

Technische Universität München  
Chirurgische Klinik und Poliklinik der TU München  
Klinikum rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess)

Gewichtsentwicklung bei Patienten nach der Resektion eines Ösophaguskarzinoms –  
Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose als unabhängiger Prognosefaktor

Kristina Birgit Schultheiß

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Marc Martignoni  
2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 15.05.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 14.05.2019 angenommen.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich diese der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

„Gewichtsentwicklung bei Patienten nach der Resektion eines Ösophaguskarzinoms –  
Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose als unabhängiger Prognosefaktor“

In der Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der TU München unter der Anleitung und Betreuung durch: Prof. Dr. med Marc Martignoni ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebene Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden.

München den 05.05.2018



---

(Ort, Datum, Unterschrift)

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungen .....	6
1 Einleitung zum Ösophaguskarzinom .....	8
1.1 Einteilung .....	9
1.2 Epidemiologie.....	10
1.3 Pathologie .....	11
1.4 Klinik .....	13
1.5 Diagnose und Staging .....	14
1.6 Therapie.....	19
1.6.1 Multimodales Therapieschema.....	19
1.6.2 Operative Therapie.....	21
1.6.3 Palliative Therapie.....	22
1.6.4 Experimentelle Therapieformen.....	23
1.7 Nachsorge.....	24
1.8 Prognose.....	25
1.9 Einfluss des Körpergewichtes auf die Erkrankung .....	26
1.10 Fragestellung .....	29
2 Material und Methoden.....	30
2.1 Studienteilnehmer .....	30
2.2 Methodik .....	31
2.2.1 Studiendesign .....	31
2.2.2 Fragebogen.....	31
2.2.3 Standardverfahren.....	33
2.3 Statistische Auswertung .....	37
3 Ergebnisse .....	38
3.1 Eigenschaften des Gesamtkollektivs .....	38
3.2 Gewichtsverlauf und Verlauf des Body-Mass-Index.....	46

3.2.1	Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I .....	49
3.2.2	Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ II .....	51
3.2.3	Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ III .....	55
3.2.4	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus .....	58
3.2.5	Die verschiedenen Karzinomentitäten im Vergleich.....	61
3.3	Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose und das Langzeitüberleben .....	65
3.3.1	Gewichtsverlust und Langzeitüberleben aller Tumorentitäten.....	67
3.3.2	Gewichtsverlust und Langzeitüberleben der einzelnen Tumorentitäten .....	69
4	Diskussion.....	72
4.1	Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Vergleichskollektiv.....	73
4.2	Gewichtsverlauf und Verlauf des Body-Mass-Index.....	77
4.3	Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose und das Langzeitüberleben .....	84
4.4	Hilft eine Gewichtszunahme der Prognoseverbesserung?.....	89
5	Ausblick.....	91
5.1	Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose als ein prognostischer Faktor .....	91
5.2	Verbesserung der Prognose durch eine Gewichtszunahme .....	93
5.2.1	Ausbau des Nachsorgeprogramms .....	93
5.2.2	Aufklärung, Motivierung und „Life-Style-Changes“ .....	94
5.2.3	Supportive enterale oder parenterale Ernährung .....	95
5.2.4	Vermeidung einer Dysphagie, einer Dyskinesie oder einer Obstipation.....	97
5.2.5	Bekämpfung von Appetitlosigkeit, Übelkeit oder einer Dysgeusie.....	98
5.2.6	Entzündungshemmung und die Verminderung des Energieumsatzes .....	99
5.2.7	Beheben einer endokrinen Dysfunktion .....	101
5.2.8	Antidepressive Behandlung.....	102
5.2.9	Andere Ansätze.....	103
6	Zusammenfassung.....	104
7	Anhang.....	106
8	Danksagung.....	108

9	Lebenslauf.....	109
10	Literaturverzeichnis.....	111

## Abkürzungen

[ <sup>18</sup> F]-FDG-PET	: 18-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
AEG	: Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (nach Siewert)
AG-BMI	: Age-Gender-Specific Body-Mass-Index
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
BMI	: Body-Mass-Index
CAS	: Cachexia-Anorexia-Syndrome, Tumor-induzierte Kachexie
CDKN 2a	: Cyclin-Dependent Kinase-Inhibitor 2a
CI	: Konfidenzintervall
CIVN	: Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting
COX-2	: Cyclooxygenase 2
CRP	: C-reaktives Protein
CT	: Computertomographie
d	: Tag
DFS	: Disease-Free Survival
dl	: Deziliter
EGFR	: Epidermal Growth Factor-Rezeptor
FHIT	: Fragile Histidin Triad-Protein
G	: Grading (nach der TNM-Klassifikation der UICC)
GERD	: Gastroesophageal Reflux-Disease
GNRI	: Geriatric Nutritional Risk-Index
GPS	: Glasgow Prognostic Score
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor 2
HR	: Hazard Ratio
IGF-1	: Insulin-like growth factor 1
kg	: Kilogramm
l	: Liter
M	: Fernmetastasen (nach der TNM-Klassifikation der UICC)
MAP3K7	: Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 7
MCP	: Metoclopramid

MFS	: Fernmetastasen-freies Überleben
mg	: Milligramm
mGPS	: modifizierter Glasgow Prognostic Score
MIC-1	: Macrophage Inhibitory Cytokine-1
MRT	: Magnetresonanztomographie
n	: Anzahl
N	: regionäre Lymphknoten (nach der TNM-Klassifikation der UICC)
neoadj.	: neoadjuvant
NRI	: Nutritional Risk Index
NSAR	: nicht-steroidale Antiphlogistika
OP	: Operation
OR	: Odds Ratio
OS	: Overall Survival, Langzeitüberleben
P	: Perzentile
PET-CT	: Positronenemissionstomographie + Computertomographie
pg	: Picogramm
R	: Resektionsgrad (nach der TNM-Klassifikation der UICC)
Regr.	: Regression
SCC	: Squamous Cell Carcinoma, Plattenepithelkarzinom (des Ösophagus)
T	: Primärtumor (nach der TNM-Klassifikation der UICC)
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Factor- $\beta$
THE	: Transhiatal-erweiterte Gastrektomie
TNF	: Tumornekrosefaktor
TTE	: transthorakale Ösophagektomie
TTZ	: Tumor-Therapie-Zentrum (des Klinikums Rechts der Isar)
UICC	: Union International Contre le Cancer
vs.	: Versus
WHO	: World Health Organization

## 1 Einleitung zum Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom hat weltweit mit ca. 440 000 Neuerkrankungen pro Jahr eine **hohe Inzidenz** (Fitzmaurice et al., 2015) und gleichzeitig eine **schlechte 5-Jahres-Überlebensrate**. In Deutschland wird sie durchschnittlich mit 21,5% angegeben (Robert Koch-Institut, 2013). Dies liegt unter anderem daran, dass die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms oft erst in höheren Tumorstadien gestellt werden kann (World Health Organisation, 2014). Dann ist die Erkrankung nur noch **eingeschränkt behandelbar**. Ebenfalls wird ein Ösophaguskarzinom mit stark ausgeprägten Begleitsymptomen und insbesondere mit einem starken ungewollten Gewichtsverlust oder einer Kachexie assoziiert. Es wurden viele Studien durchgeführt, um diese Krankheit besser zu verstehen und ebenfalls **um neue Ansätze** zu finden, die schlechte **Prognose zu verbessern** (Robert Koch-Institut, 2013, Siewert J. R., 2012).

Diese Studie befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen dem **Verlust von Körpergewicht** während der Erkrankung und der davon **abhängigen Langzeitprognose** der Patienten und analysiert den Verlauf des Körpergewichtes vor und nach der kurativen Resektion eines Ösophaguskarzinoms. Ziel dieser Studie ist es ebenfalls einen „Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms“ als einen unabhängigen Prognosefaktor für das Langzeitüberleben der Patienten zu identifizieren und herauszufinden, ob es bei den verschiedenen Karzinomentitäten signifikante Unterschiede gibt. Ebenfalls beschäftigt sich diese Arbeit mit neuen Ansätzen zur **Verbesserung der Langzeitprognose** durch eine Veränderung des Körpergewichtes bzw. eine Gewichtszunahme.

In den folgenden Abschnitten wird das Ösophaguskarzinom und der Einfluss des Körpergewichtes auf die Erkrankung genauer beschrieben.

## 1.1 Einteilung

Unter den Begriff „Ösophaguskarzinom“ fallen alle epithelialen, malignen Prozesse der Speiseröhre und des ösophago-gastralen Übergangs. Eine differenziertere Einteilung erfolgt nach dem histopathologischen Erscheinungsbild. Hiernach werden **Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs (AEG)** und **Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (SCC)** unterschieden (Böcker W., 2012). Kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome, sowie Sarkome sind selten (Kwatra et al., 2003, Young et al., 1981).

Geläufig ist ebenfalls die Einteilung der Ösophaguskarzinome nach ihrer **Lokalisation**. Sie werden in Karzinome des oberen, mittleren und unteren Drittels der Speiseröhre differenziert. Aus therapeutischer Sicht bietet sich jedoch auch eine Einteilung nach der **Beziehung** des Tumors **zum Tracheobronchialsystem** an, da diese die Resektabilität des Tumors stark beeinflusst. Ösophaguskarzinome sind zu 9% im zervikalen Abschnitt, zu 42% suprabifurkal und zu 48% infrabifurkal lokalisiert (Siewert J. R., 2012).

Tabelle 1-1: Einteilung der Ösophaguskarzinome nach ihrer Beziehung zum Tracheobronchialsystem

Einteilung nach der Beziehung zum Tracheobronchialsystem	
<b>zervikal</b>	Zwischen oberem Ösophagussphinkter und oberer Thoraxapertur
<b>suprabifurkal/ad bifurcationem</b>	mit Bezug zur Trachea bzw. an der Trachealbifurkation
<b>infrabifurkal</b>	unterhalb der Trachealbifurkation, ösophago-gastraler Übergang

**Adenokarzinome** können zusätzlich **nach Siewert** in drei Subtypen unterteilt werden (Siewert and Stein, 1998).

Tabelle 1-2: Einteilung der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs nach Siewert

Einteilung nach Siewert	Synonym	Tumorlokalisierung
<b>AEG Typ I</b>	Barrettkarzinom	oberhalb des ösophago-gastralen Übergangs
<b>AEG Typ II</b>	Kardiakarzinom	am ösophago-gastralen Übergang
<b>AEG Typ III</b>	subkardiales Magenkarzinom	unterhalb des ösophago-gastralen Übergangs

## 1.2 Epidemiologie

Laut den Schätzungen des Robert-Koch-Institutes belegt die **Inzidenz** des Ösophaguskarzinoms in **Deutschland** bei Männern den zwölften Platz der häufigsten Krebserkrankungen. Es erkranken jährlich etwa 9,1 Männer und 2,2 Frauen pro 100 000 Einwohner (standardisierte Erkrankungsrate) an einem Karzinom der Speiseröhre (Robert Koch-Institut, 2013). **Weltweit** belegt das Ösophaguskarzinom den neunten Platz mit ca. 440 000 Neuerkrankungen pro Jahr und einer standardisierten Erkrankungsrate von ca. 7,14 Erkrankten pro 100.000 Einwohner. Bei den krebsassoziierten **Todesfällen** jedoch liegt das Ösophaguskarzinom mit fast 440.000 Todesfällen weltweit pro Jahr auf dem sechsten Platz. Demnach ist das Ösophaguskarzinom weltweit eine der häufigsten und tödlichsten Krebserkrankungen (Fitzmaurice et al., 2015). **Risikofaktoren** für Adeno- und Plattenepithelkarzinome sind ein Nikotinabusus, eine chronische Achalasie des Ösophagus, Säuren- oder Laugenverletzungen, synchrone und/oder metachrone Kopf-/Halstumoren, oder das seltene Plummer-Vinson-Syndrom (Böcker W., 2012, S3-Leitlinienprogramm, 2015).

Als Risikofaktoren für ein **Adenokarzinom** des Ösophagus gelten unter anderem das männliche Geschlecht, (mit einem ungefähren **Männer/Frauen-Verhältnis** von **8:1**), eine weiße Hautfarbe (Siewert, 2007, Zhang, 2013) und langjährige gastro-ösophageale Refluxbeschwerden (GERD) und die daraus resultierenden intestinalen *Barrett-Metaplasien* am ösophago-gastralen Übergang (Rameez and Mayberry, 2015). Das Risiko an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken wird beim sog. „**Barrett-Ösophagus**“ in einigen Studien als 30-125x höher als bei der Durchschnittsbevölkerung angegeben (Siewert J. R., 2012). Ebenso gelten Adipositas (Kubo and Corley, 2006, Thrift et al., 2014) und ein unterdurchschnittlicher Verzehr von Obst und Gemüse als Risikofaktoren (Pohl et al., 2013). Das mediane **Erkrankungsalter** beträgt **63 Jahre**. (Siewert J. R., 2012)

Das mediane **Erkrankungsalter** bei Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom** beträgt **53 Jahre**. Das **Männer/Frauen-Verhältnis** beträgt ca. **7:1** (Siewert, 2007). Weltweit ist das Plattenepithelkarzinom die häufigste Entität unter den Ösophaguskarzinomen (Pennathur et al., 2013). Es kommt im Nordosten des Irans, in der Türkei, und im Norden Chinas (entlang des sog. „**asian esophageal cancer belt**“) am häufigsten vor. Hier kann die Inzidenz bis zu 100 Erkrankte pro 100.000 Einwohner betragen (Eslick, 2009, Zhang, 2013). Als Risikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom gelten neben einem Alkoholabusus (Brown et al., 1994, Domper Arnal et al., 2015) ebenfalls ein übermäßigen Verzehr von nitrosaminhaltigen Nahrungsmitteln (Wheeler and Reed, 2012) und eine Ernährung mit wenig frischem Obst und Gemüse (Brown et al., 1998, Robert Koch-Institut, 2013, Wheeler and Reed, 2012).

### 1.3 Pathologie

**Adenokarzinome** entstehen meist schrittweise aus erworbenen und seltener kongenitalen Zylinderepithelmetaplasien des distalen Ösophagus. Diese **Barrett-Metaplasien** wiederum können durch einen chronischen gastro-ösophagealen Reflux (GERD) entstehen. Adenokarzinome sind **meistens schlecht**, jedoch selten **undifferenziert** (Bianchi et al., 2004, Böcker W., 2012, Rameez and Mayberry, 2015, Saddoughi et al., 2015, Singhi et al., 2015). Es treten häufig Mutationen auf, die Tumorsuppressorgene wie p53 (Peng et al., 2015b), FHIT (Chang et al., 2015) oder CDKN2a (Buas et al., 2014), sowie Wachstumsfaktorrezeptoren wie EGFR (Dahle-Smith et al., 2015, Jia et al., 2015, Yacoub et al., 1997), ErbB2 (Andolfo et al., 2011) oder Zelladhäsionsmoleküle wie E-Cadherin (Hayashi et al., 2012a) betreffen (Böcker W., 2012).

**Plattenepithelkarzinome** entstehen meist durch einen chronischen Kontakt der physiologischen Wandauskleidung des Ösophagus (Plattenepithel) mit exogenen Noxen. Auch hier gehen den Karzinomen meist präkanzeröse Läsionen in Form von intraepithelialen Neoplasien voraus (Bianchi et al., 2004, Stolte M., 2013). Sie besitzen eine große Variabilität und können gering, als auch hochdifferenziert sein (Stolte M., 2013). Undifferenzierte Plattenepithelkarzinome sind ebenfalls sehr selten (Saddoughi et al., 2015, Singhi et al., 2015). Verschiedene genetische Mutationen können zu der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms beitragen. Dazu gehören Mutationen, die zu einer Inaktivierung verschiedener Tumorsuppressorgene, wie z.B. die des p-53-Gens (Kim et al., 2015a, Peng et al., 2015b), oder zu einer Aktivierung von Onkogenen, die z.B. zur Amplifizierung von Cyclin D1 (Zhao et al., 2015b) oder c-myc (Liu et al., 2015a) führen (Bianchi et al., 2004). Der Unterexpression von p53 wie auch Cyclin D1 wird hier eine schlechtere Prognose zugesprochen (Li et al., 2014, Yao et al., 2014).

Ebenso ist es möglich, dass Ösophaguskarzinome den **HER-2-Faktor** exprimieren. (Nagaraja et al., 2015, Rajagopal et al., 2015) Dieser kann als Target bei der palliativen Therapie genutzt werden (Hosoda et al., 2015).

Ösophaguskarzinome zeichnen sich meistens durch ein **polypös-exophytisches** oder ulzerös-intramurales Wachstum aus. Am seltensten zeigen Ösophaguskarzinome ein rein infiltratives Wachstum (Stolte M., 2013).

Durch die gute submuköse Drainage metastasieren Ösophaguskarzinome sehr früh lymphogen. Bei Tumoren, die auf die Submukosa beschränkt sind (T1-Stadium nach der TNM-Klassifikation der UICC), finden sich schon bei 21% der Patienten **Lymphknotenmetastasen**.

Bei Patienten mit wandüberschreitenden Tumoren (T4-Stadium nach der UICC) können sogar bei durchschnittlich 73% der Patienten Metastasen in den Lymphabflussgebieten nachgewiesen werden (Chen et al., 2009). Embryonal bedingt fließt die Lymphe suprabifurkal nach kranial, in die zervikalen und oberen mediastinalen Lymphknotengruppen und infrabifurkal nach kaudal, in die abdominellen und unteren mediastinalen Gruppen ab. Auf Höhe der Trachealbifurkation erfolgt der Abfluss bidirektional (Chen et al., 2009, Diseases, 1976, Siewert J. R., 2012). Dem Lymphknotenbefall spricht man eine wichtige **prognostische** Bedeutung zu. Patienten mit einem Ösophaguskarzinom in einem frühen Tumorstadium ohne einen Lymphknotenbefall haben eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit einem Karzinom im selben Stadium mit einem positiven Lymphknotenbefall (Stein et al., 2005).

**Fernmetastasen** finden sich bei suprabifurkalen Karzinomen durch den venösen Abfluss der tumornahen Gefäße über die Vena azygos oder die Vena hemiazygos in die obere Vena cava (Aumüller G., 2014) oft in der Lunge (Quint et al., 1995). Bei infrabifurkalen Karzinomen hingegen lassen sich Fernmetastasen durch den venösen Abfluss über die V. coronaria ventriculi in die Pfortader eher in der Leber finden. Auf Höhe der Trachealbifurkation zeigt sich wiederum ein bidirektionaler Abfluss. Andere Metastasierungswege, wie in die Knochen oder in das Gehirn, sind selten (Quint et al., 1995, Siewert J. R., 2012).

## 1.4 Klinik

Das **Leitsymptom** des Ösophaguskarzinoms ist die Dysphagie (Störung des Schluckens), welche gleichzeitig als **Spätsymptom** gezählt wird (Daly et al., 2000, Goodnight et al., 1996), da dysphagische Beschwerden erst auftreten, wenn der Tumor bereits zwei Drittel des Ösophagus verlegt hat, oder der Durchmesser des Lumens weniger als 11mm beträgt (Siewert J. R., 2012). Das bedeutet, dass das Karzinom beim Auftreten des Leitsymptoms schon weit fortgeschritten sein kann (Fang et al., 2015). Weitere Spätsymptome können ein ungewollter, mitunter ausgeprägter Gewichtsverlust oder eine Kachexie, retrosternale bzw. epigastrale Schmerzen (Goodnight et al., 1996), sowie eine Odynophagie (Schmerzen beim Schluckakt) sein (Daly et al., 2000). Wenn das Karzinom das Tracheobronchialsystem oder den Nervus vagus infiltriert, sind ein chronischer Husten, eine progrediente Dyspnoe oder eine permanente Heiserkeit möglich (Daly et al., 2000, Siewert J. R., 2012).

In frühen Stadien bleibt das Ösophaguskarzinom meistens symptomlos (Stolte M., 2013). Als **Frühsymptome** können sich, neben unspezifischen Beschwerden, ein Globusgefühl oder ein rezidivierendes Sodbrennen einstellen. Eine Krebserkennung in einem Frühstadium ist deswegen oft ein Zufallsbefund (Siewert J. R., 2012).

Eine „**Screening-Methode**“ zur Früherkennung von Ösophagustumoren in der Gesamtbevölkerung ist in Deutschland **nicht etabliert** (Moehler et al., 2011). Eine Gastroskopie der gesamten asymptomatischen Bevölkerung wird aufgrund des Kosten-Nutzen-Verhältnisses nicht durchgeführt (Gupta et al., 2011). Je nach Risikogruppe sollten jedoch Patienten mit einer bekannten Barrett-Metaplasie des Ösophagus engmaschig endoskopisch überwacht werden (Bennett et al., 2012). In Ländern mit einer höheren Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (z.B. **Japan**) soll zukünftig eine Bariumbreischluck-Röntgenuntersuchung oder eine **Ösophagogastroskopie** der Gesamtbevölkerung als **Vorsorgeuntersuchung** angeboten werden (Hamashima et al., 2008, Domper Arnal et al., 2015).

## 1.5 Diagnose und Staging

Die **S3-Leitlinien** zur „*Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs*“ von 2012 und die S3-Leitlinie zur „*Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus*“ von 2015 stellen den Leitfaden zur Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms dar.

Das Standardverfahren zur **Diagnosestellung** ist die videogestützte Ösophagogastroskopie mit der Entnahme von Probiopsien des auffälligen Bereichs (Moehler et al., 2011). Es kann so gleichzeitig die Tumorausbreitung wie auch die Lumenverlegung beurteilt werden (Siewert J. R., 2012). Bei Hochrisikopatienten kann eine Chromoendoskopie des Ösophagus mit Lugol'scher Lösung zur frühzeitigen Detektion von Plattenepithelneoplasien sinnvoll sein. (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Die **Diagnosesicherung** erfolgt durch die histopathologische Aufbereitung des entnommenen Materials (Moehler et al., 2011). Makroskopisch verdächtige Läsionen sollten dabei ausgiebig an mehreren Stellen biopsiert werden um die Diagnose so gut wie möglich zu sichern (S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015, Yalamarthi et al., 2004).

Ist der Nachweis eines Ösophaguskarzinoms gelungen folgen nun einige „**Staging**-Untersuchungen“ zur Klassifizierung der Tumorausbreitung und zur weiteren Planung der Therapie (Moehler et al., 2011, S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015, UICC, 2009).

Es sollte eine **Computertomographie** (CT) des Thorax und des Abdomens mit intravenös-appliziertem Kontrastmittel und einer Distension des Magens mit oralem Kontrastmittel durchgeführt werden. Es kann so die Tumorausbreitung, eine potentielle lymphogene oder hämatogene Metastasierung, sowie Tumorkomplikationen wie eine tracheoösophageale Fistelung beurteilt werden (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Als weitere ergänzende Untersuchung sollte bei einem kurativem Therapieansatz eine **Endosonographie** erfolgen (Moehler et al., 2011), welche die Eindringtiefe des Karzinoms (Sensitivität ca. 88,1%, Spezifität ca. 100%) und den regionären Lymphknotenbefall (Sensitivität ca. 61% Spezifität ca. 90%) zusätzlich beurteilen kann (Puli et al., 2008, S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015).

Auf der Suche nach weiteren **Lymphknotenmetastasen** eignet sich neben einer klinischen Untersuchung eine sonographische Untersuchung der Hals-Axilla-Region, sowie weiterführend eine computertomographische Untersuchung des Kopf-/Hals- bzw. Thorax-/Abdomenbereiches (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Eine Lymphknotenbeteiligung kann jedoch nicht immer zuverlässig vorhergesagt werden (Kwee and Kwee, 2007). Die ultraschallgestützte Feinnadelaspirationsbiopsie ist geeignet, einen metastatischen Lymphknotenbefall morphologisch zu sichern (van Vliet et al., 2007).

Um **Fernmetastasen** zu sichern oder auszuschließen eignet sich ebenfalls die **Computertomographie** (Khanna and Gress, 2015, van Vliet et al., 2007), oder die B-Bild-**Sonographie** des Abdomens, welche insbesondere Lebermetastasen zuverlässig auffinden kann (Oldenburg and Albrecht, 2008). Zur besseren Detektion von Fernmetastasen kann über eine Positronenemissionstomographie zusammen mit einer Computertomographie (**PET-CT**) nachgedacht werden. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien (T3 bzw. T4 nach der UICC) ist über eine explorative **Laparoskopie** zur Verbesserung der Staging-Genauigkeit und zum Ausschluss einer peritonealen oder hepatischen Metastasierung nachzudenken (Power et al., 2009, Richardson and Khan, 2012). Auch gibt es Hinweise darauf, dass schon Patienten mit einem T2-Karzinom nach der UICC von einer diagnostischen Laparoskopie profitieren können (Findlay et al., 2015, S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015).

Bis heute gibt es keine Evidenz für einen Nutzen der Bestimmung von **Tumormarkern** zur Primärdiagnostik (Moehler et al., 2011), obwohl viele bekannte (z.B. Pepsinogen im Serum) (Miki et al., 2009, Yanaoka et al., 2008) oder neue Tumormarker (MAP3K7, miR-21/93/143, RASSF2) Gegenstand der aktuellen Forschung sind (Ansari et al., 2015, Guo et al., 2015, S3-Leitprogramm, 2012, 2015, Shi et al., 2015, Winther et al., 2015).

Sind alle Staging-Untersuchungen erfolgt, kann das Ösophaguskarzinom **klassifiziert** werden. Nach der 2009 erschienenen siebten Auflage der „Union internationale contre le cancer“ (UICC, Genf, Schweiz) lässt sich das Ösophaguskarzinom prä- sowie postoperativ in der **TNM-Klassifikation** darstellen (Moehler et al., 2011, S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015).

Tabelle 1-3: Endosonographische TNM-Klassifizierung des Ösophaguskarzinoms nach der UICC (UICC, 2009)

<b>T - Primärtumor</b>	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Invasion der Lamina propria/submucosa
T2	Invasion der muscularis propria
T3	Invasion der Adventitia
T4	Invasion angrenzender Strukturen
<b>N – Lymphknotenstatus</b>	
NX	Keine Aussage möglich
N0	Keine Lymphknoteninvasion
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen

Tabelle 1-4: Pathologische TNM-Klassifizierung des Ösophaguskarzinoms nach der UICC (UICC, 2009)

<b>T - Primärtumor</b>	
T0	Keine Anzeichen eines Primärtumors*
T1	Invasion. der Mukosa oder Submukosa
T1m	beschränkt auf die Mukosa
T1sm	infiltriert die Submukosa
T1sm1	- im oberflächlichen Drittel der Submukosa
T1sm2	- im mittleren Teil der Submukosa
T1sm3	- im tiefen Teil der Submukosa
T2	Invasion der Muscularis propria
T3	Invasion der Adventitia
T4	Invasion von Nachbarstrukturen
T4a	Invasion von Pleura, Perikard oder Zwerchfell (resektabel)
T4b	Invasion Aorta, Vertebrae, Trachea etc. (nicht resektabel)
<b>N - Lymphknotenstatus</b>	
N0	Keine Lymphknoten befallen
N1	Befall von 1–2 regionären** Lymphknoten
N2	Befall von 3–6 regionären Lymphknoten
N3	Befall von $\geq 7$ Lymphknoten
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden
<b>G – Grading</b>	
G0	Keine Krebszellen nachweisbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
<b>R – Resektionsstatus</b>	
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
R2a	Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt
R2b	Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt
* auch nach neoadjuvanter Therapie ** zöliakale und paraösophagealen, ohne supraklavikuläre Lymphknoten	

Präoperativ werden endosonographisch gewonnene Informationen durch ein vorangestelltes *u* gekennzeichnet. Nach der Resektion des Tumors wird das Operationspräparat von einem Facharzt für Pathologie erneut klassifiziert. Alle hieraus resultierenden Tumorstadien werden mit einem vorangestellten *p* gekennzeichnet. Erfolgte vor der Operation eine neoadjuvante Therapie, so wurde dies zusätzlich mit einem *y* gekennzeichnet. Konnte eine Kategorie nicht beurteilt werden wurde anstatt des Stadiums ein *X* verwendet (UICC, 2009).

Ausgehend von der Einteilung des Karzinoms in die TNM-Klassifikation lässt sich das Ösophaguskarzinom ebenfalls in **Stadien** nach der UICC darstellen (UICC, 2009).

Tabelle 1-5: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms nach der UICC (UICC, 2009)

Stadium	T	N	M	G	Tumorlokalisation
<b>0</b>	T(is)	0	0	1, X	jede
<b>IA</b>	1	0	0	1, X	jede
<b>IB</b>	1	0	0	2, 3	jede
	2, 3	0	0	1, X	unteres Drittel, X
<b>IIA</b>	2, 3	0	0	1, X	oberes/mittleres Drittel
	2, 3	0	0	2, 3	unteres Drittel, X
<b>IIB</b>	2, 3	0	0	2, 3	oberes/mittleres Drittel
	1, 2	1	0	jedes	jede
<b>IIIA</b>	1, 2	2	0	jedes	jede
	3	1	0	jedes	jede
	4a	0	0	jedes	jede
<b>IIIB</b>	3	2	0	jedes	jede
<b>IIIC</b>	4a	1, 2	0	jedes	jede
	4b	jedes	0	jedes	jede
	jedes	3	0	jedes	jede
<b>IV</b>	jedes	jedes	1	jedes	jede

Der **Regressionsgrad** eines Tumors wird nach Becker eingeteilt. Hierbei wird das Ausmaß des Ansprechens des Tumors auf die neoadjuvante Therapie nach der Resttumormasse bewertet (Becker K., 2003). Zur Beurteilung des Regressionsgrades nach Becker werden nach der Beendigung der neoadjuvanten Therapie sog „**Re-Staging-Untersuchungen**“ durchgeführt, welche dann mit den Untersuchungen vor der neoadjuvanten Therapie verglichen werden (S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015).

Tabelle 1-6: Regressionsgrad nach Becker (Becker K., 2003)

<b>Regressionsgrad nach Becker</b>	<b>Ansprechen des Tumors</b>
Grad 1a	Komplette Remission (0% Residualtumor)
Grad 1b	Subtotale Regression (< 10% Residualtumor)
Grad 2	Partielle Regression (10-50% Residualtumor)
Grad 3	Minimale oder keine Regression (> 50% Residualtumor)

Die Einteilung des Regressionsgrades nach Becker kann sich gut zur Einschätzung der Therapiewirksamkeit eignen (Karamitopoulou et al., 2014). Es wird derzeit diskutiert ob ein niedriger Regressionsgrad mit einer besseren Langzeitprognose einhergeht (Karamitopoulou et al., 2014, Langer et al., 2010, Thies and Langer, 2013).

## 1.6 Therapie

Bei einem kurativen Therapieziel sollten sich Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, wenn möglich, immer einer **radikalen Tumorresektion** mit einer regionären Lymphadnektomie unterziehen (Kato et al., 1991). Bei einer funktionalen Inoperabilität eines Patienten oder einer Irresektabilität eines lokal begrenzten Karzinoms kann eine **definitive Radiochemotherapie** in potenziell kurativer Absicht durchgeführt werden (Hihara et al., 2015, S3-Leitlinien, 2012, 2015).

Die **Resektabilität** eines Tumors ist bei der Erstdiagnose oft durch seine enge Beziehung zum Tracheobronchialsystem eingeschränkt (Gluszek et al., 2014). Suprabifurkale Karzinome bzw. Karzinome an der Trachealbifurkation infiltrieren meistens frühzeitig das Tracheobronchialsystem und können deswegen oft selbst in frühen Stadien nicht mehr reseziert werden (Siewert J. R., 2012). Ebenso muss bei einem potenziellen Zweihöhleneingriff die **Operabilität** bzw. das Operationsrisiko der Patienten eingeschätzt werden. Neben einem guten Allgemeinzustand muss auf eine gute kardiale, hepatische und im Speziellen pulmonale Funktion geachtet werden, da während einer transthorakalen Tumorresektion die Ventilation der Lunge zeitweise nur einseitig erfolgen kann (Donington, 2005, S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015, Siewert J. R., 2012).

Es muss eine sehr genaue Auswahl an operablen Patienten erfolgen, da eine ungünstige Ausgangssituation wie z.B. eine besondere Schwere der Krankheit oder ein hohes Alter mit einer erhöhten perioperativen Mortalität einhergeht (Gaitonde et al., 2015). Ebenfalls wird präoperativ ein Screening auf eine Mangelernährung und eine frühzeitige **begleitende Ernährungstherapie** empfohlen (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Je nach Therapieansatz (kurativ vs. palliativ), wie auch abhängig von der Tumorausbreitung und dem Lymphknotenbefall gibt es verschiedene Therapieschemata.

Lokal begrenzte Karzinome (T1, T2 nach der UICC) werden meist **primär reseziert**, während bei fortgeschrittenen Karzinomen (T3, T4 nach der UICC) meist ein **multimodales** Therapieschema angewendet wird ( S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015, Siewert J. R., 2010).

### 1.6.1 Multimodales Therapieschema

Bei Ösophaguskarzinomen ab einem T3-Stadium nach der UICC hat sich ein **multimodales Therapieschema** etabliert, welches zusätzlich zur Tumorresektion aus einer Chemo-, oder Radiochemotherapie besteht und das Überleben nachweislich positiv beeinflusst (Kidane et

al., 2015). Gleichzeitig wird die perioperative Mortalität und postoperative Morbidität nicht wesentlich beeinflusst (Kumagai et al., 2014).

Im Allgemeinen ist eine **neoadjuvante** Therapie (Chemo- oder Radiochemotherapie vor der Tumorresektion) bzw. perioperative Chemotherapie einer adjuvanten bzw. additiven Therapie (Chemo- oder Radiochemotherapie nach der Tumorresektion) vorzuziehen, da bei einer rein postoperativen Therapie bislang keine Überlebensvorteile nachgewiesen werden konnten (Ando et al., 2012, Lordick et al., 2004, S3-Leitlinienprogramm 2015). Nach den neuesten Leitlinien wird bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine neoadjuvante Radiochemotherapie (S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015, Siewert J. R., 2010) und bei Patienten mit einem Adenokarzinom eine perioperative Chemotherapie empfohlen (Moehler et al., 2011, S3-Leitlinienprogramm, 2012, 2015).

Eine **perioperative Chemotherapie**, wird bei Patienten mit einem **Adenokarzinom** ab der Kategorie uT3 nach der UICC durchgeführt, wobei jedoch eine Chemotherapie bei Patienten mit einem uT2-Stadium ebenfalls sinnvoll sein kann (Moehler et al., 2011, S3-Leitlinienprogramm, 2015). Bewiesen sind die Vorteile einer Chemotherapie auf das Gesamtüberleben der Patienten (Steigerung um durchschnittlich 7,4%) (Cunningham et al., 2006) bzw. auf das Gesamtüberleben nach 5 Jahren (Steigerung um durchschnittlich 14%) (Glatz et al., 2015, Ychou et al., 2011), wobei die postoperative Mortalität bzw. Letalität nicht wesentlich erhöht wird (Allum et al., 2009, Cunningham et al., 2006).

Es werden verschiedene Kombinationen von **Chemotherapeutika** zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms angewendet. In den S3-Leitlinien von 2015 werden Empfehlungen für eine Behandlung mit 5-Fluorouracil und Cisplatin bzw. Carboplatin und Paclitaxel bzw. dem FOLFOX-Schema (Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Folinsäure) ausgesprochen (Cunningham et al., 2008, Findlay et al., 1994, S3-Leitlinienprogramm, 2012, 2015, Ychou et al., 2011). Des Weiteren werden verschiedene Abwandlungen dieser Chemotherapeutikakombination, z.B. mit der Gabe von Capecitabine anstatt 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin anstatt Cisplatin, angewendet (Cunningham et al., 2008, Glatz et al., 2015, McNamara et al., 2014, Okines et al., 2009). Diskutiert wird derzeit, ob Adenokarzinome analog zu den Plattenepithelkarzinomen mit einer zusätzlichen **Bestrahlung** behandelt werden sollten. Einige Studien zeigen einen Überlebensvorteil für diese Patienten (Kumagai et al., 2015, Shapiro et al., 2015, Zhao et al., 2015a) während andere Studien keine weiteren Vorteile gegenüber einer klassischen Therapie zeigen (Klevebro et al., 2015, Luc et al., 2015). In Zukunft werden weitere Studien durchgeführt und in die Leitlinien integriert werden müssen.

Bei **Plattenepithelkarzinomen** des Ösophagus wird zusätzlich zu einer Chemotherapie eine Strahlentherapie durchgeführt, welche ebenso einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten hat (Sjoquist et al., 2011). Im Mittelpunkt steht auch hier die Behandlung der Patienten mit 5-Fluorouracil und Cisplatin (Ando et al., 2012, S3-Leitlinienprogramm, 2015). Zusätzlich erfolgt eine lokale Radiotherapie des Tumors mit Herddosen bis ca. 45 Grey (Nabavizadeh et al., 2015, Shapiro et al., 2015, Siewert J. R., 2010).

Um die Reaktion des Tumors auf die neoadjuvante Therapie zu beurteilen folgen nach Beendigung der Chemo- bzw. Radiochemotherapie sog. **Re-Staging-Untersuchungen** (Siewert J. R., 2012). Unter anderem kann nach einer erneuten endoskopischen Untersuchung und Entnahme von Probebiopsien, einer erneuten endosonographischen Untersuchung und/oder einer erneuten CT-Untersuchung des Thorax- und Abdomenbereiches, der **Regressionsgrad nach Becker** bestimmt werden. Inwiefern dieser mit der Prognose der Patienten korreliert ist aktuell Gegenstand der Forschung (Becker K., 2003, Karamitopoulou et al., 2014, Stahl et al., 2009, Yano et al., 2005).

In der Diskussion sind weitere nicht-invasive Re-Staging-Untersuchungen, wie die [18F]-Fluordesoxyglukose-**Positronenemissionstomographie** kombiniert mit einer **Computertomographie** (FDG-PET-CT), die das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie vorhersagen soll (Bollschweiler et al., 2015, Metser et al., 2014). Einige Studien zeigen gute Vorhersagewerte für das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie bei einer Untersuchung bereits zwei Wochen nach Beginn der neoadjuvanten Therapie, wie z.B. die MUNICON-Studie (Lordick et al., 2007, Wieder et al., 2007). Jedoch ist die Sensitivität für das Entdecken von *Non-Respondern*, also Patienten die nicht oder nur wenig auf die neoadjuvante Therapie ansprechen, bis jetzt zu gering um einen uneingeschränkten klinischen Einsatz zu rechtfertigen (Bollschweiler et al., 2015, Lordick, 2012, van Heijl et al., 2011).

### 1.6.2 Operative Therapie

Die **radikale Tumorresektion** stellt in den meisten Fällen die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung dar. Die Standardtherapie ist die R0-Resektion (nach der UICC) des Tumors mit einer regionären Lymphadnektomie und der Rekonstruktion der Speisepassage (Allum et al., 2014, Kutup et al., 2014, S3-Leitlinienprogramm, 2015, Siewert J. R., 2012).

Eine Ausnahme hierbei sind die sog. **Frühkarzinome** mit einer sich auf die Mukosa beschränkenden high-grade-Dysplasie (T1 nach der UICC), welche unter Umständen mit einer **endoskopischen Mukosaresektion** oder **Radiofrequenzablation**, bzw. mit einer **definitiven Strahlentherapie** bei Inoperabilität des Patienten therapiert werden können. Die Patienten

müssen jedoch nach der Behandlung endoskopisch streng überwacht werden (Allum et al., 2014, Jung, 2005, Park et al., 2015, Pech et al., 2008, S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015).

