auch

alternativen Therapiekonzepten (z.B. definitive Radio-/Chemotherapie) zugeführt werden.

- Aufgrund der bisherigen Behandlungsergebnisse mit einer neoadjuvanten Therapie zeichnen sich Möglichkeiten zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen und Barrett-Karzinomen der Speiseröhre ab. Deshalb sollte der multimodalen Therapie auch bei dieser Tumorentität in den nächsten Jahren ein Schwerpunkt in der klinischen Forschung eingeräumt werden.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven Phase-II-Studie wurde die Kombination Paclitaxel/Cisplatin/Leucovorin/5-Fluorouracil bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adeno- und Barrett-Karzinomen der Speiseröhre geprüft. Primäre Endpunkte waren die Wirksamkeit und die Durchführbarkeit.

Von insgesamt 35 Patienten konnten 31 mit den zur Prüfung der Wirksamkeit geforderten sechs Behandlungszyklen behandelt werden. 48 % der Patienten sprachen auf die Vorbehandlung mit partiellen Remissionen an. Bei weiteren 37 % kam es zu einer geringeren Größenabnahme. Nur zwei Patienten (6,4 %) waren unter der Chemotherapie progredient.

Bei annähernd zwei Drittel der Patienten konnte die geplante Chemotherapie mit 12 Behandlungszyklen durchgeführt werden, allerdings waren wegen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion bei annähernd der Hälfte der Patienten erforderlich. Wichtigste Toxizitäten waren Neutropenien und Diarrhoen, die bei konsequenter Überwachung gut beherrschbar waren. Therapiebedingte Todesfälle wurden nicht beobachtet.

Bei einem Literaturvergleich mit anderen Paclitaxel/Cisplatin-haltigen Kombinationen erwies sich die eingesetzte PAC-PLF-Kombination als äquieffektiv, jedoch als eindeutig weniger toxisch, so dass diese Kombination für weitere Prüfungen geeignet erscheint.

Sekundäre Endpunkte dieser Phase-II-Studie waren die Resektionsrate, der Anteil an makroskopisch und mikroskopisch kompletten Tumorexstirpationen (R0-Resektionen), die Lokalisation der ersten Rezidive nach kompletter Resektion sowie das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben. Die erhobenen Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- Von den 31 Patienten des Studienkollektives konnten 29 Patienten reseziert werden, wobei bei 20 Patienten eine R0-Resektion möglich war (R0-Resektionsrate der evaluierbaren Patienten 64,5 %).
- Die Vorbehandlung mit PAC-PLF führte zu keiner gesteigerten postoperativen Morbidität und Mortalität (postoperative Mortalität 0 %).

- Bei der pathohistologischen Aufarbeitung der Resektate wurde keine pathohistologisch komplette Remission (pCR) beobachtet. Bei 31 % der resezierten Patienten wurde eine subtotale Tumorregression mit einem Residualtumoranteil von < 10 % angetroffen. Nach der Vorbehandlung wiesen 41 % eine gegenüber der prätherapeutischen Einschätzung niedrigere Primärtumorkategorie auf. 51,7 % der Patienten hatten gegenüber der klinischen Einschätzung ein niedrigeres UICC/AJCC-Stadium.
- Nach R0-Resektion traten nach einer progressionsfreien Zeit von 5,6 Monaten median bei sieben Patienten Rezidive auf. Der Anteil an lokoregionalen Rezidiven betrug 20 %. Bei weiteren vier Patienten, die auf die Vorbehandlung nicht angesprochen hatten, entwickelten sich Fernmetastasen.
- In einer Interim-Analyse nach einer Verlaufsbeobachtung von 30,6 Monaten median zeichnen sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (median sowie für die 3-Jahres-Überlebensrate) im Literaturvergleich mit anderen Phase-II-Studien mit neoadjuvanter Chemotherapie bzw. Radio-/Chemotherapie Vorteile für die Kombination PAC-PLF bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adeno- und Barrett-Karzinomen der Speiseröhre ab. Allerdings kann eine abschließende Beurteilung des Stellenwertes der neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen nur innerhalb randomisierter Phase-III-Studien im Vergleich zur primären Resektion an ausreichend großen Patientenkollektiven gesichert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ, Rice TW, Boyce GA, Sivak MV, Van Kirk MA, Kirby TJ, van Stolk RU, Bukowski RM. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Clinical and pathologic assessment of response to induction chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(1):14-18.
2. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Larto MA, Ciezki J, Saxton J, DeCamp M, Vargo JJ, Dumont JA, Zuccaio G. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10):2032-2039.
3. Adler RH. The lower esophagus lined by columnar epithelium. Its association with hiatal hernia, ulcer, stricture and tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 13:45.
4. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(14):1086-1091.
5. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, Walsh G, Nesbitt J, Pisters PW, Lych PM, Vaporciyan A, Smythe R, Lahoti S, Rajiman I, Swisher S, Martin FD, Roth JA. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001; 92(2):279-286.
6. Ajani JA, Roth JA, Putnam JB, Walsh G, Lynch PM, Rouben LD, Ryan MB, Natrajan G, Gould P. Feasibility of five courses of pre-operative chemotherapy in patients with resectable adenocarcinoma of the oesophagus or gastroesophageal junction. *Eur J Cancer* 1995; 31A(5):665-670.
7. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, McMurtrey M, Rich TA, Jackson DE, Abbruzzese JL, Levin B, DeCaro L, Mountain C. Evaluation of pre- and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1990; 8(7):1231-1238.
8. Ajani JA, Roth JA, Ryan MB, Putnam JB, Pazdur R, Levin B, Gutterman JU, McMurtrey M. Intensive preoperative chemotherapy with colony-stimulating factor for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1993; 11(1):22-28.
9. Ajani JA, Ryan B, Rich TA, McMurtrey M, Roth JA, DeCaro L, Levin B, Mountain C. Prolonged chemotherapy for localised squamous carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 1992; 28A(4-5):880-884.
10. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. Second Edition ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1983.
11. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H, Tanaka O, Shinoda M, Takiyama W, Arimori M, Ishida K, Tsugane S. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic

- esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(2):205-209.
12. Ardalan B, Ferry K, Livingstone A, Franceschi D, Bejarano P, Sparling L, Hamilton K. Neoadjuvant and adjuvant cisplatin, paclitaxel (taxol), 5-fluoro-deoxyuridine (FU5R) and leucovorin without radiation for advanced operable carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, A 634. 2001.
 13. Bamias A, Cunningham D, Nicolson V, Norman A, Hill M, Nicolson M, O'Brien M, Webb A, Hill A. Adjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer with epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF): a Royal Marsden pilot study. *Br J Cancer* 1995; 71(3):583-586.
 14. Barrett N. Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis. *Br J Surg* 1950; 38:175-182.
 15. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 1998; 85(6):840-844.
 16. Becker K, Fink U, Ott K, Busch R, Siewert JR, Hofler H. [How can the effectiveness of multimodality therapy concepts be evaluated? From the viewpoint of the pathologist]. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 2001; 118:58-62.
 17. Becker K, Mueller J, Fink U, Busch R, Siewert JR, Hofler H. [Morphologic response evaluation of neoadjuvant chemotherapy of gastric carcinoma]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2000; 84:164-174.
 18. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahnoud T. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(8):1216-1220.
 19. Bollschweiler E, Holscher AH. Aktuelle Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2001; 24(2):180-184.
 20. Bollschweiler E, Schroder W, Holscher AH, Siewert JR. Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 2000; 87(8):1106-1110.
 21. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 2001; 92(3):549-555.
 22. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahnoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337(3):161-167.
 23. Burton GV, Wolfe WG, Crocker I, Hilliard F, Seigler HF, Prosnitz LR. Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction: Preoperative Cisplatin and Concomitant Continuous Infusion 5-Fluorouracil and Radiation Therapy. In:

- Rotman M, Rosenthal CJ, editors. Concomitant Continuous Infusion Chemotherapy and Radiation. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag, 1991: 255-258.
24. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26(3):487-494.
 25. Carey RW, Hilgenberg AD, Choi NC, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Logan DL, Bromberg C. A pilot study of neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin with surgical resection and postoperative radiation therapy and/or chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991; 68(3):489-492.
 26. Casson AG, Rusch VW, Ginsberg RJ, Zankowicz N, Finley RJ. Lymph node mapping of esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(5):1569-1570.
 27. Clark P. Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in oesophageal cancer: an updated analysis of a randomised controlled trial conducted by the UK Medical Research Council Upper GI Tract Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, A 502. 2001.
 28. Danenberg P, Metzger R, Hayashi K, Salonga D, Danenberg K, Kelsen D, Schwartz G, Fink U, Sendler A, Lenz H, Leichman L, Leichman CG. Lower TS expression in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) than in esophageal adenocarcinoma is associated with different response rates to 5-fluorouracil-based protocols. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, A 919. 1997.
 29. Dean DA, Detterbeck FC. Esophageal cancer: staging. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE, editors. *Gastrointestinal oncology: Principles and practice*. Philadelphia Baltimore New York London: Lippincott Williams Wilkins, 2002: 227-236.
 30. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83(10):2049-2053.
 31. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1993; 25(2):156-161.
 32. Dresner SM, Lamb PJ, Bennett MK, Hayes N, Griffin SM. The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery* 2001; 129(1):103-109.
 33. Edwards RL, Klaus M, Matthews E, McCullen C, Bona RD, Rickles FR. Heparin abolishes the chemotherapy-induced increase in plasma fibrinopeptide A levels. *Am J Med* 1990; 89(1):25-28.
 34. Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB 3rd. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 1996; 13(2):87-93.