Je nach Lokalisation muss für die Resektion von fortgeschrittenen Tumoren aus **verschiedenen Operationstechniken** gewählt werden, welche sich in ihrer Radikalität und dem Umfang der Lymphadnektomie unterscheiden (S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015, Siewert J. R., 2012). Ebenso gibt es verschiedene Möglichkeiten der Rekonstruktion der Speisepassage. Die Operationstechniken werden unter 2.2.3 genauer beschrieben.

Typische **Komplikationen** der Tumorresektion sind eine **pulmonale bzw. respiratorische Insuffizienz**, bzw. die Entwicklung einer Pneumonie (Siewert J. R., 2012). Diese Komplikationen finden sich bei einem transthorakalen Zugang öfters als bei einem transhiatalem Zugang (Wei et al., 2014). Des Weiteren kann es zu Störungen der Heilung der **Anastomose** kommen. Es können Insuffizienzen, Strikturen oder Nekrosen auftreten, die eine endoskopische oder operative Revision nötig machen (Siewert J. R., 2012). Im schlimmsten Fall können Komplikationen bei der Heilung der Anastomose zu einer Mediastinitis, einer Peritonitis oder einer Sepsis führen und die postoperative Morbidität und Mortalität signifikant erhöhen (Kassis et al., 2013, Van Daele et al., 2015). Ebenso wirkt sich eine schwere Anastomoseninsuffizienz negativ auf das Langzeitüberleben aus (Markar et al., 2015). Es kann ebenfalls zu einer Verletzung des **Nervus vagus** und einer daraus folgenden Rekurrensparese kommen (Pertl et al., 2011, Taniyama et al., 2015).

### 1.6.3 Palliative Therapie

Eine palliative Therapie wird meist durchgeführt, wenn das Ösophaguskarzinom irresektabel, oder der Patient inoperabel ist (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Dies ist Fall, wenn bereits Fernmetastasen des Karzinoms vorhanden sind oder der Tumor in das Tracheobronchialsystem oder die Aorta infiltriert ist (Siewert J. R., 2012).

Eine palliative Therapie kann als **Chemotherapie** mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-enthaltenen Zwei- oder Dreifachkombination (Haj Mohammad et al., 2015, S3-Leitlinienprogramm, 2015, Toucheffeu et al., 2014) mit oder ohne eine perkutane oder endoluminale **Bestrahlung** durchgeführt werden (Hingorani et al., 2015, Prasad et al., 2015, Yamashita et al., 2015). Ein lebensverlängernder Effekt ist jedoch nicht gesichert (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Zur Beseitigung von Ösophagusstenosen und/oder dysphagischen Symptomen kann nach einer endoskopischen **Dilatation** des betroffenen Bereichs die Einlage eines selbstexpandierenden Maschendraht-**Stents** erfolgen (Govender et al., 2015, Kim et al.,

2015b, Philips et al., 2015, S3-Leitlinienprogramm, 2015), oder eine **Laserablation** versucht werden (Pozza et al., 2015).

Ebenso sollte bei einer palliativen Therapie der **HER-2-Status** des Tumors überprüft und zusätzlich zur Chemotherapie eine Therapieerweiterung durch **Trastuzumab** in Erwägung gezogen werden (Koopman et al., 2015, Nagaraja et al., 2015, Rajagopal et al., 2015, S3-Leitlinienprogramm, 2015). Bei einer Überexprimierung von HER-2 zeigt eine zusätzliche Therapie mit Trastuzumab langfristig einen Überlebensvorteil (Bang et al., 2010, Dreanic et al., 2015, Nagaraja and Eslick, 2015, Soularue et al. 2015, Won et al., 2014).

#### 1.6.4 Experimentelle Therapieformen

Um pulmonale Komplikationen bei einer offenen chirurgischen Tumorsektion zu vermeiden wird derzeit in einigen Studien die klassische Resektion mit der **minimalinvasiven thorakolaparoskopischen Ösophagusresektion** verglichen. Sie stellt zukünftig eine vielversprechende Alternative dar, sobald genügend chirurgische Erfahrung in hochspezialisierten Zentren vorhanden ist (Allum et al., 2014, Vrba et al., 2015). Die minimalinvasiven Techniken zeichnen sich durch eine verringerte Rate an Frühkomplikationen, einem verringertem Blutverlust (Biere et al., 2012, Lee et al., 2015, Petropoulos et al., 2015, Xiong et al., 2015) und eine verbesserte postoperative Lebensqualität aus (Akkerman et al., 2015, Maas et al., 2015). Aktuell besteht jedoch keine allgemeine Empfehlung für eine minimalinvasive Resektion (S3-Leitlinienprogramm, 2015).

Eine Weiterentwicklung der minimalinvasiven thorakolaparoskopischen Ösophagektomie ist die **robot-assisted-thorakolaparoskopische Ösophagektomie**. Sie zeichnet sich im Vergleich zur klassischen, offenen, chirurgischen Methode ebenfalls durch weniger Blutverlust, eine kürzere Intensivpflichtigkeit des Patienten sowie verringerte kardiopulmonale Komplikationen aus, kann jedoch ausschließlich von Experten in speziellen Zentren und mit viel Erfahrung durchgeführt werden (Allum et al., 2014, Ruurda et al., 2015, Straughan et al., 2015).

## 1.7 Nachsorge

Direkt nach Abschluss der Primärbehandlung sollte rehabilitationsfähigen Patienten eine Anschlussheilbehandlung angeboten werden (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Die Nachsorgeuntersuchungen im Verlauf sollten neben dem frühen Erkennen eines Tumorrezidivs insbesondere symptomorientierte Funktionsstörungen erfassen, die die Lebensqualität beeinflussen (S3-Leitlinienprogramm, 2012, 2015).

Zu einer vollständigen Nachsorgeuntersuchung gehören die Anamnese und die körperliche Untersuchung des Patienten mit der Messung des aktuellen Körpergewichtes, sowie die Einschätzung der **aktuellen Ernährungssituation** nach der maßgeblichen Veränderung der Speisepassage. **Laborchemische Untersuchungen**, wie die Bestimmung von Eisen, Transferrin, der Transferrin-Sättigung und des Vitamin B12-Spiegels können dabei ebenso nützlich sein. Ebenfalls sollte nach einer kompletten Gastrektomie aufgrund des Mangels an *intrinsic-factor* lebenslang Vitamin B12 (Cobolamin) parenteral substituiert werden. Der *intrinsic-factor* wird ausschließlich in den Parietalzellen des Magens gebildet und ist für die Resorption von Vitamin B12 im Dünndarm notwendig. (Kwon et al., 2014, Majumder et al., 2013, Moore and Sherman, 2015, S3-Leitlinienprogramm 2012, 2015).

Auch sollte postoperativ eine **diätetische Beratung** zu den erforderlichen Änderungen des Ernährungsverhaltens durchgeführt werden, welche auch regelmäßig wiederholt werden sollte, da bei vielen Patienten postoperativ eine Mangelernährung besteht (Martin et al., 2007, Moyes et al., 2010, S3-Leitlinienprogramm, 2015).

Klinische sowie laborchemische Untersuchungen sollten im ersten postoperativen Jahr alle drei Monate erfolgen. Vom zweiten bis zum vierten Jahr sollten die Untersuchungen alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich erfolgen (Hur et al., 2010). Eine **CT-Untersuchung des Thorax und des Abdomens** soll erst halbjährlich, ab dem zweiten Jahr dann jährlich für weitere vier Jahre durchgeführt werden. Eine **endoskopische Kontrolle** wird bei Beschwerden veranlasst (Allum et al., 2014, Lee et al., 2005, Tan and So, 2007). Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wird in der Nachsorge nicht empfohlen (Ohtsuka et al., 2008, S3-Leitlinienprogramm, 2012, 2015).

## 1.8 Prognose

Die Chancen einen Patienten von einem Ösophaguskarzinom komplett zu heilen sind als schlecht einzuschätzen. Im Krebsreport des Robert-Koch-Institutes befindet sich das Ösophaguskarzinom an sechster Stelle der **tödlichsten Krebsarten** in Deutschland. Es starben in dem Jahr der Aufzeichnung 3837 Männer (standardisierte Sterberate 6,9/100 000 Einwohner) und 1142 Frauen (standardisierte Sterberate 1,5/100 000 Einwohner) an einem Ösophaguskarzinom (Robert Koch-Institut, 2013). Weltweit gibt es jährlich ca. 400 000 Todesfälle durch das Ösophaguskarzinom (World Health Organisation, 2014). Demnach ist das Ösophaguskarzinom weltweit eine der tödlichsten Krebserkrankungen (Fitzmaurice et al., 2015). Die relative **5-Jahres-Überlebensrate** in Deutschland wird im Mittel mit 21% bei Männern, und 22% bei Frauen angegeben (Robert Koch-Institut, 2013).

Die Prognose wird maßgeblich durch das Tumorstadium (Kim et al., 2015c), sowie die komplette makroskopische und mikroskopische Tumorresektion (R0-Resektion) beeinflusst (Okada et al., 2015, Sandler A., 2008, Siewert J. R., 2012). Dem Lymphknotenbefall wird ebenfalls eine wichtige prognostische Bedeutung zugemessen (He et al., 2013, Wang et al., 2015b, Xu et al., 2015a). Weitere **unabhängige Prognosefaktoren** sind die Histologie des Tumors (Karamitopoulou et al., 2014, Siewert et al., 2001), das Alter des Patienten (Miyata et al., 2015, Stein et al., 2001), der Regressionsgrad nach Becker nach einer neoadjuvanten Behandlung (Karamitopoulou et al., 2014, Langer et al., 2010, Thies and Langer, 2013), sowie postoperative Komplikationen (Booka et al., 2015, Markar et al., 2015), und tumorbiologische Faktoren (Dahle-Smith et al., 2015, Lin et al., 2009, Yao et al., 2014).

Weitere wichtige Einflussfaktoren für eine gute Prognose sind die Erfahrung des behandelnden Chirurgen und das Management postoperativer Komplikationen, wie auch das adäquate interdisziplinäre Vorgehen nach den neuesten Leitlinien. In sogenannten **„Kompetenzzentren“** für Patienten mit Ösophaguskarzinomen („*high-volume hospitals*“) kann das Überleben durch die optimale Versorgung und die umfangreiche Erfahrung der Chirurgen signifikant verbessert werden (Fujita et al., 2010, Henneman et al., 2014, Hsu et al., 2014, Metzger et al., 2004, S3-Leitlinien, 2012, 2015, Siewert, 2007, Viklund et al., 2006).

## 1.9 Einfluss des Körpergewichtes auf die Erkrankung

Prä- bzw. postoperative Veränderungen des Körpergewichts, bzw. Über- oder Untergewicht haben verschiedenste Ursachen und können den Verlauf der Erkrankung maßgeblich beeinflussen (Del Fabbro, 2015, Ren et al., 2015, van der Schaaf et al., 2014).

In einigen wenigen Studien konnte zwar kein Zusammenhang zwischen dem **Body-Mass-Index** (BMI) der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und der Langzeitprognose hergestellt werden (Blom et al., 2012, Shridhar et al., 2012, Wang et al., 2014, Zhang et al., 2014), jedoch konnte die Mehrzahl der Studien den BMI, oder den *age-gender-specific-BMI* (AG-BMI) als unabhängigen Prognosefaktor für das Langzeitüberleben bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom identifizieren (Kamachi et al., 2015, Ren et al., 2015, Sun et al., 2013, Van Veer et al., 2015, Watanabe et al., 2013, Zhang, 2013).

Diesen Studien nach haben **untergewichtige** Patienten oder Patienten mit einer pathologisch reduzierter Muskelmasse (Sarkopenie) eine deutlich **schlechtere** Langzeitprognose (Aoyagi et al., 2015, Di Fiore et al., 2014, Kamachi et al., 2015, Miao et al., 2015b, Sun et al., 2013, Tamandl et al., 2015, Van Veer et al., 2015, Watanabe et al., 2013). Die schlechtere Prognose untergewichtiger Patienten kann unter anderem durch eine erhöhte Rate an pulmonalen Komplikationen (Ida et al., 2015, Kamachi et al., 2015, Miao et al., 2015b), oder an der Korrelation zwischen Patienten mit einer Sarkopenie und einer erhöhten Häufigkeit einer Chemotherapie-limitierender-Toxizität erklärt werden (Anandavadivelan et al., 2015). Übergewicht scheint vor einer verfrühten Toxizität der Chemotherapie zu schützen (Wang et al., 2014). Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass unterernährte Patienten schlechter auf die neoadjuvante Therapie ansprechen als Patienten mit einem normalem BMI (Aoyagi et al., 2015, Bollschweiler et al., 2013, Miao et al., 2015a). Auch scheint eine perioperative Chemotherapie den Gewichtsverlust sowie das Auftreten einer Sarkopenie noch zu verstärken (Yip et al., 2014).

**Übergewichtige** Patienten hingegen haben insgesamt eine **bessere Prognose** hinsichtlich des Langzeitüberlebens (Cheng et al., 2013, Fahey et al., 2015, Hayashi et al., 2010, Melis et al., 2011, Miao et al., 2015a, Pan et al., 2015, Ren et al., 2015, Scarpa et al., 2013, Zhang et al., 2013). Jedoch fällt bei der Trennung von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen auf, dass in einigen Studien ein erhöhter BMI bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen mit einem verschlechterten Langzeit-Überleben einher zu gehen scheint (Cheng et al., 2013, Pan et al., 2015, Watanabe et al., 2013).

In einigen Studien konnte bei übergewichtigen Patienten, im Speziellen in *high-volume-hospitals*, keine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen dokumentiert werden (Hayashi et al., 2012b, Melis et al., 2015, Melis et al., 2013, Miao et al., 2015a, Shridhar et al., 2012, Wang et al., 2014). In anderen Studien jedoch zeigte sich bei übergewichtigen Patienten eine erhöhte Rate an **Anastomoseninsuffizienzen**, **Wundinfektionen** und kardiovaskulären Komplikationen (Bhayani et al., 2013, Blom et al., 2012, Zhang et al., 2013), jedoch keine Zunahme der Schwere der Komplikationen (Blom et al., 2012). Es könnte sich jedoch ebenso positiv auf das Überleben auswirken, dass übergewichtige Patienten zu Beginn der Therapie meist an einem Karzinom in einem **niedrigen TNM-Stadium** nach der UICC zu leiden scheinen (Miao et al., 2015a, Hayashi et al., 2010, Ren et al., 2015). Im Gegensatz dazu ist ein erniedrigter BMI mit einem fortgeschrittenen TNM-Stadium assoziiert (Marin et al., 2010).

Ebenso muss man einen negativen Einfluss eines **prä- sowie postoperativen Gewichtsverlustes** auf das Langzeitüberleben annehmen (Cheng et al., 2013, D'Journo et al., 2012, van der Schaaf et al., 2014). Ein Gewichtsverlust findet sich bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sehr häufig. Bei der Erstdiagnose haben 32-70% der Patienten durchschnittlich 13-16% ihres stabilen Körpergewichtes verloren (Hill et al., 2011, Khalid et al., 2007). Gefährdet sind vor allem Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index (Bhayani et al., 2013, Martin and Lagergren, 2015, Ouattara et al., 2012) und einer vorangegangenen neoadjuvanten Therapie (Martin et al., 2008). Jedoch scheint der Gewichtsverlust keine negativen Auswirkungen auf die postoperativen Komplikationen oder die Krankenhausmortalität zu haben (Skipworth et al., 2009).

**Ursachen** für einen Gewichtsverlust bei Ösophaguskarzinomen können (teilweise verstärkt durch eine Chemotherapie) ein schmerzhaftes oder gestörtes Schluckverhalten (Odyno- oder **Dysphagie**, insbesondere bei einem stenosierenden Tumorwachstum), eine chronische Übelkeit, eine Veränderungen des Geschmackempfindens (**Dysgeusie**), ein Fatigue-Syndrom oder eine **Depression**, sowie eine **Ösophagitis** nach einer Strahlentherapie sein (Baker et al., 2015, Chang et al., 2014, Del Fabbro, 2015, Jiang et al., 2014, Martin and Lagergren, 2015, Martin et al., 2007, Meyer et al., 2005, Tomaszewski et al., 2013).

Ebenfalls tritt nach einer Ösophagektomie mit einer Schlauchmagenbildung häufig (wegen der Verkleinerung des Magens) ein **verfrühtes Sättigungsgefühl** auf, was zu einer verringerten Nahrungsaufnahme führt. Ebenfalls gilt der **negative Einfluss** der Operation auf das **soziale Essensverhalten** durch die Notwendigkeit einer erhöhten Frequenz der Nahrungsaufnahme, als Risikofaktor für eine verringerte Kalorienaufnahme (Haverkort et al., 2010).

Weitere allgemeine gewichtsverlust-begünstigende Faktoren sind z.B. ein **erhöhter Energieverbrauch** in Ruhe durch eine allgemeine Erhöhung von **Entzündungsparametern** wie z.B. Interleukin-6, C-reaktives-Protein oder Albumin (da Silva et al., 2013, Del Fabbro, 2015, McMillan, 2013, Wu et al., 2013). Diese führen zu einer Veränderung der Homöostase des Körpers zu einer katabolen Stoffwechsellage und können bei vielen Tumorerkrankungen nachgewiesen werden (Del Fabbro, 2015).

Auch entwickelt sich bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom oft eine ausgeprägte **Appetitlosigkeit** (Martin and Lagergren, 2015). Diese scheint u.a. nach einer Ösophagektomie mit einer verminderten Synthese des Hormons **Ghrelin** zusammenzuhängen. Ghrelin spielt bei der Entwicklung von Appetit und der Homöostase des Energiehaushaltes eine wichtige Rolle (Shintani et al., 2001). Nach einer Ösophagektomie scheint der Ghrelinspiegel in den ersten postoperativen Monaten abzusinken (Doki et al., 2006, Miyazaki et al., 2012). Der Gewichtsverlust hält nach dieser Zeit jedoch noch an (Koizumi et al., 2011). Auch scheint eine platin-basierte Chemotherapie den Ghrelinspiegel negativ zu beeinflussen (Hiura et al., 2012). **Leptin**, der Gegenspieler des Ghrelin, wird in den Adipozyten gebildet und spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Tumor-indizierten Kachexie (*cachexia-anorexia-syndrom* = CAS) die häufig bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom auftritt (Diakowska et al., 2010). Leptin führt physiologischer Weise zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und einem erhöhten Energieumsatz (Uomo et al., 2006). Eine beeinträchtigte oder fehlende Reaktion des Leptins auf den postoperativen Gewichtsverlust schein das CAS zu begünstigen (Nakajima et al., 2010).

Ein weiterer Grund für eine Gewichtsabnahme bei Tumorpatienten ist häufig eine **endokrine Dysregulation**, die mit einem Hypogonadismus bei Männern und einer Schilddrüsendysfunktion oder einer Dysfunktion des vegetativen Nervensystems bei beiden Geschlechtern einhergehen kann (Del Fabbro, 2015).

Alle diese identifizierten Faktoren, die einen Gewichtsverlust begünstigen, können **nicht isoliert voneinander** betrachtet werden, da sie sich in den meisten Fällen gegenseitig bedingen (Del Fabbro, 2015).

Ein ungewollter Gewichtsverlust geht nachweislich mit einer **eingeschränkten Lebensqualität** einher (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Besonders untergewichtige Tumorpatienten scheinen eine besonders schlechte Lebensqualität zu haben (Tomaszewski et al., 2013, Chang et al., 2014). Auch deswegen ist es wichtig, eine Gewichtsabnahme zu vermeiden.

## 1.10 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es die **Gewichtsentwicklung** vor und nach der Diagnose bzw. kurativen Resektion eines Ösophaguskarzinoms zu beschreiben, sowie die ungewollte **Gewichtsabnahme** vor der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms als einen unabhängigen negativen Prognosefaktor zu identifizieren.

Da das Ösophaguskarzinom weltweit sehr **häufig** ist (Fitzmaurice et al., 2015) und dabei gleichzeitig eine schlechte Prognose aufweist (World Health Organisation, 2014), ist es wichtig die Erkrankung noch besser zu erforschen. Bis jetzt gibt es **wenige Studien**, die sich mit der Gewichtsentwicklung vor und nach der kurativen Resektion eines Ösophaguskarzinoms befassen, sowie keine, die dabei zwischen den verschiedenen Karzinomentitäten unterscheidet. Auch gibt es aktuell nicht genügend Daten, ob eine Gewichtsabnahme oder im Speziellen eine Gewichtsabnahme vor Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms eine prognostische Bedeutung für das Langzeitüberleben hat.

Deswegen soll die **Gewichtsentwicklung** der einzelnen Karzinomentitäten (unterteilt in AEG I, AEG II, AEG III und Plattenepithelkarzinom) vor, sowie nach der Erstdiagnose bzw. nach der Operation genauer beschrieben werden. Auch sollen alle Karzinomarten miteinander verglichen und Gemeinsamkeiten oder Unterschiede beschrieben werden, um eventuell Tumorunterarten zu identifizieren, die für einen Gewichtsverlust besonders prädestiniert sind. Ebenso soll der prä- und postinterventionelle Verlauf des **Body-Mass-Index** der Patienten dargestellt werden.

Wenn man die Gewichtsentwicklung der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom besser versteht, kann man die gewonnenen Erkenntnisse dazu nutzen, einem möglichen Gewichtsverlust oder einer Kachexie, die nachweislich ebenfalls mit einer Einschränkung der **Lebensqualität** einhergeht, frühzeitig entgegen wirken zu können. Ebenso ist es wichtig weitere Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben zu identifizieren. Die Besonderheit des Prognosefaktors „Gewichtsabnahme vor der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms“ liegt in der sehr einfachen Handhabung. Ein Gewichtsverlust kann **sehr einfach**, kostengünstig und ohne ärztliches Personal evaluiert und der Prognosefaktor somit überall eingesetzt werden. Auch ist dieser Prognosefaktor potentiell reversibel, was heißt, dass mit einer Verhinderung eines Gewichtsverlustes oder einer Gewichtszunahme die **Prognose** der Patienten potenziell **verbessert** werden kann.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienteilnehmer

Für unsere Studie wurden alle Patienten bzw. Patientinnen ausgewählt, bei welchen zwischen dem 04.07.2007 und dem 30.12.2008 am Klinikum Rechts der Isar in München eine Ösophaguskarzinomresektion durchgeführt wurde.

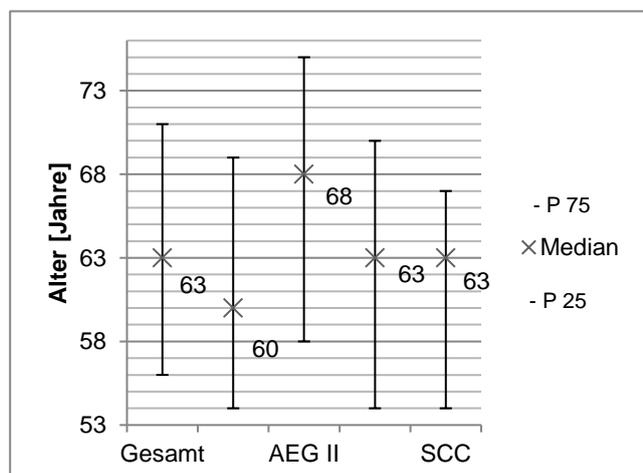
**Ausschlusskriterien** waren eine durchgeführte Operation nach Merendino oder eine transmediastinale Ösophagektomie, da aufgrund der Seltenheit dieser Operationsmethoden zu wenige Vergleichsdaten vorlagen. Patienten bei denen sehr wenige oder keine Daten zur Gewichtsentwicklung dokumentiert wurden, wurden nur in Bezug auf das Überleben ausgewertet.

Insgesamt untersuchten wir 205 Patienten, von denen 88,3% Männer und 11,7% Frauen waren. Das heißt, dass das Verhältnis von **Männern zu Frauen** betrug 7,5:1. Im Einzelnen zeigte sich bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (AEG I-III) ein Verhältnis von 9,8:1 während hingegen die Geschlechterverteilung bei den Patienten mit einem Plattenkarzinom ein Verhältnis von 3:1 aufwies.

Das mediane **Alter** der Patienten betrug zum Operationszeitpunkt 63 Jahre. Beurteilte man die Karzinomunterarten einzeln fällt auf, dass sich beim Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I die jüngsten Patienten (im Median 60 Jahre) und beim Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ II die ältesten Patienten fanden (im Median 68 Jahre).

Tabelle und Abbildung 2-1: Altersdurchschnitt bei der Operation

Diagnose	Alter bei Operation		
	Median	P* 25	P 75
AEG I	60	54	69
AEG II	68	58	75
AEG III	63	54	70
SCC	63	54	67
<b>Gesamt</b>	63	56	71
*P=Perzentile			



## 2.2 Methodik

### 2.2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei unserer Studie um eine **retrospektive Längsschnittstudie über drei Jahre**. Die Datenerhebung erfolgt durch das Studium der Patientenakten und des digitalen SAP-Archivs (SAP SE, Walldorf, Deutschland) und ferner anhand der Aufzeichnungen des Tumor-Therapie-Zentrums (TTZ) des Klinikums Rechts der Isar. Das Tumorregister München (TRM, München) liefert uns die Sterbedaten der betroffenen Patienten.

### 2.2.2 Fragebogen

Mittels eines Fragebogens wurden Informationen wie das Alter, das Geschlecht, die Körpergröße, sowie das Datum der Erstdiagnose und des Operationszeitpunkts der Studienteilnehmer gesammelt. Es wurde das stabile **Gewicht** vor der Erkrankung, das Gewicht bei der Erstdiagnose und das Gewicht zum Operationszeitpunkt dokumentiert. Ebenfalls wurde aus den Daten der zum jeweiligen Zeitpunkt bestehende **Body-Mass-Index** berechnet und nach dem Schema der World Health Organisation von 2008 (WHO, Genf, Schweiz) bewertet (Quételet, 1832). Trotz eines gleichbleibenden Gewichts konnte sich der BMI zu verändern, da zu verschiedenen Erfassungszeitpunkten etwas variierende Datensätze verwendet werden konnten.

Tabelle 2-2: Bewertung des Body-Mass-Index modifiziert nach der WHO 2008

Klassifikation	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
<b>Untergewicht</b>	< 18,5
Schweres Untergewicht	< 16,0
Moderates Untergewicht	16,0-16,9
Leichtes Untergewicht	17,0-18,4
<b>Normalgewicht</b>	<b>18,5-24,9</b>
<b>Übergewicht</b>	≥ 25,0
Leichtes Übergewicht	25,0-29,9
<b>Adipositas</b>	≥ 30,0
Adipositas Grad I	30,0-34,9
Adipositas Grad II	35,0-39,9
Adipositas Grad III (Adipositas per magna)	> 40,0

Es wurde insbesondere auf einen ungewollten Gewichtsverlust zum Zeitpunkt der Erstdiagnose geachtet. Ebenfalls wurde dokumentiert, ob der Patient zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder der Operation kachektisch war. Als **Kachexie** wurde ein ungewollter Gewichtsverlust von  $\geq 5\%$  des stabilen Körpergewichtes über sechs Monate, ein Gewichtsverlust von  $\geq 2\%$  bei einem Body-Mass-Index von unter  $20 \text{ kg/m}^2$  über sechs Monate, oder eine bestehende Sarkopenie mit einem Gewichtsverlust von  $\geq 2\%$  definiert (Fearon K., 2011). Postoperativ wurde der Gewichtsverlauf, in Schritten von einem Monat bis zur Beendigung der Datenaufnahme im März 2012 notiert.

Ebenso wurde die Art der durchgeführten **Resektion**, eingeteilt in abdomino-thorakale Ösophagektomie, transhiatal erweiterte Gastrektomie, zweizeitige abdomino-thorakale Ösophagektomie und Operation nach Merendino, sowie die perioperativen **Komplikationen** erfasst. Sie wurden der Schwere nach in (1) keine, (2) intravenöse Antibiotikagabe, (3) erneute Operation, (4) endoskopische Revision, (5) bleibende Schäden und (6) Tod eingeteilt. Auch die Dauer des postoperativen **Krankenhausaufenthaltes** wurde erfasst. Ebenso vermerkten wir, ob eine **neoadjuvante oder adjuvante** Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt wurde und welches Therapieschema dabei zum Einsatz gekommen war (MUNICON I/II, FOLFOX).

Während der Nachsorgetermine wurde die postoperative Lebensqualität der Patienten mithilfe des **Karnofsky-Index** ermittelt (Karnofsky D., 1948).

Tabelle 2-3: Beschreibung des Karnofsky-Index (Karnofsky D., 1948.)

Grad in [%]	Beschreibung
100	Normal; keine Beschwerden, kein Hinweis auf eine Erkrankung
90	Normale Aktivität möglich, geringe Krankheitssymptome
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, mäßige Krankheitssymptome
70	Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit.
60	Gelegentliche Hilfe, aber noch weitgehende Selbstversorgung
50	Häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe und Pflege erforderlich
30	Dauernd bettlägerig, Krankenhauseinweisung, jedoch keine akute Lebensgefahr
20	Schwerkrank, aktive unterstützende Therapie, eventuell Krankenhauseinweisung
10	Moribund, rasches Fortschreiten der Erkrankung

Diese Angaben wurden durch die posttherapeutischen Wiedereintritte in eine krankenhäusliche Behandlung und die Dauer des Aufenthaltes vervollständigt. Im „Follow-up“ wurden die Sterbedaten der betroffenen Patienten erhoben. Als Krankenhausmortalität definierten wir Sterbefälle, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation gemeldet wurden.

### 2.2.3 Standardverfahren

Um jedem Patienten die gleiche hochwertige Behandlung zukommen lassen zu können gibt es im Klinikum Rechts der Isar prä-, sowie postoperative, an die S3-Leitlinien von 2015 adaptierte Standardverfahren, die hier kurz erörtert werden sollen.

Jeder Patient erhält alle erforderlichen **Staging**-Untersuchungen, wie eine körperliche Untersuchung auf tastbare Veränderungen der Lymphknoten, eine Gastroskopie mit der Entnahme von Probebiopsien, eine Endosonographie zur Beurteilung der Infiltrationstiefe und des lokalen Lymphknotenbefalls, sowie eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens. Um die Diagnose so gut wie möglich abzusichern erfolgt im Klinikum Rechts der Isar die histopathologische Begutachtung der Probeexzisionen aus den tumorsuspekten Arealen durch **zwei unabhängige Fachärzte für Pathologie**. Klassifiziert wird das Karzinom nach dem TNM-Schema der UICC und ferner nach dem Regressionsgrad nach Becker.

Je nach der Lokalisation des Ösophaguskarzinoms muss für die Tumorresektion aus verschiedenen Operationstechniken gewählt werden (Siewert J. R., 2012). Für **fortgeschrittene** Karzinome gibt es bis heute keinen Goldstandard (Hosoda et al., 2015).

Proximale bzw. **zervikale Tumore** sind meist **Plattenepithelkarzinome** und können durch eine limitierte zervikale Ösophagusresektion behandelt werden.

Bei **Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs Typ I** und distalen **Plattenepithelkarzinomen** wird meist eine **subtotale transthorakale En-bloc-Ösophagusresektion nach Ivor-Lewis** mit einer hohen thorakalen Anastomose und einer proximaler Magenresektion durchgeführt (Allum et al., 2014, Hosoda et al., 2015, von Rahden et al., 2006, S3-Leitlinienprogramm, 2015). Diese Technik hat sich hinsichtlich der Sicherheit der R0-Resektion (nach der UICC) und der Überlebensdauer der Patienten durchgesetzt (Hulscher and van Lanschot, 2005, Kutup et al., 2014). Ein weiterer Vorteil der transthorakalen Resektion ist die Möglichkeit der problemlosen Erweiterung der Resektion oder der Lymphadnektomie (Li et al., 2015, Siewert J. R., 2010). Ein Nachteil ist jedoch ein erhöhtes Auftreten von pulmonalen Komplikationen, die durch die Thorakotomie ausgelöst werden

können (Wei et al., 2014). Es handelt sich bei der transthorakalen Resektionsmethode um einen Zwei-Höhlen-Eingriff bei dem erst die Bauch- und dann die rechte Brusthöhle eröffnet wird um den resezierten Ösophagus *en-bloc* zusammen mit der Kardia, der kleinen Magenkurvatur und den zugehörigen Lymphknotenpaketen zu entfernen (Siewert J. R., 2010).

Am zweithäufigsten wird eine **transhiatale Ösophagusresektion** durchgeführt. Hierbei wird die Brusthöhle nicht eröffnet und die Anastomosierung erfolgt im Halsbereich durch eine zusätzliche zervikale Inzision (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Man vermeidet dadurch die Eröffnung der Brusthöhle und reduziert damit das Auftreten von pulmonalen Komplikationen. Ein weiterer Vorteil dieser Technik ist die verringerte 30-Tage-Mortalität, sowie die verkürzte Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Wei et al., 2014). Eine *en-bloc*-Resektion oder radikale Lymphadenektomie jedoch kann bedeutend schlechter durchgeführt werden (Siewert J. R., 2012, Wei et al., 2014).

Nach der Resektion des Tumors folgt die **Rekonstruktion der Speisepassage**. Bevorzugt wird die Rekonstruktion durch die Bildung eines **Schlauchmagens** (auch Magenhochzug genannt) mit einer hohen intrathorakalen Anastomose (Allum et al., 2014, Siewert J. R., 2012). Das bedeutet, dass man nach der Resektion der kleinen Kurvatur die offenen Enden wieder miteinander vernäht und das proximale Ende des länglichen Schlauches mit dem distalen Absetzungsrand des Ösophagus anastomosiert. Ein Nachteil dieser Methode ist die fehlende Reservoirfunktion und die fehlende Peristaltik des Restmagens (Siewert, 2007). Jedoch zeigt diese Rekonstruktionsmethode eine gute postoperative *health-related quality of life* für die Patienten (Akkerman et al., 2015, Zhang et al., 2015).

Falls eine Schlauchmagenbildung nicht möglich ist, ist eine Wiederherstellung der Speisepassage durch ein **Colon-Interponat** (isoperistaltische Interposition des Colon transversum mit der linken Kolonflexur, gestielt an der Arteria colica sinistra) oder ein **Dünndarm-Interponat** (wegen der selten ausreichend langen Stielung in Ausnahmefällen als freies Dünndarminterponat mit mikrovaskulärem Gefäßanschluss an die Halsgefäße) möglich (Siewert J. R., 2012). Der Ösophagusersatz liegt meistens im hinteren Mediastinum, kann aber auch retro- oder prästernal (subkutan) liegen (Siewert J. R., 2010).

Handelt es sich bei **AEG I** oder **AEG II**-Tumoren um **Frühkarzinome** können diese durch eine Operation nach **Merendino** behandelt werden. Hierbei handelt es sich um eine limitierte Kardiaresektion mit der Überbrückung des Speisepassagendefekts durch ein gestieltes isoperistaltisches Jejunuminterponat (Siewert J. R., 2010).

Bei **fortgeschrittenen Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs Typ II** besteht die Möglichkeit einer Ivor-Lewis-Operation mit einer proximalen Hemigastrektomie oder einer totalen Gastrektomie mit einer transhiatalen Resektion des distalen Ösophagus. Es gibt bis heute keinen eindeutigen Beweis für die Überlegenheit eine der beiden Operationstechniken (Allum et al., 2014), obwohl in manchen Studien die transhiatal erweiterte Gastrektomie bezüglich der 5-Jahre Überlebensrate leicht im Vorteil zu sein scheint (Omloo et al., 2007, Sasako et al., 2006, Wei et al., 2014).

**Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs Typ III** werden standardmäßig durch eine **totale Gastrektomie mit einer transhiatal erweiterter Resektion des distalen Ösophagus** behandelt. Auch hier handelt es sich um einen Zwei-Höhlen-Eingriff, bei dem der Magen und der distale Teil des Ösophagus entfernt werden (Allum et al., 2014, von Rahden et al., 2006). Bei dieser Methode zeigt sich bei Patienten mit einem AEG III ein Vorteil gegenüber anderen Operationstechniken im 5-Jahres-Überleben (Wei et al., 2014).

Wiederhergestellt wird die Speisepassage dann oft mit einer **Roux-Y-Rekonstruktion**. Hierbei wird nach der Resektion des Magens das angrenzende Duodenum blind verschlossen und auf Höhe einer Jejunalschlinge abgesetzt. Die Jejunalschlinge wird nun zum Ösophagus hochgezogen und mittels einer End-zu-Seit-Anastomose miteinander verbunden. Das distale Ende des Duodenalstumpfes wird mit dem Jejunum mittels einer End-zu-Seit-Anastomose verbunden (Siewert J. R., 2012).

Zu einer kompletten **Lymphadenektomie** muss bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom mindestens eine sog. Zwei-Feld-Lymphadenektomie erfolgen (S3-Leitlinienprogramm, 2015, Songun et al., 2010). Hierbei wird zusätzlich zur Ausräumung der mediastinalen Lymphknoten die Exstirpation der abdominalen Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus durchgeführt. Bei proximalen Tumoren kann zusätzlich die Exstirpation der zervikalen Lymphknoten erfolgen. (Drei-Feld-Lymphadenektomie) (Allum et al., 2014, Fujita et al., 1995, Siewert J. R., 2012, Yamasaki et al., 2015). Kontrovers wird diskutiert, ob eine allgemeine Ausweitung der Zwei-Feld-Lymphadenektomie zu einer Drei-Feld-Lymphadenektomie die Prognose der Patienten positiv beeinflusst. Es zeigen sich in einigen Studien Beweise dafür (Allum et al., 2014, Kang et al., 2007, Ma et al., 2014), jedoch ebenso dagegen (van der Schaaf et al., 2015).

Bei fortgeschrittenen Tumoren wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie bzw. perioperative Chemotherapie durchgeführt. Patienten mit einem **Adenokarzinom** werden in unserer Studie nach dem **MUNICON**-Schema behandelt. Hierbei werden die Patienten mit

einer Platin- und 5-Flourouracil-basierten Chemotherapie für zwei Wochen behandelt. Danach folgt eine FDG-PET-Untersuchung und eine Einteilung der Patienten in *Responder* (Tumorregression um mindestens 35%) und *Non-Responder* (Tumorregression weniger als 35%). *Responder* führen die Chemotherapie für weitere 12 Wochen fort, bei *Nicht-Responder* folgt gleich nach der Evaluationsperiode die Tumorresektion (Lordick F. , 2007). Eine allgemeine Empfehlung wurde für dieses Schema jedoch nicht ausgesprochen (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom** werden in unserer Studie nach dem **FOLFOX-Schema** therapiert. Es basierte auf einer Chemotherapie mit 5-Flourouracil, Leucovorin und Oxaliplatin, sowie einer Radiotherapie mit durchschnittlich 50 Grey (Conroy et al., 2014).

Der **postoperative Kostaufbau** erfolgt für jeden Patienten nach demselben Schema. Am ersten und zweiten postoperativen Tag werden die Patienten mit einer Infusionstherapie mit einem Liter Ringer-Infusionslösung, einem Liter 5%-Glukose-Lösung und nach Mehrfachmessung eines Blutzuckerwertes unter 60 mg/dl mit zusätzlich einem Liter 10%-Glukose-Lösung behandelt. Am dritten postoperativen Tag darf zusätzlich schluckweise Tee zu sich genommen werden. Am vierten Tag ist das Trinken frei. Am fünften Tag darf versucht werden Vollkost zu sich zu nehmen, allerdings nur in kleinen Portionen (Hartel M., 2007). Eine enterale Ernährung sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Ösophaguskarzinomresektion begonnen werden (S3-Leitlinienprogramm, 2015).

Tabelle 2-4: Schematische Darstellung des Kostaufbaus postoperativ (Hartel M., 2007)

OP	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
	3l Infusionstherapie*	3l Infusionstherapie*	2–3l Infusionstherapie*, schluckweise Tee	2-3l Infusionstherapie*, schluckweise Tee	Trinken frei	Vollkost, kleine Portionen
	*1l Ringer-Lösung, 1l 5%-Glukose-Lösung, ggf. 1l 10%-Glukose-Lösung					

Die **Tumornachsorge** wird im Klinikum Rechts der Isar durch das angeschlossene Tumor-Therapie-Zentrum durchgeführt. Der erste Nachsorgetermin findet drei Monate nach der Operation statt. Danach folgen die Kontrollen leitliniengerecht alle drei Monate bis zur Vollendung des ersten Jahres. Im nächsten Jahr erfolgt die Nachsorge halbjährlich. Danach werden jährliche Kontrollen bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt (S3-Leitlinienprogramm, 2015).

### 2.3 Statistische Auswertung

Die PC-gestützte Auswertung erfolgte mittels des Tabellenkalkulations-Programmes Microsoft Excel und des Statistik-Programmes **SPSS** Version 21 für Windows (SSPS Inc., Chicago, IL, USA).

Die deskriptiven Daten wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Als **Signifikanzniveau** wurde für alle Tests ein  $p < 0,05$  zugrunde gelegt wobei ein  $p < 0,01$  als hochsignifikant und ein  $p < 0,1$  als tendenziell signifikant galt.

Um das Überleben der Patientengruppen zu vergleichen, wurden **Kaplan-Meier-Überlebenskurven** erstellt und über den log-rank-Test, bzw. den Chi-Quadrat-Test hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz überprüft.

Falls es zu einem gewissen Zeitpunkt keine Aufzeichnungen zum Gewicht des Patienten gab, nahmen wir einen kontinuierlichen Gewichtverlauf an, und mittelten den Wert aus einer im selben Abstand zuvor wie auch danach erfolgten Messung.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Eigenschaften des Gesamtkollektivs

Die **häufigste Karzinomentität** unter den Studienteilnehmern war das Adenokarzinom des ösophago-gastralen-Übergangs Typ I nach Siewert (AEG I). Dies spiegelte sich bei den männlichen Teilnehmern wieder. Bei den weiblichen Teilnehmern war das Plattenepithelkarzinom (SCC) das häufigste und das AEG I hatte nur einen Anteil von 8,3%.

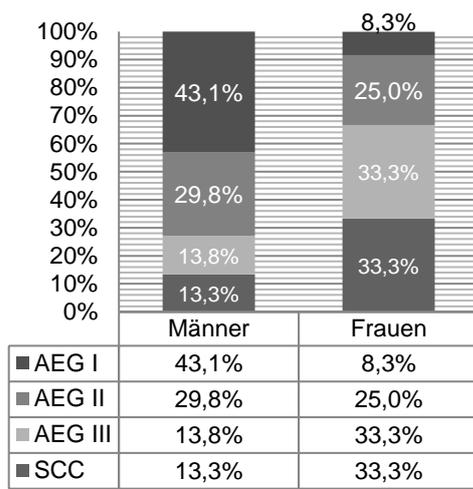


Abbildung 3-1: Verteilung des Männer- und Frauenanteils der verschiedenen Tumorentitäten

Tabelle 3-1: Tabellarische Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten einschließlich des Männer- und Frauenanteils

		männlich	weiblich	gesamt
<b>AEG I</b>	Anzahl	78	2	80
	% innerhalb von Diagnose AEG I	97,5%	2,5%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	43,1%	8,3%	39,0%
<b>AEG II</b>	Anzahl	54	6	60
	% innerhalb von Diagnose AEG II	90,0%	10,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	29,8%	25,0%	29,3%
<b>AEG III</b>	Anzahl	25	8	33
	% innerhalb von Diagnose AEG III	75,8%	24,2%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	13,8%	33,3%	16,1%
<b>SCC</b>	Anzahl	24	8	32
	% innerhalb von Diagnose SCC	75,0%	25,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	13,3%	33,3%	15,6%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	181	24	205
	% gesamt	88,3%	11,7%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Das Verhältnis von **Männern zu Frauen** insgesamt betrug 7,5:1. Im Einzelnen zeigte sich bei Patienten mit einem AEG ein Verhältnis von 9,8:1 während hingegen die Geschlechterverteilung bei Patienten mit einem Plattenkarzinom ein Verhältnis von 3:1 aufwies. Das mediane **Alter** der Patienten betrug insgesamt 64,0 Jahre. Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus (AEG I-III) waren im Median 65,0 und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 63,0 Jahre alt.

Das Resektat aller 205 Patienten wurde nach der **TNM-Klassifikation** und nach den Stadien der **UICC** klassifiziert. Am seltensten wurde der Regressionsgrad nach Becker (43,9%) und der Resektionsstatus (63,3%) erfasst.

Tabelle 3-2: Tabellarische Erfassung des TNM-Status und des Stadiums nach der UICC, sowie des Regressionsgrades nach Becker aller Karzinomentitäten

Statistik								
	p T	p N	N	M	G	R	Regr. Becker*	Stadium UICC
<b>Erfasst</b>	205	205	205	205	192	130	90	204
<b>Fehlend</b>	0	0	0	0	13	75	115	1
<b>Erfasst</b>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	93,7%	63,3%	43,9%	99,5%
*Regressionsgrad nach Becker								

Mit 36,1% war der Anteil der Karzinome, die schon die Muscularis propria infiltriert hatten (T2 nach der UICC) der größte. Es wurden kaum Patienten mit einem Karzinom operiert, das schon in die Nachbarstrukturen infiltriert war (T4= 1,5% nach der UICC), da in diesem Stadium viele Karzinome die Aorta oder das Tracheobronchialsystem infiltrieren und dann meist nicht mehr resektabel sind. Ebenso fiel ein relativ hoher Anteil an T0 (10,7%) und T1-Karzinomen (23,9%) nach der UICC auf.

56,1% der Patienten hatten bei der Operation einen negativen **Lymphknotenstatus**. Nur wenige Patienten hatten einen Lymphknotenbefall hoher Ordnung (N2: 8,8%, N3: 4,4% nach der UICC). Bei 6,8% aller Patienten wurden postoperativ **Fernmetastasen** gefunden. 87,8% aller Karzinome waren schlecht oder mäßig **differenziert**. Den größten Anteil hatte das G3-Karzinom mit einem Anteil von 54,1%. Bei einem kleinen Anteil konnten keine Tumorzellen nachgewiesen werden (G0, 1,5% nach der UICC). Es fiel der verschwindend geringe Anteil an undifferenzierten Karzinomen auf (G4, 0,5% nach der UICC).

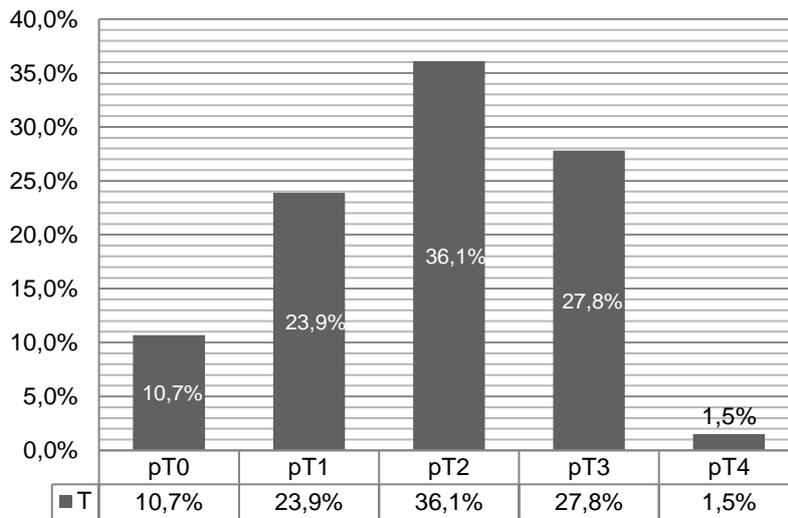


Abbildung 3-2: Verteilung des T-Status der TNM-Klassifikation nach der UICC

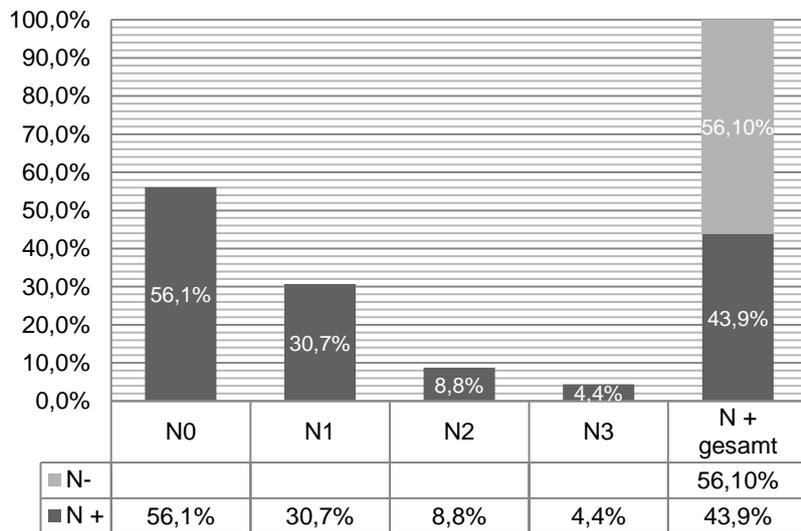


Abbildung 3-3: Verteilung des N-Status der TNM-Klassifikation nach der UICC

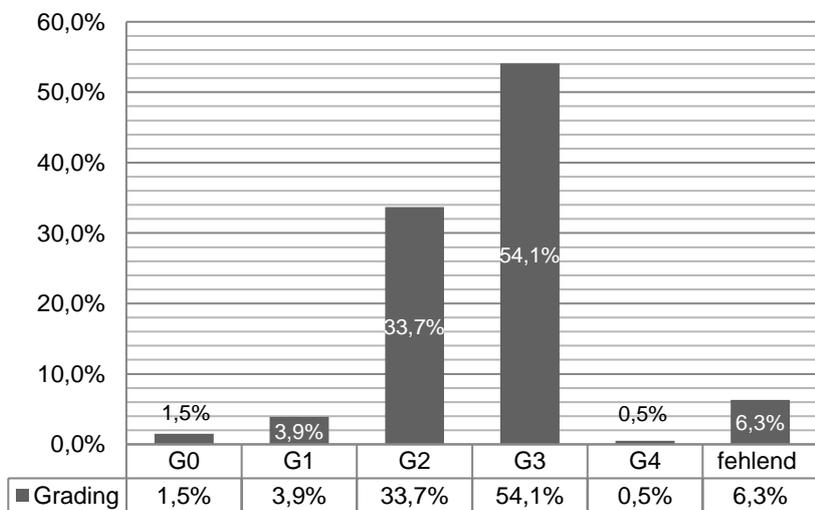


Abbildung 3-4: Verteilung des G-Status der TNM-Klassifikation nach der UICC

Tabelle 3-3: Tabellarische Verteilung der TNM-Stadien nach der UICC Klassifikation

<b>p T</b>			
		<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gültig</b>	<b>pT0</b>	22	10,7%
	<b>pT1</b>	49	23,9%
	<b>pT2</b>	74	36,1%
	<b>pT3</b>	57	27,8%
	<b>pT4</b>	3	1,5%
	<b>Gesamt</b>	205	100,0%
<b>pN – regionäre Lymphknoten – pathologisches Präparat</b>			
		<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gültig</b>	<b>N0</b>	115	56,1%
	<b>N1</b>	63	30,7%
	<b>N2</b>	18	8,8%
	<b>N3</b>	9	4,4%
	<b>Gesamt</b>	205	100,0%
	<b>N +</b>	90	43,9%
	<b>N –</b>	115	56,1%
	<b>Gesamt</b>	205	100,0%
<b>M – Metastasen</b>			
		<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gültig</b>	<b>M0</b>	191	93,2%
	<b>M1</b>	14	6,8%
	<b>Gesamt</b>	205	100,0%
<b>G – Grading</b>			
<b>Gültig</b>	<b>G0</b>	3	1,5%
	<b>G1</b>	8	3,9%
	<b>G2</b>	69	33,7%
	<b>G3</b>	111	54,1%
	<b>G4</b>	1	0,5%
	<b>Gesamt</b>	192	93,7%
<b>Fehlend</b>	<b>System</b>	13	6,3%
<b>Gesamt</b>	205	100,0%	

Von allen Patienten war nur von etwa der Hälfte bekannt, dass sie ohne Verbleib eines Resttumors (R0 nach der UICC) reseziert wurden (51,7%), was aber unter anderem daran liegt, dass bei 35,6% aller Patienten der **Resektionsstatus** nicht notiert wurde. Anzunehmen ist in den meisten Fällen eine R0-Resektion, da diese das Ziel jeder kurativen Therapie ist. Von allen ausgewerteten Resektionsstadien wurden demnach 81,5% R0 und 13,1% R1 reseziert. Bei keinem Patienten wurde makroskopisch sichtbarer Tumor im Operationsgebiet belassen (R2 nach der UICC).

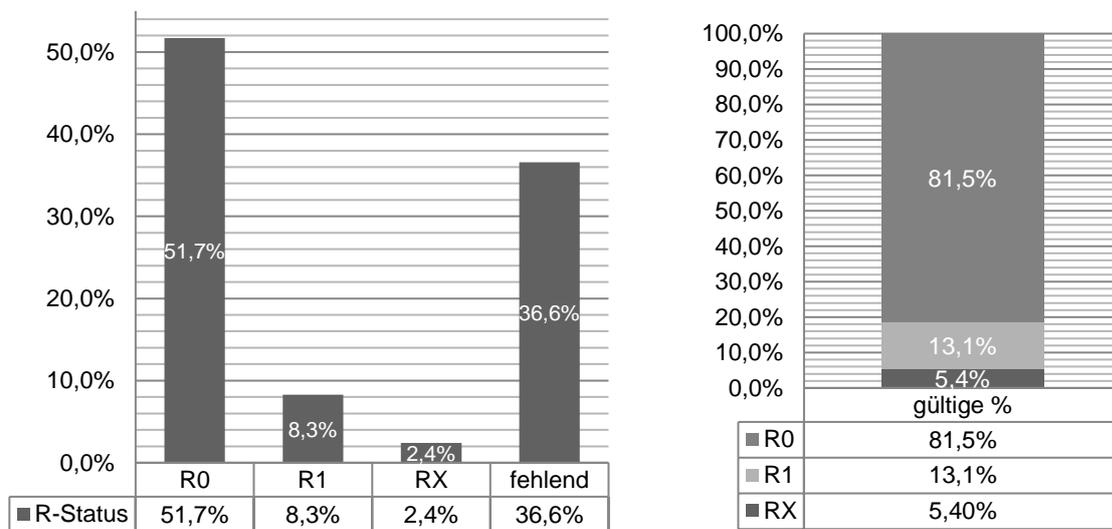


Abbildung 3-5: Verteilung des R-Status der TNM-Klassifikation nach der UICC

Tabelle 3-4: Tabellarische Verteilung des R-Status der TNM-Klassifikation nach der UICC

R - Resektionsstatus					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b>	<b>R0</b>	106	51,7	81,5	81,5
	<b>R1</b>	17	8,3	13,1	94,6
	<b>RX</b>	7	3,4	5,4	100,0
	<b>Gesamt</b>	130	63,4	100,0	
<b>Fehlend</b>	<b>System</b>	75	36,6		
<b>Gesamt</b>		205	100,0		

Von allen Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, wurde der **Regressionsgrad nach Becker** bestimmt. Bei 47,8% der Patienten unseres Kollektivs konnte ein Rückgang der Tumormasse auf unter 10% der ursprünglichen Tumormasse verzeichnet werden (Grad 1b). Bei 14,4% konnte sogar überhaupt kein Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden (Grad 1a).

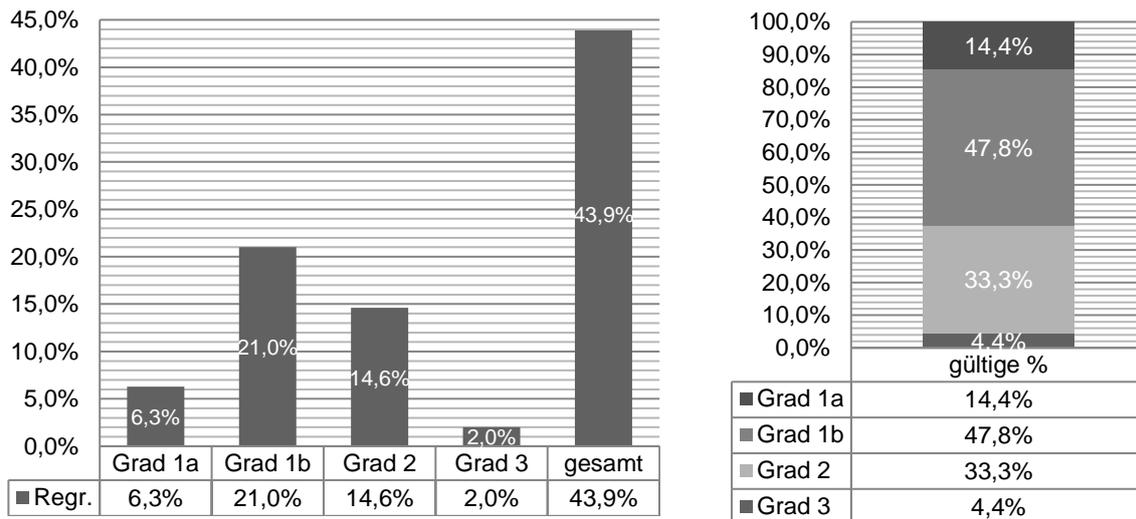


Abbildung 3-6: Verteilung des Regressionsgrades nach Becker (Becker et al., 2003)

Tabelle 3-5: Tabellarische Verteilung des Regressionsgrades nach Becker (Becker et al., 2003)

Regressionsgrad nach Becker					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b>	<b>1a</b>	13	6,3%	14,4%	14,4%
	<b>1b</b>	43	21,0%	47,8%	62,2%
	<b>2</b>	30	14,6%	33,3%	95,6%
	<b>3</b>	4	2,0%	4,4%	100,0%
	<b>Gesamt</b>	90	43,9%	100,0%	
<b>Fehlend</b>	<b>System</b>	115	56,1%		
<b>Gesamt</b>		205	100,0%		
Regressionsstatus bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie					
<b>Gültig</b>		90	63,4%	63,4%	63,4%
<b>Gesamt neoadjuvante Therapie</b>		142	69,3%	100,0%	100,0%

Teilt man die Ösophagustumore nach den **Stadien der UICC** ein, sieht man, dass die meisten Patienten unseres Kollektivs an einem Karzinom des Stadiums I litten. Danach folgte das Stadium III und das Stadium II. Bei 8,8% der Patienten konnten keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden.

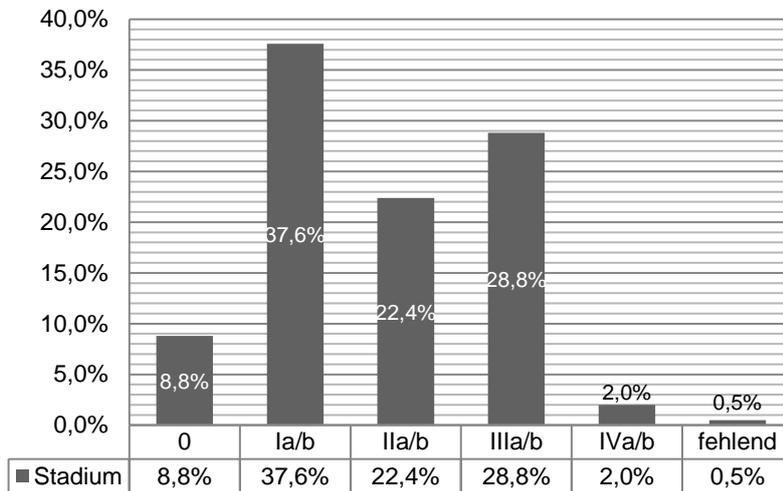


Abbildung 3-7: Verteilung des Stadiums nach der UICC

Tabelle 3-6: Tabellarische Verteilung des Stadiums nach der UICC

		UICC	
		Häufigkeit	Prozent
<b>Gültig</b>	<b>kein Resttumor</b>	18	8,8%
	<b>Ia/b</b>	77	37,6%
	<b>IIa/b</b>	46	22,4%
	<b>IIIa/b</b>	59	28,8%
	<b>IV</b>	4	2,0%
	<b>Gesamt</b>	204	99,5%
<b>Fehlend</b>	<b>System</b>	1	0,5%
<b>Gesamt</b>		205	100,0%

Insgesamt wurden 69,3% der Patienten **neoadjuvant** vorbehandelt. Dieses Verhältnis spiegelt sich bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I und II wider. Bei Patienten mit einem AEG III nach Siewert wurden fast 90% aller Patienten neoadjuvant vorbehandelt, während die Rate bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom bei nur 50% lag.

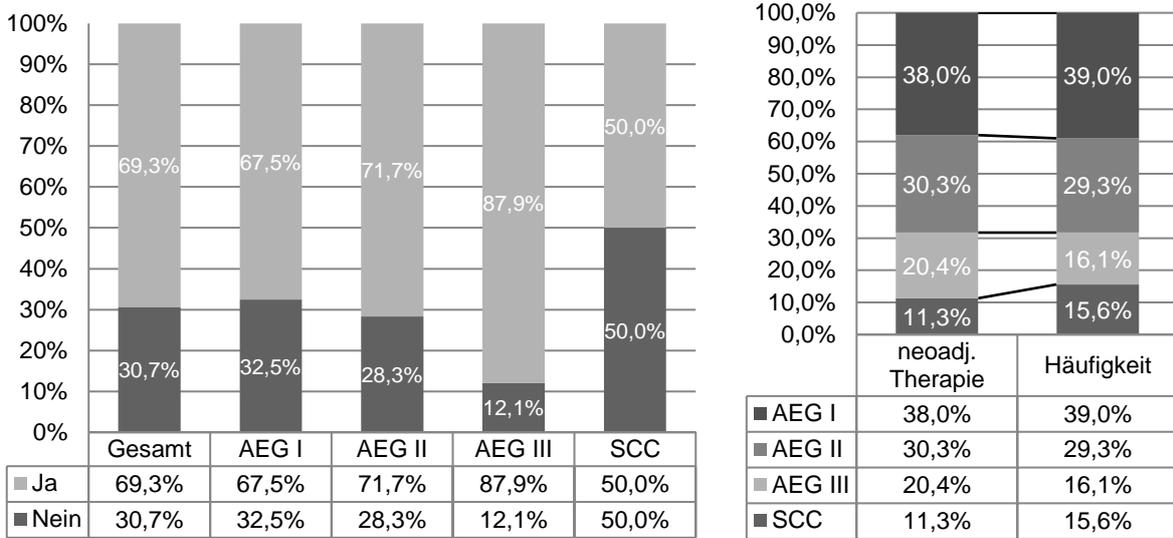


Abbildung 3-8: Verteilung der durchgeführten neoadjuvanten Therapie aufgeteilt nach den einzelnen Karzinomentitäten

Tabelle 3-7: Verteilung der durchgeführten neoadjuvanten Therapie aufgeteilt nach den einzelnen Karzinomentitäten

Neoadjuvante Therapie					
			Nein	Ja	Gesamt
Diagnose	AEG I	Anzahl	26	54	80
		% innerhalb von Diagnose AEG I	32,5%	67,5%	100,0%
		% innerhalb von Neoadjuvanter Therapie	41,3%	38,0%	39,0%
	AEG II	Anzahl	17	43	60
		% innerhalb von Diagnose AEG II	28,3%	71,7%	100,0%
		% innerhalb von Neoadjuvanter Therapie	27,0%	30,3%	29,3%
	AEG III	Anzahl	4	29	33
		% innerhalb von Diagnose AEG III	12,1%	87,9%	100,0%
		% innerhalb von Neoadjuvanter Therapie	6,3%	20,4%	16,1%
	SCC	Anzahl	16	16	32
		% innerhalb von Diagnose SCC	50,0%	50,0%	100,0%
		% innerhalb von Neoadjuvanter Therapie	25,4%	11,3%	15,6%
Gesamt	Anzahl	63	142	205	
	% innerhalb von gesamter Diagnose	30,7%	69,3%	100,0%	
	% innerhalb von Neoadjuvanter Therapie	100,0%	100,0%	100,0%	

### 3.2 Gewichtsverlauf und Verlauf des Body-Mass-Index

Sah man sich das Körpergewicht aller Patienten im Verlauf an, so zeigte sich immer ein ähnlicher Verlauf. Die Patienten starten mit einem relativ hohen **stabilen Gewicht** (Mittelwert: 79,5 kg). Bis zum **Operationszeitpunkt** verloren die Patienten durchschnittlich 2kg an Gewicht.

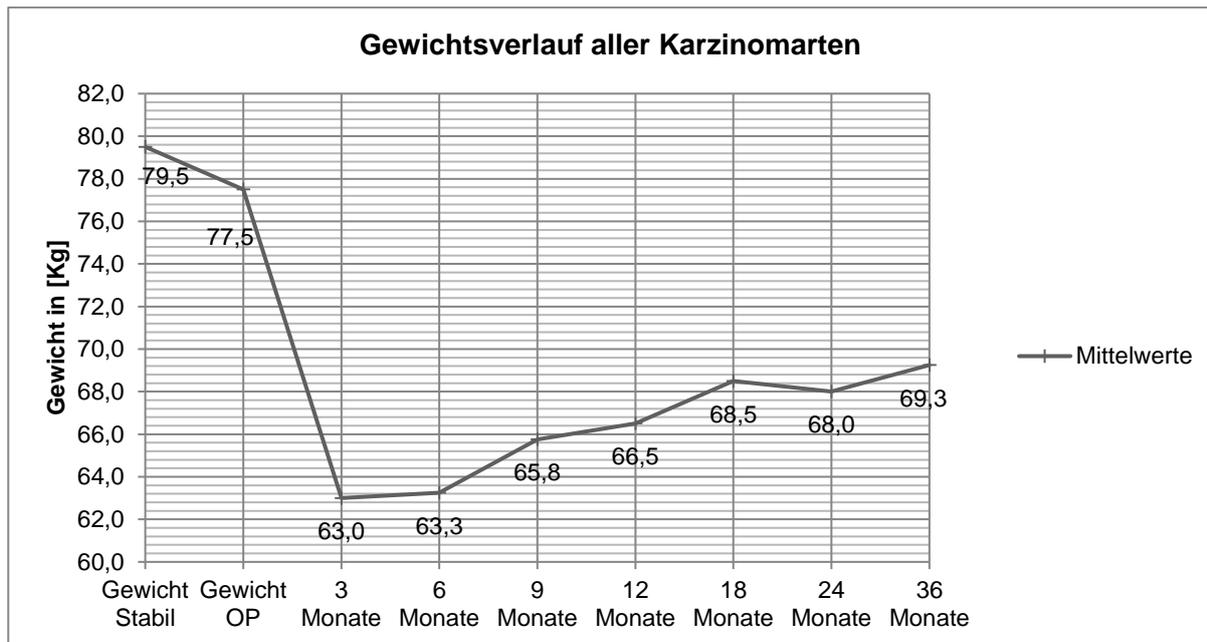


Abbildung 3-9: Verlauf des Körpergewichtes der Patienten aller Karzinomentitäten

Direkt nach der Operation fiel das Körpergewicht stark ab. Durchschnittlich hatten die Patienten im dritten postoperativen Monat den größten absoluten und relativen Gewichtsverlust erlitten (durchschnittlich  $-14,5\text{kg} = 18,7\%$ ) und den absoluten Tiefpunkt ihres Körpergewichtes erreicht (durchschnittlich  $-16,5\text{kg} = 20,8\%$  des stabilen Gewichtes). In den nächsten Monaten folgte ein rascher Anstieg des Gewichts bis zum **neunten postoperativen Monat** (insgesamt durchschnittlich  $2,8\text{kg}$ ). Die nächsten neun Monate nahmen die Patienten insgesamt im Mittel  $2,7\text{kg}$  zu und befanden sich damit immer noch durchschnittlich  $11\text{kg}$  unter ihrem Ausgangsgewicht. **24 Monate** nach der Operation fand sich ein leichter Rückgang des Gewichtes um  $0,5\text{kg}$ . Am Ende unserer Aufzeichnungen hatte sich das Gewicht weiter auf durchschnittlich  $69,3\text{kg}$  gesteigert. Dies lag durchschnittlich  $10,2\text{kg}$  unter dem Ausgangsgewicht. Nach einem maximalen Verlust von im Mittel  $20,8\%$  ihres ursprünglichen Gewichtes steigerten die Patienten ihr Gewicht in **36 Monaten** nach der Operation um durchschnittlich  $7,9\%$  bzw.  $6,3\text{kg}$ . Das bedeutete sie erlitten am Ende der Aufzeichnungen einen totalen Gewichtsverlust von durchschnittlich  $12,8\%$  ihres stabilen Gewichtes.

Tabelle 3-8: Tabellarisch dargestellter Verlauf des Körpergewichtes der Patienten aller Karzinomentitäten (Mittelwerte)

Durchschnittlicher Gewichtsverlauf aller Karzinomarten					
Gewicht	Mittelwert in [kg]	± Differenz von stabilem Gewicht in [kg]	± in [%] von stabilem Gewicht	± Differenz von vorherigem Gewicht in [kg]	± in [%] von vorherigem Gewicht
Stabil	79,5	-	-	-	-
OP	77,5	-2,0	-2,5%	-2,0	-2,5%
3 Monate	63,0	-16,5	-20,8%	-14,5	-18,7%
6 Monate	63,3	-16,2	-20,4%	+0,3	+0,4%
9 Monate	65,8	-13,7	-17,2%	+2,5	+3,9%
12 Monate	66,5	-13,0	-16,4%	+0,7	+1,1%
18 Monate	68,5	-11,0	-13,8%	+2,0	+3,0%
24 Monate	68,0	-11,5	-14,5%	-0,5	-0,7%
36 Monate	69,3	-10,2	-12,8%	+1,3	+1,9%

Unter Zuhilfenahme des **Body-Mass-Index (BMI)** beurteilten wir den Gewichtsverlauf in Bezug auf Über- oder Untergewicht der Patienten.

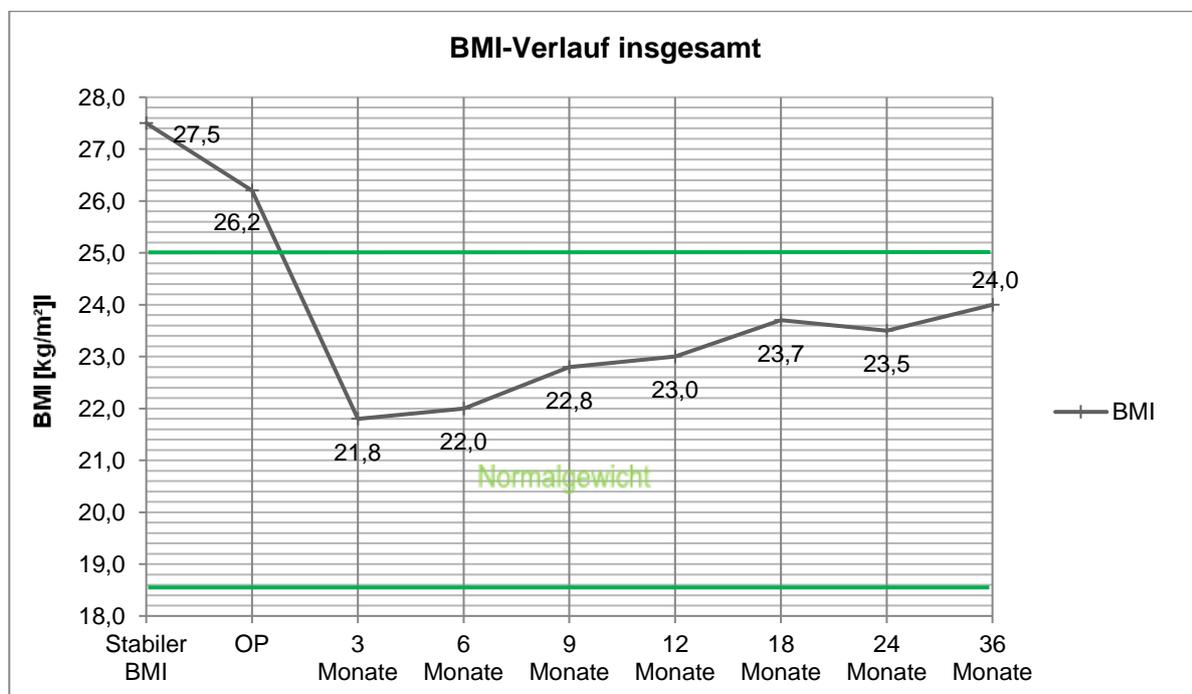


Abbildung 3-10: Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten aller Karzinomentitäten (Mittelwert)

Betrachtete man den Durchschnitt aller Karzinomarten, so waren die Patienten vor ihrer Erkrankung mit einem BMI von durchschnittlich 27,5kg/m<sup>2</sup> leicht **übergewichtig**. Vor der Operation fiel der BMI zwar um mehr als einen Punkt ab, blieb aber immer noch im leichten Übergewicht. Nach der Operation fand sich analog zum Gewichtsverlust der niedrigste BMI nach drei Monaten (durchschnittlich 21,8 [kg/m<sup>2</sup>]), welcher sich im Mittelfeld des Normalgewichtes (18,5kg/m<sup>2</sup> - 25kg/m<sup>2</sup>) befand. Das bedeutete, dass Patienten trotz des massiven Gewichtsverlustes (durchschnittlich 4,4 BMI-Punkte) niemals untergewichtig sind, sondern lediglich einen Übergang vom Übergewicht in das **Normalgewicht** durchlebten. Der weitere Gewichtsanstieg spielte sich bis zum Ende der Aufzeichnungen nach 36 Monaten weiterhin im Bereich des Normalgewichtes ab. Der BMI stieg um insgesamt 1,6 Punkte (23,4kg/m<sup>2</sup>), was durchschnittlich 4,1 Punkte unter dem Ausgangswert lag.

Tabelle 3-9: Tabellarischer Verlauf des Body-Mass-Index aller Karzinomentitäten

Durchschnittlicher Body-Mass-Index aller Karzinomarten			
	Mittelwert in [kg/m <sup>2</sup> ]	± in [%] von stabilem BMI	± in [%] von vorherigem BMI
<b>BMI Stabil</b>	27,5	-	-
<b>BMI OP</b>	26,2	-4,7%	-4,7%
<b>BMI 3 Monate</b>	21,8	-21,8%	-16,8%
<b>BMI 6 Monate</b>	22,0	-20,0%	+0,9%
<b>BMI 9 Monate</b>	22,8	-17,0%	+3,6%
<b>BMI 12 Monate</b>	23,0	-16,4%	+0,9%
<b>BMI 18 Monate</b>	23,7	-13,8%	+1,3%
<b>BMI 24 Monate</b>	23,5	-14,5%	-0,8%
<b>BMI 36 Monate</b>	24,0	-12,7%	+2,1%

### 3.2.1 Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I war der **Schwankungsbereich** zwischen der Perzentile 25 und 75 relativ eng. (-8kg [Mittelwert] +9kg).

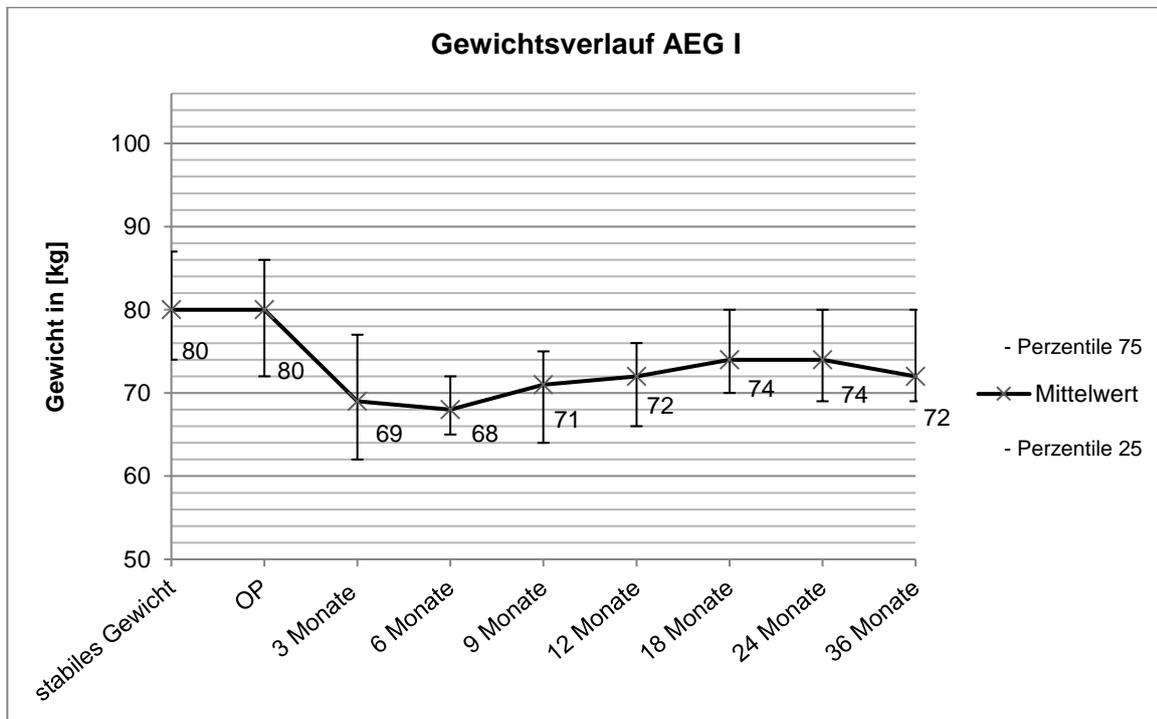


Abbildung 3-11: Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem AEG I

Das **stabile Gewicht** der Probanden wurde mit durchschnittlich 80kg angegeben. **Präoperativ** konnte kein Gewichtsverlust festgestellt werden. In den ersten **drei** postoperativen Monaten fiel das Gewicht im Mittel um 11kg auf 69kg, was 13,8% des Operationsgewichtes war. Das minimalste Gewicht (68kg), welches durchschnittlich 12kg (15,0%) unter dem stabilen Gewicht der Patienten lag, zeigte sich im **sechsten** postoperativen Monat. Danach stieg das Körpergewicht langsam an. Zwischen dem sechsten und dem **neunten postoperativen Monat** fand sich auch hier der stärkste Gewichtsanstieg von im Mittel 3kg in drei Monaten, was eine Steigerung von durchschnittlich 4,4% des vorherigen Gewichtes ausmachte. Die nächsten neun Monate stieg das Gewicht weiter um durchschnittlich 3kg an. Die durchschnittliche Zunahme des Gewichts ab dem sechsten postoperativen Monat betrug im Mittel 130g/Monat. Es folgte ein leichter Abfall des Gewichts im 24 Monat. Das Endgewicht nach **36 Monaten** Beobachtungszeit lag durchschnittlich bei 72kg, was sich 8kg (10,0%) unter dem Ausgangsgewicht befand.