35. Enzinger P, Kulke M, Clark J, Ryan D, Earle C, Berg D, Vincitore M, Morgan J, Grossmann S. Phase II Trial of CPT-11 in Previously Untreated Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus and Stomach. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, A 1243. 2000.
36. Feith M, Stein HJ, Werner M, Fink U, Siewert JR. Einfluß der neoadjuvanten Chemotherapie auf die Lymphknotenmetastasierung beim Adenokarzinom des distalen Ösophagus. *Kongressbd.Dtsch.Ges.Chir Kongr.* A 886. 2002.
37. Fink U, Ott K, Dittler HJ, Helmberger H, Becker K, Busch R, Siewert JR. Neoadjuvant cisplatin, leucovorin and fluorouracil (PLF) in adequately staged patients with locally advanced gastric carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18, A 1044. 1999.
38. Fink U, Stein HJ, Bochtler H, Roder JD, Wilke HJ, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 3:17-26.
39. Fink U, Stein HJ, Siewert JR. Multimodale Therapie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts. *Chirurg* 1998; 69(4):349-359.
40. Fink U, Stein HJ, Völke K, Dittler HJ, Siewert JR. Chemotherapy followed by resection for locally advanced adenocarcinoma of the esophagus or cardia. A phase II study. 6th World Congress International Society for Diseases of the Esophagus , 127. 1995.
41. 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* 2000; 18(18):3202-3210.
42. Fok M, McShane J, Law S, Wong J. Prospective randomized study of radiotherapy and surgery in the treatment of oesophageal carcinoma. *Asian Journal of Surgery* 1994; 17:223-229.
43. Hayashi K, Metzger R, Salonga D, Danenberg K, Leichman LP, Fink U, Sandler A, Kelsen D, Schwartz GK, Groshen S, Lenz HJ, Danenberg PV. High frequency of simultaneous loss of p16 and p16beta gene expression in squamous cell carcinoma of the esophagus but not in adenocarcinoma of the esophagus or stomach. *Oncogene* 1997; 15(12):1481-1488.
44. Heitmiller RF, Sharma RR. Comparison of prevalence and resection rates in patients with esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(1):130-136.
45. Ilson D, Arquette M, Costa F, Bains M, Patel P, Huang Y, Cooper J, Heelan R, Ginsberg R. Preoperative paclitaxel/ cisplatin in esophageal carcinoma: a phase II multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, A 926. 1997.
46. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, Martin L, Donegan J, Pazdur R, Reed C, Kelsen DP. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin

- in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998; 16(5):1826-1834.
47. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, Costa F, Heelan R, Huang Y, Kelsen DP. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000; 6(5):316-323.
 48. Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, Triadafilopoulos G, Geboes K, Casson AG, Kerr D, Young LS. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Pathol* 1999; 154(4):965-973.
 49. Japanese Esophageal Oncology Group. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 1993; 104:203-207.
 50. Kaplan DP, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; 53:457-481.
 51. Keller SM, Ryan LM, Coia LR, Dang P, Vaught DJ, Diggs C, Weiner LM, Benson AB. High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1998; 83(9):1908-1916.
 52. Kelsen D, Ginsberg R, Bains M, Cooper J, Arquette M, Forastiere AA, Ilson D. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24(6 Suppl 19):77-81.
 53. Kelsen D, Ilson D, Wadleigh R, Leichman L. A Phase II Multi-Center Trial of Paclitaxel (P) [Taxol] as a Weekly One-Hour Infusion in Advanced Esophageal Cancer (EC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, A 1266. 2000.
 54. Kelsen DP. Neoadjuvant therapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155:105-12:105-112.
 55. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1979-1984.
 56. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, Shetty R, Schneider PA, Wallemark CB, Shields TW. Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60(9):2156-2160.
 57. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D, Hollis DR, Luketich JD, DeCamp MM, Mayer RJ, Sugarbaker DJ. CALGB 9380: a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(4):1073-1079.
 58. Kuzel T, Esparaz B, Green D, Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin. *Cancer* 1990; 65(4):885-889.

59. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(11):825-831.
60. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000; 85(3):340-346.
61. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(2):210-217.
62. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Champion JP, Launois B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-1784.
63. Liebermann-Meffert D. Anatomy, embryology and histology. In: Pearson FG, Deslauriers J, Hibert CA, Ginsberg RJ, McKneally M.F., Urschel HC, editors. *Esophageal surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1-26.
64. Liedman B, Johnsson E, Merke C, Ruth M, Lundell L. Preoperative adjuvant radiochemotherapy may increase the risk in patients undergoing thoracoabdominal esophageal resections. *Dig Surg* 2001; 18(3):169-175.
65. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, Meltzer CC. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(4):1133-1136.
66. Luketich JD, Ward JA, Christie NA, Buenaventura PO, Fernando HC, Long GS, Seger J, Belani CP. Induction and postoperative chemotherapy with paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, A 640. 2001.
67. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Use of low-dose oral prednisone to prevent paclitaxel-induced arthralgias and myalgias. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1):100-101.
68. Mauer AM, Haraf DJ, Ferguson MK, Posner MC, Sandler A, Kesler KA, Hoffman PC, Rudin CM, Talabay K, Vokes EE. Docetaxel-Based Combined Modality Therapy for Locally Advanced Carcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18, A 963. 1999.
69. Meluch AA, Greco FA, Burris III HA, Gray JR, Thomas M, Johnson V, Kalman CA, Shaffer DW, Rinaldi DA, Hainsworth DJ. Preoperative paclitaxel, carboplatin, 5-FU and radiation therapy for localized esophageal cancer; final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, A 636. 2001.
70. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the oesophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer* 1952; 6:127.

71. Mueller JD, Stein HJ, Oyang T, Natsugoe S, Feith M, Werner M, Rudiger Siewert J. Frequency and clinical impact of lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Cancer* 2000; 89(9):1874-1882.
72. Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Hofler H, Siewert JR. Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma: frequency, associated tumor characteristics, and impact on prognosis. *Cancer* 1998; 83(5):858-866.
73. Naunheim KS, Petruska PJ, Roy TS, Schlueter JM, Kim H, Baue AE. Multimodality therapy for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5):1085-1090.
74. Ott K, Dittler HJ, Helmberger H, Becker K, Bochtler H, Stein HJ, Siewert JR, Fink U. Preoperative chemotherapy of high-dose 5-FU plus folinic acid plus biweekly cisplatin without (Group A) or with paclitaxel (Group B) in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, A 1122. 2000.
75. Patel GF, Ren RF, Gram J. Interaction of fluorouracil and paclitaxel in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 35, A 330. 1994.
76. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295(9):476-480.
77. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155:1-14.
78. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, Graeven U, Konig M, Schmiegel W. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78(4):511-514.
79. Plukker JT, Sleijfer DT, Verschueren RC, Van der Graaf WT, Mulder NH. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin, 4-epidriamycin and teniposide (CET) in locally advanced cancer of the cardia and the lower oesophagus: a phase II study. *Anticancer Res* 1995; 15(5B):2357-2361.
80. Polee M, Eskens F, M van der Burg T, Splinter A, van der Gaast A. Phase II Study of a Bi-Weekly Treatment with Cisplatin and Paclitaxel in Patients with Advanced Esophageal Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, A 1117. 2000.
81. Polee MB, Kok TC, Siersema PD, Tilanus HW, Splinter TA, Stoter G, Van der Gaast A. Phase II study of the combination cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Anticancer Drugs* 2001; 12(6):513-517.
82. Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Annu Rev Med* 1987; 38:477-92.:477-492.