Tabelle 3-10: Tabellarischer Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem AEG I

AEG I							
Gewicht	Mittelwert	P 25	P 75	± von Gewicht stabil in [kg]	± von Gewicht stabil [%]	± von Gewicht vorher [kg]	± von Gewicht vorher [%]
Stabil	80	74	87	±0	-	±0	-
OP	80	72	85	±0	±0%	±0	±0%
3 Monate	69	62	77	-11	-13,8%	-11	-13,8%
6 Monate	68	65	72	-12	-15,0%	-1	-1,4%
9 Monate	71	64	75	-9	-11,3%	+3	+4,4%
12 Monate	72	66	76	-8	-10,0%	+1	+1,4%
18 Monate	74	70	80	-6	-7,5%	+2	+2,8%
24 Monate	74	69	80	-6	-7,5%	±0	±0%
36 Monate	72	69	80	-8	-10,0%	-2	-2,7%

Beurteilten wir den Verlauf des **Body-Mass-Index** bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

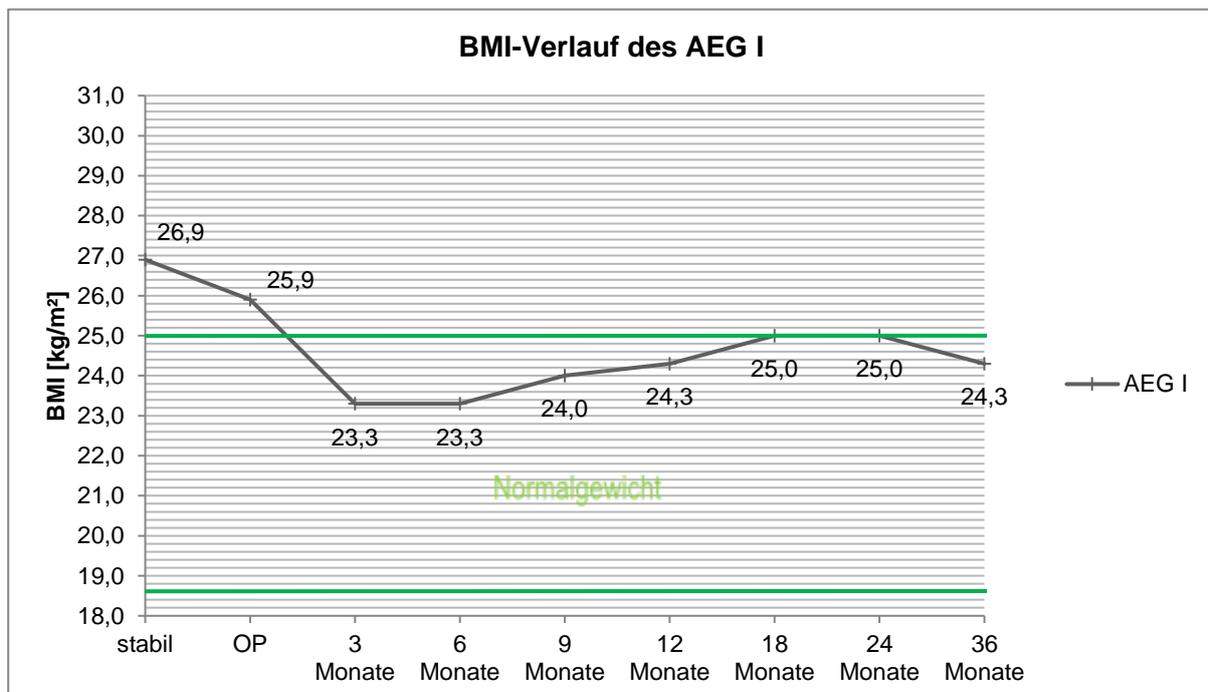


Abbildung 3-12: Verlauf des BMI der Patienten mit einem AEG I

Die Patienten dieser Gruppe waren vor ihrer Erkrankung etwas **schlanker** als der Durchschnitt unseres Kollektivs (durchschnittlich 27,5kg/m<sup>2</sup>). Sie waren dennoch leicht übergewichtig (BMI 26,9kg/m<sup>2</sup>). Nach der Operation fiel der BMI ins Normalgewicht ab. Der **niedrigste** BMI fand sich bei drei bzw. sechs Monaten postoperativ und betrug durchschnittlich 23,3kg/m<sup>2</sup>, was über dem BMI des Mittelwertes aller Karzinomentitäten lag (21,8kg/m<sup>2</sup>). Der weitere Wiederanstieg des BMI erfolgte analog zum Gewichtsverlust und fand im oberen Bereich des Normalgewichtes statt. In den postoperativen Monaten 18 und 24 befanden sich die Patienten sogar wieder **leicht im Übergewicht** (25,0kg/m<sup>2</sup>). Nach 36 Monaten postoperativ sank der BMI wieder ins Normalgewicht ab (durchschnittlich 24,3kg/m<sup>2</sup>) und befand sich 0,9 Punkte über dem des Durchschnitts aller Patienten im Normalgewicht.

Tabelle 3-11: Tabellarischer Verlauf des BMI der Patienten mit einem AEG I

AEG I		
	BMI	± in [%] von stabil
BMI stabil	26,9	-
BMI OP	25,9	-3,7%
BMI 3 Monate	23,3	-13,7%
BMI 6 Monate	23,3	-13,7%
BMI 9 Monate	24,0	-10,8%
BMI 12 Monate	24,3	-9,7%
BMI 18 Monate	25,0	-7,1%
BMI 24 Monate	25,0	-7,1%
BMI 36 Monate	24,3	-9,7%
Verlust maximal	-3,6	-13,7%

### 3.2.2 Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ II

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ II war der Wert für die **Perzentile 25** meistens nah am Mittelwert, während der Wert für die 75. Perzentile weiter gefasst war (-7kg [Mittelwert] +25kg).

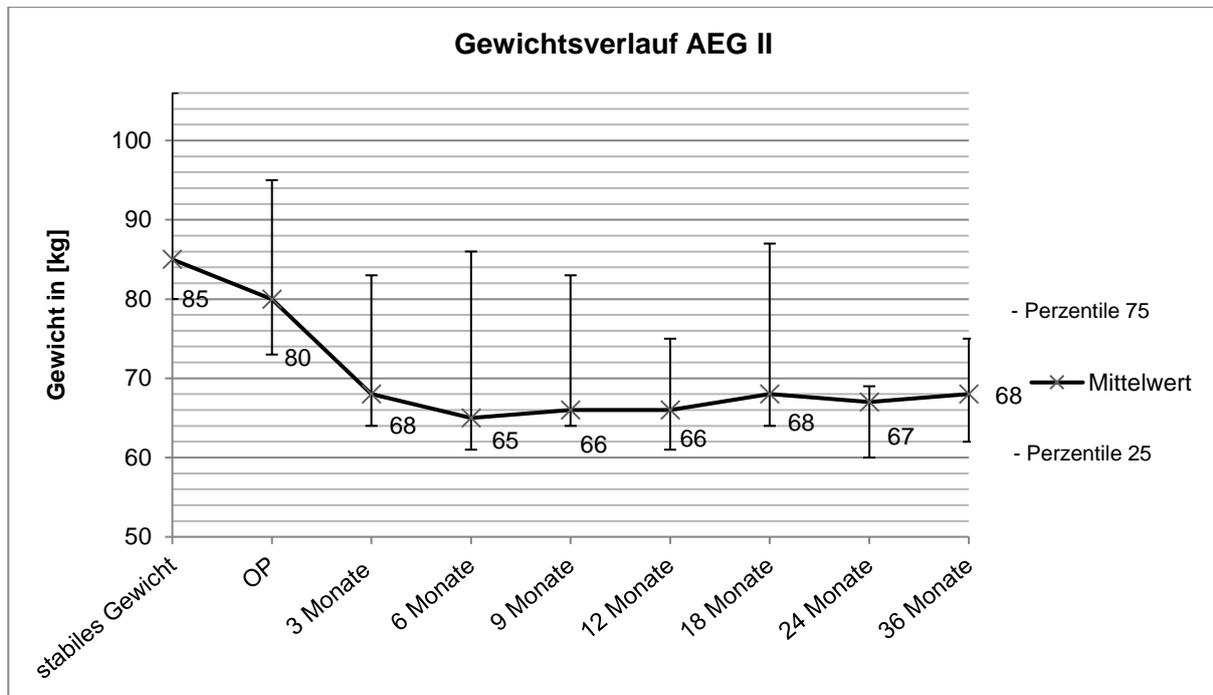


Abbildung 3-13: Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem AEG II

Das **stabile Gewicht** der Patienten dieser Gruppe wurde durchschnittlich mit 85kg angegeben. **Präoperativ** konnte ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 5kg (5,9%), gefolgt von einem durchschnittlichen postoperativen Verlust von 12kg (15,0%) dokumentiert werden. Der größte Gewichtsverlust der Patienten zeigte sich nach **sechs Monaten** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 65kg und einem Gesamtverlust von durchschnittlich 20kg (23,5%). Danach folgte ein rascher Anstieg des Gewichtes um durchschnittlich 1kg in drei Monaten. In den folgenden neun Monaten stieg das Gewicht der Patienten um durchschnittlich 3kg auf 68kg an. Die durchschnittliche Zunahme des Gewichtes ab dem sechsten postoperativen Monat betrug im Mittel 100g/Monat. Bei **24 Monaten** postoperativ erfolgte ein Abfall des Gewichtes um 1kg. Bis zum Ende unserer Aufzeichnung nach **36 Monaten** erholte sich das Gewicht wieder auf durchschnittlich 68kg was durchschnittlich 17kg (20,0%) unter dem stabilen Gewicht der Patientengruppe lag. **Insgesamt** zeigte sich hier ein starker präoperativer und ein durchschnittlicher postoperativer Gewichtsverlust mit einer unterdurchschnittlicher Wiederzunahme auf ein niedriges Endgewicht.

Tabelle 3-12: Tabellarischer Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem AEG II

AEG II							
Gewicht	Median	Perzentile 25	Perzentile 75	± von Gewicht stabil in [kg]	± von Gewicht stabil [%]	± von Gewicht vorher [kg]	± von Gewicht vorher [%]
Stabil	85	80	106		±0%		±0%
OP	80	73	95	-5	-5,9%	-5	-5,9%
3 Monate	68	64	83	-17	-20,0%	-12	-15,0%
6 Monate	65	61	86	-20	-23,5%	-3	-4,4%
9 Monate	66	64	83	-19	-22,4%	+1	+1,5%
12 Monate	66	61	75	-19	-22,4%	±0	±0%
18 Monate	68	64	87	-17	-20,0%	+2	+3,0%
24 Monate	67	60	69	-18	-21,2%	-1	-1,5%
36 Monate	68	62	75	-17	-20,0%	+1	-1,5%

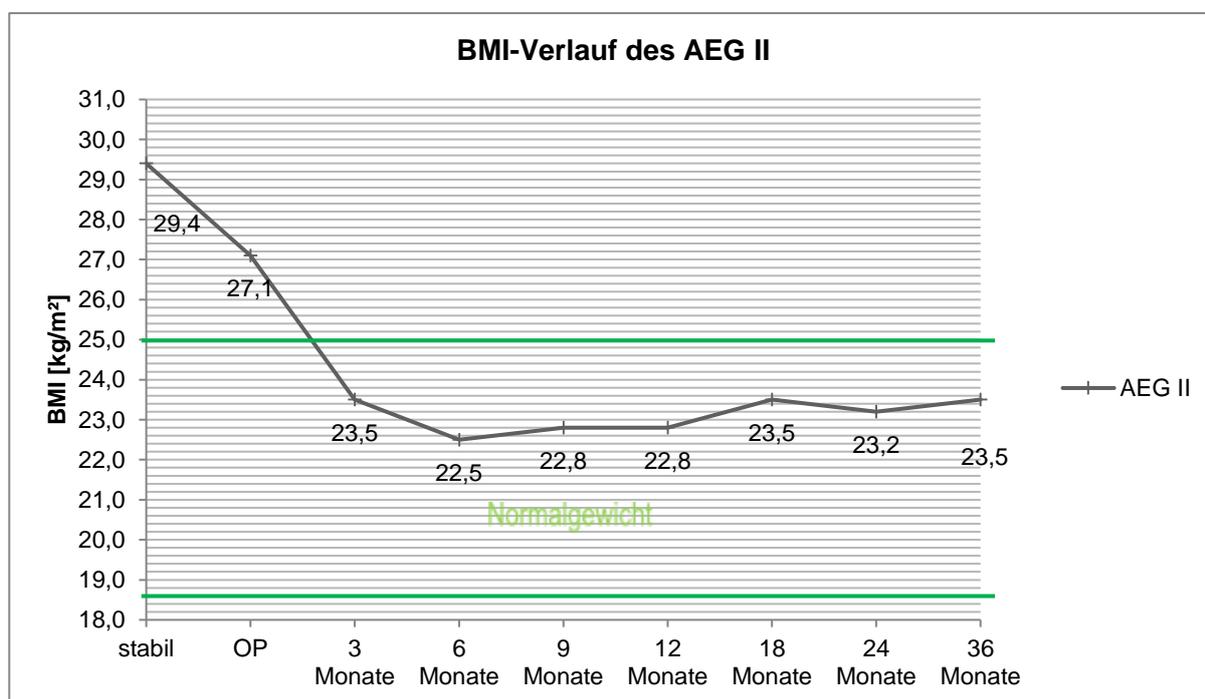


Abbildung 3-14: Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten mit einem AEG II

In Bezug auf den **Body-Mass-Index** der Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ II kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Der **stabile BMI** der Patienten (durchschnittlich 29,4 kg/m<sup>2</sup>) war der höchste innerhalb der Untergruppen und befand sich im Bereich des Übergewichtes, nahe an der Grenze zu Adipositas Grad I (ab 30 kg/m<sup>2</sup>). Nach der Operation fiel der BMI ins Normalgewicht ab (durchschnittlich 23,5 kg/m<sup>2</sup>). Im sechsten postoperativen Monat fand sich der **niedrigste BMI** (durchschnittlich 22,54 kg/m<sup>2</sup>). Weiterhin stieg der BMI analog zum Gewicht im oberen Bereich des Normalgewichtes bis auf einen **Endwert** von 23,5 4 kg/m<sup>2</sup> weiter an, was in etwa dem des Durchschnitts des Patientenkollektivs entspricht.

Tabelle 3-13: Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten mit einem AEG II

<b>AEG II</b>		
	<b>BMI</b>	<b>± in [%] von stabil</b>
<b>BMI stabil</b>	29,4	-
<b>BMI OP</b>	27,1	-7,8%
<b>BMI 3 Monate</b>	23,5	-20,1%
<b>BMI 6 Monate</b>	22,5	-23,5%
<b>BMI 9 Monate</b>	22,8	-22,4%
<b>BMI 12 Monate</b>	22,8	-22,4%
<b>BMI 18 Monate</b>	23,5	-20,5%
<b>BMI 24 Monate</b>	23,2	-21,1%
<b>BMI 36 Monate</b>	23,5	-20,5%
<b>Verlust maximal</b>		<b>23,5%</b>

### 3.2.3 Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ III

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ III schwankte der Wert der **Perzentile 25 und 75** stark um den Mittelwert (-11kg [Mittelwert] +30kg).

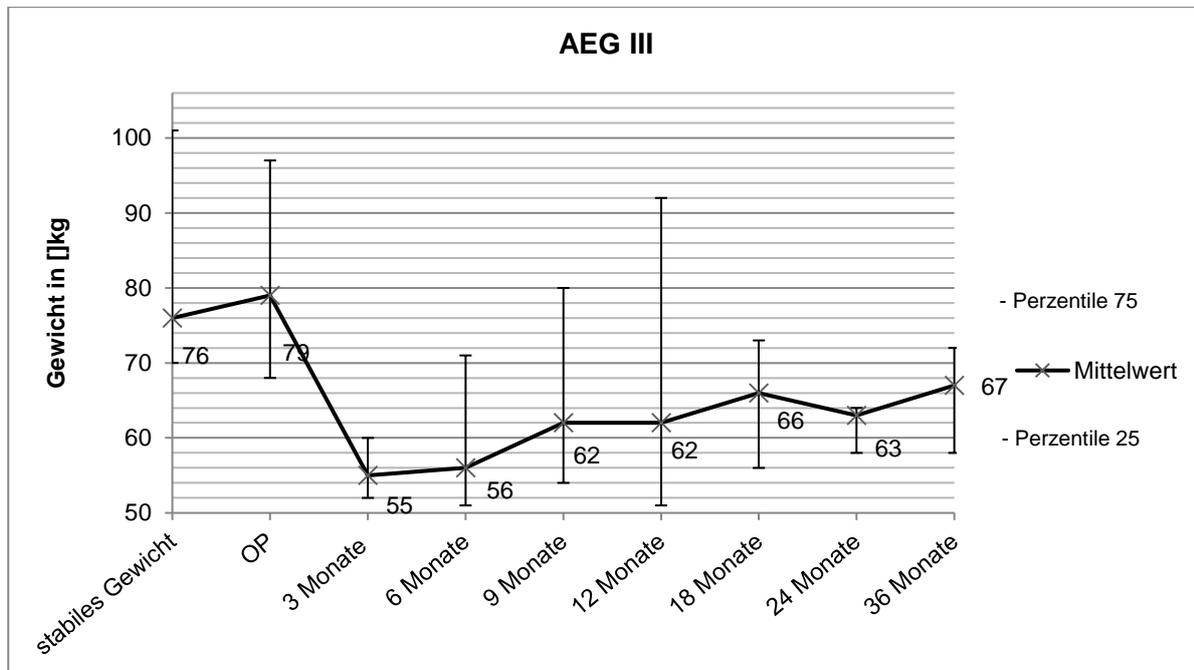


Abbildung 3-15: Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem AEG III

Von einem relativ geringen **stabilen** Gewicht aus (durchschnittlich 76kg) kam es **präoperativ** zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 3kg. Danach folgte ein starker Gewichtsverlust von durchschnittlich 24kg (30,4%) auf das geringste Gewicht von 55kg nach **drei Monaten**. Das Gewicht blieb die nächsten drei Monate auf ähnlich niedrigem Stand (durchschnittlich 56kg). Danach folgte eine schnelle Gewichtszunahme von durchschnittlich 6kg (10,7%) in drei Monaten bis zum **neunten postoperativen** Monat. In den nächsten neun Monaten erholte sich das Gewicht weiter gut um 4kg. Die durchschnittliche Zunahme des Körpergewichts ab dem dritten postoperativen Monat betrug durchschnittlich 364g/Monat. Am Ende der Aufzeichnungen, nach **36 postoperativen Monaten** pendelte sich das Gewicht auf 67kg ein, was durchschnittlich 9kg (-11,8%) unter dem stabilen Gewicht lag.

Tabelle 3-14: Tabellarischer Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem AEG III

AEG III							
Gewicht	Median	P* 25	P 75	± von Gewicht stabil [kg]	± von Gewicht stabil [%]	± von Gewicht vorher [kg]	± von Gewicht vorher [%]
Stabil	76	70	101		±0%		±0%
OP	79	68	97	+3	+3,9%	+3	+3,9%
3 Monate	55	52	60	-21	-27,6%	-24	-30,4%
6 Monate	56	51	71	-20	-26,3%	+1	+1,8%
9 Monate	62	54	80	-14	-18,4%	+6	+10,7%
12 Monate	62	51	92	-14	-18,4%	±0	±0%
18 Monate	66	56	73	-10	-13,2%	+4	+6,5%
24 Monate	63	58	64	-13	-17,1%	-3	-4,5%
36 Monate	67	58	72	-9	-11,8%	+4	+6,3%
*Perzentile							

Betrachtete man den **Body-Mass-Index** der Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ III fiel auf, dass sich der BMI der Patienten vor der Erstdiagnose durchschnittlich 1,3 Punkte unter dem des Durchschnitts aller Karzinomarten, im leichten Übergewicht befand (durchschnittlich 26,2 kg/m<sup>2</sup>). Er stieg bis zum Operationszeitpunkt um durchschnittlich 0,5 Punkte.

Nach der Operation fiel der BMI durchschnittlich um 7,7 Punkte auf 19,0 kg/m<sup>2</sup> ab, was sich nahe an der **Grenze zum Untergewicht** (18,5 kg/m<sup>2</sup>) und im Mittel 2,8 Punkte unter dem Durchschnitt aller Karzinomarten befand. In den nächsten Monaten stieg der BMI weiter an und befand sich jetzt im mittleren Feld des Normalgewichtes. Am Ende der Aufzeichnungen nach 36 Monaten lag der BMI im **hochnormalen Bereich** bei im Mittel 23,2 kg/m<sup>2</sup>, 3 Punkte unter dem stabilen BMI.

**Insgesamt** zeigte sich hier eine präoperative Gewichtszunahme bei einem ausgeprägten postoperativen Gewichtsverlust, aber guter Wiedergewinnung auf ein unterdurchschnittliches Endgewicht.

Tabelle 3-15: Tabellarischer Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten mit einem AEG III

AEG III		
	BMI	± in [%] von stabil
BMI stabil	26,2	-
BMI OP	26,7	+1,9%
BMI 3 Monate	19,0	-27,5%
BMI 6 Monate	19,4	-26,0%
BMI 9 Monate	21,5	-17,9%
BMI 12 Monate	21,5	-17,9%
BMI 18 Monate	22,8	-13,0%
BMI 24 Monate	21,8	-16,8%
BMI 36 Monate	23,2	-11,5%
Verlust maximal	7,7	-27,5%

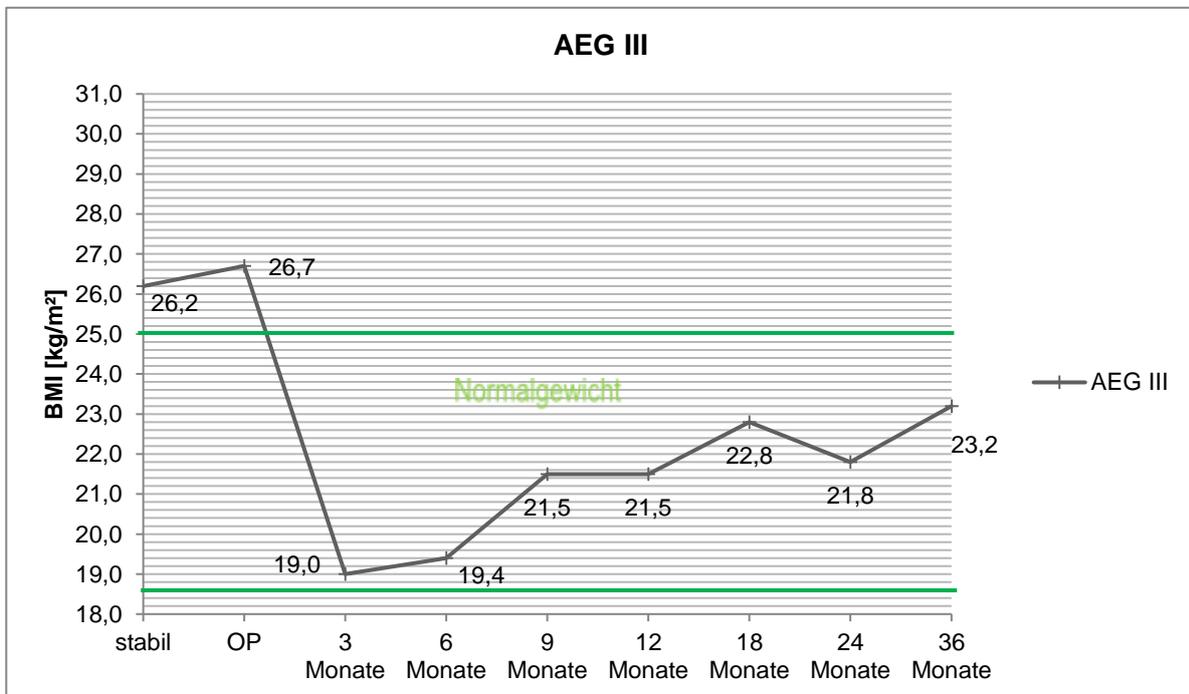


Abbildung 3-16: Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten mit einem AEG III

### 3.2.4 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Der **Schwankungsbereich** des Körpergewichtes (zwischen der 25. und 75. Perzentile) war bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus relativ eng gefasst und schwankte durchschnittlich -8kg beziehungsweise +10kg um den Mittelwert.

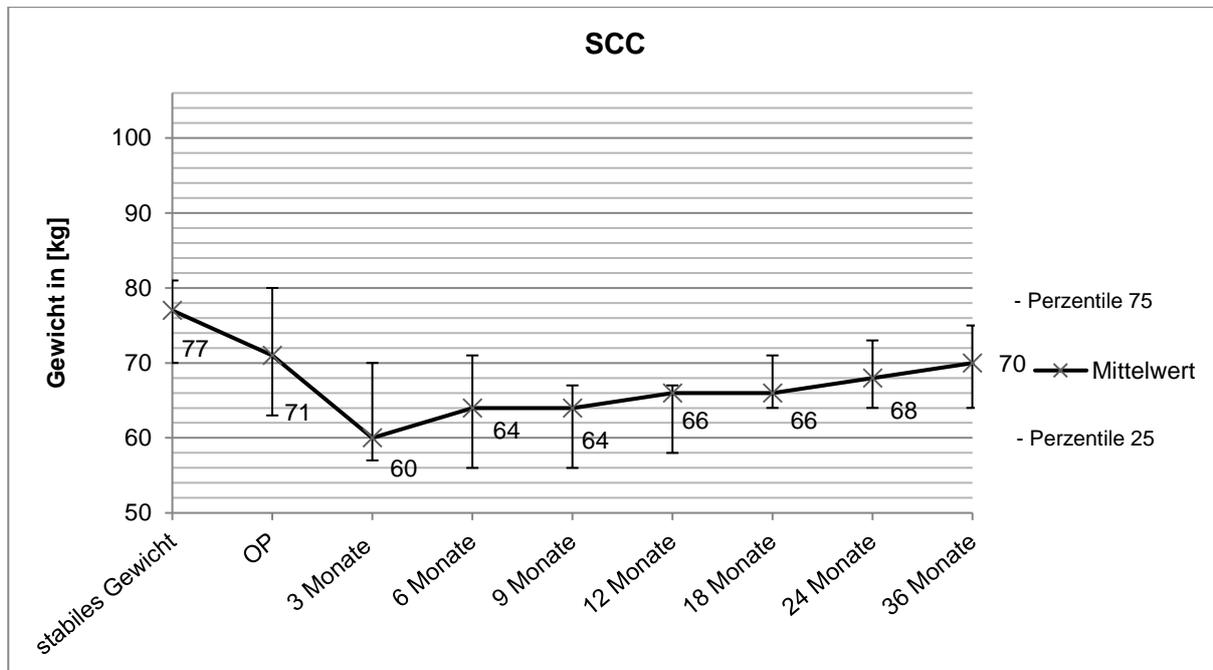


Abbildung 3-17: Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem SCC

**Präoperativ** kam es zu einer starken Abnahme des Körpergewichtes um durchschnittlich 6kg (7,8%) auf 71kg. Dann folgte in den nächsten **drei Monaten** ein Abfall des Körpergewichtes auf durchschnittlich 60kg (-10kg, 15,5%). Vom stabilen Gewicht aus (77kg) machte dies einen totalen Gewichtsverlust von durchschnittlich 17kg (22,1%) aus. Das Gewicht erholte sich schnell um durchschnittlich 4kg (6,7%), blieb aber vom **sechsten** bis zum **neunten** postoperativen Monat stabil. Danach nahmen die Patienten bis zum Ende der Aufzeichnungen nach 36 Monaten durchschnittlich 6kg zu. Die durchschnittliche Zunahme des Gewichts ab dem dritten postoperativen Monat betrug im Mittel 303g/Monat. Der bei den Adenokarzinomen aufgefallene Abfall des Gewichtes im 24. Monat blieb aus. Das Endgewicht nach **36 Monaten** postoperativ betrug 70kg, was durchschnittlich 7kg (9,1%) unter dem stabilen Gewicht lag.

**Insgesamt** zeigte sich hier ein starker präoperativer Gewichtsverlust, bei einem unterdurchschnittlichen postoperativen Gewichtsverlust und eine gute Wiederzunahme auf ein überdurchschnittliches Endgewicht.

Tabelle 3-16: Tabellarischer Verlauf des Körpergewichtes der Patienten mit einem SCC

SCC							
Gewicht	Median	P* 25	P 75	± von Gewicht stabil in [kg]	± von Gewicht stabil [%]	± von Gewicht vorher [kg]	± von Gewicht vorher [%]
Stabil	77	70	81		±0%		±0%
OP	71	63	80	-6	-7,8%	-6	-7,8%
3 Monate	60	57	70	-17	-22,1%	-11	-15,5%
6 Monate	64	56	71	-13	-16,9%	+4	+6,7%
9 Monate	64	56	67	-13	-16,9%	±0	±0%
12 Monate	66	58	67	-11	-14,3%	+2	+3,1%
18 Monate	66	64	71	-11	-14,3%	±0	±0%
24 Monate	68	64	73	-9	-11,7%	+2	+3,0%
36 Monate	70	64	75	-7	-9,1%	+2	+2,9%
*Perzentile							

Betrachteten wir den **Body-Mass-Index** der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Hier stimmte der **stabile BMI** der Patienten in etwa mit dem des Durchschnitts aller Karzinomarten überein (27,3 kg/m<sup>2</sup>) und befand sich somit im leichten Übergewicht. Danach sank der Wert stark bis zu seinem **niedrigsten Wert** im dritten postoperativen Monat ab (21,3 kg/m<sup>2</sup>). Auffallend war, dass es bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom schon zum Operationszeitpunkt zu einer Gewichtsabnahme auf ein Normalgewicht kam (durchschnittlich 24,9 kg/m<sup>2</sup>). Nach der Operation viel der BMI auf durchschnittlich 21,3 kg/m<sup>2</sup> im mittleren Normalgewicht ab. Letztendlich **stieg** der BMI-Wert analog zur Gewichtszunahme nach den ersten drei postoperativen auf durchschnittlich 24,8 kg/m<sup>2</sup> nach 36 Monaten an, was schon wieder sehr nahe am beginnenden Übergewicht (ab 25 kg/m<sup>2</sup>), und höher als der Durchschnitt (24,0 kg/m<sup>2</sup>) war.

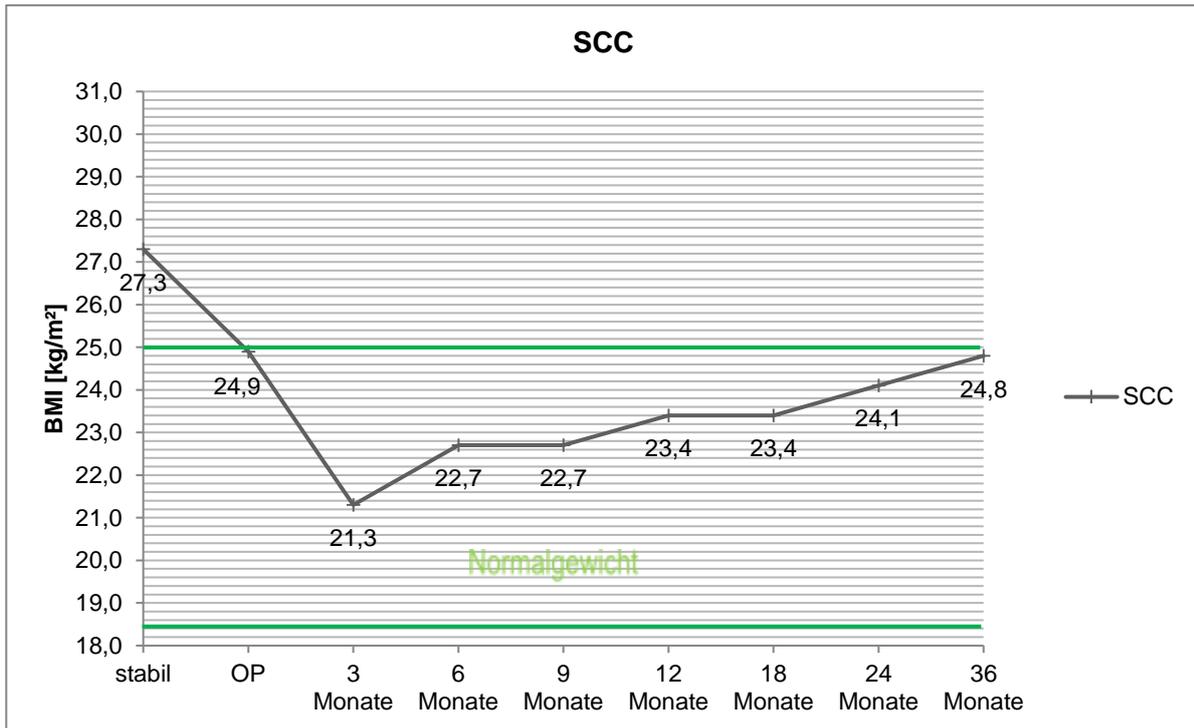


Abbildung 3-18: Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten mit einem SCC

Tabelle 3-17: Tabellarischer Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten mit einem SCC

SCC		
	BMI	± in [%] von stabil
<b>BMI stabil</b>	27,3	-
<b>BMI OP</b>	24,9	-8,8%
<b>BMI 3 Monate</b>	21,3	-22,0%
<b>BMI 6 Monate</b>	22,7	-16,8%
<b>BMI 9 Monate</b>	22,7	-16,8%
<b>BMI 12 Monate</b>	23,4	-14,3%
<b>BMI 18 Monate</b>	23,4	-14,3%
<b>BMI 24 Monate</b>	24,1	-11,7%
<b>BMI 36 Monate</b>	24,8	-9,2%
<b>Verlust maximal</b>	-6	-22,0%

### 3.2.5 Die verschiedenen Karzinomentitäten im Vergleich

Das durchschnittliche stabile **Gewicht** aller Patienten des Kollektivs bewegte sich in einem Rahmen von 9kg und war relativ hoch (durchschnittlich 76-85kg).

In der **präoperativen** Phase verloren Patienten mit einem AEG II bzw. einem SCC, deutlich an Gewicht. Bei Patienten mit einem AEG I blieb das Gewicht konstant und bei Patienten mit einem AEG III stieg das Körpergewicht sogar um durchschnittlich 3kg bis zum Zeitpunkt der Operation an. Alle Adenokarzinome hatten ein ähnliches Operationsgewicht (durchschnittlich 79-80kg). Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zeigte sich das Operationsgewicht deutlich geringer (durchschnittlich 71kg). In den ersten drei **postoperativen** Monaten verloren Patienten aller Karzinomentitäten deutlich an Gewicht. Den höchsten postoperativen (durchschnittlich -24kg) wie auch totalen Gewichtsverlust (durchschnittlich -21kg) hatten Patienten mit einem AEG III vorzuweisen. Hier verloren die Patienten durchschnittlich 30,4% ihres präoperativen Gewichtes. Bei allen anderen Karzinomarten beschränkte sich der postoperative Gewichtsverlust auf im Mittel 11kg (AEG I, SCC) beziehungsweise 12kg (AEG II) was durchschnittlich 13,8%-15,5% des präoperativen Gewichtes ausmachte. Im **dritten** postoperativen Monat hatten Patienten mit einem SCC (durchschnittlich 55kg) und Patienten mit einem AEG III (durchschnittlich 60kg) ihre niedrigsten Werte erreicht, welche auch die niedrigsten der gesamten Auswertung waren. Patienten mit einem AEG I und II erreichten ihre niedrigsten Werte erst im **sechsten** postoperativen Monat mit durchschnittlich 68 beziehungsweise 65kg.

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom zeigte sich ab dem sechsten Monat eine Gewichtswiederzunahme. Die stärkste und schnellste Gewichtsabnahme überhaupt zeigten Patienten mit einem AEG III mit durchschnittlich 6kg in drei Monaten (+10,7% durchschnittlich vom Vorgewicht). Danach folgte eine weitere langsame Gewichtszunahme um im Mittel 2-4kg. Im **18.** postoperativen Monat befanden sich Patienten mit einem AEG I auf dem höchsten postoperativen Gewichtsstand aller Karzinomarten (im Mittel 74kg). Danach stagnierte der schnelle Gewichtsanstieg bei den Adenokarzinomen. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom schienen weiterhin konstant an Gewicht zuzulegen. Nach **36 Monaten** nach der Operation betrug die Schwankungsbreite des Endgewichtes durchschnittlich 5kg (67-72kg Konfidenzintervall). Das höchste Endgewicht hatten Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I.

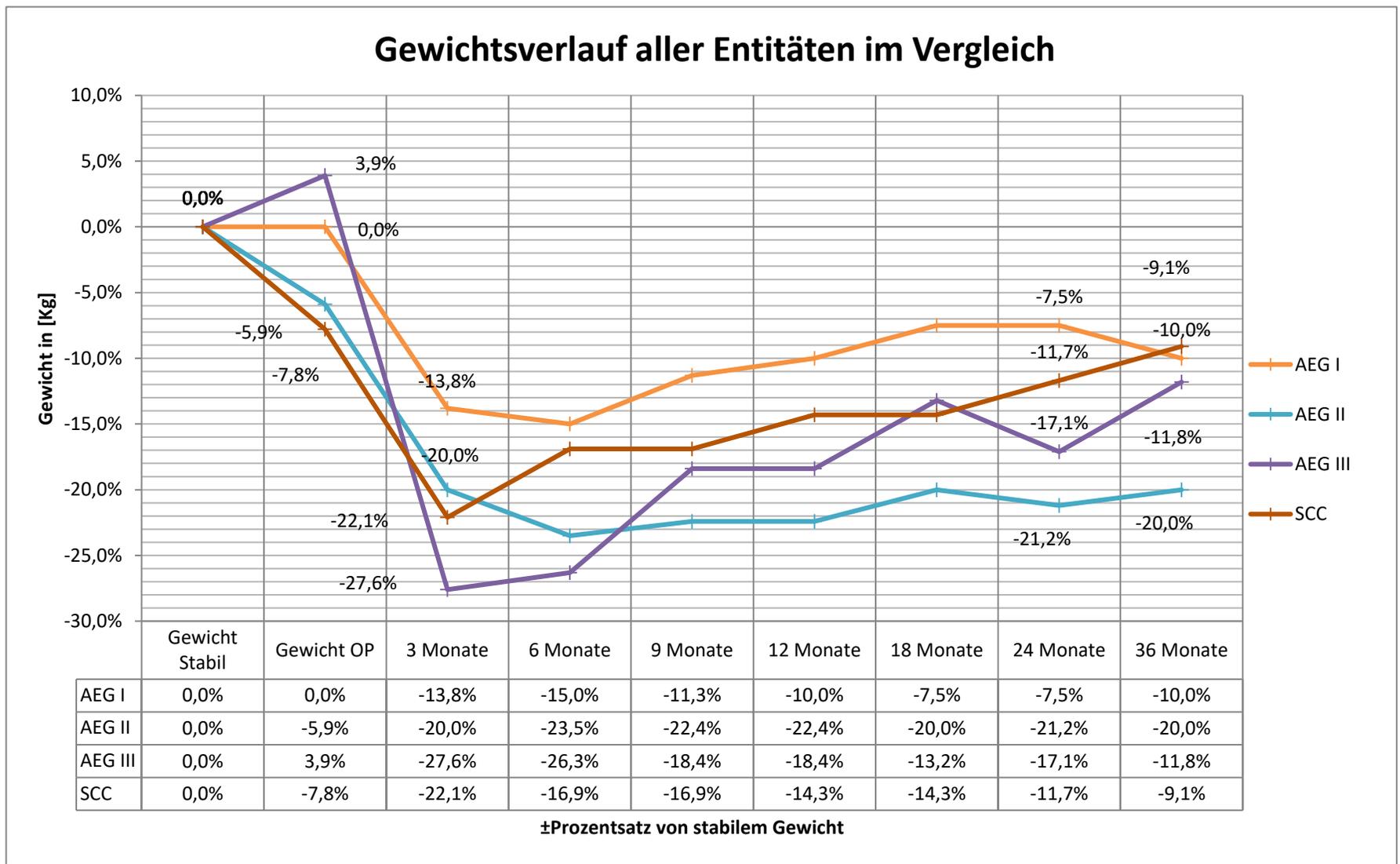


Abbildung 3-19: Verlauf des Körpergewichtes der Patienten aller Karzinomentitäten im Vergleich

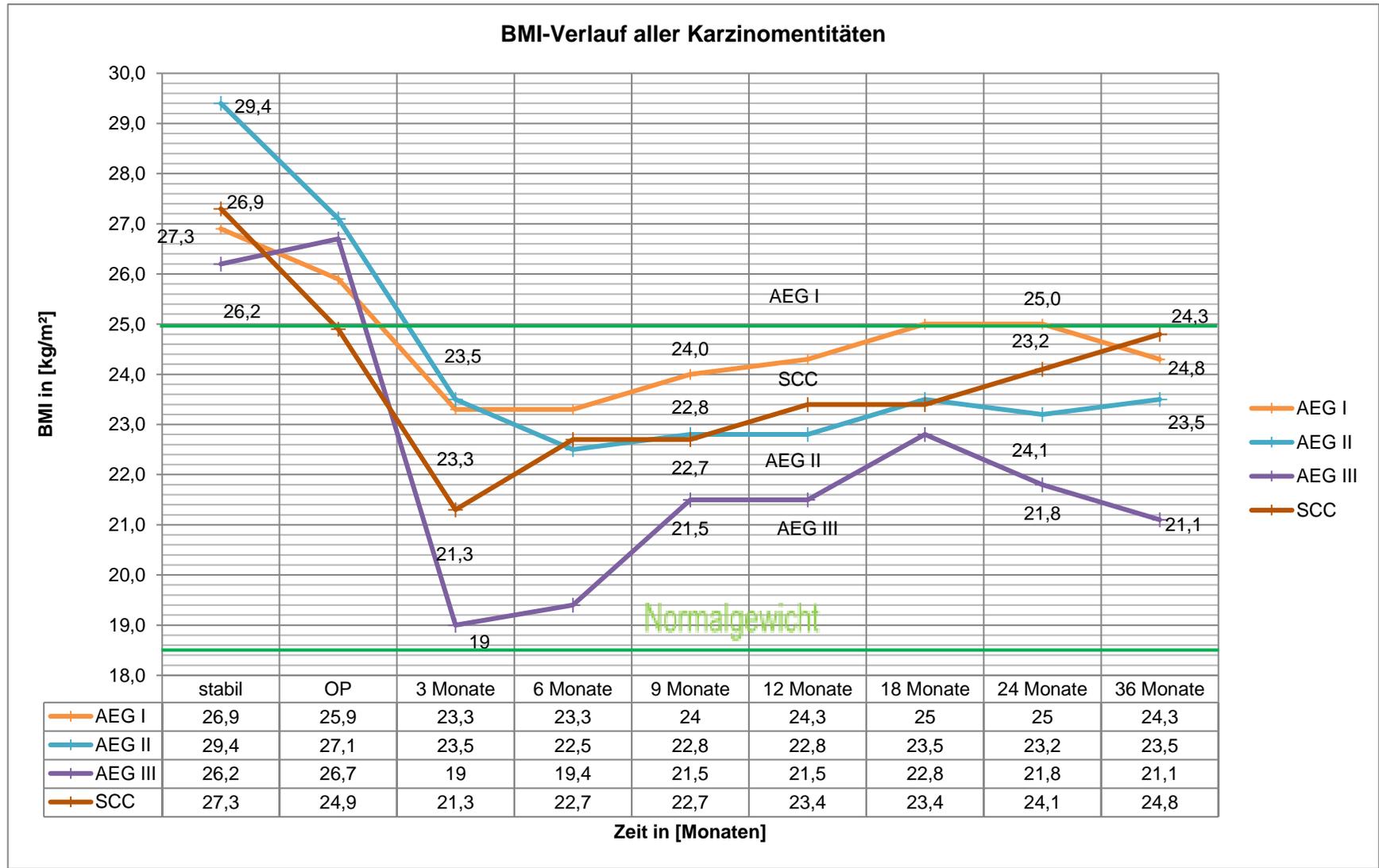


Abbildung 3-20: Verlauf des Body-Mass-Index der Patienten aller Karzinomentitäten im Vergleich

Verglich man die Verläufe des **Body-Mass-Index** der Patienten der einzelnen Karzinomunterarten miteinander zeigte sich, dass alle Patienten durchschnittlich an leichtem Übergewicht vor ihrer Erkrankung litten, welches nach der Operation in ein moderates **Normalgewicht** überging. Nur Patienten mit einem SCC hatten zu ihrem Operationszeitpunkt schon Normalgewicht erreicht. Allein Patienten mit einem AEG III wiesen postoperativ fast untergewichtige Werte auf (durchschnittlich 19 kg/m<sup>2</sup>). Am Ende unserer Aufzeichnungen befanden sich alle einzelnen Karzinomarten noch im oberen bzw. mittleren Bereich des Normalgewichtes. Allein das AEG I und das SCC drohten **prospektiv** wieder in das **leichte Übergewicht** zu kommen. Die Spannweite aller BMI-Werte lag beim stabilem Gewicht wie auch bei dem Endgewicht relativ eng in einem Bereich von durchschnittlich 3,2 Punkten. Die weiteste Spannweite zeigte sich bei drei Monaten postoperativ und betrug im Mittel 4,5 Punkte.

### 3.3 Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose und das Langzeitüberleben

Bei durchschnittlich 63,9% der Patienten des Kollektivs zeigte sich ein ungewollter **Gewichtsverlust bei der Erstdiagnose** eines Ösophaguskarzinoms. Bei im Mittel 33,2% kam es sogar zu einem Gewichtsverlust von über 5% des Körpergewichtes. Bei etwa zwei Drittel der Patienten die einen Gewichtsverlust über 5% zeigten, fand sich auch eine Kachexie.

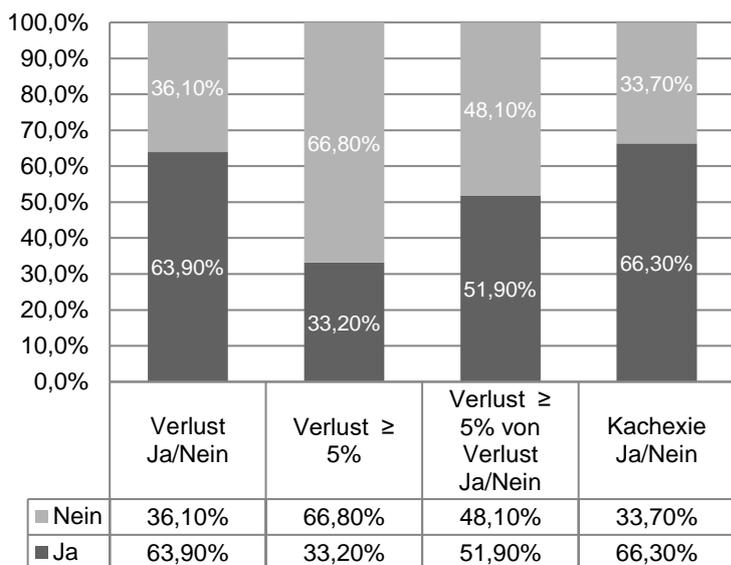


Abbildung 3-21: Häufigkeit des Gewichtsverlustes/der Kachexie bei der Erstdiagnose

Tabelle 3-18: Tabellarische Häufigkeit des Gewichtsverlustes/der Kachexie bei Erstdiagnose

	Fälle					
	ja		nein		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
<b>Gewichtsverlust Ja/Nein bei Erstdiagnose</b>	131	63,9%	74	36,1%	205	100,0%
<b>Gewichtsverlust von ≥ 5% bei Erstdiagnose</b>	68	33,2%	137	66,8%	205	100,0%
<b>Gewichtsverlust von ≥ 5% von Gewichtsverlust Ja/Nein</b>	68	51,9%	63	48,1%	131	100,0%
<b>Kachexie Ja/Nein bei Erstdiagnose</b>	131	66,3%	69	33,7%	205	100,0%

Einen Gewichtsverlust bei der Erstdiagnose fand man bei etwa 60% der Patienten mit einem AEG I, aber nur bei durchschnittlich 30,4% der Patienten mit einem AEG III.

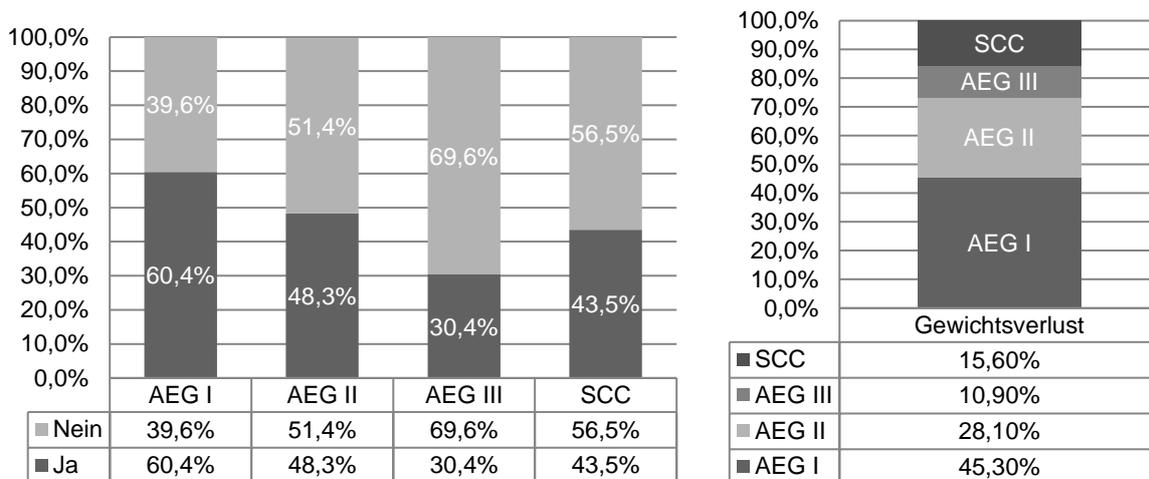


Abbildung 3-22: Vergleich der Gewichtsabnahme bei der Erstdiagnose der einzelnen Tumorentitäten

Tabelle 3-19: Tabellarischer Vergleich der Gewichtsabnahme bei der Erstdiagnose der einzelnen Tumorentitäten

			Gewichtsverlust		Gesamt
			Ja/Nein		
			Ja	Nein	
Diagnose	AEG I	Anzahl	29	19	48
		% innerhalb von Diagnose	60,4%	39,6%	100,0%
		% innerhalb von Gewichtsverlust	45,3%	28,4%	36,6%
	AEG 2	Anzahl	18	19	37
		% innerhalb von Diagnose	48,6%	51,4%	100,0%
		% innerhalb von Gewichtsverlust	28,1%	28,4%	28,2%
	AEG 3	Anzahl	7	16	23
		% innerhalb von Diagnose	30,4%	69,6%	100,0%
		% innerhalb von Gewichtsverlust	10,9%	23,9%	17,6%
	SCC	Anzahl	10	13	23
		% innerhalb von Diagnose	43,5%	56,5%	100,0%
		% innerhalb von Gewichtsverlust	15,6%	19,4%	17,6%
Gesamt	Anzahl	64	67	131	
	% innerhalb von Diagnose	48,9%	51,1%	100,0%	
	% innerhalb von Gewichtsverlust	100,0%	100,0%	100,0%	

### 3.3.1 Gewichtsverlust und Langzeitüberleben aller Tumorentitäten

Unsere Hypothese ist, dass Patienten mit einem **Gewichtsverlust** vor der Erstdiagnose eine verkürzte Lebenserwartung bzw. eine **verminderte Langzeitprognose** haben. Folgende Zusammenhänge konnten hergestellt werden.

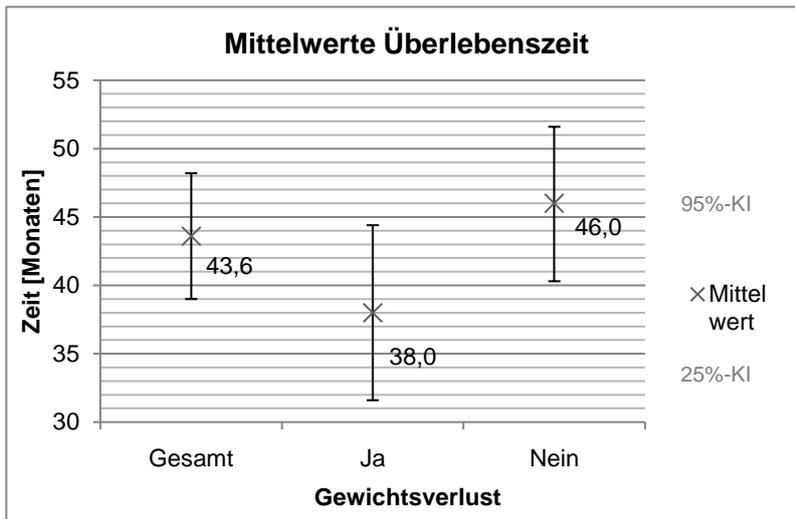


Abbildung 3-23: Mittelwerte des Überlebens in Bezug zu einem Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose

Bei einer durchschnittlichen postoperativen Lebenserwartung von 43,6 Monaten lebten Patienten **ohne einen Gewichtsverlust** durchschnittlich **8 Monate länger** (durchschnittlich 46 Monate) als Patienten mit einem Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose (durchschnittlich 38 Monate).

Tabelle 3-20: Mittlere Überlebensdauer abhängig vom Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose

Mittelwert der Überlebensdauer in [Monaten]		
Gewichtsverlust ja/nein	Schätzer	Standardfehler
Nein	46,001	2,883
Ja	37,988	3,255
Gesamt	43,587	2,359

Auch konnten wir in einer **Kaplan-Meier-Kurve** darstellen, dass nach durchschnittlich 10 Monaten, in denen es kaum Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen den Patientengruppen gab, die beiden Überlebenskurven deutlich auseinandergingen. Nach 62 postoperativen Monaten waren noch durchschnittlich 62,0% aller Patienten ohne einen Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose am Leben, während zu diesem Zeitpunkt nur noch durchschnittlich 39,9% aller Patienten mit einem Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose lebten (durchschnittlich - 22,1%).

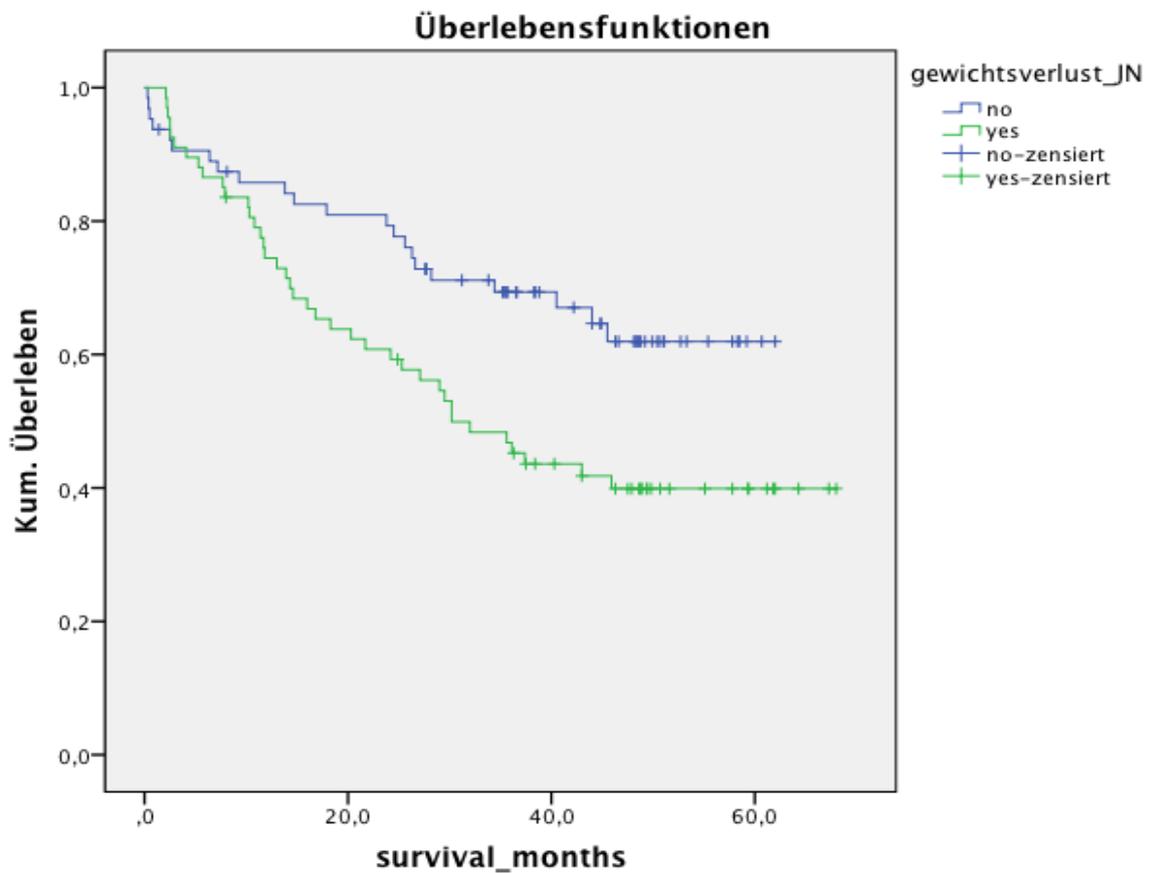


Abbildung 3-24: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit aller Patienten abhängig vom Gewichtsverlust vor Erstdiagnose

Mit dem **Chi-Quadrat-** bzw. Log Rank-Test konnten wir beweisen, dass dieser Unterschied im Überleben signifikant war.

Tabelle 3-21: Statistische Auswertung der Patienten mit einem Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert
Log Rank (Mantel-Cox)	6,209	1	,013

### 3.3.2 Gewichtsverlust und Langzeitüberleben der einzelnen Tumorentitäten

Am Ende unserer Aufzeichnungen werteten wir die **überlebenden** Patienten in Bezug auf die einzelnen Tumorentitäten aus.

Tabelle 3-22: Anzahl und Prozentsatz der verstorbenen Patienten nach 36 Monaten der einzelnen Tumorentitäten

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Diagnose	Gesamtzahl	Anzahl der Verstorbenen	Überlebende zensiert	
			n	[%]
AEG I	80	33	47	58,8%
AEG II	60	34	26	43,3%
AEG III	33	17	16	48,5%
SCC	32	15	17	53,1%
<b>Gesamt</b>	205	99	106	51,7%

Wir stellten fest, dass nach 36 Monaten durchschnittlich 48,3% aller Patienten verstorben waren. Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I hatten die besten Überlebenschancen (durchschnittlich 58,8% Überlebende) während hingegen Patienten mit einem AEG II die schlechtesten Überlebenschancen hatten (durchschnittlich 43,3% Überlebende).

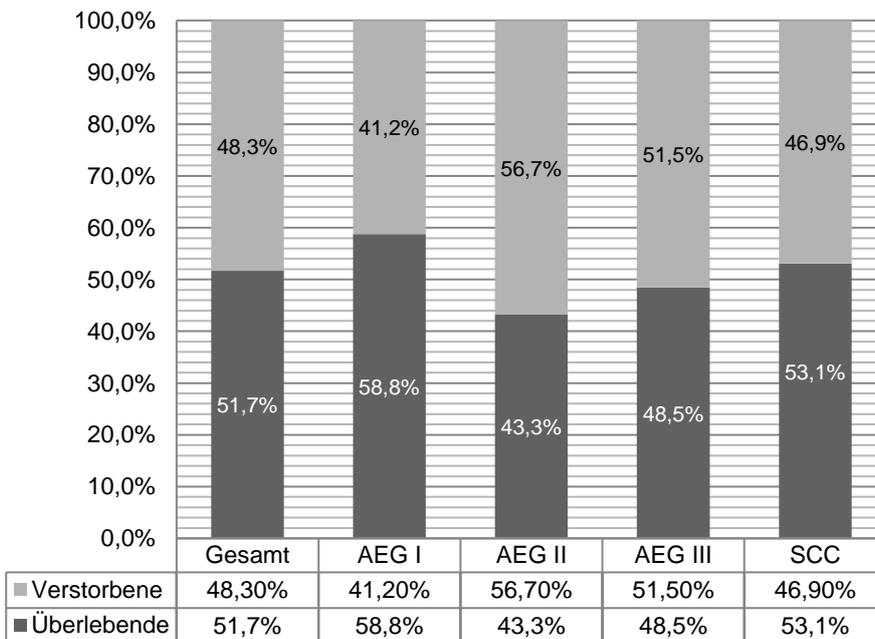


Abbildung 3-25 Prozentsatz der verstorbenen Patienten nach 62 Monaten

Auch konnten für die einzelnen Karzinomarten der **Median der Überlebenszeit** berechnet werden.

Tabelle 3-23: Median der Überlebensdauer der einzelnen Karzinomentitäten

Median				
Diagnose	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
AEG I	-	-	-	-
AEG II	33,900	4,737	24,615	43,185
AEG III	30,200	4,479	21,421	38,979
SCC	-	-	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>37,400</b>	<b>4,988</b>	<b>27,623</b>	<b>47,177</b>

Daraus konnten wir schließen, dass es nicht nur einen Unterschied in der Langzeitprognose zwischen den Patienten mit und ohne einen Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose gab, sondern auch, dass es große **Unterschiede in der Langzeitprognose** und der Überlebenszeit zwischen den einzelnen **Karzinomentitäten** gab. Am längsten überlebten Patienten, die an einem Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I litten (Mittelwert: 43,9 Monate) wohingegen Patienten mit einem AEG II die kürzeste Überlebensdauer hatten (Mittelwert: 34,1 Monate), was einen Unterschied von durchschnittlich 9,8 Monaten machte.

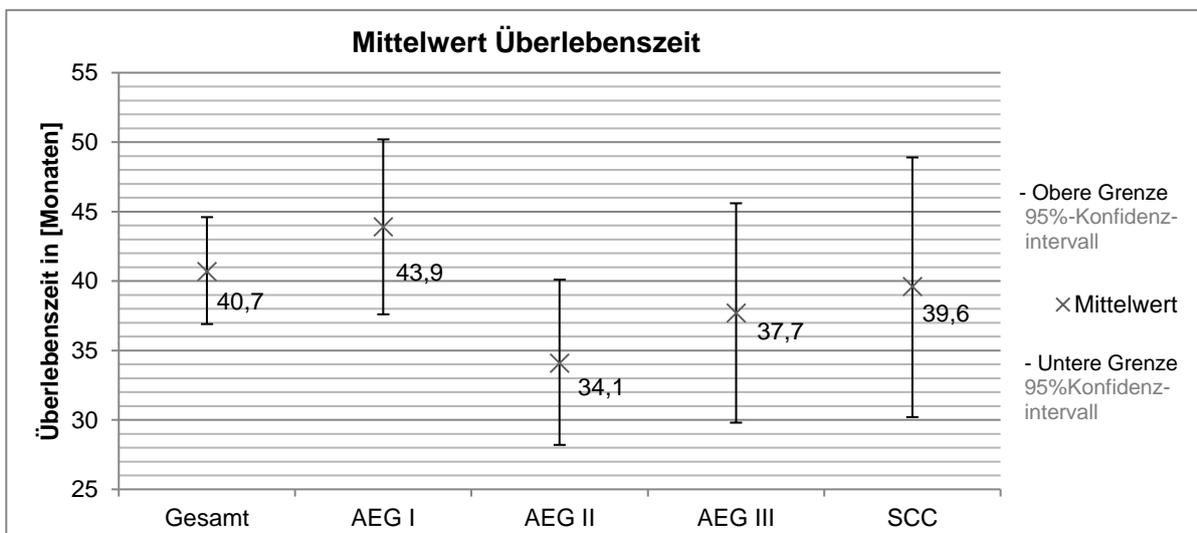


Abbildung 3-26: Mittelwert der Überlebenszeit der einzelnen Karzinomarten mit dem 95%-Konfidenzintervall

Mit einer **Kaplan-Meier-Überlebenskurve** konnten wir die Überlebenszeit der einzelnen Karzinomentitäten nach 62 Monaten darstellen. In den ersten 20 Monaten standen die einzelnen Kurven des AEG I, AEG II und SCC noch nah beieinander. Einzig Patienten mit einem AEG III zeigten eine bessere Überlebensrate in diesen Monaten. Doch das Feld teilte sich dann schnell auf. Die schlechtesten Ergebnisse wurden bei Patienten mit einem AEG II berechnet, von welchen nach 61 Monaten nur noch durchschnittlich 31,6% am Leben waren. Deutlich bessere Ergebnisse zeigten Patienten mit einem AEG III, von welchen nach 62 Monaten noch durchschnittlich 42,4% am Leben sein sollten (+10,8%). Die besten Ergebnisse erzielten Patienten mit einem AEG I (durchschnittlich 51,9% nach 68 Monaten) und einem SCC (durchschnittlich 51,5% nach 64,3 Monaten).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem **Chi-Quadrat** bzw. dem Log-Rank-Test.

Tabelle 3-24: Statistische Auswertung einzelnen Tumorentitäten mit einem Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	2,262	3	,520

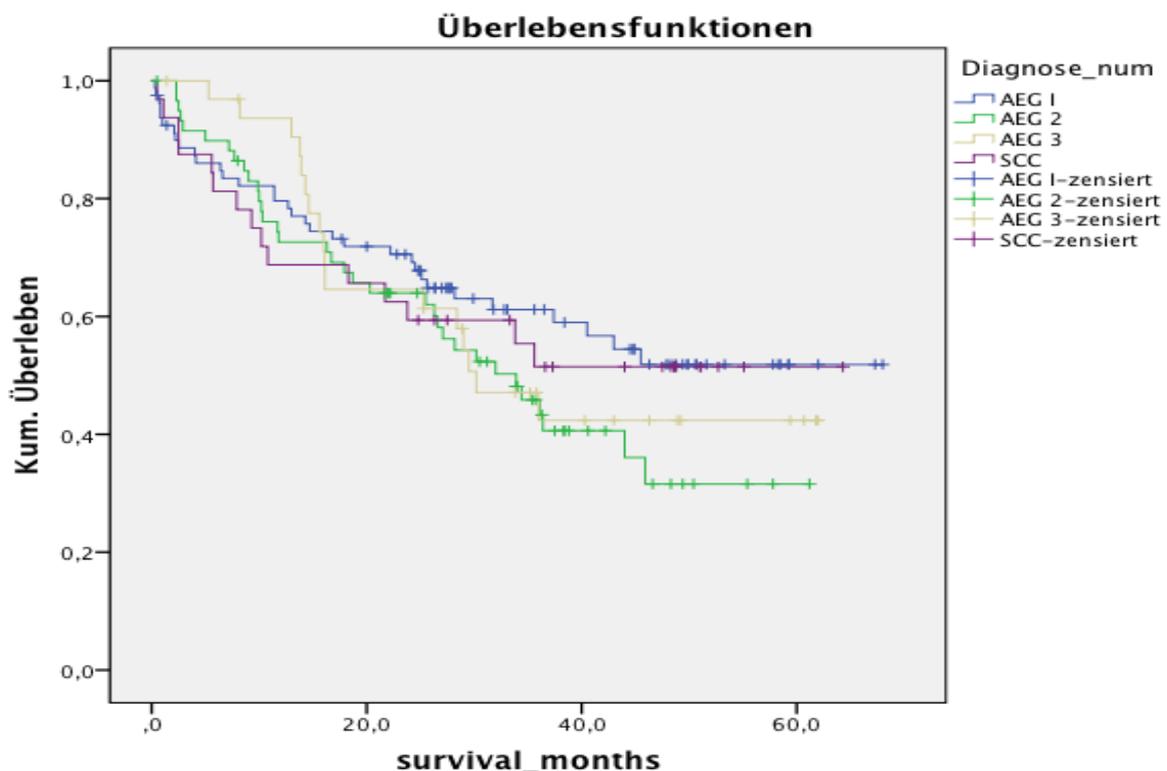


Abbildung 3-27: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit aller Karzinomarten zusammen abhängig vom Gewichtsverlust vor Erstdiagnose

## 4 Diskussion

Ein Hauptziel dieser Studie ist, den **Gewichtsverlauf** bzw. den **Verlauf des Body-Mass-Index** der Patienten unseres Kollektivs vor und nach der kurativen Resektion bzw. der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms detailliert zu beschreiben und dabei die einzelnen Karzinomentitäten miteinander zu vergleichen. Ebenso möchten wir den Einfluss eines ungewollten **Gewichtsverlustes bei der Erstdiagnose** eines Ösophaguskarzinoms auf das Überleben darstellen und somit einen neuen unabhängigen Prognosefaktor für die Langzeitprognose der Patienten identifizieren.

Die Mehrzahl der recherchierten Studien zeigt eine **ähnliche Darstellung** des Gewichtsverlaufes nach der Resektion eines Ösophaguskarzinoms bzw. einen ähnlichen Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverlust vor oder nach der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms (bzw. prä- oder postoperativ) und der Langzeitprognose, obwohl die Studienlage zu diesem Thema eher dürftig ist.

Weiter stellt sich die Frage, ob eine Erhöhung des Körpergewichtes einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, bzw. ob eine **Gewichtswiederzunahme** einen neuen Ansatz zu **Verbesserung der Langzeitprognose** der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom hervorbringt.

Unsere Studie zeigt anhand einer hohen Anzahl (n=205) und guten Auswahl an Studienteilnehmern signifikante und leicht reproduzierbare Zusammenhänge mit klinischer Relevanz.

#### 4.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Vergleichskollektiv

Im direkten Vergleich deckt sich unserer Stichprobe gut mit dem Bevölkerungsdurchschnitt in Bezug auf das Männer/Frauen-Verhältnis, den Altersdurchschnitt, die Tumorstadien und die durchgeführte neoadjuvante Therapie, weswegen die Ergebnisse unserer Studie gut auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden können. Damit besitzt diese Studie eine gute Aussagekraft.

Die Verteilung der **Karzinomunterarten** weicht etwas von der weltweiten Verteilung ab (National-Cancer-Institute, 2013). Vor allem ist das **Plattenepithelkarzinom** etwas unterrepräsentiert, was in unserer Studie an der **geringen Patientenzahl** (n= 32) liegt. Dies hängt einerseits mit der seit 40 Jahren steigenden Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus in den Industrieländern (und kann deshalb auch als ein schnelles Voranschreiten dieser „**Wohlstands-Erkrankung**“ interpretiert werden) (Hoffman M., 2013, Lepage et al., 2008, Runge et al., 2015) und andererseits damit zusammen, dass wir nur Patienten ausgewählt haben, bei denen eine kurative Tumorsektion durchgeführt werden konnte. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom haben oft im Vergleich zu Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus eine stärker **eingeschränkte Resektabilität** aufgrund der meist engeren Lagebeziehung des Tumors zum Tracheobronchialsystem, weswegen viele Patienten mit der Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms in unserer Studie nicht berücksichtigt werden konnten (Siewert J. R., 2010).

Tabelle 4-1: Tumorunterart Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Siewert and Stein, 1998, National-Cancer-Institute, 2013)

	<b>Tumorunterart Patientenkollektiv</b>	<b>Tumorunterart Männer</b>	<b>Tumorunterart Frauen</b>	<b>Tumorunterart Vergleichskollektiv</b>
<b>AEG I</b>	39,0%	43,1%	8,3%	24,1%
<b>AEG II</b>	29,3%	29,8%	25,0%	17,8%
<b>AEG III</b>	16,1%	13,8%	33,3%	21,8%
<b>AEG ges.</b>	<b>84,4%</b>	<b>86,7%</b>	<b>66,6%</b>	<b>63,7%</b>
<b>SCC</b>	<b>15,6%</b>	<b>13,3%</b>	<b>33,3%</b>	<b>36,3%</b>
<b>Gesamt</b>	-	<b>88,3%</b>	<b>11,7%</b>	-

Das Verhältnis von **Männern zu Frauen** mit Ösophaguskarzinomen (AEG I-III und SCC) entsprach in unserer Studie 7,5:1 (Männer : Frauen). Dies deckt sich mit dem durchschnittlichen Männer/Frauen-Verhältnis des Vergleichskollektivs (n= 1285) (Siewert, 2007). Teilt man die Ösophaguskarzinome nach ihren Unterarten ein, zeigt sich ein Unterschied zur Gesamtpopulation. Bei Patienten mit einem Adenokarzinom (AEG I-III) zeigt eine Verschiebung des Männer/Frauen-Verhältnis zugunsten der Männer, wobei sich das Männer/Frauen-Verhältnis bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zugunsten der Frauen verschiebt. Dieser Unterschied zur Vergleichsgruppe kann durch die geringe Anzahl an Teilnehmern mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erklärt werden.

Tabelle 4-2: Männer/Frauen-Verhältnis des Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Siewert J.R., 2007)

	<b>Männer : Frauen Patientenkollektiv</b>	<b>Männer : Frauen Vergleichskollektiv</b>
<b>AEG I-III</b>	9,8:1	8:1
<b>SCC</b>	3:1	7:1
<b>Gesamt</b>	<b>7,5:1</b>	<b>7,5:1</b>

Das mediane **Alter** aller Studienteilnehmer beträgt zum Operationszeitpunkt 63 Jahre. Dies ist durchschnittlich 7 Jahre älter als der Median des Vergleichskollektivs (n= 1285). Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus werden im Vergleich etwa 10 Jahre später diagnostiziert. Die Patienten mit einem Adenokarzinom sind im Vergleich etwa gleich alt (Siewert J. R., 2010). Wieder kann diese Verschiebung mit der geringen Anzahl an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom erklärt werden.

Tabelle 4-3: Altersdurchschnitt bei der Erstdiagnose der Erkrankung des Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Siewert J. R., 2012)

	<b>Altersdurchschnitt Patientenkollektiv [Jahre]</b>	<b>Altersdurchschnitt Vergleichskollektiv [Jahre]</b>
<b>AEG I-III</b>	65,0	62,2
<b>SCC</b>	63,0	53,4
<b>Gesamt</b>	<b>64,0</b>	<b>57,8</b>

In Bezug auf die **Tumorklassifikation** nach der UICC kann unser Patientenkollektiv ebenfalls gut mit der Gesamtbevölkerung verglichen werden. Was auffällt ist ein erhöhter Anteil an T2-, T1- und T0-Tumoren und ein erniedrigter Anteil an T3 und T4-Tumoren. Dies kann damit erklärt werden, dass bei Patienten unseres Kollektivs im Gegensatz zu Patienten des Vergleichskollektivs (n=4627) (Rice et al., 2010) bei einem fortgeschrittenen

Ösophaguskarzinom eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde. Bei Patienten mit einem Karzinom ab einem T3-Stadium wurde eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie empfohlen. Bei einem guten Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie kann sich die Tumormasse und -ausbreitung reduzieren („*down-staging*“). Ein gutes Ansprechen auf die Therapie zeigt in unserer Studie anhand eines hohen Anteils an niedrigen Regressionsgraden nach Becker. Nach dem „**Down-Staging**“ der anfänglichen T3 und T4-Tumoren können diese neu klassifiziert werden und spiegeln sich letztendlich in einem höheren Prozentsatz an weniger fortgeschrittenen Tumorstadien wider. Der Prozentsatz der Patienten mit einem positiven **Lymphknotenbefall** ist fast identisch zum dem des Vergleichskollektivs. Der Anteil an Patienten, bei welchen postoperativ ein M1-Stadium festgestellt wurde ist geringer als der des Vergleichskollektivs, was für eine bessere Patientenauswahl in unserer Studie sprechen kann.

Tabelle 4-4: TNM/UICC-Stadium Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Rice et al., 2010)

	TNM-Stadium* Patienten- kollektiv	TNM-Stadium Vergleichs- kollektiv
<b>T</b>		
<b>T0/Tis</b>	10,7%	7,3%
<b>T1</b>	23,9%	22,6%
<b>T2</b>	36,1%	16,4%
<b>T3</b>	27,3%	50,5%
<b>T4</b>	1,5%	3,3%
<b>N</b>		
<b>N0</b>	56,1%	56,0%
<b>N1</b>	43,9%	44,0%
<b>M</b>		
<b>M0</b>	93,2%	92,2%
<b>M1</b>	6,8%	7,8%

	TNM-Stadium Patienten- kollektiv	TNM-Stadium Vergleichs- kollektiv
<b>G</b>		
<b>G0</b>	1,6%	0,0%
<b>G1</b>	4,2%	32,2%
<b>G2</b>	35,9%	32,9%
<b>G3</b>	57,8%	34,7%
<b>G4</b>	0,5%	0,2%
<b>R</b>		
<b>R0</b>	86,2%	86,6%
<b>R1</b>	13,8%	10,5%
<b>R2</b>	0,0%	2,8%
*TNM-Klassifikation nach siebter Auflage UICC (UICC, 2009)		

Auffällig ist, dass es in unserer Studie eine Abweichung vom Vergleichskollektiv bei **gut differenzierten Tumoren** (G1) gibt. Dies kann wieder damit erklärt werden, dass bei unserer Studie weniger Plattenepithelkarzinome abgebildet werden, welche, im Gegensatz zu Adenokarzinomen, häufig besser differenziert sind (Bianchi et al., 2004, Stolte M., 2013). Ein erhöhter Anteil an Adenokarzinomen verschiebt das Verhältnis zugunsten der schlechter differenzierten Karzinome. Bei einem kleinen Anteil konnten keine Tumorzellen nachgewiesen werden (G0, 1,5%). Dies kann unter anderem für ein sehr gutes Ansprechen auf die

durchgeführte neoadjuvante Therapie (Regressionsgrad nach Becker 1a) oder eine initial falsche Diagnosestellung sprechen. Der Resektionserfolg (**R**) ist ebenfalls fast mit dem der Vergleichsgruppe identisch. Zwar ist der Anteil an R1-Resektionen etwas erhöht, dafür ist es bei unserer Studie zu keiner R2-Resektion gekommen, was für die operative Qualität in unserer Studie spricht.

Eine **neoadjuvante** Therapie wird bei durchschnittlich 69,3% aller Patienten durchgeführt. Dies korreliert mit dem Prozentsatz an Patienten die ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T2-T4), einen positiven Lymphknotenbefall, oder beides zeigen (durchschnittlich 43,9%). Bei Patienten mit einem AEG III wurden durchschnittlich 87% aller Patienten neoadjuvant vorbehandelt, während die Rate bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom bei durchschnittlich nur 50% liegt.

Der **Regressionsgrad nach Becker** zeigt im Gegensatz zum Vergleichskollektiv (n= 850) bei unserem Patientenkollektiv (Schmidt et al., 2014) sehr gute Werte mit einer Erhöhung des guten oder sehr guten Ansprechens (Grad 1) und eines Rückgangs an Patienten ohne ein Therapieansprechen (Grad 3). Dies kann ein Hinweis dafür sein, dass die Zusammenstellung der Chemotherapeutika für die neoadjuvante Therapie in unserer Studie (nach dem MUNICON- oder FOLFOX-Schema) bessere Ergebnisse als die des Vergleichskollektives liefert.

Tabelle 4-5: Regressionsgrad nach Becker Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Schmidt et al., 2014)

	<b>Regressionsgrad nach Becker Patienten-kollektiv</b>	<b>Regressionsgrad nach Becker Vergleichskollektiv</b>
<b>Grad 1a</b>	14,4%	5,6%
<b>Grad 1b</b>	47,8%	19,6%
<b>Grad 2</b>	33,3%	24,6%
<b>Grad 3</b>	4,4%	50,2%

Zusammenfassend können wir von einer guten Vergleichbarkeit unseres Patientenkollektivs mit der Gesamtbevölkerung, insbesondere in Industrieländern ausgehen (obwohl Patienten mit Plattenepithelkarzinomen etwas unterrepräsentiert sind) und die Ergebnisse dieser Studie auf die Allgemeinheit anwenden.