83. Rowinsky EK, Citardi MJ, Noe DA, Donehower RC. Sequence-dependent cytotoxic effects due to combinations of cisplatin and the antimicrotubule agents taxol and vincristine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119(12):727-733.
84. Sauter ER, Coia LR, Keller SM. Preoperative high-dose radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 1994; 1(1):5-10.
85. Siewert JR, Bartels H, Bollschweiler E, Dittler HJ, Fink U, Holscher AH, Roder JD. Plattenepithelcarcinom des Oesophagus. *Chirurg* 1992; 63(9):693-700.
86. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232(3):353-361.
87. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, Gossner W. Kardiocarcinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg* 1987; 58(1):25-32.
88. Siewert JR, Stein HJ. Barrett's cancer: indications, extent, and results of surgical resection. *Semin Surg Oncol* 1997; 13(4):245-252.
89. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Besonderheiten des Kardiakarzinoms. In: Siewert JR, editor. *Onkologische Chirurgie*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2001: 439-445.
90. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic Tumor Type Is an Independent Prognostic Parameter in Esophageal Cancer: Lessons From More Than 1,000 Consecutive Resections at a Single Center in the Western World. *Ann Surg* 2001; 234(3):360-369.
91. Siewert JR, Stein HJ, Sandler A, Fink U. Ösophaguskarzinom. In: Siewert JR, editor. *Onkologische Chirurgie*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2001: 405-437.
92. Siewert JR, Stein HJ, Sandler A, Molls M, Fink U. Esophageal cancer: clinical management. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE, editors. *Gastrointestinal oncology: Principles and practice*. Philadelphia Baltimore New York London: Lippincott Williams Wilkins, 2002: 261-287.
93. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. 5th Edition ed. New York, Fifth Edition: Wiley-Liss, Inc., 1997.
94. Stein HJ, Brücher B.L.D.M., Feith M, Werner M, Molls M, Fink U, Roder JD. Ösophaguskarzinom. In: Roder JD, Stein HJ, Fink U, editors. *Therapie gastrointestinaler Tumoren*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 187-207.
95. Stein HJ, Feith M, Fink U, Werner M, Roder JD. Adenokarzinom des ösophagogastralen Überganges (AEG). In: Roder JD, Stein HJ, Fink U, editors. *Therapie gastrointestinaler Tumoren*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 208-216.

96. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2000; 232(6):733-742.
97. Stein HJ, Kraemer SJ, Feussner H, Fink U, Siewert JR. Clinical Value of Diagnostic Laparoscopy With Laparoscopic Ultrasound in Patients With Cancer of the Esophagus or Cardia. *J Gastrointest Surg* 1997; 1(2):167-173.
98. Stein HJ, Siewert JR. Endobrachyösophagus: Pathogenese, Epidemiologie und maligne Degeneration. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118(14):511-519.
99. Stewart JR, Hoff SJ, Johnson DH, Murray MJ, Butler DR, Elkins CC, Sharp KW, Merrill WH, Sawyers JL. Improved survival with neoadjuvant therapy and resection for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1993; 218(4):571-576.
100. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173(2):123-130.
101. Urba S, Orringer M, Iannettoni M, Hayman J, Hayasaka S. A Phase II Trial of Preoperative Cisplatin, Paclitaxel, and Radiation Therapy (XRT) Before Trans-Hiatal Esophagectomy (THE) in Patients (PTS) with Loco-Regional Esophageal Cancer (CA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, A 960. 2000.
102. Urba S, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, Iannettoni M, Forastiere A. A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer: updated analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, A 983. 1997.
103. Urba SG, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Bromberg J, Forastiere A. Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 69(2):285-291.
104. Urba SG, Orringer MB, 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* 2001; 19(2):305-313.
105. van der Gaast A, Kok TC, Kerkhofs L, Siersema PD, Tilanus HW, Splinter TA. Phase I study of a biweekly schedule of a fixed dose of cisplatin with increasing doses of paclitaxel in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1999; 80(7):1052-1057.
106. Vanhoefer U, Wagner T, Lutz M, Van Cutsem E, Nordlinger B, Reuse S, Baron B, Wilke H, Wils J. Randomized phase II study of weekly 24 h infusion of high dose 5-FU \pm folinic acid (HD-FU \pm FA) versus HD-FU/FA/biweekly cisplatin in advanced gastric cancer. EORTC-trial 40953. *Eur.J.Cancer* 37[Suppl.6], A 88. 2001.
107. Völke K. Neoadjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus: Eine retrospektive Studie (Inauguraldissertation). 1995. Fakultät für Humanmedizin der Technischen Universität München.
Ref Type: Report

108. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7):462-467.
109. Wayman J, Raimes S, Griffin SM, Hayes N. Delays in diagnosing oesophagogastric cancer. Small study found that four fifths of delay was due to patients. *BMJ* 1997; 315(7105):428.
110. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, Meistschlager G, Busch R, Siewert RJ. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19(12):3058-3065.
111. Weiden PL, Hill LD, Kozarek RA, Hafermann MD, Ryan JAJr, Patterson DJ. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Adjuvant Therapy of Cancer V*. Grune & Stratton, 1987: 497-505.
112. Werner M, Mueller J, Walch A, Hofler H. The molecular pathology of Barrett's esophagus. *Histol Histopathol* 1999; 14(2):553-559.
113. Wijnhoven BP, Tilanus HW, Dinjens WN. Molecular Biology of Barrett's Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 233(3):322-337.
114. Wilke H, Korn M, Köhne C, Fink U, Preusser P, Vanhoefer U, Wiegmann T, Stahl M, Harstrick A, Klassen U, Schmoll HJ, Seeber S. Phase II results of weekly infusional high-dose FU (HD-FU) plus Folinic acid (FA) and biweekly cisplatin (C) for advanced gastric cancer. *Ann.Oncol* 7[Suppl.5], A 2130. 1996.
115. Wilke H, Korn M, Vanhoefer U, Fink U, Stahl M, Preusser P, Kohne C, Klassen U, Harstrick A, Schmoll HJ, Seeber S. Weekly infusional 5-fluorouracil plus/minus other drugs for the treatment of advanced gastric cancer. *J Infus Chemother* 1996; 6(3):123-126.
116. Wilke H, Stahl M, Preusser P, Fink U, Meyer HJ, Achterrath W, Knipp H, Köhne-Wömpner CH, Harstrick A, Schmoll HJ, Seeber S. Phase II trial with 5-FU (F), folinic acid (L), etoposide (E), and cisplatin (P; FLEP) \pm surgery in advanced esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11, A 494. 1992.
117. Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC, Grillo HC, Hilgenberg AD, Moncure AC, Carey RW, Choi NC, Daly M, Logan DL. Evolution of treatment strategies for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(6):1574-1578.
118. Xiao H, O'Reilly E, Ilson D, De Groff J, Gollup M, Kelsen D. A phase II trial of 96 hour paclitaxel in patients with previously treated esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, A 1179. 1998.

8. Anhang

8.1 Anhang I

8.1.1 TNM//pTNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome und Stadiengruppierung (UICC/AJCC 1997)

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration Lamina propria oder Submucosa
T2	Infiltration Muscularis propria
T3	Infiltration in die Adventitia
T4	Infiltration benachbarter Strukturen
N*	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
	* Gefordert ist, daß die Klassifizierung des pN-Status auf mindestens sechs entfernten regionären Lymphknoten beruht. Regionäre Lymphknoten des cervikalen Oesophagus sind die cervikalen Lymphknoten, einschließlich der supraclavikulären Knoten. Solche des intrathorakalen Oesophagus sind die mediastinalen und perigastrischen Lymphknoten mit Ausnahme der coeliacalen Lymphknoten.
M**	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	** Für Oesophaguskarzinome oberhalb der Trachealbifurkation gilt:
M1a:	Metastasen in cervikalen Lymphknoten
M1b:	Andere Fernmetastasen
	Für Oesophaguskarzinome unterhalb der Trachealbifurkation gilt:
M1a:	Metastasen in coeliacalen Lymphknoten
M1b:	Andere Fernmetastasen

Tabelle 74: TNM//pTNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome (UICC 1997)

UICC-Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T2/3	N0	M0
II B	T1/2	N1	M0
III	T3/4	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 75: Stadiengruppierung der Ösophaguskarzinome (UICC/AJCC 1997)

8.1.2 Karnofsky-Index

Grad	Definition
100%	Normale Aktivität, keine Beschwerden
90%	Geringfügig verminderte Belastbarkeit und Aktivität
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Belastbarkeit
70%	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbst
60%	Gelegentliche Hilfe, versorgt sich noch weitgehend selbst
50%	Ständige Unterstützung und Pflege, häufig ärztliche Hilfe erforderlich
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft erforderlich
20%	Schwerkrank, Hospitalisierung erforderlich, akute supportive Therapie
10%	Moribund