## 4.2 Gewichtsverlauf und Verlauf des Body-Mass-Index

Das durchschnittliche stabile Gewicht unserer Patienten ist relativ hoch (durchschnittlich 79,5kg). Der durchschnittliche BMI betrug 27,5 kg/m<sup>2</sup> und befindet sich damit im leichten Übergewicht. Der **präoperative Gewichtsverlust** von durchschnittlich 2kg bis zum Zeitpunkt der Operation kann durch das **Fortschreiten der Erkrankungen, dysphagischen Beschwerden** oder auch durch die **neoadjuvante Therapie** erklärt werden (*siehe 1.9*). Im dritten postoperativen Monat zeigt sich der größte Gewichtsverlust (durchschnittlich -14,5kg = 18,7%) und der absolute Tiefpunkt des Körpergewichtes der Patienten (durchschnittlich -16,5kg = 20,8% des stabilen Gewichtes). Jedoch befindet sich der BMI bei durchschnittlich 21,8 Punkten, was dem mittleren Normalgewicht entspricht. Untergewicht wurde nie erreicht und kann sich deswegen nicht kollektiv negativ auf die Prognose der Patienten auswirken (Aoyagi et al., 2015, Di Fiore et al., 2014, Kamachi et al., 2015, Miao et al., 2015b, Sun et al., 2013, Tamandl et al., 2015, Van Veer et al., 2015, Watanabe et al., 2013). Die **starke Gewichtsabnahme** kann zum einen an der **strapaziösen Operation** und postoperativen Episode und zum anderen an der plötzlichen **Veränderung der Speisepassage** und der damit verbundenen Änderungen der Nahrungs- und Nährstoffaufnahme liegen. Die Gewichtszunahme beginnt ab dem sechsten postoperativen Monat, was vermuten lässt, dass der Körper **ungefähr sechs Monate** braucht, um sich an die neue Ernährungssituation zu gewöhnen bzw. sich von der strapaziösen Operation **zu erholen**. Der schnellste Anstieg des Gewichts zeigt sich vom sechsten bis zum neunten postoperativen Monat (durchschnittlich 2,5kg, +3,9% in 3 Monaten). Nach 36 Monaten postoperativ bzw. 30 Monaten stetigen Gewichtsanstiegs befindet sich das Gewicht der Patienten durchschnittlich 10,2kg unter ihrem stabilen Gewicht, jedoch mit einer steigenden Tendenz und einem hochnormalen BMI von durchschnittlich 24,0 kg/m<sup>2</sup>.

Bei Patienten mit einem **Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ I** ist der Schwankungsbereich zwischen Perzentile 25 und 75 relativ eng gefasst, was auf eine **gute Homogenität** der Patientengruppe hindeutete. Insgesamt zeigt sich ein hohes stabiles Gewicht (durchschnittlich 80kg), bei einem **ausbleibenden präoperativen Gewichtsverlust**. Dies könnte bedeuten, dass Patienten mit einem AEG I weniger an Symptomen wie Dysphagie leiden, oder die neoadjuvante Therapie besser vertragen. Der postoperative Gewichtsverlust war durchschnittlich, die Wiederzunahme jedoch unterdurchschnittlich. Dies könnte bedeuten, dass Patienten mit einem AEG I sich nicht so gut auf die veränderte Ernährungssituation einstellen können, oder dass sich die Begleitscheinungen der Tumorerkrankung postoperativ stärker auswirken. Trotz der unterdurchschnittlichen Zunahme zeigten diese Patienten aufgrund des hohen Ausgangsgewichtes ein überdurchschnittliches Endgewicht. Der

stabile BMI der Patienten war etwas unterdurchschnittlich, doch noch im Übergewicht ( $26,9\text{kg/m}^2$ ). Nach **36 Monaten** nach der Operation pendelte sich der **BMI** um  $25\text{kg/m}^2$ , an der **Grenze zum Übergewicht** ein. Patienten mit einem AEG I haben in unserer Studie im Vergleich zu Patienten mit anderen Tumorentitäten eine bessere Prognose. Auch, dass diese Patienten am Ende der Aufzeichnung fast wieder übergewichtig sind spricht für eine bessere Langzeitprognose (Cheng et al., 2013, Fahey et al., 2015, Hayashi et al., 2010, Melis et al., 2011, Miao et al., 2015a, Pan et al., 2015, Ren et al., 2015, Scarpa et al., 2013, Zhang et al., 2013). Dieser Zusammenhang ist in unserer Studie jedoch nicht signifikant.

Bei dem **Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ II** ist der Wert für die Perzentile 25 meistens nah am Mittelwert, während der Wert für die 75. Perzentile weiter davon entfernt ist ( $-7\text{kg}$  [Mittelwert]  $+25\text{kg}$ ). Das **stabile Gewicht** sowie der **BMI** der Patienten waren in dieser Untergruppe **am höchsten** (durchschnittlich  $85\text{kg}$  bzw.  $29,4\text{kg/m}^2$ ). Dies bedeutet, dass es in dieser Gruppe viele Patienten mit einem hohen BMI bzw. **adipöse Patienten** zu geben scheint, bei welchen eine verbesserte Prognose angenommen wird. Dies kann bedeuten, dass Patienten mit einem AEG II durch das präoperative Übergewicht eine bessere Langzeitprognose haben. (Cheng et al., 2013, Fahey et al., 2015, Hayashi et al., 2010, Melis et al., 2011, Miao et al., 2015a, Pan et al., 2015, Ren et al., 2015, Scarpa et al., 2013, Zhang et al., 2013). Es zeigt sich bei den Patienten dieser Gruppe **ein starker präoperativer Gewichtsverlust** von durchschnittlich  $5\text{kg}$ . Dies deckt sich mit der Feststellung, dass Patienten mit Übergewicht bei einer Krebserkrankung leichter Gewicht verlieren als Patienten mit Normalgewicht (Bhayani et al., 2013, Martin and Lagergren, 2015, Ouattara et al., 2012). Dies kann jedoch ebenfalls ein Hinweis dafür sein, dass Patienten mit einem AEG II an ausgeprägteren Symptomen wie Dysphagie leiden könnten. In dieser Gruppe zeigten sich in unserer Studie jedoch die schlechtesten Langzeitergebnisse, was jedoch nicht signifikant war. Der postoperative Gewichtsverlust bis zum dritten postoperativen Monat ist durchschnittlich ( $-17\text{kg}$ ). Der Punkt des niedrigsten Gewichtes befindet sich bei sechs Monaten postoperativ. Die Wiederzunahme an Körpergewicht ist unterdurchschnittlich (durchschnittlich  $+3\text{kg}$ ). Das Endgewicht nach 36 Monaten befindet sich durchschnittlich  $17\text{kg}$  unter dem stabilen Gewicht der Patienten mit einem BMI von durchschnittlich  $23,5\text{kg/m}^2$ . Dies könnte dafürsprechen, dass Patienten mit einem AEG II einen tendenziell schwereren Krankheitsverlauf aufweisen bzw. postoperativ länger brauchen sich an die neue Ernährungssituation anzupassen. Die positive Tendenz lässt jedoch die Vermutung zu, dass sich das Körpergewicht der Patienten noch weiter erholen kann.

Bei Patienten mit einem **Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs Typ III** schwankt der Wert der Perzentile 25 und 75 in beide Richtungen stark um den Mittelwert (-11kg [Mittelwert] +30kg). Dies spricht für eine **ausgeprägte Inhomogenität** der Gruppe. Insgesamt zeigte sich ein unterdurchschnittliches stabiles Gewicht (durchschnittlich 76kg) mit einem BMI von durchschnittlich 26,2 kg/m<sup>2</sup> im unteren Übergewicht. Hier kam es im Gegensatz zu allen anderen Karzinomarten zu einer **präoperativen Gewichtszunahme** (+3kg). Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass Patienten mit einem AEG III aufgrund der tiefen Lage des Karzinoms weniger an Begleitsymptome, wie z.B. dysphagischen Beschwerden, leiden könnten. Es kommt **postoperativ** zu einem ausgeprägten Gewichtsverlust von durchschnittlich 24kg (30,4%) auf das im Vergleich **geringste Körpergewicht** von durchschnittlich 55kg. Der **BMI** befindet sich im **unteren Normalgewicht** (durchschnittlich 19,0 kg/m<sup>2</sup>). Danach folgt eine schnelle Gewichtszunahme von insgesamt 12kg bis zum Ende der Aufzeichnungen 36 Monate nach der Operation. Das Endgewicht befindet sich durchschnittlich 9kg unter dem stabilen Gewicht der Patienten. Der Gewichtsverlauf von Patienten mit einem AEG III ist als dynamischer als bei den anderen Tumorunterarten anzusehen.

Bei Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom** des Ösophagus ist der Schwankungsbereich zwischen der Perzentile 25 und 75 relativ eng, was für eine **homogene Patientengruppe** trotz der niedrigeren Fallzahlen spricht. Das stabile Gewicht, sowie der stabile BMI, lagen im Gesamtdurchschnitt (durchschnittlich 77kg, 27,3 kg/m<sup>2</sup>). Insgesamt zeigte sich hier der **stärkste präoperative Gewichtsverlust** von durchschnittlich 6kg. Die Patienten befinden sich zur Zeit der **Operation** im Gegensatz zu den Patienten mit einem Adenokarzinom knapp im **Normalgewicht** (24,9 kg/m<sup>2</sup>). Der postoperative Gewichtsverlust vom stabilen Gewicht zeigt sich durchschnittlich (-17kg) vom Operationsgewicht jedoch unterdurchschnittlich (-10kg). Es folgt eine gute Wiederzunahme (+10kg) auf das Operationsgewicht bzw. auf ein **überdurchschnittliches Endgewicht** (70kg), was nur durchschnittlich 7kg unter dem stabilen Körpergewicht und wieder fast im Übergewicht lag (24,8 kg/m<sup>2</sup>). Dies kann bedeuten, dass Patienten mit einem SCC präoperativ aufgrund der Karzinomlage an ausgeprägteren dysphagischen Symptomen leiden, jedoch sich nach deren Beseitigung wieder schnell erholen könnten.

Ebenso zeigen einige Studien einen **ähnlichen Verlauf des Körpergewichtes** vor und nach der Resektion eines Ösophaguskarzinoms.

In einem 2015 veröffentlichten **Review** vergleicht **Baker et al.** in 18 Artikeln den **Gewichtsverlauf** von Patienten nach einer kurativen Resektion eines Ösophaguskarzinoms.

Im Allgemeinen zeigt sich der höchste Gewichtsverlust der Patienten in den ersten sechs Monaten nach der Operation. In unserer Studie haben Patienten in diesem Zeitraum ebenfalls den höchsten Gewichtsverlust zu verzeichnen. In den untersuchten Studien sieht man bei den Patienten einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 5-12% des Operationsgewichtes. In unserer Studie verlieren Patienten durchschnittlich 18,4% ihres Operationsgewichtes. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten unseres Kollektivs durchschnittlich übergewichtig waren und damit zu einer stärkeren Gewichtsabnahme neigen (Bhayani et al., 2013, Martin and Lagergren, 2015, Ouattara et al., 2012). Ebenso gibt es in diesen Studien Hinweise darauf, dass sich das Körpergewicht nach den ersten sechs Monaten auf einer Plateauphase befindet. In unserer Studie steigt das Körpergewicht der Patienten jedoch kontinuierlich an. Dies spricht für die gute Qualität unserer postoperativen Ernährungstherapie. Eine weitere Studie im Review geht von einem persistierenden Gewichtsverlust von durchschnittlich 14% des Körpergewichtes nach drei Jahren aus. Ebenso kommt der Review auf die Schlussfolgerung, dass ca. 27-95% der Patienten im Verlauf nicht mehr auf ihr stabiles Gewicht kommen werden. In unserer Studie hatten Patienten nach 36 Monaten einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 12,8% von ihrem stabilen bzw. 10,3% von ihrem Operationsgewicht, jedoch mit einer steigenden Tendenz (im Mittel +9kg in 36 Monaten) durchlebt. Dies lässt hoffen, dass Patienten weiter zunehmen werden, was ebenfalls für ein gutes postoperatives *Follow-up*-Programm spricht (Baker et al., 2015).

**D'Journo** et al beobachtet 2012 ebenfalls den **Gewichtsverlauf** von 205 Patienten nach der Resektion eines Ösophaguskarzinoms ein Jahr lang. Zum Operationszeitpunkt zeigt sich ein durchschnittliches Körpergewicht aller Patienten von  $69,1 \pm 12$ kg. Patienten in unserem Kollektiv haben ein Körpergewicht von durchschnittlich 77,5kg. Ein Jahr nach der Tumorsektion befindet sich das durchschnittliche Gewicht der Patienten bei D'Journo bei  $63,5 \text{kg} \pm 12$ kg, bei unseren Patienten bei 66,5kg. Der postoperative Gewichtsverlust bei D'Journo zeigte sich im Mittel bei 5,6kg (-8,1%), bei unserem Kollektiv im Mittel bei 11kg (-14,2%) (D'Journo et al., 2012). Dieser größere Gewichtsverlust in unserem Kollektiv kann damit erklärt werden, dass Patienten mit einem erhöhtem BMI (wie in unserer Studie) für eine Gewichtsabnahme besonders anfällig sind (Bhayani et al., 2013, Martin and Lagergren, 2015, Ouattara et al., 2012). Nach zwölf Monaten befindet sich der Gewichtsverlust der Patienten immer noch konstant bei durchschnittlich -8%. Unsere Patienten haben jedoch in diesem Zeitraum wieder durchschnittlich 3,1kg (bzw. 3,5kg nach 3 Monaten), d.h. 4% zugenommen und befinden sich nun 10,2% unter dem Operationsgewicht. Somit verlieren Patienten bei D'Journo initial weniger Gewicht, es folgt jedoch keine Gewichtszunahme, im Gegensatz zu den Patienten in unserer Studie.

Die postoperative Ernährungssituation nach einer kurativen Ösophagektomie evaluiert auch **Ludwig et al.** 2001 und beobachtet 48 Patienten ein Jahr lang. Man kann einen sehr ähnlichen Verlauf des Körpergewichtes feststellen. Auch bei dieser Studie waren die meisten der Patienten zu Therapiebeginn übergewichtig und fallen nach der Operation ins Normalgewicht ab. Ein Jahr nach der Operation haben sie durchschnittlich 11% ihres stabilen Gewichtes verloren. Dies deckt sich gut mit unserem Kollektiv (durchschnittlich -16,4%) (Ludwig et al., 2001).

Tabelle 4-6: Vergleich Gewichtsverlust Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Ludwig et al., 2001)

	<b>Präoperative Gewichtsverlust</b>	<b>Gewicht 6 Monate</b>	<b>Gewicht 12 Monate</b>
<b>Patientenkollektiv</b>	-2,0kg	-14,6kg	+3,5kg
<b>Vergleichskollektiv</b>	-3kg	-10kg	+3kg

Eine Studie von **Greene et al.** untersucht 2014 67 Patienten, die ein Ösophaguskarzinom nach einer Tumorsektion zehn Jahre lang überlebt haben. Zu diesem Zeitpunkt haben die Patienten im Durchschnitt -11,8kg im Vergleich zum Operationszeitpunkt abgenommen. Der durchschnittliche **BMI** liegt bei 25 kg/m<sup>2</sup>. Bei unserem Patientenkollektiv sehen wir nach drei Jahren eine Wiederzunahme des Körpergewichtes auf durchschnittlich -8,2 kg unter dem Operationsgewicht. Unsere Patienten haben drei Jahre nach der Operation, nach einem anfänglichen **Gewichtsverlust** von durchschnittlich 14,5kg, wieder 6,3kg zugenommen und sind damit durchschnittlich 3,6kg schwerer als die Patienten der Studie von Greene et al. nach zehn Jahren. (Greene et al., 2014). Dies spricht für eine gute postoperative Ernährungstherapie in unserer Studie. Da der durchschnittliche BMI unseres Kollektivs 24,0 kg/m<sup>2</sup> bei -8,5kg beträgt, ist anzunehmen, dass Patienten in der Vergleichsgruppe mit einem höheren BMI als dem unserem gestartet sind (BMI: 25,0 kg/m<sup>2</sup> bei -11,8kg)(Greene et al., 2014).

**Clavier et al.** untersucht 2014 bei 143 Patienten, die an einem Ösophaguskarzinom leiden, den durchschnittlichen **Gewichtsverlust** während einer definitiven Radiochemotherapie. Der Gewichtsverlust während der **Chemotherapie** beträgt durchschnittlich 2,75kg. Dies stimmt mit dem ungefähren präoperativen Gewichtsverlust unserer Patienten überein (durchschnittlich 2,0kg), welche zu einem hohen Prozentsatz einer neoadjuvante Therapie zugeführt wurden. Dies lässt vermuten, dass eine Radio- oder Radiochemotherapie an einer ungewollten Gewichtsabnahme ebenfalls beteiligt ist (Clavier et al., 2014).

**Koizumi et al.** verfolgt im Jahr 2011 bei 22 Patienten den Verlauf des **Body-Mass-Index** nach einer kurativen Ösophaguskarzinomresektion. Hier zeigt sich ebenfalls ein starker Abfall des Körpergewichtes der Patienten mit einem langsamen Wiederanstieg. Der präoperative BMI befindet sich bei der Vergleichsgruppe, im Gegensatz zu unserem Kollektiv, im Normalgewicht, was jedoch nicht repräsentativ ist, da die Fallzahl in dieser Studie relativ niedrig ist. Auch der prozentuale BMI-Abfall ist weniger stark als in unserem Kollektiv ausgefallen, jedoch hoch signifikant ( $p=0,001-0,004$ ) (Koizumi et al., 2011). Dies lässt sich jedoch mit der These erklären, dass besonders übergewichtige Patienten zu einer höheren Gewichtsabnahme neigen als Patienten mit einem normalem BMI (Bhayani et al., 2013, Martin and Lagergren, 2015, Ouattara et al., 2012).

Tabelle 4-7: Vergleich BMI-Verlauf Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Koizumi et al., 2011)

	Präoperativer BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	BMI 3 Monate [kg/m <sup>2</sup> ]	BMI 6 Monate [kg/m <sup>2</sup> ]	BMI 12 Monate [kg/m <sup>2</sup> ]
<b>Patientenkollektiv</b>	26,2	21,8	22,0	23,0
<b>Vergleichskollektiv</b>	21,7	19,4	19,6	19,3

Es gibt im Vergleich wenige Studien, die einen **anderen Gewichtsverlauf** nach einer kurativen Ösophagektomie zeigen als den, der in unserer Studie verzeichnet werden konnte.

**Haverkort et al.** untersucht 2010 den **Gewichtsverlust** von 96 Patienten innerhalb eines Jahres nach der Resektion eines Ösophaguskarzinoms. Das präoperative Gewicht der Patienten ist sehr ähnlich zu dem der Patienten in unserem Kollektiv. Der BMI war mit durchschnittlich 26,0 ebenfalls ähnlich (26,2 kg/m<sup>2</sup> in unserem Kollektiv). Nach der Resektion fällt das Körpergewicht der Patienten nur marginal ab. Dieser Verlauf ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,47$ ). Demnach ist anzunehmen, dass ein stabiles Gewicht nach einer kurativen Ösophaguskarzinomresektion eher ungewöhnlich ist. Ebenso ist die Fallzahl der Studie gering (Haverkort et al., 2010).

Tabelle 4-8: Vergleich Gewichtsverlauf Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Haverkort et al., 2010)

	Präoperatives Gewicht	Gewicht 3 Monate	Gewicht 6 Monate	Gewicht 12 Monate
<b>Patientenkollektiv</b>	77,5kg	63,0 kg	63,3kg	66,5 kg
<b>Vergleichskollektiv</b>	79,9kg	74,2 kg	74,7 kg	73,9 kg

**Martin et al.** hat 2008 164 Patienten drei Jahre lang in Bezug auf den **Gewichtsverlauf** nach der Resektion eines Ösophaguskarzinoms beobachtet. Der BMI der Patienten zum Operationszeitpunkt war durchschnittlich 25,7 kg/m<sup>2</sup> und war vergleichbar mit dem unseres Kollektivs (26,2 kg/m<sup>2</sup>). Er beschreibt bei seinen Patienten eine geringere Gewichtsabnahme (sechs Monaten nach der Operation) als bei unseren Patienten, beschreibt jedoch ebenfalls eine ständige Tendenz des Körpergewichtes nach unten, welche in unserer Studie nicht gezeigt werden kann. Nach drei Jahren haben Patienten unseres Kollektivs wieder 6kg im Vergleich zum ihrem Körpergewicht nach sechs Monaten postoperativ zugenommen, während bei Martin et. al die Patienten wiederum durchschnittlich 2kg verloren haben. Dieses schlechtere Langzeitergebnis kann daran liegen, dass Patienten in unserem Kollektiv langfristig besser versorgt werden. Ebenso sind die Daten der Vergleichsstudie nicht vollständig bzw. ungenau. Zu den Gewichtsangaben findet man in der Studie allein einen Graphen, ohne dass die exakten Werte in einer Tabelle aufgezeigt sind. Deswegen sind die hier aufgezeigten Gewichtsangabe Interpretationen nach dem Graphen. Nur der durchschnittliche Gewichtsverlust nach drei Jahren ist mit 10,8kg angegeben. Dies deckt sich jedoch nicht mit der Interpretation des Graphens (12kg). Deshalb müssen diese Schlussfolgerungen kritisch hinterfragt werden (Martin et al., 2008).

Tabelle 4-9: Vergleich Gewichtsverlauf Patientenkollektiv vs. Vergleichskollektiv (Martin et al., 2008)

	<b>Stabiles Gewicht</b>	<b>Gewicht OP</b>	<b>Gewicht 6 Monate</b>	<b>Gewicht 36 Monate</b>
<b>Patientenkollektiv</b>	79,5kg	77,5kg	63,3kg	69,3kg
<b>Vergleichskollektiv</b>	ca. 79kg	ca. 78, 5 kg	ca. 69kg	ca. 67kg

### 4.3 Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose und das Langzeitüberleben

Unsere Studie zeigt bei einer hohen Patientenzahl (n=205), signifikant (p=0,013), dass Patienten, die einen allgemeinen Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms durchleben, eine schlechtere Langzeitprognose bzw. eine kürzere Überlebenszeit (durchschnittlich -8 Monate) haben. Es wirkt sich insgesamt **positiv auf die Langzeitprognose** aller Patienten aus, dass die Ösophagusresektionen an einem high-volume-hospital für Ösophaguschirurgie durchgeführt werden, die Patienten durchschnittlich eher über- als untergewichtig sind und dass die Patienten, bei welchen eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, einen besseren Regressionsgrad nach Becker vorweisen als die Patienten des Vergleichskollektivs. Negativ wirken sich im Allgemeinen die eher schlechter differenzierten Tumoren (durch den erhöhten Anteil an Adenokarzinomen), sowie das höhere durchschnittliche Alter der Patienten aus.

Bei durchschnittlich 63,9% der Patienten zeigt sich ein ungewollter **Gewichtsverlust bei der Erstdiagnose** eines Ösophaguskarzinoms. Bei durchschnittlich 33,2% der Patienten kam es sogar zu einem Gewichtsverlust von über 5% des Körpergewichtes. Dies bedeutet, dass die Mehrzahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom von einem schnellen und oft ausgeprägten Gewichtverlust betroffen sind. Von einem Gewichtsverlust bei der Erstdiagnose waren durchschnittlich 60,4% der Patienten mit einem AEG I, aber nur durchschnittlich 30,4% der Patienten mit einem AEG III betroffen. Patienten mit einem AEG II waren zu 48,3% und Patienten mit einem SCC zu 43,5% betroffen. Dies könnte vor allem daran liegen, dass eher proximal gelegene Ösophagustumore wie das SCC oder das AEG I aufgrund ihrer Lokalisation eher zu einem stenotischen Wachstum neigen und damit zu dysphagischen Beschwerden führen können als tiefer sitzende Tumore wie das AEG II oder III..

Bei einem schweren präoperativen Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichtes) kann **van der Schaaf et al.** 2014 bei einem Patientenkollektiv von n=922 feststellen, dass die 5-Jahre Mortalität um durchschnittlich 30% (*Hazard Ratio* (HR) =1,34, 95%-Konfidenzintervall (CI) 1,02-1,74) gestiegen ist. Die Rate an frühen oder späten postoperativen Komplikationen ist im Gegensatz zu Patienten mit weniger Gewichtsverlust ebenfalls erhöht (Odds Ratio (OR): 0,83, 95%-CI: 0,54-1,24 und OR: 1,14, 95%-CI: 0,79-1,66) (van der Schaaf et al., 2014).

**Cheng et al.** 2013 konnte bei einer Patientengruppe von 94 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom den Gewichtverlust ebenfalls als einen unabhängigen Prognosefaktor für das progressionsfreie Überleben identifizieren (p= 0,042). Bei Patienten mit einem Gewichtsverlust in den ersten drei Monaten seit der Erstdiagnose ist die Gefahr doppelt so

groß einen Tumorrückfall zu erleiden (HR des *disease free survival* (DFS)= 2,153) (Cheng et al., 2013).

Bei **Lu et al.** 2014 werden 157 Patienten nach ihrem Gewichtsverlust vor und während einer definitiven Chemotherapie eingeteilt. Hatten Patienten vor der Chemotherapie mehr als 5% ihres Körpergewichtes verloren, haben sie ebenso ein kürzeres progressionsfreies Überleben (DFS: 5,8 Monate vs. 8,7 Monate;  $p=0,027$ ) und Langzeitüberleben (*Overall survival* (OS): 10,8 Monate vs. 20,0 Monate;  $p=0,010$ ) als Patienten mit einem Gewichtsverlust von  $\leq 5\%$ . Bei Patienten mit einem Gewichtsverlust während der Chemotherapie zeigt sich ein ähnliches Bild. Das *disease-free-survival* ist jedoch nur tendenziell signifikant (DFS: 6,0 Monate vs. 8,1 Monate,  $p= 0,062$  und OS: 8,6 Monate vs. 18,0 Monat,  $p=0,022$ ). Wird der Gewichtsverlust wieder rückgängig gemacht, verbessert sich sogar das Langzeitüberleben (Lu et al., 2014b).

**Clavier et al.** führt 2014 retrospektiv eine Studie mit 143 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, bei welchen eine Radiochemotherapie durchgeführt, durch, um den negativen Einfluss des posttherapeutischen Ernährungsstatus auf die Prognose darzustellen. Die Patienten werden 5 Jahre lang nach der Operation beobachtet. Ein Gewichtsverlust von  $\geq 5\%$  des stabilen Körpergewichtes während der Chemotherapie wurde hier als prognostischer Faktor in Bezug auf das Fernmetastasen-freie Überleben (MFS) ( $p=0,0479$ ), das progressionsfreie Überleben (DFS) ( $p=0,009$ ) und das Langzeitüberleben ( $p=0,0025$ ) identifiziert. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem Gewichtsverlust von  $>5\%$  liegt bei 17,6 Monaten, während die von Patienten mit weniger Gewichtsverlust bei 31,4 Monaten liegt ( $p=0,0025$ ) (Clavier et al., 2014).

Den Zusammenhang zwischen der Rate an Gewichtsverlust pro Monat und der Prognose erforscht **Deans et al.** 2009. Er beobachtet 220 Patienten mit einem Ösophagus- oder Magenkarzinom 28 Monate lang. Zur Zeit der Erstdiagnose haben Patienten im Schnitt 7,1% ihres stabilen Körpergewichtes verloren. Der Gewichtsverlust ist etwas ausgeprägter als in unserer Patientengruppe (durchschnittlich 2,5%). Im Schnitt verlieren die Patienten 2,5% (0,3-6,4%) ihres Körpergewichtes pro Monat. Teilt man die Bandbreite der Gewichtsverlustrate in Tertilen ein kann man einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit sehen. Patienten mit den höchsten Gewichtsverlustraten haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7,5 Monaten, während Patienten mit einer mittleren Gewichtsverlustrate 10,2 und Patienten mit einer geringen Gewichtsverlustrate im Schnitt 30,2 Monate überleben ( $p=0,0001$ ) (Deans et al., 2009). Demnach kann die Rate an Gewichtsverlust pro Monat ebenso als ein prognostischer Faktor angesehen werden.

Bei **D'Journo** et al. 2012 wird bei 205 Patienten postoperativ fünf Jahre lang das progressionsfreie Überleben in Zusammenhang mit einem Gewichtsverlust von  $\geq 10\%$  des Körpergewichtes im ersten Jahr beobachtet. Nach einem Jahr haben durchschnittlich 45% der Patienten weniger als 10% ihres Körpergewichtes und durchschnittlich 55% mehr als 10% verloren. Nach 5 Jahren haben Patienten mit weniger als 10% Gewichtsverlust im ersten postoperativen Jahr eine 66%ige Chance auf ein progressionsfreies Überleben und überleben durchschnittlich 80 Monate, während Patienten mit einem Gewichtsverlust von über 10% im ersten Jahr eine Chance von durchschnittlich 48% auf ein progressionsfreies Überleben haben und im Schnitt 51 Monate überleben ( $p=0,005$ ). Das progressionsfreie Überleben wird somit von der Gewichtsabnahme im postoperativen ersten Jahr negativ beeinflusst (OR: 2,1,  $p=0,004$ ) (D'Journo et al., 2012).

**Andreyev et al.** beschäftigt sich 1998 mit dem Gewichtsverlust bei der Erstdiagnose von gastrointestinalen Tumoren und konnte diesen als unabhängigen Prognosefaktor identifizieren (HR: 1,43). 1555 Patienten werden 6 Jahre beobachtet und zeigen ein kürzeres progressionsfreies Überleben (HR: 1,25,  $p<0,0001$ ) und Langzeitüberleben (HR: 1,63  $p<0,0001$ ), wenn sie bei der Erstdiagnose im Allgemeinen Gewicht verloren haben. Das Langzeitüberleben verbessert sich, wenn Patienten den Gewichtsverlust stoppen können ( $p=0,0004$ ). Andreyev sieht den Grund für eine verschlechterte Prognose unter anderem in einer erhöhten Dosis-limitierenden Toxizität der Chemotherapie sowie in Form einer erhöhten Rate an Hand-Fuß-Syndromen ( $p<0,0001$ ) und Stomatitiden ( $p<0,0001$ ). Dadurch muss die Chemotherapie der Patienten durchschnittlich einen Monat früher als bei den anderen Patienten beendet werden ( $p<0,0001$ ) (Andreyev et al., 1998).

Auch wurden in der Vergangenheit Studien durchgeführt, die bei **anderen Krebserkrankungen** zeigen, dass ein ungewollter Gewichtsverlust für eine verschlechterte Prognose verantwortlich sein kann.

Eine Patientengruppe mit 564 Teilnehmern wird bei **Yu** et al. 2001 nach einer kurativen **Magenkarzinomresektion** zwölf Monate begleitet. Patienten, die in der zweiten postoperativen Jahreshälfte an Gewicht im Allgemeinen verlieren, haben in dieser Studie eine schlechtere Langzeitprognose ( $p<0,01$ ). Nach fünf Jahren leben von den Patienten mit einem Gewichtsverlust nur noch durchschnittlich 63%, während in der Patientengruppe ohne einen Gewichtsverlust noch durchschnittlich 84% am Leben sind ( $p<0,001$ ) (Yu et al., 2002).

Bei **Fearon** et al. werden 2006 148 Patienten mit einem **Pankreastumor** über sechs Monate lang beobachtet. Man stellt hier einen negativen Zusammenhang zwischen der

Langzeitprognose und der Kombination von einem Gewichtsverlust von  $\geq 10\%$ , einem Kalorienkonsum von  $\leq 1500$  Kilokalorien pro Tag und einem C-reaktives Protein (CRP)-Wert von  $\geq 10\text{mg/l}$  her. Treffen alle drei Kriterien zu, so ist die Hazard-Ratio (HR) 2,959. Also haben Patienten mit dieser Kombination ein fast dreifach erhöhtes Risiko innerhalb eines halben Jahres zu versterben ( $p < 0,001$ ). Treffen nur zwei der Kriterien zu befindet sich die HR bei 2,228 ( $p < 0,001$ ) (Fearon et al., 2006).

**Hess et al.** hat 2007 den ungewollten Gewichtsverlust als einen negativen Prognosefaktor für Patientinnen mit einem **Ovarialkarzinom** ausfindig gemacht. 792 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nehmen an einer Chemotherapie mit Cis- bzw. Carboplatin und Paclitaxel teil. Das Gewicht wird vor und nach der Chemotherapie dokumentiert. Nehmen Patientinnen mehr als 5% während der Chemotherapie ab beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 48,0 Monate. Bei Patientinnen mit durchschnittlich 0-5% Gewichtsabnahme zeigt sich ein mittleres Überleben von 49,3 Monaten. Bei Patientinnen, die 0-5% an Gewicht zunehmen zeigt sich ein verlängertes Überleben von durchschnittlich 61,1 Monaten. Bei Patientinnen die mehr als 5% zunehmen verlängert sich das Überleben auf durchschnittlich 68,2 Monate. Das relative Mortalitätsrisiko steigt pro 5% abgenommenen Körpergewicht um 7% an ( $HR=0,93$ ,  $95\text{-CI}=0,88-0,99$ ;  $p=0,013$ ). Patientinnen mit einem Gewichtsverlust haben eine deutlich schlechtere Prognose, als Patientinnen mit einer Gewichtszunahme (Hess et al., 2007).

Auch geben verschiedene Studien indirekt einen Hinweis darauf, dass ein Gewichtsverlust einen negativen Einfluss auf das Überleben hat.

Der **Nutritional Risk Index** (NRI), beschreibt den Ernährungszustand eines Patienten und setzt sich aus dem Serum-Albumin und dem Gewichtsverlust als Verhältnis von stabilem und tatsächlichem Gewicht zusammen ( $1,519 \times \text{serum albumin level g/l} + 41,7 \times \text{Gewicht Beginn Chemotherapie/stabiles Gewicht}$ ) (Buzby et al., 1980). So stellt **Han-Geurts et al.** 2006 bei 400 Patienten retrospektiv fest, dass ein erniedrigter NRI mit einer erhöhte Rate an **infektiösen Komplikationen** einhergeht ( $p=0,009$ ) (Han-Geurts et al., 2006).

Der **Geriatric nutritional risk-Index** (GNRI) kann dafür verwendet werden pulmonale Komplikationen nach einer Ösophagektomie vorherzusagen. Die Formel setzt sich aus dem Serum-Albumin und dem idealen und tatsächlichen Gewicht zusammen ( $1,489 \times \text{Albumin in g/l} + 41,7 \times \text{tatsächliches/ideales Körpergewicht}$ ) (Bouillanne et al., 2005). Ein GNRI von  $< 90$  hat eine Hazard Ratio von 3,41 ( $95\text{-CI}: 1,19-9,76$ ) für die Entwicklung von pulmonalen

Komplikationen ( $p=0,022$ ) (Yamana et al., 2015). Pulmonale Komplikationen können sich indirekt negativ auf die Prognose des Patienten auswirken (Booka et al., 2015).

Es gibt andererseits Hinweise darauf, dass ein Gewichtsverlust keine Auswirkungen auf die postoperativen Komplikationen und damit indirekt auf die Prognose hat.

**Skipworth et al** untersucht 2009 an einer Gruppe von 93 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom den Zusammenhang zwischen einem ungewollten Gewichtsverlust und der Überlebensprognose. Bei 54 Patienten kommt es zu einem präoperativen Gewichtsverlust, während 48 Patienten ihr Gewicht halten können. Hier ergeben sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede in Bezug auf die Komplikationen, die Krankenhausverweildauer oder die postoperative Mortalität (Skipworth et al., 2009). Jedoch ist die Gruppe der Patienten relativ klein und es ist in dem Artikel von Skipworth kein Signifikanzwert zu dieser Aussage angegeben. Ebenso ist eine gleichbleibende Anzahl an postoperativen Komplikationen nur ein indirektes Anzeichen für identische Langzeitprognose.

Auch untersucht **Han-Geurts et al.** 2006 bei 400 Patienten den Zusammenhang zwischen einem Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms und den postoperativen Komplikationen und kann bei einem präoperativen Gewichtsverlust von  $>10\%$  keinen Unterschied in Bezug auf die infektiösen Komplikationen sehen ( $p=0,258$ ) (Han-Geurts et al., 2006). Die Patientengruppe ist groß, jedoch sind infektiöse Komplikationen nur ein Teil aller postoperativen Komplikationen und es kann somit nur schlecht auf eine generell eingeschränkte Prognose der Patienten geschlossen werden. Ebenso wird keine Aussage über die postoperative Mortalität gemacht.

Demnach gibt es nur eine sehr geringe Studienlage, die indirekt darauf hinweisen kann, dass ein ungewollter Gewichtsverlust nicht mit der Langzeitprognose zusammenhängt. Da unsere Studie **vergleichbar** mit den hier aufgezeigten Studien ist und diese Studien ein ähnliches Ergebnis bzw. eine ähnliche Tendenz zeigen, gehen wir davon aus, dass unsere Beschreibung des Gewichtsverlaufes und des Body-Mass-Index nach einer Resektion eines Ösophaguskarzinoms und der Zusammenhang, dass ein Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose eine Verschlechterung der Langzeitprognose zu Folge hat, richtig ist. Da bis jetzt keine Studien erfolgt sind, die die einzelnen Tumorunterarten in Bezug auf BMI, Gewichtsverlauf und Langzeitprognose untersuchen, können diese Aspekte in der vorliegenden Studie nicht verglichen werden.

#### 4.4 Hilft eine Gewichtszunahme der Prognoseverbesserung?

Eine weitere Frage, die sich stellt, ist, ob eine nachträgliche Veränderung des Gewichts, im Speziellen eine **Wiederzunahme von Körpergewicht** einen **positiven Einfluss** auf die **Langzeitprognose** hat. Dies ist nämlich ein wichtiger Ansatzpunkt für eine Verbesserung der Langzeitprognose insbesondere von untergewichtigen Patienten bzw. Patienten mit einem Gewichtsverlust. Zu diesem Thema gibt es bislang wenige Studien, welche ebenfalls auch immer mit einer Chemotherapie assoziiert sind. Jedoch kann in einigen Studien festgestellt werden, dass eine Stabilisierung des Gewichtes das Langzeitüberleben positiv beeinflusst (Pavia et al., 2006).

Bei **Lu et al.** kommt es bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom die einen Gewichtsverlust von über 5% während der neoadjuvanten Chemotherapie erlebten zu einem eingeschränkten progressionsfreien Überleben. Das Überleben **verlängert** sich jedoch, wenn während der Chemotherapie das Gewicht **wieder stabilisiert** wurde (8,6 Monate vs. 18,0 Monate,  $p=0,022$ ) (Lu et al., 2014b).

**Andreyev et al.** kommt 1998 zu einem ähnlichen Ergebnis. Er untersucht 1555 Patienten und stellt fest, dass Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, bei welchen der Gewichtsverlust während der Chemotherapie stoppt ein verbessertes Langzeitüberleben haben ( $p= 0,0004$ ) (Andreyev et al., 1998).

Da Untergewicht bzw. eine Sarkopenie die Häufigkeit einer **Chemotherapie**-limitierender-Toxizität erhöhen kann (Anandavadivelan et al., 2015), während Übergewicht vor einer verfrühten Toxizität schützt (Wang et al., 2014), ist auch hier der Gewichtsverlust ein indirekter Faktor für die Prognose eines Patienten, da die volle Dosis der Chemotherapie die Überlebenschancen erhöht. Eine Studie von **Zemanova et al.** von 2012 gibt Hinweise darauf, dass Patienten, die Nahrungsergänzungsmittel während der Chemotherapie erhalten, eine höhere Chance auf die volle Dosis einer Chemotherapie haben (Zemanova et al., 2012). Auch diese Tatsache trägt langfristig zu einer verbesserten Prognose bei.