Tabelle 76: Allgemeinzustand nach Karnofsky

8.1.3 Allgemeine Toxizitätskriterien (CTC) nach NCI

CTC Version 2.0 Stand 30. April 1999

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
ALLERGIE/IMMUNOLOGIE					
Allergische Reaktionen/ Überempfindlichkeit (einschließlich arzneimittelinduziertes Fieber)	keine	vorübergehender Ausschlag, arzneimittelinduziertes Fieber < 38°C	Urtikaria, arzneimittelinduziertes Fieber ≥ 38°C, und/oder asymptotische Bronchospasmen	symptomatische Bronchospasmen, die parenterale Ernährung erforderlich machen, mit oder ohne Urtikaria; durch Allergie ausgelöste Ödeme /Quincke-Ödeme	anaphylaktischer Schock (Anaphylaxie)
Hämoglobin (Hb)	normal	Normal - 10,0 g/dl Normal - 100 g/L Normal - 6,2 mmol/L	8,0 - < 10,0 g/dl 80 - < 100 g/L 4,9 - < 6,2 mmol/L	6,5 - < 8,0 g/dl 65 - 80 g/L 4,0 - < 4,9 mmol/L	< 6,5 g/dl < 65 g/L < 4,0 mmol/L
Blut/Knochenmark					
Leukozyten	≥ 4,0 x 10 ⁹ /L ≥ 4000/mm ³	3,0 - < 4,0 x 10 ⁹ /L 3000 - < 4000 /mm ³	≥2,0 - < 3,0 x 10 ⁹ /L ≥2000 - < 3000/mm ³	≥1,0 - < 2,0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - < 2000/mm ³	< 1,0 x 10 ⁹ /L < 1000/mm ³
Lymphocyten	≥ 2,0 x 10 ⁹ /L ≥ 2000/mm ³	1,0 - < 2,0 x 10 ⁹ /L 1000 - < 2000/mm ³	≥0,5 - <1,0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	<0,5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³	-
Granulozyten	≥ 2,0 x 10 ⁹ /L ≥ 2000/mm ³	1,5 - < 2,0 x 10 ⁹ /L ≥ 2000/mm ³	≥1,0 - <1,5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	≥0,5 - <1,0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	< 0,5 x 10 ⁹ /L < 500/mm ³
Thrombozyten	normal	normal - 75,0 x 10 ⁹ /L normal - 75000/mm ³	≥50,0 - < 75,0 x 10 ⁹ /L ≥50000 - < 75000/mm ³	≥10,0 - < 50,0 x 10 ⁹ /L ≥10000 - <50000/mm ³	< 10,0 x 10 ⁹ /L < 10000/mm ³

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
Überleitungsstörungen	keine	asymptomatisch, nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch, aber nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch und behandlungsbedürftig	lebensbedrohlich (z. B. Arrhythmie in Verbindung mit dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypotension, Synkopen, Schock)
Sinusbradykardie	keine	asymptomatisch, nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch, aber nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch und behandlungsbedürftig	lebensbedrohlich (z. B. Arrhythmie in Verbindung mit dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypotension, Synkopen, Schock)
Sinustachykardie	keine	asymptomatisch, nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch, aber nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch und behandlungsbedürftig im Hinblick auf die zugrundeliegende Erkrankung	-
Supraventrikuläre Arrhythmien	keine	asymptomatisch, nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch, aber nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch und behandlungsbedürftig	lebensbedrohlich (z. B. Arrhythmie in Verbindung mit dekompensierter Herzinsuffizienz, Hypotension, Synkopen, Schock)
KARDIOVASKULÄR (ALLGEMEIN)					
Kardiale Ischämie/Herzinfarkt	keine	unspezifische Abflachungen oder Veränderungen der T-Welle	asymptomatisch, Veränderungen der ST- und T-Wellen, die auf Ischämie hinweisen	Angina ohne Nachweis eines Infarktes	akuter Myokardinfarkt
linke Kammerfunktion	normal	asymptomatische Verringerung der Ruhe-Auswurfraction $\geq 10\%$ aber $< 20\%$ des Baseline-Wertes, Retraktionsfraktion $\geq 24\%$ aber $< 30\%$	asymptomatisch, aber Laborwerte bei Ruhe-Auswurfraction unter LLN oder Verringerung der Ruhe-Auswurfraction $\geq 20\%$ aber $< 20\%$ des Baseline-Wertes, Retraktionsfraktion $< 24\%$	dekompensierte Herzinsuffizienz, die auf Behandlung anspricht	schwere oder refraktäre dekompensierte Herzinsuffizienz oder Intubation erforderlich
Ödeme	keine	asymptomatisch, nicht behandlungsbedürftig	symptomatisch, behandlungsbedürftig	symptomatische Ödeme, die die Funktion einschränken und auf Behandlung nicht ansprechen oder ein Absetzen der Medikation erforderlich machen	Anasarka (schwere, generalisierte Ödeme)

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
Hypertension	keine	asymptomatische, vorübergehende Erhöhung um >20 mmHg (diastolisch) oder auf > 150/100* wenn zuvor WNL; nicht behandlungsbedürftig	rezidivierende oder persistente oder symptomatische Erhöhung um > 20 mmHg (diastolisch) oder auf > 150/100* wenn zuvor WNL; nicht behandlungsbedürftig	behandlungsbedürftig oder intensivere Behandlung als zuvor erforderlich	hypertensive Krise
Hypotension	keine	Veränderungen, aber nicht behandlungsbedürftig (einschließlich vorübergehender orthostatischer Hypotension)	kurzfristiger Flüssigkeitseratz oder andere Therapie, jedoch kein Krankenhausaufenthalt erforderlich; keine physiologischen Konsequenzen	Behandlung und anhaltende medizinische Überwachung erforderlich, es bleiben jedoch keine persistierenden physiologischen Konsequenzen bestehen	Schock (in Verbindung mit Azidämie und Schädigung lebenswichtiger Organfunktionen aufgrund von Gewebeminderdurchblutung)
Myokarditis	keine	-	-	dekompensierte Herzinsuffizienz, die auf Behandlung anspricht	schwere oder refraktäre dekompensierte Herzinsuffizienz
Perikarderguss/ Perikarditis	keine	asymptomatischer Erguss, nicht behandlungsbedürftig	Perikarditis (Reibegeräusch, EKG-Veränderungen, und/oder Brustschmerzen)	mit physiologischen Konsequenzen	Tamponade (Drainage oder Perikardfenster erforderlich)
Phlebitis (oberflächlich)	keine	-	vorhanden	-	-
Thrombosen/ Embolien	keine	-	tiefe Venenthrombosen, keine Antikoagulantia erforderlich	tiefe Venenthrombosen, Therapie mit Antikoagulantia erforderlich	Embolie einschließlich Lungenembolie

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
KONSTITUTIONELLE SYMPTOME					
Ermüdung (Lethargie, Unwohlsein, Asthenie)	keine	gegenüber Baseline erhöhte Müdigkeit, die jedoch die normale Aktivität nicht verändert	mittelgradig (z. B. Verringerung des Leistungsstatus um ECOG-Stufe) <u>oder</u> Schwierigkeiten bei der Durchführung einiger Aktivitäten	schwerwiegend (z. B. Verringerung des Leistungsstatus um ≥ 2 ECOG-Stufen) <u>oder</u> Verlust der Fähigkeit zur Durchführung einiger Aktivitäten	bettlägerig oder behindert
<i>Anm.: Eine Leistungsstatus-Skala ist in Anhang F zu finden.</i>					
Fieber (bei Abwesenheit von Neutropenie, wobei Neutropenie definiert wird als $ANC < 1,0 \times 10^9/L$)	keine	38,0 - 39,0°C	39,1 - 40,0°C	40,0°C über < 24 Std.	40,0°C über > 24 Std.
<i>Denken Sie auch an allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen.</i>					
<i>Anm.: Die oben angegebenen Temperaturmessungen werden oral oder tympanal durchgeführt.</i>					
<i>Hitzewallungen werden in der Kategorie ENDOKRIN bewertet.</i>					
Rigor, Schüttelfrost	keine	geringgradig, symptomatische Behandlung (z. B. Bettdecken) oder nicht narkotische Medikation erforderlich	schwerwiegend und/oder langanhaltend, narkotische Medikation erforderlich	kein Ansprechen auf narkotische Medikation	-
Schwitzen (Diaphoresis)	normal	geringgradig und gelegentlich	häufig oder unter starker Flüssigkeitsabgabe	-	-
Gewichtszunahme	< 5%	5 - <10%	10 - <20%	$\geq 20\%$	-
<i>Bitte berücksichtigen Sie auch Aszites, Ödeme, Pleuraergüsse (nicht maligne)</i>					
Gewichtsabnahme	< 5%	5 - <10%	10 - <20%	$\geq 20\%$	-
<i>Bitte berücksichtigen Sie auch Erbrechen, Dehydration, Diarrhoe.</i>					

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
DERMATOLOGIE/HAUT					
Alopezie	normal	geringgradiger Haarausfall	deutlicher Haarausfall	-	-
Trockene Haut	normal	mit Emollientien kontrollierbar	mit Emollientien nicht kontrollierbar	-	-
Erythema multiforme (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermische Nekrolyse)	nicht vorhanden	-	stellenweise, aber kein generalisierter Ausbruch	schwerwiegend oder i.v. Flüssigkeiten erforderlich (z. B. generalisierter Ausschlag oder schmerzhafte Stomatitis)	lebensbedrohlich (z. B. exfoliative Stomatitis oder ulzerative Dermatitis oder enterale oder parenterale Unterstützung der Nahrungsaufnahme erforderlich)
Hautreaktionen an Händen und Füßen	keine	Hautveränderungen oder Dermatitis ohne Schmerzen (z. B. Erythema, Schälten der Haut)	Hautveränderungen mit Schmerzen, nicht funktionsbeeinträchtigend	Hautveränderungen mit Schmerzen, funktionsbeeinträchtigend	-
Reaktionen an Injektionsstellen	keine	Schmerzen oder Jucken oder Erythema	Schmerzen oder Schwellungen mit Entzündung oder Phlebitis	Ulzerationen oder Nekrosen, die schwerwiegend oder langanhaltend sind oder eine Operation erforderlich machen	-
Nagelveränderungen	normal	Verfärbungen oder Einbuchtungen oder Vertiefungen	teilweiser oder vollständiger Nagelverlust oder Schmerzen	-	-
Photosensitivität	keine	schmerzfreie Erythema	Schmerzhafte Erythema	Erythema mit Schuppung	-
Veränderungen der Pigmentierung (z.B. Vitiligo)	keine	lokalisierte Veränderungen der Pigmentierung	generalisierte Veränderungen der Pigmentierung	-	-
Juckreiz	keiner	geringgradig oder lokalisiert, spontan oder durch lokale Maßnahmen gelindert	intensiv oder ausgedehnt, spontan oder durch systemische Maßnahmen gelindert	intensiv oder ausgedehnt und trotz Behandlung schlecht kontrolliert	-
Purpura werden in der Kategorie HÄMORRHAGIE bewertet.					
Urtikaria (Nesselsucht, Quaddeln)	keine	keine medikamentöse Behandlung erforderlich	orale oder topische oder i.v. Behandlung oder Steroide über < 24 Stunden erforderlich	i.v. Behandlung oder Steroide über ≥ 24 Stunden erforderlich	-
Wundinfektionen	keine	Zellulitis	oberflächliche Infektion	Infektion, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden muss	nekrotisierende Fasziiitis

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
Cushingoides Aussehen (z. B. Mondgesicht, Stiernacken, Stammfettsucht, Striae) <i>Bitte denken Sie auch an Hyperglykämie, Hypokaliämie.</i>	nicht vorhanden	-	vorhanden	-	-
GASTROINTESTINAL					
Anorexie	keine	Appetitmangel	signifikant verringerte orale Nahrungsaufnahme	i.v. Flüssigkeiten erforderlich	Sonden- oder parenterale Ernährung erforderlich
Kolitis	keine	-	abdominale Schmerzen mit Schleim und/oder Blut im Stuhl	abdominale Schmerzen, Fieber, veränderter Stuhlgang mit iliären oder peritonealen Anzeichen und radiographischer Dokumentation	Perforation oder operative Behandlung erforderlich oder toxisches Megakolon
<i>Bitte denken Sie auch an Hämorrhagien/Blutungen mit oder ohne Thrombozytopenien 3. oder 4. Grades, Teerstuhl/gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen/Blutstuhl, Hypotension.</i>					
Verstopfung	keine	stuhlerweichendes Mittel oder veränderte Ernährung erforderlich	Laxantien erforderlich	Verstopfung, die manuelle Entleerung oder Einlauf erforderlich macht	Obstruktion or toxisches Megakolon
Dehydration	keine	trockene Schleimhäute und/oder verminderte Hautspannung	(kurzfristiger) i.v. Flüssigkeitsersatz erforderlich	(andauernder) i.v. Flüssigkeitsersatz erforderlich	physiologische Konsequenzen, die Intensivpflege erforderlich machen; hämodynamischer Kollaps
<i>Bitte denken Sie auch an Diarrhoe, Erbrechen, Stomatitis/Pharyngitis (Mund-/Rachenschleimhautentzündung), Hypotension.</i>					
Diarrhoe Patienten ohne Kolostomie:	keine	Erhöhung um < 4 Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu vor der Behandlung	Erhöhung um 4-6 Stuhlgänge, oder nächtlicher Stuhlgang	Erhöhung um ≥7 Stuhlgänge/Tag oder Inkontinenz; oder parenterale Unterstützung wegen Dehydration erforderlich	physiologische Konsequenzen, die Intensivpflege erforderlich machen; oder hämodynamischer Kollaps
Dysphagie, Ösophagitis, Odynophagie (schmerzhaftes Schlucken)	keine	geringgradige Dysphagie, normale Kost kann gegessen werden	Dysphagie, in erster Linie pürierte, weiche oder flüssige Kost erforderlich	Dysphagie, i.v. Hydratation erforderlich	vollständige Obstruktion (Speichel kann nicht geschluckt werden), enterale oder parenterale Unterstützung der Nahrungsaufnahme erforderlich, oder Perforation

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
Gastritis	keine	-	medizinische Betreuung oder nicht-operative Behandlung erforderlich	ambulant nicht kontrollierbar; Krankenhausaufenthalt oder Operation erforderlich	lebensbedrohliche Blutung, Notfalloperation erforderlich
Ileus (oder Darmverschluss)	keine	-	intermittierend, Intervention nicht erforderlich	nicht-operative Intervention erforderlich	Operation erforderlich
Mundtrockenheit	normal	geringgradig	mittelgradig	-	-
Mukositis <i>Anm: Mukositis nicht bedingt durch Bestrahlung wird in der Kategorie GASTROINTESTINAL für bestimmte Lokalisationen bewertet: Kolitis, Ösophagitis, Gastritis, Stomatitis/Pharyngitis (Mund-/Rachenschleimhautentzündung), und Appendizitis; oder in der Kategorie RENAL/UROGENITAL bei Vaginitis.</i> <i>Mukositis im Zusammenhang mit Bestrahlung wird als Mukositis bedingt durch Bestrahlung bewertet.</i>					
Übelkeit	keine	Nahrungsaufnahme möglich	orale Nahrungsaufnahme signifikant reduziert	keine signifikante Nahrungsaufnahme; i.v. Flüssigkeiten erforderlich	-
Stomatitis/Pharyngitis (Mund-/Rachenschleimhautentzündung)	keine	schmerzlose Ulzera, Erythema oder leicht wund Stellen ohne Läsionen	schmerzhafte Erythema, Ödeme oder Ulzera, Essen oder Schlucken jedoch möglich	schmerzhafte Erythema, Ödeme oder Ulzera, die i.v. Hydratation erforderlich machen	schwere Ulzerationen oder parenterale oder enterale Unterstützung der Nahrungsaufnahme erforderlich oder prophylaktische Intubation
Erbrechen	keine	1 Episode innerhalb von 24 Stunden mehr als vor der Bestrahlung	2-5 Episoden innerhalb von 24 Stunden mehr als vor Behandlung	≥ 6 Episoden innerhalb von 24 Stunden mehr als vor Behandlung	parenterale Ernährung erforderlich; oder physiologische Konsequenzen, die Intensivpflege erforderlich machen; hämodynamischer Kollaps
<i>Bitte denken Sie auch an Dehydration.</i>					
HÄMORRHAGIE					
Hämorrhagien	keine	geringgradig ohne Transfusion	-	Transfusion erforderlich	Massive Blutung, die eine größere obligatorische Intervention erforderlich macht
HEPATISCH (ULN= oberer Normalwert)					
Bilirubin	Normal	> ULN - 1,5 x ULN	> 1,5 - 3,0 x ULN	> 3,0 - 10,0 x ULN	> 10,0 x ULN
SGPT (ALT)	Normal	> ULN - 2,5 x ULN	> 2,5 - 5,0 x ULN	> 5,0 - 20,0 x ULN	> 20,0 x ULN