**Steyn et al.** identifiziert im Jahr 1995 eine Gewichtszunahme bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom während einer Chemotherapie, als Indikator für ein **gutes Ansprechen** des Tumors auf die Chemotherapie ( $p=0,02$ ). (Steyn et al., 1995). Ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie wiederum verbessert die Prognose der Patienten.

Ebenso zeigt 2015 eine andere Studie von **Faber** et al., dass Patienten die sog. *medical food* zu sich nehmen, an Gewicht zunehmen und dass gleichzeitig der Prostaglandin E2-Spiegel (ein Produkt der COX-2) signifikant gesenkt wird (Faber et al., 2015). Dieses *medical food* enthält einen hohen Protein- und Leucinanteil, sowie Omega-3-Fettsäuren und eine spezielle Mischung von Oligosacchariden (van Norren et al., 2009). Ein sinkender Prostaglandin-Spiegel hängt mit einer verminderten Aktivität der Cyclooxygenase 2 und damit einer verminderten Entzündungsreaktion zusammen, die wiederum mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist (France et al., 2004, Kuo et al., 2009). So kann eine Gewichtszunahme ebenfalls indirekt für eine verbesserte Langzeitprognose sorgen.

Die Studien zu dieser Thematik lassen hoffen, dass man mit einer Wiederzunahme des Körpergewichtes eine Verbesserung der Langzeitprognose des Patienten bewirken kann.

## 5 Ausblick

### 5.1 Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose als ein prognostischer Faktor

Nun kann man versuchen eine Gewichtsabnahme vor der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms als einen negativen prognostischen Faktor in den klinischen Alltag zu integrieren.

Die **Vorteile** dieser Methode sind, dass der Gewichtsverlust einfach, sowie kostengünstig und ohne apparativen Aufwand oder ärztliches Personal evaluiert werden kann. Somit kann dieser Faktor auch dort eingesetzt werden, wo eine hochwertige (apparative) Diagnostik nicht selbstverständlich ist.

Ebenso gibt es andere Ansätze, bei welchen der präoperative Gewichtsverlust indirekt als prognostischer Faktor dienen kann. Der **Nutritional Risk Index** (NRI), beschreibt den Ernährungszustand eines Patienten und soll eine Mangelernährung frühzeitig erkennen. In ihn geht der Gewichtsverlust als Verhältnis von stabilem und tatsächlichem Gewicht mit ein, ist jedoch immer mit einer Chemotherapie assoziiert ( $1,519 \times \text{Serum-Albumin Level g/l} + 41,7 \times \text{Gewicht Beginn Chemotherapie/stabiles Gewicht}$ ) (Buzby et al., 1980). In einigen Studien kann eine durch den NRI identifizierte Mangelernährung mit dem Langzeitüberleben der Patienten in Zusammenhang gebracht werden (Han-Geurts et al., 2006). Ebenso zeigte Yamana et al. 2015, dass der **Geriatric nutritional risk-Index** (GNRI) dafür verwendet werden kann, pulmonale Komplikationen nach einer Ösophagektomie vorherzusagen (Yamana et al., 2015). Die Formel setzt sich aus dem Serum-Albumin, sowie dem idealen und tatsächlichen Gewicht zusammen ( $1,489 \times \text{Albumin in g/l} + 41,7 \times \text{tatsächliches/ideales Körpergewicht}$ ) (Bouillanne et al., 2005).

Ebenso kann man noch einen Schritt weitergehen und Faktoren ausfindig machen, die einen Gewichtsverlust prognostizieren können. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, einem Gewichtsverlust vor seiner Manifestation mit supportiven Maßnahmen entgegenzusteuern und damit sämtliche negative Einflüsse von vorne herein zu verhindern (Wu et al., 2013).

Dazu könnte der **Glasgow Prognostic Score** (GPS), oder der *modifizierte Glasgow Prognostic Score* (mGPS) verwendet werden. Der GPS setzt sich aus den Laborparametern C-reaktives Protein (CRP) und Albumin zusammen. Ein erhöhter Score geht mit einem erhöhten Gewichtsverlust bei Krebserkrankungen, sowie einer schlechteren Prognose einher (McMillan, 2013).

Tabelle 5-1: Glasgow Prognostic Score (McMillan, 2009)

Laborchemische Faktoren	Score
CRP $\leq$ 10 mg/l und Albumin $\geq$ 3,5 d/dl	0
CRP $\leq$ 10 mg/l und Albumin $<$ 3,5 d/dl	0
CRP $>$ 10 mg/l	1
CRP $>$ 10 mg/l und Albumin $<$ 3,5 d/dl	2

In Zusammenhang mit einem zukünftigen Gewichtsverlust konnte ebenso das **Macrophage inhibitory cytokine-1** (MIC-1) identifiziert werden. Eine Erhöhung dieses Zytokins geht mit einem bevorstehenden Gewichtsverlust einher ( $p=0,001$ ) (Lu et al., 2014b), da es überexprimiert zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und einer erniedrigten Insulinsensitivität führt (Macia et al., 2012). Das MIC-1 kommt aus der Superfamilie der *transforming-growth-factor- $\beta$* -Zytokine (TGF- $\beta$ ) (Bootcov et al., 1997) und ist in die physiologische Regulation des Appetits und der Energiespeicherung involviert (Tsai et al., 2013). Die normale Konzentration des Faktors im Blut beträgt 150- 1150 pg/ml (Brown et al., 2002). Eine Erhöhung des MIC-1 wird durch Entzündungsvorgänge, Verletzungen (Breit et al., 2011), sowie verschiedenen Arten von Tumoren, wie auch unter anderem dem Adenokarzinom des Magens (Lu et al., 2014a) induziert (Bauskin et al., 2006, Welsh et al., 2003).

Mit diesen Faktoren kann man in Zukunft einen Gewichtsverlust schon frühzeitig vorhersagen, und mit supportiven Maßnahmen entgegenwirken.

## 5.2 Verbesserung der Prognose durch eine Gewichtszunahme

Nachdem bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom ein Zusammenhang zwischen einer ungewollten Gewichtsabnahme und einer verminderten Langzeitprognose besteht (Cheng et al., 2013, D'Journo et al., 2012, van der Schaaf et al., 2014) und sich eine Gewichtswiederzunahme nachweislich positiv auf das Langzeitüberleben und die Lebensqualität auswirkt, kann die **Gewichtszunahme**, oder die Vermeidung eines prä- und/oder postoperativen Gewichtsverlustes als Angriffspunkt zur **Verbesserung des Langzeitüberlebens** (Lu et al., 2014b, Zemanova et al., 2012) und auch, besonders bei Patienten mit Untergewicht oder einer tumorassoziierten Kachexie, **der Lebensqualität** gesehen werden (Aoyagi et al., 2015, Bozzetti, 2010, Ligthart-Melis et al., 2013).

Als allgemeine Ansatzpunkte sind einerseits die erhöhte **Zufuhr von Kalorien**, und andererseits die Beseitigung von **Gewichtsverlust-auslösenden Faktoren** (Martin and Lagergren, 2015, Jiang et al., 2014) zu sehen. Die alleinige Ergänzung der Nahrung durch hochkalorische Substanzen führt nämlich nicht immer zu einer adäquaten Gewichtszunahme, da der **Metabolismus** der Patienten während der Tumorerkrankung stark verändert sein kann und die zugegebenen Kalorien nicht vollständig verwertet werden können (Del Fabbro, 2015, Miller and Bozeman, 2012). Auch diese Veränderungen des Energieumsatzes müssen in die Therapie des Gewichtsverlustes miteinbezogen werden (Laviano et al., 2003). Ebenso müssen weitere **Begleiterkrankungen** in der Therapie der Tumorerkrankung berücksichtigt werden.

Vorteile bringen multimodale, **individualisierte** Therapien (Del Fabbro, 2015), wie sie in Phase III-Studien bereits erfolgreich angewendet werden (Madeddu et al., 2012, Mantovani et al., 2010 Mantovani et al., 2008).

### 5.2.1 Ausbau des Nachsorgeprogramms

Um eine Mangelernährung frühzeitig erkennen zu können, sollte die **Nachsorge** bzw. das „*Follow-up*“ nach einer Ösophaguskarzinomresektion ausgeweitet werden. Nachsorgeuntersuchungen sollten möglichst engmaschig stattfinden und neben der Früherkennung eines Tumorrezidivs eine Evaluation der Ernährungssituation, eine körperliche Untersuchung, sowie eine Bestimmung diverser Laborparameter beinhalten (D'Journo et al., 2012, Ouattara et al., 2012, S3-Leitlinienprogramm, 2012). Es gibt inzwischen Ansätze die reguläre Tumornachsorge um ein **Telefon-** oder **Internet-**basiertes Follow-up-Programm zu erweitern, welches sich durch eine erhöhte Rate an Wiedervorstellungen positiv auf das tumorfreie Überleben sowie die Reduktion von krankheitsbedingten Symptomen auswirken kann (Silvers et al., 2014, Wang et al., 2015b). Wird ein Gewichtsverlust oder Untergewicht

detektiert können frühzeitig gegensteuernde Maßnahmen eingeleitet werden, welche z.B. das Beheben einer Mangelsituation oder eine unterstützende enterale oder parenterale Ernährung beinhalten.

### 5.2.2 Aufklärung, Motivierung und „Life-Style-Changes“

Eine wichtige Maßnahme, um während der Erkrankung kein Körpergewicht zu verlieren ist die **Aufklärung** des Patienten über die Wichtigkeit eines normalen Körpergewichtes und dessen Stabilisierung durch die Veränderung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten. Am Anfang der Erkrankung kann eine **diätetische Beratung** von qualifiziertem Personal (z.B. Diätassistenten) erfolgen, die den Patienten über die Ernährungsänderungen vor und nach der Operation aufklären und Verhaltensregeln für die Ernährung aufstellen (Jiang et al., 2014, Ouattara et al., 2012, Poulsen et al., 2014, Ligthart-Melis et al., 2013, Senesse et al., 2008, Vandebroek, 2013). Dem Patienten muss ausführlich erklärt werden wie wichtig es ist, auf sein Gewicht zu achten und welche Maßnahmen es gibt einen Gewichtsverlust zu verhindern. Ebenfalls soll dem Patienten vermittelt werden, dass die Optimierung des Körpergewichtes Teil der Therapie ist. Durch eine intensive Betreuung kann somit durchaus auch präoperativ an Gewicht zugelegt werden. Dies scheint postoperativ die Rate an schwerwiegenden Komplikationen zu verringern, sowie die Lebensqualität zu verbessern (Bozzetti, 2010, Ligthart-Melis et al., 2013). Diese diätetische Beratung sollte in regelmäßigen Abständen zusammen mit der Bewertung der Ernährungssituation wiederholt werden ( Kight, 2008, S3-Leitlinienprogramm, 2012, 2015).

Eine weitere allgemeine Maßnahme zur Verhinderung eines Gewichtsverlustes ist eine regelmäßige **körperliche Aktivität** (S3-Leitlinienprogramm, 2015). Neben der Verbesserung der individuellen Fitness kann der Patient durch den Aufbau von Muskelmasse einem Verlust von Körpergewicht aktiv entgegenwirken. Ebenso trägt eine regelmäßige körperliche Aktivität maßgeblich zu einer Verbesserung der Lebensqualität nach einer Krebsdiagnose bei (Leitzmann et al., 2015, Mishra et al., 2012, Xu et al., 2015b). Auch gibt es Hinweise darauf, dass die Prognose von Krebspatienten durch regelmäßige Bewegung verbessert wird (Leitzmann et al., 2015, Loughney et al., 2015, Tatematsu et al., 2013). Man könnte Patienten ab der Erstdiagnose der Erkrankung in Sport- oder Bewegungsgruppen bzw. -projekten anbinden, die ihnen helfen, trotz der Erkrankung körperlich aktiv zu sein (Timmerman et al., 2011, Xu et al., 2015b).

Was ebenso bei allen supportiven Maßnahmen nicht vergessen werden darf, ist die **Motivierung** des Patienten. Er soll selbst aktiv an seiner Genesung mitwirken können. Das

Klinikum Rechts der Isar hat zu diesem Zweck für Patienten mit Tumorerkrankungen des oberen gastrointestinalen Traktes ein Projekt mit dem Sternekoch Alfons Schuhbeck ins Leben gerufen, bei welchem Patienten nach einer Tumoresektion einen mehrstündigen **Kochkurs** bei dem Sternekoch besuchen können. Hier lernen sie, ihr Essen so zuzubereiten, dass es trotz einer eventuellen Dysgeusie schmeckt und gleichzeitig viele Kalorien enthält. Ebenso kann man den Patienten in der Kochgruppe vermitteln, dass sie mit ihrem Gewichts- und Ernährungsproblem nicht alleine sind, und dass sie damit nicht alleine gelassen werden (Klinikum Rechts der Isar, 2015).

### 5.2.3 Supportive enterale oder parenterale Ernährung

Ist der Gewichtsverlust unter unterstützenden und Lebensstil-verändernden Maßnahmen nicht ausreichend reversibel kann eine Erhöhung des Kalorienkonsums durch eine **supportive, enterale** oder **parenterale Ernährung** in Betracht gezogen werden. Diese Möglichkeiten sollen frühzeitig bedacht und eingesetzt werden, schon am besten bevor eine Unterernährung manifest wird (Weimann et al., 2006).

Da während und nach einer Ösophaguskarzinomresektion, sowie der Rekonstruktion der Speisepassage zu erwarten ist, dass die enterale Nahrungsaufnahme stark eingeschränkt ist, können zusätzlich **immun-modulierenden Trinklösungen**, die Arginin, Omega-3-Fettsäure und Ribonukleotide enthalten, verabreicht werden. Es können so die postoperativen Komplikationen verringert und die Krankenhausverweildauer verkürzt werden (Bozzetti, 2010, Gianotti et al., 2002, Klek et al., 2014, S3-Leitlinienprogramm, 2012, Senesse et al., 2008, Weimann et al., 2006). Es gibt jedoch auch Studien, die keinen Vorteil von immun-modulierenden Trinklösungen gegenüber einer Standardernährung zeigen (Mabvuure et al., 2013).

Ab der **Erstdiagnose** kann zusätzlich zu einer Ernährungsumstellung eine Ernährungsergänzung durch sog. **medical food** erfolgen. Dieses *medical food* enthält einen hohen Protein- und Leucinanteil, sowie emulgiertes Fischöl, welches die Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, sowie eine spezielle Mixtur von Oligosacchariden enthält (van Norren et al., 2009). Die konsequente supportive Ernährung kann zu einer Gewichtszunahme durch die Zufuhr von Kalorien und einem sinkenden Prostaglandin E<sub>2</sub>-Level, und damit zu einer Eindämmung der allgemeinen körperlichen Entzündungsreaktion führen (Faber et al., 2015).

Der Einsatz von **Omega-3-Fettsäuren** alleine ist umstritten. Laut mancher Studien (im Speziellen bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs) steigern sie den Appetit, die Lebensqualität und die postoperative Gewichtszunahme und senken die postoperative Morbidität (Colomer et al., 2007, Murphy et al., 2011, van der Meij et al., 2012). Jedoch gibt es ebenso Studien, in denen Omega-3-Fettsäuren keine Wirkung auf die Tumor-assoziierte Kachexie zugesprochen wird (Dewey et al., 2007, Fearon et al., 2011, Mazzotta and Jeney, 2009). Auch treten unregelmäßig Nebenwirkungen wie ein rezidivierender Schwindel oder eine chronische Diarrhoe auf, welche die Lebensqualität beeinflussen können (Ries et al., 2012). Weitere Studien sind erforderlich um einen klinischen Einsatz zu beurteilen.

Nach Möglichkeit sollte eine **enterale** Ernährung immer einer parenteralen Ernährung **vorgezogen** werden, da sie weniger Komplikationen aufweist und kostengünstiger ist (Pavia et al., 2006, Riccardi and Allen, 1999, S3-Leitlinienprogramm, 2012, 2015, Senesse et al., 2008). Bei schwer **mangelernährten** Patienten, also Patienten die mehr als 10-15% ihres Körpergewichtes in den letzten 6 Monaten verloren, oder einen BMI von unter 18,5 kg/m<sup>2</sup> haben, kann zusätzlich eine präoperative, **parenterale Ernährungstherapie** für 7-10 Tage durchgeführt werden, selbst wenn dadurch die Tumorsektion verschoben werden muss (Bozzetti et al., 2000, Heyland et al., 2001, Weimann et al., 2006, S3-Leitlinienprogramm 2015, Senesse et al., 2008). Eine frühe zusätzliche parenterale Therapie zeigt in einigen Studien ebenfalls Vorteile in Bezug auf die postoperativen Komplikationen, die Prognose und die Lebensqualität (Bozzetti et al., 2000, Heyland et al., 2001, Ouattara et al., 2012, Shang et al., 2006, Pavia et al., 2006).

Nach der Ösophaguskarzinomresektion und der Rekonstruktion der Speisepassage kann eine enterale **Sondenernährung** für 24 bzw. 48 Stunden mittels einer distalen naso-jejunalen Sonde (Kim et al., 2015b) oder einer Feinnadelkatheter-Jejunostomie erfolgen um die enterale Nahrungsaufnahme kontinuierlich fortzuführen und damit auch die postoperative Komplikationsrate zu verringern (Peng et al., 2015a, Wang et al., 2015a, Weimann et al., 2006). Die jejunale Sonde kann prophylaktisch bis zu sechs Wochen (z.B. im Falle des Auftretens einer Anastomosenstriktur) belassen werden (Kight, 2008, S3-Leitlinienprogramm, 2012). Eine Fortführung der enteralen Ernährungstherapie über mehrere Wochen postoperativ über das Jejunostoma kann wegen der geringen Komplikationsrate ebenfalls in Erwägung gezogen werden (Bozzetti, 2010, Couper, 2011, Gupta, 2009, Lundholm et al., 2004, Sica et al., 2005, Takesue et al., 2015). Die Mehrzahl der Patienten benötigt diese zusätzliche Unterstützung jedoch nur ungefähr einen Monat postoperativ. Durchschnittlich 13% der Patienten benötigen die Sondenernährung für einen längeren Zeitraum (Ouattara et al., 2012).

Einige Studien zeigen jedoch keinen Vorteil für eine routinemäßige Sondenernährung (Wheble et al., 2012). Derzeit laufen weitere große Studien die eine verlängerte supportive enterale Ernährungstherapie auf Vorteile gegenüber der Standardtherapie überprüfen soll (Bowrey et al., 2014).

Da jedoch das Tragen einer Jejunalsonde für den Patienten **psychisch belastend** sein kann, kann eine gleichzeitige psychoonkologische Betreuung erfolgen um einer depressive Verstimmung, und damit einer weiteren Gewichtsabnahme oder einer Therapie-*Incompliance* vorzubeugen (Scarpa et al., 2014).

#### 5.2.4 Vermeidung einer Dysphagie, einer Dyskinesie oder einer Obstipation

Patienten mit einem Ösophaguskarzinom leiden häufig an einer **Dysphagie** (gestörtes Schlucken) oder einer **Odynophagie** (schmerzhaftes Schlucken), die präoperativ durch ein stenosierendes Tumorwachstum und postoperativ durch eine Anastomosenstriktur bzw. -insuffizienz ausgelöst werden können. Durch diese Beschwerden erfolgt häufig eine verminderte Nahrungsaufnahme.

Bei einem exophytisch wachsenden Tumor kann eine endoskopische Bougierung mit der darauf folgenden Einlage eines selbstexpandierenden Maschendraht-**Stents** bei Patienten mit einem palliativen (Govender et al., 2015, Dai et al., 2014, Kim et al., 2015b), oder kurativen Therapieziel (d.h. vor der definitiven Tumorresektion), in Betracht gezogen werden (Langer et al., 2010, Lopes and Eloubeidi, 2010, S3-Leitlinienprogramm, 2015, Siddiqui et al., 2012). Oft hilft die **neoadjuvante Therapie** ebenfalls, die dysphagischen Beschwerden zu lindern (Sunde et al., 2015). Bei einer postoperativen Anastomosenstriktur als Auslöser von dysphagischen Beschwerden kann ebenso mehrmals eine endoskopische **Bougierung** versucht werden. Hat dies keinen langfristigen Erfolg muss an eine operative Revision der Anastomose gedacht werden (Siewert J. R., 2010).

Eine verminderte Nahrungsaufnahme kann ebenfalls die Folge einer **Gastroparese** (Magenlähmung) bzw. einer gastrointestinalen Motilitätsstörung und der daraus folgenden Magenentleerungsstörung sein (Del Fabbro, 2015). Eine Therapie mit dem Prokinetikum Metoclopramid (MCP) kann die Motilität des (Rest-)Magens steigern und helfen, mehr Nahrung aufzunehmen (Leung and Silverman, 2009, Shivshanker et al., 1983).

Auch kann eine chronische **Obstipation**, welche z.B. durch eine Opiodtherapie bei chronischen Schmerzen während der Tumorthherapie noch verstärkt werden kann, zu einer

verminderten Nahrungsaufnahme führen. Hier können individualisierte abführende Maßnahmen helfen (Larkin et al., 2008, Librach et al., 2010).

### 5.2.5 Bekämpfung von Appetitlosigkeit, Übelkeit oder einer Dysgeusie

Ein weiterer Grund für eine postoperative Gewichtsabnahme kann eine ausgeprägte **Appetitlosigkeit** der Patienten sein (Martin and Lagergren, 2015). Sie scheint laut neuen Studien mit einer verringerten **Ghrelin-Synthese** zusammenzuhängen (Miyazaki et al., 2012). Ghrelin ist ein Hormon, welches vor allem im Magen gebildet wird (Date et al., 2000) und dessen Wirkungsort sich unter anderem im Hypothalamus befindet. Dort gibt es das Signal zur Anregung des Appetits und spielt somit eine wichtige Rolle in der Homöostase des Energiehaushaltes. Sein Gegenspieler ist das **Leptin**, welches in den Adipozyten gebildet wird und als appetit-supprimierend gilt (Shintani et al., 2001, Uomo et al., 2006). Neuen Studien nach soll nach einer Ösophagektomie der Ghrelin-Spiegel in den ersten Monaten deutlich verringert sein. Die Folge ist ein verringerter Appetit und eine verminderte Nahrungsaufnahme (Miyazaki et al., 2012). Einige Studien beschäftigen sich deshalb mit der postoperativen Substitution von Ghrelin oder Ghrelinmimetika, sowie Cannabinoiden, Progesteronderivaten, oder Thalidomid zur Appetitsteigerung.

**Ghrelin** oder **Anamorelin** (ein Ghrelinrezeptoragonist) werden schon erfolgreich in einigen Studien eingesetzt und führen zu einer Steigerung des Appetits und des Körpergewichts (Carrow and Abernethy, 2014, Garcia et al., 2013, Neary et al., 2004, Northrup et al., 2013, Takiguchi et al., 2012, Zhang and Garcia, 2015). Da Ghrelin aber auch zu einer Erhöhung des *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1), und damit potentiell zu einem weiteren Wachstum des Tumors führen kann, muss die Sicherheit der Substitution erst noch erprobt werden. Bis jetzt gibt es jedoch keinen Beweis für eine potentielle Induktion eines Tumorwachstums (Carrow and Abernethy, 2014, Northrup et al., 2013).

**Cannabinoid**e (Dronabinol, Nabilone) können ebenfalls den Appetit durch die Beeinflussung des Ghrelin/Leptin-Systems steigern (Kramer, 2015). Besonders bei Patienten mit einem niedrigen Body-Mass-Index kann dies zu einer Erhöhung des Körpergewichtes führen (Sansone and Sansone, 2014). Cannabinoide sind aktuell für die Behandlung der AIDS- (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) assoziierten Anorexie zugelassen (Beal et al., 1995, Del Fabbro, 2015). Jedoch gibt es bis jetzt nicht genügend Beweise für eine Wirksamkeit bei der Tumor-assoziierten Kachexie (CAS) (Strasser et al., 2006, Whiting et al., 2015). Es sollten weitere Studien erfolgen um einen klinischen Einsatz zu empfehlen (Kramer, 2015, Sansone and Sansone, 2014).

Ebenso können Cannabinoide neben den üblichen Antiemetika bei einer chronischen, bzw. einer tumorassoziierten **Übelkeit** eingesetzt werden, welche häufig während einer Chemotherapie auftritt oder durch diese verstärkt wird (Poster et al., 1981, Whiting et al., 2015). Übliche Antiemetika sind z.B. H1-Antihistaminika, Prokinetika wie Metoclopramid oder Domperidon oder diverse Neuroleptika. Beim *chemotherapy-induced nausea and vomiting* (CINV) werden 5-HT(3)-Antagonisten, Neurokinin1-Antagonisten oder Dexamethason eingesetzt (Basch et al., 2011). Ebenso konnte bei einer Therapie mit Mirtazapin bzw. Olanzapin bei der chronischen tumorbedingten Übelkeit ein antiemetischer und appetitsteigernder Effekt nachgewiesen werden (Kast and Foley, 2007).

Zur Steigerung des Appetits kann sich ebenso die Substitution von **Megesterol** (ein Derivat des Progesterons) eignen (Del Fabbro, 2015, Jatoi et al., 2002, Pascual Lopez et al., 2004, Ruiz Garcia et al., 2013, Lesniak et al., 2008). Jedoch muss die Substitution mit den potenziell ernstesten Nebenwirkungen, wie der erhöhten Wahrscheinlichkeit von thromboembolischen Ereignissen, Ödemen, oder einer Impotenz in Relation gesetzt werden (Ruiz Garcia et al., 2013). Ebenso scheint Megesterol weniger eine Erhöhung des Muskel-, als eine Erhöhung des Fett- und Flüssigkeitsanteils zu fördern (Lambert et al., 2002).

Auch kann eine **Dysgeusie** (Veränderung des Geschmacksempfinden) durch die Tumorerkrankung oder die Chemo- und Radiochemotherapie zu einer Minderung des Appetits oder der Nahrungsaufnahme führen. Verschiedene Studien beschreiben eine Verbesserung der Dysgeusie durch die Substitution von Zinksulfat (Heckmann et al., 2005, Nagraj et al., 2014, Najafizade et al., 2013, Ripamonti et al., 1998). Andere konnten jedoch nur eine bedingte Nützlichkeit von Zinksulfat nachweisen (Halyard et al., 2007, Hovan et al., 2010). Ebenso gibt es Ansätze, dass Cannabinoide das Geschmacksempfinden ebenfalls verbessern können (Brisbois et al., 2011).

Die Therapie der krankheits- oder chemotherapie-bedingten Übelkeit, sowie der Appetitlosigkeit und Dysgeusie muss konsequent durchgeführt werden, da es bei erhaltenen Symptomen zu keiner optimalen Nahrungsaufnahme kommen kann.

### 5.2.6 Entzündungshemmung und die Verminderung des Energieumsatzes

Bei einer Tumorerkrankung kommt es oft zu einer generalisierten **Entzündungsreaktion** mit der Erhöhung von pro-inflammatorischen Zytokinen (besonders Interleukin 6), entweder als Reaktion des Körpers auf den Tumor oder die Tumorresektion, oder durch den Tumor selbst produziert (Argiles et al., 2003, Murphy and Lynch, 2009, Reisinger et al., 2015). Über

verschiedene Mechanismen kommt es zu einer Verschiebung der Homöostase des Körpers zu einer katabolen Stoffwechsellage und ferner zu einem Gewichtsverlust oder einer Kachexie. Zu diesen Mechanismen zählen u.a. die Reduktion des Muskelwachstums durch die Supprimierung von Myostatin durch den Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (Murphy and Lynch, 2009) oder die Steigerung des Energieumsatzes durch die Aktivierung des Melanocortin-Stoffwechselweges durch Interleukin-1 (Laviano et al., 2008). Um die Entzündung einzudämmen, werden unter anderem nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR), Interleukin-Inhibitoren, Thalidomid oder Cortison angewendet (Del Fabbro, 2015).

**NSAR** (nicht-steroidale Antiphlogistika) verringern die generalisierte Entzündungsreaktion und könnten zu einer Gewichtszunahme führen, jedoch müssen noch weitere Studien erfolgen, um NSAR im klinischen Einsatz zu empfehlen. Ebenso muss von einer Erhöhung des Risikos für potenziell ernste Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Blutungen ausgegangen werden (Reid et al., 2013, Solheim et al., 2013). Ebenso könnten in Zukunft **Interleukin-Inhibitoren** eingesetzt werden (Narsale and Carson, 2014, von Haehling and Anker, 2014). Obwohl die Studienlage noch nicht ausreichend ist, konnte in manchen Studien schon eine Gewichtszunahme oder eine Anregung des Appetits verzeichnet werden (Hong et al., 2015, Hong et al., 2014).

Der Einsatz von **Thalidomid** zur Modulation des Immunsystems sowie zur Appetitanregung ist umstritten. In einigen Studien können keine ausreichenden Hinweise für eine Empfehlung für den klinischen Einsatz gegeben werden, da sich oft keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe zeigen, obwohl Thalidomid nachweislich die Ausschüttung verschiedener Tumor-Nekrose-Faktoren sowie Interleukine supprimiert (Reid et al., 2012, Wilkes et al., 2011, Yennurajalingam et al., 2012). Andere Studien bestätigen eine Wirksamkeit und eine signifikante Gewichtszunahme (Davis et al., 2012, Gordon et al., 2005, Khan et al., 2003, Wen et al., 2012). Es müssen in Zukunft weitere Studien zum Einsatz von Thalidomid erfolgen.

Auch kann die Gabe von **Corticosteroiden** erwogen werden. Es zeigt sich in einigen Studien bei der täglichen Gabe von Dexamethason über zwei Wochen eine signifikante Verbesserung der Anorexie und des Appetits, eines potentiellen Fatigue-Syndrom sowie der Lebensqualität (Bruera et al., 1985, Moertel et al., 1974, Paulsen et al., 2014, Sturdza et al., 2008, Yennurajalingam et al., 2013). Die Langzeiteffektivität muss jedoch noch weiter erforscht werden, auch weil bei einer Langzeitanwendung, neben anderen Nebenwirkungen wie einem Pilzbefall, einem Cushing-Syndrom oder chronischen peripheren Ödemen, die Gefahr einer Steroidmyopathie besteht (Batchelor et al., 1997, Sturdza et al., 2008, Paulsen et al., 2014).

### 5.2.7 Beheben einer endokrinen Dysfunktion

Zu einer Veränderung bzw. Erhöhung des Energieumsatzes und damit zu einem Verlust von Körpergewicht kann es ebenfalls durch endokrine Funktionsstörungen, ausgelöst durch den Tumor oder die Tumoresektion, kommen. Unter anderem kann es zu Störungen der **Schilddrüsenfunktion**, sowie des **Vitamin B12** bzw. **Vitamin D**-Haushaltes kommen, welche zu einem Muskelabbau, einem Fatigue-Syndrom oder einem Appetitverlust führen können (Del Fabbro, 2015). Bei einem nachgewiesenen Mangel sollten die betroffenen Faktoren substituiert werden.

Ebenso kann **Insulin** substituiert werden, da dessen Sekretion bei Krebserkrankungen oft gestört zu sein scheint (Honors and Kinzig, 2012, Violato et al., 2014). Eine Substitution von Insulin kann die Aufnahme von Kohlenhydraten, sowie die Gewichtszunahme fördern (Lundholm et al., 2007). Ebenso besteht bei Tumorerkrankungen oft eine Insulin-Resistenz (Honors and Kinzig, 2012, Violato et al., 2014). Hier könnte über einen Einsatz von oralen Antidiabetika, im Speziellen **Metformin** nachgedacht werden, da es die Glukoneogenese in der Leber senkt und die Insulin-Sensibilität steigert, sowie tumor-supprimierende Eigenschaften zu besitzen scheint (Chevalier and Farsijani, 2014).

Man nimmt ebenso an, dass es einer Tumorerkrankung zu einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems kommen kann, welche einen erhöhten basalen Energieumsatz zur Folge hat. Hier können **Betablocker** eingesetzt werden um diese Dysfunktion zu korrigieren und die Energieverwertung zu verbessern (Gambardella et al., 1999, Hyltander et al., 2000). Ebenso könnten Betablocker zusätzlich eine antitumorale Wirkung haben (Engineer et al., 2013, Quoc Lu'o'ng and Nguyen, 2012).

Auch kann es bei Männern zu einem tumor-induzierten **Hypogonadismus** kommen. Symptome des Hypogonadismus können neben einem Gewichtsverlust auch ein Fatigue-Syndrom, eine Depression oder eine verminderte Libido bzw. Impotenz sein (Fuoco et al., 2015, Liu et al., 2015b). Es gibt Ansätze, den Hypogonadismus des Mannes mit einer Testosteron-Substitution oder mit selektiven Androgenrezeptor-Modulatoren (z.B. Enobosarm) zu behandeln, welche nachweislich auch zu einer Gewichtszunahme führen können (Dalton et al., 2011, Dobs et al., 2013, Kovacheva et al., 2010, Yassin et al., 2015). Die Nebenwirkungen der Substitution eines selektiven Androgenrezeptor-Modulators scheinen gering zu sein (Dalton et al., 2011, Dobs et al., 2013) während man bei einer Substitution von Testosteron immer von einer potentiellen Erhöhung des Risikos für Prostata- und Brustkrebs, der Verschlimmerung einer benignen Prostatahyperplasie oder Leberinsuffizienz, sowie der

Erhöhung des kardiovaskulären Risikos ausgehen muss (Basaria et al., 2010, Bassil et al., 2009, Yassin et al., 2015).

### 5.2.8 Antidepressive Behandlung

Ein Auslöser für einen postoperativen Gewichtsverlust kann ebenso ein **Fatigue**-Syndrom oder eine **Depression** sein (Jiang et al., 2014, Martin and Lagergren, 2015). Diese wiederum können endogen entstehen, oder von einem Hypogonadismus ausgelöst werden und/oder durch die verminderte Aufnahme von Vitamin B12 und Vitamin D durch die Schlauchmagenbildung noch verschlimmert werden (Del Fabbro, 2015, Fuoco et al., 2015).

Das krebs-assoziierte **Fatigue-Syndrom** ist ein Erschöpfungssyndrom multifaktorieller und teilweise unbekannter Genese welches oft durch eine Chemo- oder Radiochemotherapie, einen Nährstoffmangel, eine endokrine Dysfunktion oder eine Anämie begünstigt werden kann (Ahlberg et al., 2003, Del Fabbro, 2015). Zur Behandlung des Fatigue-Syndroms gibt es verschiedene Ansätze. Falls eine Anämie bestehen sollte, kann diese mit Bluttransfusionen, Erythropoetin oder der Substitution von Folsäure oder Vitamin B12 behandelt werden (Rizzo et al., 2002). Andere Ansätze gehen von einer Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren oder Glucocorticoiden aus, obwohl noch weitere Studien zur Wirksamkeit dieser Substanzen durchgeführt werden müssen (Alfano et al., 2012, Mucke et al., 2015, Paulsen et al., 2014, Yennurajalingam et al., 2013).

Ebenso ist bereits bei der Erstdiagnose der Erkrankung eine **psychoonkologische Anbindung** sinnvoll, bei der das Befinden kontinuierlich evaluiert werden kann um Störungen frühzeitig zu bemerken (S3-Leitlinienprogramm, 2012, 2015, Weis, 2015). Eine begleitende, individuelle Therapie aus Psychotherapie, Psychoedukation und Beratungsgesprächen kann den Betroffenen helfen, depressive Stimmungslagen früh zu erkennen und zu beseitigen (Walker et al., 2014, Weis, 2015).

Reicht eine psychoonkologische Betreuung alleine nicht aus kann bei Krebspatienten mit einem Gewichtsverlust und einer Depression das tetrazyklische Antidepressivum **Mirtazapin** oder das atypischen Neuroleptikum **Olanzapin** eingesetzt werden. Sie besitzen neben einer antidepressiven Wirkung ebenso eine appetitsteigernde und antiemetische Komponente welche zu einer Gewichtszunahme führen kann (Braitheh et al., 2008, Kast and Foley, 2007, Riechelmann et al., 2010).

### 5.2.9 Andere Ansätze

Nach einer Bestrahlung des Ösophagus kann es zu einer **Strahlenösophagitis** kommen, welche zu einer Dysphagie, einer Odynophagie oder zu retrosternalen Schmerzen führen und damit Probleme bei der Nahrungsaufnahme induzieren können (Jiang et al., 2014). Behandelt wird sie symptomatisch durch eine analgetische Therapie mit NSAR oder Opioiden. Gibt es Anzeichen für einen muskulären Spasmus, können Kalziumantagonisten, bei Anzeichen eines ösophago-gastralen Reflux Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden (Bruns F., 2006, Dunne, 1991, Zimmermann et al., 1998).

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist der Einsatz von **Myostatin-Inhibitoren**. Myostatin ist ein extrazelluläres Zytokin welches den Muskelaufbau hemmt und somit verhindert, dass Muskeln unkontrolliert wachsen können (Lee, 2004). Ein erfolgreicher Inhibitor dieses Proteins könnte zu einem verstärkten Muskelaufbau führen, und bei muskeldegenerative Erkrankungen sowie bei der Behandlung einer Sarkopenie eingesetzt werden (Arounleut et al., 2013, Buehring and Binkley, 2013, Smith and Lin, 2013, White and LeBrasseur, 2014). Derzeit gibt es einige erfolgreiche Tiermodelle, in denen auch ein verbessertes Überleben gezeigt werden konnte (Han et al., 2013, Zhou et al., 2010).

Da die Schlauchmagenbildung als Rekonstruktionsmethode nach einer Ösophagektomie mit erheblichen Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme (u.a. durch die fehlende Reservoirfunktion des Magens) einher geht, gibt es auch einige Ansätze die Rekonstruktionsmethode zu ändern und statt einen Schlauchmagen zu bilden das fehlende Ösophagusstück, wenn möglich mit einem gestielten **Jejunuminterponat** (*super-charged pedicled jejunal interposition*) zu überbrücken (Blackmon et al., 2012, Stephens et al., 2015). Somit könnte die Reservoirfunktion des Magens vorhanden bleiben und eventuell zu einer geringeren Gewichtsabnahme nach der Operation führen (Yamada et al., 2012).

Mit all diesen verschiedenen Ansätzen kann versucht werden für jeden Patienten individuell das passende multimediale Therapieschema zu finden um einen Gewichtsverlust zu vermeiden oder verlorenes Gewicht wiederzugewinnen.

## 6 Zusammenfassung

Das Ösophaguskarzinom ist eine Erkrankung mit einer weltweit **hohen Inzidenz**, sowie einer überaus **schlechten 5-Jahres-Überlebensrate**. Diese Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss der Erkrankung auf das stabile Körpergewicht der Patienten und stellt detailliert den Gewichtsverlauf vor und nach der kurativen Resektion eines Ösophaguskarzinoms dar. Es ist aktuell die einzige wissenschaftliche Arbeit, die dabei die verschiedenen Karzinomentitäten differenziert voneinander betrachtet.

In unserer **retrospektiven** Studie begleiteten wir **205 Patienten**, die an einem Ösophaguskarzinom litten und kurativ reseziert wurde, **36 Monate** lang und dokumentierten den prä- und postoperativen **Verlauf des Körpergewichtes** und des **Body-Mass-Index**, sowie den Zusammenhang zwischen dem **Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose** und dem **Langzeitüberleben** der Patienten.

Präoperativ zeigte sich durchschnittlich ein Gewichtsverlust von zwei Kilogramm. Der Durchschnitt der Patienten befand sich zum Operationszeitpunkt im **leichten Übergewicht**. Direkt nach der Tumorsektion folgte ein hoher Gewichtsverlust von durchschnittlich 14kg in den Bereich des Normalgewichts. In den ersten sechs postoperativen Monaten erholt sich das Körpergewicht schnell, und danach immer langsamer. Das stabile Gewicht bzw. das Operationsgewicht der Patienten wurde nach 36 Monaten nicht erreicht. Ebenfalls blieben die Patienten **normalgewichtig**.