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
INFEKTION/FEBRILE NEUTROPENIE					
Febrile Neutropenie (Fieber unbekannter Genese ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion) (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L, Fieber ≥ 38,5° C) <i>Bitte denken Sie auch an Neutrophile.</i> <i>Anm.: Hypothermie kann anstelle von Fieber mit Neutropenie einhergehen und wird hier bewertet.</i>	keine	-	-	vorhanden	lebensbedrohliche Sepsis (z. B. septischer Schock)
Infektion (klinisch oder mikrobiologisch dokumentiert) mit Neutropenie 3. oder 4. Grades (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L) <i>Bitte denken Sie auch an Neutrophile.</i> <i>Anm.: Hypothermie kann anstelle von Fieber mit Neutropenie einhergehen und wird hier bewertet. Bei fehlender dokumentierter Infektion 3. oder 4. Grades wird Neutropenie mit Fieber als febrile Neutropenie bewertet.</i>	keine	-	-	vorhanden	lebensbedrohliche Sepsis (z. B. septischer Schock)
Infektion ohne Neutropenie <i>Bitte denken Sie auch an Neutrophile.</i>	keine	geringgradig, keine aktive Behandlung	mittelgradige, lokalisierte Infektion, lokale oder orale Behandlung erforderlich	schwerwiegende, systemische Infektion, i. v. antibiotische oder antifungizide Behandlung oder Krankenhausaufenthalt erforderlich	lebensbedrohliche Sepsis (z. B. septischer Schock)
METABOLISMUS/LABORWERTE					
Hyperkalziämie	< 10,6 mg/dL < 2,65 mmol/L	≥ 10,6 – 11,5 mg/dL ≥ 2,65 – 2,9 mmol/L	> 11,5 – 12,5 mg/dL > 2,9 – 3,1 mmol/L	> 12,5 – 13,5 mg/dL > 3,1 – 3,4 mmol/L	> 13,5 mg/dL > 3,4 mmol/L
Hyperglykämie	< 116 mg/dL < 6,2 mmol/L	≥ 116 – 160 mg/dL ≥ 6,2 – 8,9 mmol/L	> 160 – 250 mg/dL > 8,9 – 13,9 mmol/L	> 250 – 500 mg/dL > 13,9 – 27,8 mmol/L	> 500 mg/dL > 27,8 mmol/l oder Azidose
Hyperkaliämie	< 3,5 mmol/L	≥ 3,5 – 5,5 mmol/L	> 5,5 – 6,0 mmol/l	> 6,0 – 7,0 mmol/L	> 7,0 mmol/L
Hypokalziämie	8,6 – 11 mg/dL 2,15-2,75 mmol/L	8,0 - < 8,6 mg/dL 2,0 - < 2,15 mmol/L	7,0 - < 8,0 mg/dL 1,75 - < 2,0 mmol/L	6,0 - < 7,0 mg/dL 1,5 - < 1,75 mmol/L	< 6,0 mg/dL < 1,5 mmol/L
Hypoglykämie	> 64 mg/dL > 3,6 mmol/L	55 - ≤ 64 mg/dL 3,0 - ≤ 3,6 mmol/L	40 - < 55 mg/dL 2,2 - < 3,0 mmol/L	30 - < 40 mg/dL 1,7 - < 2,2 mmol/L	< 30 mg/dL < 1,7 mmol/L
Hypokaliämie	> 3,5 mmol/L	3,0 - < 3,5 mmol/L	-	2,5 - < 3,0 mmol/L	< 2,5 mmol/L

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
SKELETTMUSKULATUR					
<i>Arthralgie wird in der Kategorie SCHMERZ bewertet.</i>					
Arthritis	keine	leichte Schmerzen mit Entzündung, Erythema oder Gelenkschwellungen, jedoch nicht funktionsbeeinträchtigend	mittelgradige Schmerzen mit Entzündung, Erythema oder Gelenkschwellungen, funktionsbeeinträchtigend, jedoch nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten	starke Schmerzen mit Entzündung, Erythema oder Gelenkschwellungen, beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten	behindert
<i>Myalgie (Druck- oder Muskelschmerzen) werden in der Kategorie SCHMERZ bewertet.</i>					
NEUROLOGIE					
Sensorium	Keine Änderungen	Milde Parästhesien, Verlust der tiefen Sehnenreflexe, Kribbeln	Geringer oder mäßiger objekt. Verlust, mäßiggradige Parästhesien	Schwerer objekt. Sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktionseinbußen	Permanenter Verlust der sensorischen Fähigkeiten mit Funktionseinschränkungen
Motorik	Keine Änderungen	Subjektive Schwäche; klinisch o.B.	Objektive Schwäche ohne signifikante Funktionseinbußen	Objektive Schwäche, Funktionseinbußen	Paralyse
Depressive Bewusstseinsstimmung	normal	Schläfrigkeit oder Sedierung, die nicht funktionsbeeinträchtigend ist	funktionsbeeinträchtigende Schläfrigkeit oder Sedierung, die nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten ist	Stupor; schwer anzuregen; alltägliche Aktivitäten beeinträchtigt	Koma
Schwindel/Benommenheit	keine	nicht funktionsbeeinträchtigend	funktionsbeeinträchtigend, nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten	alltägliche Aktivitäten beeinträchtigt	bettlägerung oder behindert
SEHVERMÖGEN					
Konjunktivitis	keine	abnormale ophthalmologische Veränderungen, die jedoch symptomatisch oder asymptomatisch ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens sind (z. B. Schmerzen und Reizung)	symptomatisch und funktionsbeeinträchtigend, jedoch nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten	symptomatisch und alltägliche Aktivitäten beeinträchtigend	-
Trockene Augen	normal	mild, nicht behandlungsbedürftig	mittelgradig oder Behandlung mit Augentropfen erforderlich	-	-

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
SCHMERZEN					
Abdominale Schmerzen oder Krämpfe	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert
Arthralgie (Gelenkschmerzen)	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert
<i>Arthritis (Gelenkschmerzen mit klinischen Anzeichen einer Entzündung) wird in der Kategorie SKELETTMUSKULATUR bewertet.</i>					
Knochenschmerzen	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert
Brustschmerzen (nicht kardial und nicht pleuritisch)	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert
Kopfschmerzen	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert
Myalgie (Muskelschmerzen)	keine	leichte, nicht funktionsbeeinträchtigende Schmerzen	mittelgradige Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die funktionsbeeinträchtigend, aber nicht beeinträchtigend für alltägliche Aktivitäten sind	starke Schmerzen: Schmerzen oder Analgetika, die die täglichen Verrichtungen stark beeinträchtigen	behindert

Grad					
Parameter	0	1	2	3	4
PULMONAL					
Husten	nicht vorhanden	schwach, durch nicht verschreibungspflichtige Medikamente gelindert	narkotisches Antitussivum erforderlich	starker Husten oder Hustenkrämpfe, schlecht kontrollierbar oder nicht auf Behandlung ansprechend	-
Dyspnoe (Atemnot)	normal	-	Belastungsdyspnoe	Dyspnoe bei normaler Tätigkeit	Ruhedyspnoe oder Beatmung erforderlich
RENAL/UROGENITAL					
Dysurie (schmerzhafes Wasserlassen)	keine	geringgradige Symptome, keine Intervention erforderlich	Symptome sprechen auf Behandlung an	Symptome sprechen trotz Behandlung nicht an	-

8.2 Anhang II

Im Folgenden sind in tabellarischer Übersicht dargestellt:

Die Patientencharakteristika und Tumorbezogenen Daten des eigentlichen Studienkollektives (n = 31 Patienten)

8.2.1 Patientencharakteristika des Studienkollektives

<u>Gesamtzahl</u>	31
<u>Geschlecht</u>	
weiblich	2
männlich	29
<u>Alter</u>	
median	54,3 Jahre
Mittelwert	52,5 Jahre
Schwankung	25 – 67,4 Jahre

Für den Allgemeinzustand ergab sich folgende Verteilung:

Karnofsky-Index	n = Patienten	Anteil
100%	17	54,8%
90%	11	35,5%
80%	1	3,2%
70%	2	6,5%

Tabelle 77: Allgemeinzustand nach Karnofsky - Studienkollektiv

Anamnese

Leitsymptom	n = Patienten	Anteil
Dysphagie	16	55,2%
Schmerz	5	17,2%
Reflux	3	10,3%
Anaemie	2	6,9%
andere	3	10,3%
(keine Angaben	2	6,5%)
Dauer bis Erstdiagnose	n= Patienten	
bis 1 Monat	8	29,6%
bis 3 Monate	10	37,0%
bis 6 Monate	6	22,2%
bis 9 Monate	2	7,4%
über 9 Monate	1	3,7%
(keine Angaben	4	12,9%)
Reflux	n = Patienten	
ja	11	40,7%
nein	16	59,3%
(keine Angaben	4	12,9%)
Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten vor Diagnose	n = Patienten	
kein	3	13,6%
bis 5%	5	22,7%
bis 10%	8	36,4%
über 10%	6	27,3%
(keine Angaben	9	29,0%)
Gewichtsverlust in kg	n = 32 Patienten	
kein	4	14,2%
bis 5 kg	14	50,0%
bis 10 kg	5	17,9%
über 10 kg	5	17,9%
(keine Angaben	3	9,7%)

Tabelle 78: Anamnestische Daten - Studienkollektiv

Tumorbezogene Daten des Studienkollektives**Tumorlokalisation und Ausdehnung**Tumorlokalisation ab Zahnreihe

Median 32 cm (23cm-38cm)

Tumorausdehnung	Endoskopische Länge	Craniocaudalausdehnung im CT	Wanddicke im CT
median	6 cm	7,0 cm	2 cm
Minimum	4 cm	2,7 cm	1,3 cm
Maximum	11 cm	12 cm	3 cm

Tabelle 79: Tumorausdehnung - Studienkollektiv**Histologie**

Durch mehrfache Biopsien und pathohistologische Aufarbeitung ergaben sich folgende Daten :

Histologie	n = Patienten	Anteil
Adenocarcinom	30	96,8%
kleinzellig anaplastisch	1	3,2%
Grading (yG)		
G2	14	45,2%
G3	15	48,4%
G4	2	6,4%
Barrett Mucosa		
ja	18	58,1%
nein	13	41,9%

Tabelle 80: Histologie - Studienkollektiv

Klinische Tumorstadien

Primärtumor (T)		n = Patienten	Anteil
EUS	uT ₃	30	96,8%
	uT ₄	1	3,2%
CT	T ₃	28	90,3%
	T ₄	3	9,7%
Lymphknoten (N)			
EUS	pos.	31	100%
	neg.	0	0%
CT	pos.	30	96,8%
	neg.	1	3,2%
Metastasen (M)			
CT	neg.	27	87,1%
	pos. (M1a)	4	12,9%

Tabelle 81: Tumorkategorien - Studienkollektiv

Primärtumor (cT)	n = Patienten	Anzahl
cT ₃	29	93,6%
cT ₄	2	6,4%
Lymphknoten (cN)		
cN ₀	0	0%
cN+	31	100%
Fernmetastasen (cM)		
cM ₀	28	90,3%
cM1a	3	9,7%

Tabelle 82: Abschließende Beurteilung der Tumorkategorien (cTNM) - Studienkollektiv

TNM-Klassifikation	n = Patienten	Anteil
T ₃ N ₀ M ₀	0	0%
T ₃ N ₁ M ₀	26	83,9%
T ₃ N ₁ M _{1a}	3	9,7%
T ₄ N ₀ M ₀	0	0%
T ₄ N ₁ M ₀	2	6,4%
T ₄ N ₁ M ₁	0	0%

Tabelle 83: TNM-Klassifikation – Studienkollektiv

UICC Stadien	n = Patienten	Anteil
Stadium 0	0	0%
Stadium I	0	0%
Stadium IIA	0	0%
Stadium IIB	0	0%
Stadium III	28	90,3%
Stadium IVA	3	9,7%

Tabelle 84: Stadiengruppierung UICC - Studienkollektiv

9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

- Abbildung 1: Relative Zunahme der Prävalenz von Adenokarzinomen im Patientengut der resezierten Ösophaguskarzinome der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München 1982 – 2000
- Abbildung 2: Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) anhand der anatomischen Lokalisation
- Abbildung 3: Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen beim Adenokarzinom des distalen Ösophagus
- Abbildung 4: Studienplan
- Abbildung 5: Ansprechen klinisch und Resektionsstatus
- Abbildung 6: Pathohistologisches Ansprechen und Resektionsstatus
- Abbildung 7: Downstaging bei cT3-Tumoren (cT3 vs. ypT)
- Abbildung 8: Downstaging bei cT4-Tumoren (cT4 vs. ypT)
- Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach R0-Resektion
- Abbildung 10: Gesamtüberleben aller 35 nicht in die Studie aufgenommenen Patienten („intend to treat-Analyse“)
- Abbildung 11: Überlebensstatus des Studienkollektivs bei Berücksichtigung des Resektionsstatus und des klinischen Ansprechens
- Abbildung 12: Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n = 31 Patienten)
- Abbildung 13: Gesamtüberleben der resezierten Patienten (n = 29 Patienten)
- Abbildung 14: Gesamtüberleben und Resektionsstatus (R0 vs. R1,2)
- Abbildung 15: Gesamtüberleben und klinisches Ansprechen (Responder mit PR vs. Nonresponder)
- Abbildung 16: Gesamtüberleben bei R0-Resektion (Responder klinisch vs. Nonresponder)
- Abbildung 17: Gesamtüberleben und histopathologischer Response (Grad1 vs. Grad 2/3)
- Abbildung 18: Gesamtüberleben nach R0-Resektion: pathohistologische Responder vs. Nonresponder
- Abbildung 19: Gesamtüberleben und Primärtumorkategorie (ypT)
- Abbildung 20: Gesamtüberleben bei R0-Resektion und Primärtumorkategorie (ypT)

- Abbildung 21: Gesamtüberleben für die Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3
- Abbildung 22: Gesamtüberleben nach R0-Resektion der Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3
- Abbildung 23: Gesamtüberleben der Lymphknotenategorie ypN0 vs. ypN1
- Abbildung 24: Gesamtüberleben nach R0-Resektion der Lymphknotenategorie ypN0 vs. ypN1
- Abbildung 25: Gesamtüberleben bei Lymphknotenquotienten < 20 % vs. > 20 %
- Abbildung 26: Gesamtüberleben nach R0-Resektion bei Lymphknotenquotienten < 20 % vs. > 20 %
- Abbildung 27: Gesamtüberleben bei ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV
- Abbildung 28: Gesamtüberleben nach R0-Resektion der ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV

Tabellen

- Tabelle 1: Vergleich der Charakteristika von Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus (Patientengut der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technische Universität München, 1982 – 2000)
- Tabelle 2: Informationsgewinn durch diagnostische Laparoskopie beim Adenokarzinom des Ösophagus
- Tabelle 3: Schema Chemotherapie
- Tabelle 4: Schema zur Dosismodifikation
- Tabelle 5: Pathologische Bearbeitung und Beurteilung von Tumoren des gastro-ösophagealen Übergangs(AEG I-III) nach neoadjuvanter Chemotherapie
- Tabelle 6: Allgemeinzustand nach Karnofsky
- Tabelle 7: Anamnestiche Daten
- Tabelle 8: Tumorausdehnung
- Tabelle 9: Histologie
- Tabelle 10: Tumorkategorien
- Tabelle 11: Abschließende Beurteilung des Tumorkategorien (cTNM)
- Tabelle 12: TNM-Klassifikation
- Tabelle 13: Stadiengruppierung UICC
- Tabelle 14: Zahl der Kurse
- Tabelle 15: Zahl der Zyklen

Tabelle 16:	Therapieabbrüche
Tabelle 17:	Einzelanalyse des Gesamtansprechens
Tabelle 18:	Zusammenfassende Beurteilung des Ansprechens
Tabelle 19:	Gesamttoxizität
Tabelle 20:	Nadirwerte 1. Zyklus
Tabelle 21:	Nadirwerte 2. Zyklus
Tabelle 22:	Verschiebungsgründe, Zusatztherapie, Hospitalisierung im 1. Zyklus
Tabelle 23:	Verschiebungsgründe, Zusatztherapien, Hospitalisierung 2. Zyklus
Tabelle 24:	Resektionsverfahren
Tabelle 25:	OP-Erweiterungen
Tabelle 26:	Rekonstruktionsverfahren
Tabelle 27:	Komplikationen
Tabelle 28:	Aufenthaltsdauer Überwachungsstation
Tabelle 29:	Aufenthaltsdauer Normalstation
Tabelle 30:	ypT Primärtumor-Kategorie
Tabelle 31:	Zahl der entnommenen Lymphknoten
Tabelle 32:	Zahl befallener Lymphknoten
Tabelle 33:	ypN Lymphknoten-Kategorie
Tabelle 34:	Lymphknotenquotient
Tabelle 35:	ypM Metastasen-Kategorie
Tabelle 36:	ypTNM-Stadien
Tabelle 37:	ypUICC-Stadien
Tabelle 38:	Klassifikation des Primärtumors nach WHO-Kriterien
Tabelle 39:	Klassifikation nach Lauren
Tabelle 40:	Lymphangiosis carcinomatosa
Tabelle 41:	Pathohistologische Tumorregression
Tabelle 42:	Responder vs. Nonresponder
Tabelle 43:	Operation und Resektionsstatus
Tabelle 44:	Vergleich T-Kategorie vor und nach CTX der operierten Patienten (*2 T3 nicht operiert)
Tabelle 45:	Einzelanalyse Downstaging T-Kategorie (2 Pat. mit T3 nicht operiert)
Tabelle 46:	Vergleich N-Status vor und nach CTX
Tabelle 47:	Vergleich M-Status vor und nach CTX

- Tabelle 48: Vergleich UICC-Stadien vor und nach CTX (*2 Pat. mit Stadium III nicht operiert)
- Tabelle 49: Verlaufsbeobachtung in Abhängigkeit von Resektionsstatus
- Tabelle 50: Rezidivrate der R0-resezierten und für Chemotherapie evaluierbaren Patienten
- Tabelle 51: Rezidivlokalisierung und Überlebensstatus nach R0-Resektion
- Tabelle 52: Rezidive nach R0 Resektion
- Tabelle 53: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate von klinischen Respondern bzw. Nonrespondern
- Tabelle 54: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate bei R0-Resektion von klinischen Respondern bzw. Nonrespondern
- Tabelle 55: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate von pathohistologischen Respondern bzw. Nonrespondern
- Tabelle 56: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3
- Tabelle 57: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion der Primärtumorkategorie ypT0-2 vs. ypT3
- Tabelle 58: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate Lymphknotenkategorie ypN0 vs. ypN1
- Tabelle 59: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion der Lymphknotenkategorie ypN0 vs. ypN1
- Tabelle 60: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate bei Lymphknotenquotienten < 20 % vs. > 20 %
- Tabelle 61: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate bei ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV
- Tabelle 62: 1-, 2-, 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion der ypUICC Stadien I-IIb vs. III+IV
- Tabelle 63: Prognosefaktoren
- Tabelle 64: Gesamtüberleben – Zusammenfassung
- Tabelle 65: Adenokarzinom des Ösophagus. Ergebnisse alleiniger Chirurgie
- Tabelle 66: Paclitaxel/Cisplatin-Kombinationschemotherapie
- Tabelle 67: Paclitaxel/Cisplatin Kombinationsregime : Schwere (Grad 3) bzw. lebensbedrohliche Toxizitäten (Grad 4)
- Tabelle 68: Präoperative Chemotherapie bei Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus (ausgewählte Studien)

- Tabelle 69: Präoperative Chemotherapie mit Paclitaxel -haltigen Kombinationen bei Patienten mit potentiell resektablen Karzinomen des Ösophagus (ausgewählte Studien)
- Tabelle 70: Präoperative Radio-/Chemotherapie bei Patienten mit potentiell resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus (ausgewählte Phase-II-Studien)
- Tabelle 71: Präoperative Radio-/Chemotherapie mit Paclitaxel-haltigen Kombinationen bei Patienten mit potentiell resektablen Karzinomen des Ösophagus (ausgewählte Phase-II-Studien)
- Tabelle 72: Randomisierte Phase-III-Studien zur präoperativen Chemotherapie vs. Primäre Operation
- Tabelle 73: Randomisierte Phase-III-Studien zur präoperativen Radio-/Chemotherapie vs. Primäre Operation
- Tabelle 74: TNM//pTNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome (UICC 1997)
- Tabelle 75: Stadiengruppierung der Ösophaguskarzinome (UICC/AJCC 1997)
- Tabelle 76: Allgemeinzustand nach Karnofsky
- Tabelle 77: Allgemeinzustand nach Karnofsky - Studienkollektiv
- Tabelle 78: Anamnestische Daten - Studienkollektiv
- Tabelle 79: Tumorausdehnung - Studienkollektiv
- Tabelle 80: Histologie - Studienkollektiv
- Tabelle 81: Tumorkategorien - Studienkollektiv
- Tabelle 82: Abschließende Beurteilung der Tumorkategorien (cTNM) - Studienkollektiv
- Tabelle 83: TNM-Klassifikation - Studienkollektiv
- Tabelle 84: Stadiengruppierung UICC - Studienkollektiv

10. Abkürzungsverzeichnis

A	Abstrakt
Abb.	Abbildung
Abk.	Abkürzung
AC	Adenokarzinom
ADM	Adriamycin
AEG	Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANZ	absolute Neutrophilenzahl
AraC	Cytarabin
c	klinisch
C	Carboplatin
c.i.	kontinuierliche Infusion
CDDP	Cisplatin
cm	Zentimeter
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute (NCI)
CTx	Chemotherapie
Dox	Doxorubicin
E	Epidoxorubicin
EAP	Etoposid, Adriamycin, Cisplatin
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research on Treatment of Cancer
ERCC 1	excision repair cross-complementing gene
ETOP	Etoposid
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FA	Folinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
FPA	Fibrinopeptid A
FUDR	Floxuridine

G	Histopathologisches Grading
G-CSF	Granulozyte-Colony Stimulating Factor
GERD	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit
Glucose 5%	fünfprozentige Glucoselösung
Gy	Gray
HD	Hochdosis
HDFA	Hochdosis Folinsäure
HDFU	Hochdosis 5-Fluorouracil
IGCA	International Gastric Cancer Association
ISDE	International Society for Diseases of the Esophagus
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
K.I.	Konfidenzintervall
LAD	lokal fortgeschritten
LZ	Laufzeit
M	Fernmetastasen
M1a	Lymphknotenmetastasen (Fernmetastasen)
M1b	Fernmetastasen (keine Lymphknotenmetastasen)
mg/m ² KOF	Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche
MHZ	Magenhochzug
MMC	Mitomycin C
Mon.	Monate
M-FLEP	Methotrexat, Cisplatin, Leucovorin, Epidoxorubicin, 5-FU
MR	minor Response
MRC	Medical Research Council
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
n.a.	nicht angegeben
NaCl 0,9%	physiologische Kochsalzlösung
NC	No Change
NCI	National Cancer Insitut

OP	Operation
OBS	Oberbauchsonographie
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p	pathologisch
pCR	pathohistologische komplette Remission
PAC	Paclitaxel
PAC-PLF	Paclitaxel, Cisplatin, Leucovorin, 5-FU
PAS	per Iodic acid
Pat.	Patienten
Pat. eval.	evaluierbare Patienten
PC	Peritonealkarzinose
PD	Progression of Disease
PG	Progression
PLF	Cisplatin, Leucovorin, 5-FU
PLEF	Cisplatin, Leucovorin, Epidoxorubicin, 5 FU
postop	postoperativ
PR	Partial Response
R	Residualtumorkategorie
Res.Tumor	Residualtumor
RTOG 89-11	Radiation Therapy Oncology Group
RTx	Strahlentherapie
RTx/CTx	kombinierte Radio-/Chemotherapie
SCC	Plattenepithelcarcinom
T	Ausdehnung des Primärtumors
TP	Teniposide
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
TU	Technische Universität
TZM	Tumorzell-Mikroinvolvement
ÜLR	Überlebenszeit
UICC	Union International Contre le Cancer
VBL	Vinblastin
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

y	Präfix zur TNM-Klassifikation während oder nach multimodaler Therapie
%	Prozent

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. J. R. Siewert, Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. U. Fink, Leiter der Chirurgischen Onkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, für seinen unermüdlichen Einsatz und sein jederzeit offenes Ohr beim Erstellen dieser Arbeit.

Ein besonderes Verdienst um diese Arbeit hat Frau Susanne Brunnhölzl, die sich in einzigartiger Weise um Form und Wiedergabe dieser Arbeit bemüht hat.

Frau Dr. med. Katja Ott, Assistenzärztin an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, war mir stets mit Rat und Tat zur Seite, insbesondere bei den Problemen der modernen Datenverarbeitung. Dafür sei ihr herzlich gedankt.

Herrn Dr. med. Alexander Zimmermann, Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, danke ich für die Hilfe bei der Erfassung der Daten zur Ermittlung der Toxizitäten der Chemotherapie.

Herrn PD Dr. med. H. J. Stein und Herrn Dr. med. M. Feith bin ich für die Überlassung der Daten für die chirurgischen Ergebnisse zu großem Dank verpflichtet.

Großer Dank gebührt Frau Raymond Busch, Institut für medizinische Epidemiologie und Statistik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, für ihre große Geduld und ständige Unterstützung in Fragen der Statistik.

Ohne die Hilfe aller Mitarbeiter der Abteilung für Chirurgische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, allen voran Frau Sandra Gymes zusammen mit den Schwestern der Station 1/16 Frau Thea Blöchl, Frai Elke Schiller und Frau Gabriele Gärtner, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch bei ihnen möchte ich mich herzlich bedanken.