Es zeigt sich ebenfalls **signifikant**, dass sich ein **allgemeiner Gewichtsverlust** vor der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms **negativ auf das Langzeitüberleben** auswirkt ( $p=0,013$ ). Dieser Zusammenhang wurde bereits in einigen Studien beschrieben. Somit kann ein „Gewichtsverlust vor der Erstdiagnose“ als ein **neuer unabhängiger Prognosefaktor** eingesetzt werden, der einfach und ohne großen apparativen oder monetären Aufwand evaluiert werden kann.

Ein Gewichtsverlust kann bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom durch eine **verminderte Nahrungs- oder Nährstoffaufnahme** (z.B. durch dysphagischen Beschwerden oder die Veränderung der Speisepassage durch eine Schlauchmagenbildung), oder einen **erhöhten Energieverbrauch** (z.B. durch eine permanente, durch die Tumorerkrankung ausgelöste allgemeine Entzündungsreaktion) bedingt sein. Ebenfalls spielen Faktoren wie eine ausgeprägte Appetitlosigkeit, eine endokrine Dysfunktion, eine gastrointestinale Motilitätsstörung oder eine depressive Verstimmung eine große Rolle.

Da ebenso gezeigt wurde, dass sich eine **Gewichtszunahme positiv auf die Langzeitprognose** auswirkt, kann dieser Ansatz genutzt werden, um das Langzeitüberleben und die Lebensqualität der Patienten die an einem Ösophaguskarzinom leiden zu verbessern. Es kann zum Beispiel eine intensivere postoperative Betreuung und **diätetische Beratung**, sowie psychoonkologische Behandlung veranlasst werden, die die Patienten in der Gewichtszunahme unterstützt. Ebenso kann mit speziellen Ernährungsergänzungsmitteln, die enterale oder parenterale Aufnahme von Kalorien und weiteren essentiellen Nährstoffen begünstigt werden. Andere Ansätze der Steigerung des Körpergewichtes sind eine **medikamentöse Steigerung des Appetits** oder eine **allgemeine Entzündungshemmung** zur Verringerung des Energieumsatzes. Ebenfalls müssen die Begleitsymptome der Erkrankung, konsequent symptomatisch behandelt werden.

Diese Maßnahmen, sowie die Ergebnisse unserer Studie können dazu beitragen das Überleben und die Lebensqualität von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom zu verbessern.

## 7 Anhang

Tabelle 7-1: Fragebogen

Patient:	Diagnose:
OP am:	

Gewicht	stabil	OP	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo
Datum								
Gewicht								
BMI								

Größe: \_\_\_\_\_

Gewichtsverlust präoperativ: \_\_\_\_\_ kg innerhalb von \_\_\_\_\_ Monaten

Datum der Diagnosestellung: \_\_\_\_\_

Wird eine neoadjuvante Therapie durchgeführt?

Nein/ Ja, von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Wird nach der Operation eine Chemo/ oder Radiochemotherapie durchgeführt?

Nein/ Ja, von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Karnofsky- Index								
	ED	OP	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo
Index								

Grad	Beschreibung
100	Normal; keine Beschwerden, kein Hinweis auf eine Erkrankung
90	Normale Aktivität möglich, geringe Krankheitssymptome
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, mäßige Krankheitssymptome
70	Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit.
60	Gelegentliche Hilfe, aber noch weitgehende Selbstversorgung
50	Häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe und Pflege erforderlich
30	Dauernd bettlägerig, evtl Krankenhauseinweisung, jedoch keine akute Lebensgefahr
20	Schwerkrank, aktive unterstützende Therapie, eventuell Krankenhauseinweisung
10	Moribund, rasches Fortschreiten der Erkrankung

Hatten Sie nach der Operation einen weiteren Krankenhausaufenthalt?								
	ED	OP	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo
0=nein/ 1=ja								
Grund								

## 8 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Meine Betreuerin Frau Dr. Jeannine Bachmann hat mich zu jeder Zeit mit ihrem Fundus an thematischen und wissenschaftlichen Hinweisen unterstützt und mir weitergeholfen, wenn ich nicht weiterwusste. Meine Freunde und ganz besonders Alexander Bunk, Christian Stelzl und Patricia Kammerer standen mir jederzeit für konstruktive Gespräche zur Verfügung. Ihnen danke ich für die immer zielführenden Diskussionen, die so manche konstruktiven Änderungen in meine Dissertation brachten.

Nicht minder aufreibend war die vergangene Zeit für meine Familie und meinen Lebensgefährten Mark Romhanyi, die dieses Werk in allen Phasen mit jeder möglichen Unterstützung bedacht hat. Ihnen gilt mein besonderer Dank.

## 9 Lebenslauf

### Persönlich Daten:

---

Name : Kristina Birgit Schultheiß  
 Geboren : 04.08.1987 in Kronach  
 Email : kristina.schultheiss@gmail.com

### Berufliche Tätigkeit:

---

Seit 11/2015 : **Klinikum Landkreis Erding**, Bajuwarenstr. 5, 85435 Erding  
*Assistenzärztin für Kardiologie und Pulmologie*

02/2017 – 08/2017 : **Klinik Dorfen**, Erdinger Str. 17, 84405 Dorfen  
*Assistenzärztin für Gastroenterologie und Onkologie*

03/2015 - 09/2015 : **Isar Klinikum München**, Sonnenstr. 24-26, 80331 München  
*Assistenzärztin für Kardiologie*

05/2008 - 08/2014 : **Praxisklinik Dr. Eimiller**, Sonnenstr. 24, 80331 München  
*Studentische Aushilfskraft in der Endoskopie*

10/2007 - 01/2015 : **Malteser Hilfsdienst gGmbH**, Streitfeldstr. 1, 81673 München  
*Geringfügige Beschäftigung als Rettungssanitäterin*

### Berufsausbildung:

---

10/2007 – 07/2014 : **Technisch Universität München**  
*Studium der Humanmedizin*  
 Abschluss: 2. Staatsexamen und Approbation

09/2006 – 01/2007 : **Aicher Ambulanz Union**  
*Ausbildung zur Rettungssanitäterin*

### Freiwilliges Soziales Jahr

---

09/2006 – 09/2007 : **Malteser Hilfsdienst gGmbH, München**  
*Rettungssanitäterin im Rettungsdienst*

### Schulbildung:

---

09/1997 – 06/2006 : **Lion-Feuchtwanger-Gymnasium, München**  
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Veröffentlichungen:

---

„Gewichtsverlust bei Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinom: Einfluss auf die perioperative Morbidität und das Überleben“

2012, Bachmann, J., Rieger, A., Schultheiß, K., Schröder, A., Reim, D., Feith, M., ... & Martignoni, M..Zentralblatt für Chirurgie, 136(05), V\_57.

**„Gewichtsverlust bei Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinom: Einfluss auf Prognose und Rezidiv nach operativer Therapie“**

2011, Bachmann, J., Schultheiß, K., Heilmeier, S., Feith, M., Reim, D., Friess, H., & Martignoni, M..Zeitschrift für Gastroenterologie, 50(08), K163.

## 10 Literaturverzeichnis

- AHLBERG, K., EKMAN, T., GASTON-JOHANSSON, F. & MOCK, V. 2003. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*, 362, 640-50.
- AKKERMAN, R. D., HAVERKAMP, L., VAN ROSSUM, P. S., VAN HILLEGERSBERG, R. & RUURDA, J. P. 2015. Long-term quality of life after oesophagectomy with gastric conduit interposition for cancer. *Eur J Cancer*, 51, 1538-45.
- ALFANO, C. M., IMAYAMA, I., NEUHOUSER, M. L., KIECOLT-GLASER, J. K., SMITH, A. W., MEESKE, K., MCTIERNAN, A., BERNSTEIN, L., BAUMGARTNER, K. B., ULRICH, C. M. & BALLARD-BARBASH, R. 2012. Fatigue, inflammation, and omega-3 and omega-6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *J Clin Oncol*, 30, 1280-7.
- ALLUM, W. H., BONAVINA, L., CASSIVI, S. D., CUESTA, M. A., DONG, Z. M., FELIX, V. N., FIGUEREDO, E., GATENBY, P. A., HAVERKAMP, L., IBRAEV, M. A., KRASNA, M. J., LAMBERT, R., LANGER, R., LEWIS, M. P., NASON, K. S., PARRY, K., PRESTON, S. R., RUURDA, J. P., SCHAHEEN, L. W., TATUM, R. P., TURKIN, I. N., VAN DER HORST, S., VAN DER PEET, D. L., VAN DER SLUIS, P. C., VAN HILLEGERSBERG, R., WORMALD, J. C., WU, P. C. & ZONDERHUIS, B. M. 2014. Surgical treatments for esophageal cancers. *Ann N Y Acad Sci*, 1325, 242-68.
- ALLUM, W. H., STENNING, S. P., BANCEWICZ, J., CLARK, P. I. & LANGLEY, R. E. 2009. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 27, 5062-7.
- ANANDAVADIVELAN, P., BRISMAR, T. B., NILSSON, M., JOHAR, A. M. & MARTIN, L. 2015. Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clin Nutr*.
- ANDO, N., KATO, H., IGAKI, H., SHINODA, M., OZAWA, S., SHIMIZU, H., NAKAMURA, T., YABUSAKI, H., AOYAMA, N., KURITA, A., IKEDA, K., KANDA, T., TSUJINAKA, T., NAKAMURA, K. & FUKUDA, H. 2012. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*, 19, 68-74.
- ANDOLFO, I., PETROSINO, G., VECCHIONE, L., DE ANTONELLIS, P., CAPASSO, M., MONTANARO, D., GEMEI, M., TRONCONE, G., IOLASCON, A., ORDITURA, M., CIARDIELLO, F., DE VITA, F. & ZOLLO, M. 2011. Detection of erbB2 copy number variations in plasma of patients with esophageal carcinoma. *BMC Cancer*, 11, 126.
- ANDREYEV, H. J., NORMAN, A. R., OATES, J. & CUNNINGHAM, D. 1998. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*, 34, 503-9.
- ANSARI, M. H., IRANI, S., EDALAT, H., AMIN, R. & MOHAMMADI ROUSHANDEH, A. 2015. Deregulation of miR-93 and miR-143 in human esophageal cancer. *Tumour Biol*.
- AOYAGI, T., TERRACINA, K. P., RAZA, A., MATSUBARA, H. & TAKABE, K. 2015. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol*, 7, 17-29.
- ARGILES, J. M., MOORE-CARRASCO, R., FUSTER, G., BUSQUETS, S. & LOPEZ-SORIANO, F. J. 2003. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*, 35, 405-9.
- AROUNLEUT, P., BIALEK, P., LIANG, L. F., UPADHYAY, S., FULZELE, S., JOHNSON, M., ELSALANTY, M., ISALES, C. M. & HAMRICK, M. W. 2013. A myostatin inhibitor (propeptide-Fc) increases muscle mass and muscle fiber size in aged mice but does not increase bone density or bone strength. *Exp Gerontol*, 48, 898-904.

- AUMÜLLER G., A. G., ENGELE J., KIRSCH J., MAIO G., MAYERHOFER A., MENSE S., REIßIG D., SALVETTER J., SCHMIDT W., SCHMITZ F., SCHULTE E., SPANEL-BOROWSKI K., WENNEMUTH G., WOLFF W., WURZINGER L., ZILCH H. G. 2014. *Duale Reihe Anatomie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- BAKER, M., HALLIDAY, V., WILLIAMS, R. N. & BOWREY, D. J. 2015. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clin Nutr.*
- BANG, Y. J., VAN CUTSEM, E., FEYEREISLOVA, A., CHUNG, H. C., SHEN, L., SAWAKI, A., LORDICK, F., OHTSU, A., OMURO, Y., SATOH, T., APRILE, G., KULIKOV, E., HILL, J., LEHLE, M., RUSCHOFF, J. & KANG, Y. K. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376, 687-97.
- BASARIA, S., COVIELLO, A. D., TRAVISON, T. G., STORER, T. W., FARWELL, W. R., JETTE, A. M., EDER, R., TENNSTEDT, S., ULLOOR, J., ZHANG, A., CHOONG, K., LAKSHMAN, K. M., MAZER, N. A., MICIEK, R., KRASNOFF, J., ELMI, A., KNAPP, P. E., BROOKS, B., APPLEMAN, E., AGGARWAL, S., BHASIN, G., HEDE-BRIERLEY, L., BHATIA, A., COLLINS, L., LEBRASSEUR, N., FIORE, L. D. & BHASIN, S. 2010. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*, 363, 109-22.
- BASCH, E., PRESTRUD, A. A., HESKETH, P. J., KRIS, M. G., FEYER, P. C., SOMERFIELD, M. R., CHESNEY, M., CLARK-SNOW, R. A., FLAHERTY, A. M., FREUNDLICH, B., MORROW, G., RAO, K. V., SCHWARTZ, R. N. & LYMAN, G. H. 2011. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 29, 4189-98.
- BASSIL, N., ALKAADE, S. & MORLEY, J. E. 2009. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 5, 427-48.
- BATCHELOR, T. T., TAYLOR, L. P., THALER, H. T., POSNER, J. B. & DEANGELIS, L. M. 1997. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology*, 48, 1234-8.
- BAUSKIN, A. R., BROWN, D. A., KUFFNER, T., JOHNEN, H., LUO, X. W., HUNTER, M. & BREIT, S. N. 2006. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. *Cancer Res*, 66, 4983-6.
- BEAL, J. E., OLSON, R., LAUBENSTEIN, L., MORALES, J. O., BELLMAN, P., YANGCO, B., LEFKOWITZ, L., PLASSE, T. F. & SHEPARD, K. V. 1995. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*, 10, 89-97.
- BECKER, K., MUELLER, J. D., SCHULMACHER, C., OTT, K., FINK, U., BUSCH, R., BOTTCHER, K., SIEWERT, J. R. & HOFLE, H. 2003. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98, 1521-30.
- BECKER K., M. J., SCHULMACHER C., OTT K., FINK U., BUSCH R., BÖTTCHER K., SIEWERT J.R., HÖFLER H. 2003. Histomorphology and Grading of Regression in Gastric Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*, 98.
- BENNETT, C., VAKIL, N., BERGMAN, J., HARRISON, R., ODZE, R., VIETH, M., SANDERS, S., GAY, L., PECH, O., LONGCROFT-WHEATON, G., ROMERO, Y., INADOMI, J., TACK, J., CORLEY, D. A., MANNER, H., GREEN, S., AL DULAIMI, D., ALI, H., ALLUM, B., ANDERSON, M., CURTIS, H., FALK, G., FENNERTY, M. B., FULLARTON, G., KRISHNADATH, K., MELTZER, S. J., ARMSTRONG, D., GANZ, R., CENGIA, G., GOING, J. J., GOLDBLUM, J., GORDON, C., GRABSCH, H., HAIGH, C., HONGO, M., JOHNSTON, D., FORBES-YOUNG, R., KAY, E., KAYE, P., LERUT, T., LOVAT, L. B., LUNDELL, L., MAIRS, P., SHIMODA, T., SPECHLER, S., SONTAG, S., MALFERTHEINER, P., MURRAY, I., NANJI, M., POLLER, D., RAGUNATH, K., REGULA, J., CESTARI, R., SHEPHERD, N., SINGH, R., STEIN, H. J., TALLEY, N. J., GALMICHE, J. P., THAM, T. C., WATSON, P., YERIAN, L., RUGGE, M., RICE, T. W., HART, J., GITTENS, S., HEWIN, D., HOCHBERGER, J., KAHRILAS, P., PRESTON, S., SAMPLINER, R., SHARMA, P., STUART, R., WANG, K., WAXMAN, I., ABLEY, C., LOFT, D., PENMAN, I., SHAHEEN,

- N. J., CHAK, A., DAVIES, G., DUNN, L., FALCK-YTTER, Y., DECAESTECKER, J., BHANDARI, P., ELL, C., GRIFFIN, S. M., ATTWOOD, S., BARR, H., ALLEN, J., FERGUSON, M. K., MOAYYEDI, P. & JANKOWSKI, J. A. 2012. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology*, 143, 336-46.
- BHAYANI, N. H., GUPTA, A., DUNST, C. M., KURIAN, A. A., HALPIN, V. J. & SWANSTROM, L. L. 2013. Does morbid obesity worsen outcomes after esophagectomy? *Ann Thorac Surg*, 95, 1756-61.
- BIANCHI, L., BÖCKING, A., BÖHM, N., CHRIST, B., COSTABEL, U., DECKERT, M., DENK, H., DREXLER, H., FREUDENBERG, N., FÜZESI, L., GERLACH, U. V., GOEBEL, H. H., HERBAY, A. V., HERBST, E. W., HÖPKER, W.-W., IHLING, C., KAISERLING, E., KLÖPPEL, G., KREKELER, G., MARX, A., MOHR, W., MÜLLER, H., MÜLLER-HERMELINK, H. K., MÜNTEFERING, H., OBERHOLZER, M. J., OLAH, A. J., PETER, H.-H., RADZUN, H.-J., REIFENBERGER, G., RIEDE, U.-N., ROHRBACH, R., RÜDIGER, T., RUMPELT, H.-J., SAEGER, W., SAUTER, G., SCHAEFER, H.-E., SCHLOTE, W., SCHMID, O., STERRY, W., STÖRCEL, S., STOLTE, M., THAL, D. R., TORHORST, J., WALCH, A., WERNER, M., WIESTLER, O. D. & WITTEKIND, C. 2004. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5., komplett überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- BIERE, S. S., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., MAAS, K. W., BONAVINA, L., ROSMAN, C., GARCIA, J. R., GISBERTZ, S. S., KLINKENBIJL, J. H., HOLLMANN, M. W., DE LANGE, E. S., BONJER, H. J., VAN DER PEET, D. L. & CUESTA, M. A. 2012. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 379, 1887-92.
- BLACKMON, S. H., CORREA, A. M., SKORACKI, R., CHEVRAY, P. M., KIM, M. P., MEHRAN, R. J., RICE, D. C., ROTH, J. A., SWISHER, S. G., VAPORCIYAN, A. A., YU, P., WALSH, G. L. & HOFSTETTER, W. L. 2012. Supercharged pedicled jejunal interposition for esophageal replacement: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg*, 94, 1104-11; discussion 1111-3.
- BLOM, R. L., LAGARDE, S. M., KLINKENBIJL, J. H., BUSCH, O. R. & VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I. 2012. A high body mass index in esophageal cancer patients does not influence postoperative outcome or long-term survival. *Ann Surg Oncol*, 19, 766-71.
- BÖCKER W., D. H., HEITZ P., HÖFLER G., KREIPE H., MOCH H., ET AL 2012. *Pathologie*, München, Elsevier GmbH.
- BOLLSCHWEILER, E., HERBOLD, T., PLUM, P. & HOLSCHER, A. H. 2013. Prognostic relevance of nutritional status in patients with advanced esophageal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13, 275-8.
- BOLLSCHWEILER, E., HOLSCHER, A. H., SCHMIDT, M. & WARNECKE-EBERZ, U. 2015. Neoadjuvant treatment for advanced esophageal cancer: response assessment before surgery and how to predict response to chemoradiation before starting treatment. *Chin J Cancer Res*, 27, 221-30.
- BOOKA, E., TAKEUCHI, H., NISHI, T., MATSUDA, S., KABURAGI, T., FUKUDA, K., NAKAMURA, R., TAKAHASHI, T., WADA, N., KAWAKUBO, H., OMORI, T. & KITAGAWA, Y. 2015. The Impact of Postoperative Complications on Survivals After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Medicine (Baltimore)*, 94, e1369.
- BOOTCOV, M. R., BAUSKIN, A. R., VALENZUELA, S. M., MOORE, A. G., BANSAL, M., HE, X. Y., ZHANG, H. P., DONNELLAN, M., MAHLER, S., PRYOR, K., WALSH, B. J., NICHOLSON, R. C., FAIRLIE, W. D., POR, S. B., ROBBINS, J. M. & BREIT, S. N. 1997. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 11514-9.

- BOUILLANNE, O., MORINEAU, G., DUPONT, C., COULOMBEL, I., VINCENT, J. P., NICOLIS, I., BENAZETH, S., CYNOBER, L. & AUSSEL, C. 2005. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*, 82, 777-83.
- BOWREY, D. J., BAKER, M., HALLIDAY, V., THOMAS, A. L., PULIKOTTIL-JACOB, R. & SMITH, K. 2014. Six weeks of home enteral nutrition versus standard care after esophagectomy or total gastrectomy for cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 15, 187.
- BOZZETTI, F. 2010. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer*, 18 Suppl 2, S41-50.
- BOZZETTI, F., GAVAZZI, C., MICELI, R., ROSSI, N., MARIANI, L., COZZAGLIO, L., BONFANTI, G. & PIACENZA, S. 2000. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 24, 7-14.
- BRAITEH, F., DALAL, S., KHUWAJA, A., DAVID, H., BRUERA, E. & KURZROCK, R. Phase I pilot study of the safety and tolerability of olanzapine (OZA) for the treatment of cachexia in patients with advanced cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings, 2008. 20529.
- BREIT, S. N., JOHNEN, H., COOK, A. D., TSAI, V. W., MOHAMMAD, M. G., KUFFNER, T., ZHANG, H. P., MARQUIS, C. P., JIANG, L., LOCKWOOD, G., LEE-NG, M., HUSAINI, Y., WU, L., HAMILTON, J. A. & BROWN, D. A. 2011. The TGF-beta superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors*, 29, 187-95.
- BRISBOIS, T. D., DE KOCK, I. H., WATANABE, S. M., MIRHOSSEINI, M., LAMOUREUX, D. C., CHASEN, M., MACDONALD, N., BARCOS, V. E. & WISMER, W. V. 2011. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*, 22, 2086-93.
- BROWN, D. A., BAUSKIN, A. R., FAIRLIE, W. D., SMITH, M. D., LIU, T., XU, N. & BREIT, S. N. 2002. Antibody-based approach to high-volume genotyping for MIC-1 polymorphism. *Biotechniques*, 33, 118-20, 122, 124 passim.
- BROWN, L. M., HOOVER, R. N., GREENBERG, R. S., SCHOENBERG, J. B., SCHWARTZ, A. G., SWANSON, G. M., LIFF, J. M., SILVERMAN, D. T., HAYES, R. B. & POTTERN, L. M. 1994. Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use? *J Natl Cancer Inst*, 86, 1340-5.
- BROWN, L. M., SWANSON, C. A., GRIDLEY, G., SWANSON, G. M., SILVERMAN, D. T., GREENBERG, R. S., HAYES, R. B., SCHOENBERG, J. B., POTTERN, L. M., SCHWARTZ, A. G., LIFF, J. M., HOOVER, R. & FRAUMENI, J. F., JR. 1998. Dietary factors and the risk of squamous cell esophageal cancer among black and white men in the United States. *Cancer Causes Control*, 9, 467-74.
- BRUERA, E., ROCA, E., CEDARO, L., CARRARO, S. & CHACON, R. 1985. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep*, 69, 751-4.
- BRUNS F., F. I., HEIDE J., RIESENBECK D., STEINGRÄBER M., ZIMMERMANN F., DÖRR W., GRÖTZ K., HÖLLER U., SCHNEIDER O., WENZ F. 2006. *Leitlinie: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie* [Online]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. Available: <http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/LeitlinieSupportiveMassnahmen.pdf>.
- BUAS, M. F., LEVINE, D. M., MAKAR, K. W., UTSUGI, H., ONSTAD, L., LI, X., GALIPEAU, P. C., SHAHEEN, N. J., HARDIE, L. J., ROMERO, Y., BERNSTEIN, L., GAMMON, M. D., CASSON, A. G., BIRD, N. C., RISCH, H. A., YE, W., LIU, G., CORLEY, D. A., BLOUNT, P. L., FITZGERALD, R. C., WHITEMAN, D. C., WU, A. H., REID, B. J. & VAUGHAN, T. L. 2014. Integrative post-genome-wide association

- analysis of CDKN2A and TP53 SNPs and risk of esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, 35, 2740-7.
- BUEHRING, B. & BINKLEY, N. 2013. Myostatin--the holy grail for muscle, bone, and fat? *Curr Osteoporos Rep*, 11, 407-14.
- BUZBY, G. P., MULLEN, J. L., MATTHEWS, D. C., HOBBS, C. L. & ROSATO, E. F. 1980. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg*, 139, 160-7.
- CHANG, Y. L., TSAI, Y. F., WU, Y. C. & HSIEH, M. J. 2014. Factors relating to quality of life after esophagectomy for cancer patients in Taiwan. *Cancer Nurs*, 37, 4-13.
- CHANG, Z., ZHANG, W., CHANG, Z., SONG, M., QIN, Y., CHANG, F., GUO, H. & WEI, Q. 2015. Expression characteristics of , , and in families with a history of oesophageal cancer in a region with a high incidence of oesophageal cancer. *Oncol Lett*, 9, 430-436.
- CHEN, J., LIU, S., PAN, J., ZHENG, X., ZHU, K., ZHU, J., XIAO, J. & YING, M. 2009. The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 36, 480-6.
- CHENG, Y., WANG, N., WANG, K., WANG, J., TAN, B., JIA, Y., DOU, Y. & YU, J. 2013. Prognostic value of body mass index for patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 43, 146-53.
- CHEVALIER, S. & FARSIJANI, S. 2014. Cancer cachexia and diabetes: similarities in metabolic alterations and possible treatment(.). *Appl Physiol Nutr Metab*, 39, 643-53.
- CLAVIER, J. B., ANTONI, D., ATLANI, D., BEN ABDELGHANI, M., SCHUMACHER, C., DUFOUR, P., KURTZ, J. E. & NOEL, G. 2014. Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus*, 27, 560-7.
- COLOMER, R., MORENO-NOGUEIRA, J. M., GARCIA-LUNA, P. P., GARCIA-PERIS, P., GARCIA-DELORENZO, A., ZARAZAGA, A., QUECEDO, L., DEL LLANO, J., USAN, L. & CASIMIRO, C. 2007. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr*, 97, 823-31.
- CONROY, T., GALAIS, M. P., RAOUL, J. L., BOUCHE, O., GOURGOU-BOURGADE, S., DOUILLARD, J. Y., ETIENNE, P. L., BOIGE, V., MARTEL-LAFAY, I., MICHEL, P., LLACER-MOSCARDO, C., FRANCOIS, E., CREHANGE, G., ABDELGHANI, M. B., JUZYNA, B., BEDENNE, L. & ADENIS, A. 2014. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*, 15, 305-14.
- COUPER, G. 2011. Jejunostomy after oesophagectomy: a review of evidence and current practice. *Proc Nutr Soc*, 70, 316-20.
- CUNNINGHAM, D., ALLUM, W. H., STENNING, S. P., THOMPSON, J. N., VAN DE VELDE, C. J., NICOLSON, M., SCARFFE, J. H., LOFTS, F. J., FALK, S. J., IVESON, T. J., SMITH, D. B., LANGLEY, R. E., VERMA, M., WEEDEN, S., CHUA, Y. J. & PARTICIPANTS, M. T. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355, 11-20.
- CUNNINGHAM, D., STARLING, N., RAO, S., IVESON, T., NICOLSON, M., COXON, F., MIDDLETON, G., DANIEL, F., OATES, J. & NORMAN, A. R. 2008. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 358, 36-46.
- CURROW, D. C. & ABERNETHY, A. P. 2014. Anamorelin hydrochloride in the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Future Oncol*, 10, 789-802.

- D'JOURNO, X. B., OUATTARA, M., LOUNDOU, A., TROUSSE, D., DAHAN, L., NATHALIE, T., DODDOLI, C., SEITZ, J. F. & THOMAS, P. A. 2012. Prognostic impact of weight loss in 1-year survivors after transthoracic esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus*, 25, 527-34.
- DA SILVA, J. B., MAURICIO, S. F., BERING, T. & CORREIA, M. I. 2013. The relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with cancer of the esophagus and stomach. *Nutr Cancer*, 65, 25-33.
- DAHLE-SMITH, A., STEVENSON, D., MASSIE, D., MURRAY, G. I., DUTTON, S. J., ROBERTS, C., FERRY, D., OSBORNE, A., CLARK, C., PETTY, R. D. & MIEDZYPBRODZKA, Z. 2015. Epidermal Growth Factor (EGFR) copy number aberrations in esophageal and gastro-esophageal junctional carcinoma. *Mol Cytogenet*, 8, 78.
- DAI, Y., LI, C., XIE, Y., LIU, X., ZHANG, J., ZHOU, J., PAN, X. & YANG, S. 2014. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, Cd005048.
- DALTON, J. T., BARNETTE, K. G., BOHL, C. E., HANCOCK, M. L., RODRIGUEZ, D., DODSON, S. T., MORTON, R. A. & STEINER, M. S. 2011. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2, 153-161.
- DALY, J. M., FRY, W. A., LITTLE, A. G., WINCHESTER, D. P., MCKEE, R. F., STEWART, A. K. & FREMGEN, A. M. 2000. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*, 190, 562-72; discussion 572-3.
- DATE, Y., KOJIMA, M., HOSODA, H., SAWAGUCHI, A., MONDAL, M. S., SUGANUMA, T., MATSUKURA, S., KANGAWA, K. & NAKAZATO, M. 2000. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141, 4255-61.
- DAVIS, M., LASHEEN, W., WALSH, D., MAHMOUD, F., BICANOVSKY, L. & LAGMAN, R. 2012. A Phase II dose titration study of thalidomide for cancer-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage*, 43, 78-86.
- DEANS, D. A., TAN, B. H., WIGMORE, S. J., ROSS, J. A., DE BEAUX, A. C., PATERSON-BROWN, S. & FEARON, K. C. 2009. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 100, 63-9.
- DEL FABBRO, E. 2015. Current and future care of patients with the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 35, e229-37.
- DEWEY, A., BAUGHAN, C., DEAN, T., HIGGINS, B. & JOHNSON, I. 2007. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004597.
- DI FIORE, A., LECLEIRE, S., GANGLOFF, A., RIGAL, O., BENYOUCEF, A., BLONDIN, V., SEFRIQUI, D., QUIESSE, M., IWANICKI-CARON, I., MICHEL, P. & DI FIORE, F. 2014. Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Dig Liver Dis*, 46, 270-5.
- DIAKOWSKA, D., KRZYSZEK-KORPACKA, M., MARKOCKA-MACZKA, K., DIAKOWSKI, W., MATUSIEWICZ, M. & GRABOWSKI, K. 2010. Circulating leptin and inflammatory response in esophageal cancer, esophageal cancer-related cachexia-anorexia syndrome (CAS) and non-malignant CAS of the alimentary tract. *Cytokine*, 51, 132-7.

- DISEASES, J. S. F. E. 1976. Guide lines for the clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus. *Jpn J Surg*, 6, 69-78.
- DOBS, A. S., BOCCIA, R. V., CROOT, C. C., GABRAIL, N. Y., DALTON, J. T., HANCOCK, M. L., JOHNSTON, M. A. & STEINER, M. S. 2013. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 14, 335-45.
- DOKI, Y., TAKACHI, K., ISHIKAWA, O., MIYASHIRO, I., SASAKI, Y., OHIGASHI, H., NAKAJIMA, H., HOSODA, H., KANGAWA, K., SASAKUMA, F., MOTOORI, M. & IMAOKA, S. 2006. Ghrelin reduction after esophageal substitution and its correlation to postoperative body weight loss in esophageal cancer patients. *Surgery*, 139, 797-805.
- DOMPER ARNAL, M. J., FERRANDEZ ARENAS, A. & LANAS ARBELOA, A. 2015. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*, 21, 7933-43.
- DONINGTON, J. S. 2005. Preoperative preparation for esophageal surgery. *Thorac Surg Clin*, 15, 277-85.
- DUNNE, C. F. 1991. Oral analgesics to relieve radiation-induced esophagitis. *Oncol Nurs Forum*, 18, 785.
- ENGINEER, D. R., BURNEY, B. O., HAYES, T. G. & GARCIA, J. M. 2013. Exposure to ACEI/ARB and beta-Blockers Is Associated with Improved Survival and Decreased Tumor Progression and Hospitalizations in Patients with Advanced Colon Cancer. *Transl Oncol*, 6, 539-45.
- ESLICK, G. D. 2009. Epidemiology of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 38, 17-25, vii.
- FABER, J., UITDEHAAG, M. J., SPAANDER, M., VAN STEENBERGEN-LANGEVELD, S., VOS, P., BERKHOUT, M., LAMERS, C., RUMKE, H., TILANUS, H., SIERSEMA, P., VAN HELVOORT, A. & VAN DER GAAST, A. 2015. Improved body weight and performance status and reduced serum PGE2 levels after nutritional intervention with a specific medical food in newly diagnosed patients with esophageal cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 6, 32-44.
- FAHEY, P. P., MALLITT, K. A., ASTELL-BURT, T., STONE, G. & WHITEMAN, D. C. 2015. Impact of pre-diagnosis behavior on risk of death from esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 26, 1365-73.
- FANG, T. C., OH, Y. S., SZABO, A., KHAN, A. & DUA, K. S. 2015. Utility of dysphagia grade in predicting endoscopic ultrasound T-stage of non-metastatic esophageal cancer. *Dis Esophagus*.
- FEARON, K., STRASSER, F., ANKER, S. D., BOSAEUS, I., BRUERA, E., FAINSINGER, R. L., JATOI, A., LOPRINZI, C., MACDONALD, N., MANTOVANI, G., DAVIS, M., MUSCARITOLI, M., OTTERY, F., RADBRUCH, L., RAVASCO, P., WALSH, D., WILCOCK, A., KAASA, S. & BARACOS, V. E. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 12, 489-95.
- FEARON K., S. F., ANKER S., BOSAEUS I., BRUERA E., FAINSINGER R., JATOI A., LOPRINZI C., MACDONALD N., MANTOVANI G., DAVIS M., MUSCARITOLI M., OTTERY F., RADBRUCH L., RAVASCO P., WALSH D., WILCOCK A., KAASA S., BARACOS V. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*.
- FEARON, K. C., VOSS, A. C. & HUSTEAD, D. S. 2006. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*, 83, 1345-50.

- FINDLAY, J. M., BRADLEY, K. M., MAILE, E. J., BRADEN, B., MAW, J., PHILLIPS-HUGHES, J., GILLIES, R. S., MAYNARD, N. D. & MIDDLETON, M. R. 2015. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg*, 102, 1488-99.
- FINDLAY, M., CUNNINGHAM, D., NORMAN, A., MANSI, J., NICOLSON, M., HICKISH, T., NICOLSON, V., NASH, A., SACKS, N., FORD, H. & ET AL. 1994. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*, 5, 609-16.
- FITZMAURICE, C., DICKER, D., PAIN, A., HAMAVID, H., MORADI-LAKEH, M., MACINTYRE, M. F., ALLEN, C., HANSEN, G., WOODBROOK, R., WOLFE, C., HAMADEH, R. R., MOORE, A., WERDECKER, A., GESSNER, B. D., TE AO, B., MCMAHON, B., KARIMKHANI, C., YU, C., COOKE, G. S., SCHWEBEL, D. C., CARPENTER, D. O., PEREIRA, D. M., NASH, D., KAZI, D. S., DE LEO, D., PLASS, D., UKWAJA, K. N., THURSTON, G. D., YUN JIN, K., SIMARD, E. P., MILLS, E., PARK, E. K., CATALA-LOPEZ, F., DEVEBER, G., GOTAY, C., KHAN, G., HOSGOOD, H. D., 3RD, SANTOS, I. S., LEASHER, J. L., SINGH, J., LEIGH, J., JONAS, J., SANABRIA, J., BEARDSLEY, J., JACOBSEN, K. H., TAKAHASHI, K., FRANKLIN, R. C., RONFANI, L., MONTICO, M., NALDI, L., TONELLI, M., GELEIJNSE, J., PETZOLD, M., SHRIME, M. G., YOUNIS, M., YONEMOTO, N., BREITBORDE, N., YIP, P., POURMALEK, F., LOTUFO, P. A., ESTEGHAMATI, A., HANKEY, G. J., ALI, R., LUNEVICIUS, R., MALEKZADEH, R., DELLAVALLE, R., WEINTRAUB, R., LUCAS, R., HAY, R., ROJAS-RUEDA, D., WESTERMAN, R., SEPANLOU, S. G., NOLTE, S., PATTEN, S., WEICHENTHAL, S., ABERA, S. F., FERESHTEHNEJAD, S. M., SHIUE, I., DRISCOLL, T., VASANKARI, T., ALSHARIF, U., RAHIMI-MOVAGHAR, V., VLASSOV, V. V., MARCENES, W. S., MEKONNEN, W., MELAKU, Y. A., YANO, Y., ARTAMAN, A., CAMPOS, I., MACLACHLAN, J., MUELLER, U., KIM, D., TRILLINI, M., ESHRATI, B., WILLIAMS, H. C., SHIBUYA, K., DANDONA, R., MURTHY, K., COWIE, B., AMARE, A. T., et al. 2015. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*, 1, 505-27.
- FRANCE, M., DREW, P. A., DODD, T. & WATSON, D. I. 2004. Cyclo-oxygenase-2 expression in esophageal adenocarcinoma as a determinant of clinical outcome following esophagectomy. *Dis Esophagus*, 17, 136-40.
- FUJITA, H., KAKEGAWA, T., YAMANA, H., SHIMA, I., TOH, Y., TOMITA, Y., FUJII, T., YAMASAKI, K., HIGAKI, K., NOAKE, T. & ET AL. 1995. Mortality and morbidity rates, postoperative course, quality of life, and prognosis after extended radical lymphadenectomy for esophageal cancer. Comparison of three-field lymphadenectomy with two-field lymphadenectomy. *Ann Surg*, 222, 654-62.
- FUJITA, H., OZAWA, S., KUWANO, H., UEDA, Y., HATTORI, S. & YANAGAWA, T. 2010. Esophagectomy for cancer: clinical concerns support centralizing operations within the larger hospitals. *Dis Esophagus*, 23, 145-52.
- FUOCO, D., DI TOMASSO, J., BOULOS, C., KILGOUR, R. D., MORAIS, J. A., BOROD, M. & VIGANO, A. 2015. Identifying nutritional, functional, and quality of life correlates with male hypogonadism in advanced cancer patients. *Ecancermedicalscience*, 9, 561.
- GAITONDE, S. G., HANSEMAN, D. J., WIMA, K., SUTTON, J. M., WILSON, G. C., SUSSMAN, J. J., AHMAD, S. A., SHAH, S. A. & ABBOTT, D. E. 2015. Resource utilization in esophagectomy: When higher costs are associated with worse outcomes. *J Surg Oncol*, 112, 51-5.
- GAMBARDELLA, A., TORTORIELLO, R., PESCE, L., TAGLIAMONTE, M. R., PAOLISSO, G. & VARRICCHIO, M. 1999. Intralipid infusion combined with propranolol administration has favorable metabolic effects in elderly malnourished cancer patients. *Metabolism*, 48, 291-7.

- GARCIA, J. M., FRIEND, J. & ALLEN, S. 2013. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer*, 21, 129-37.
- GIANOTTI, L., BRAGA, M., NESPOLI, L., RADAELLI, G., BENEDEUCE, A. & DI CARLO, V. 2002. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 122, 1763-70.
- GLATZ, T., BRONSERT, P., SCHAFER, M., KULEMANN, B., MARJANOVIC, G., SICK, O., HOPT, U. T., ZIRLIK, K., MAKOWIEC, F. & HOEPFNER, J. 2015. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. *Eur J Surg Oncol*, 41, 1300-7.
- GLUSZEK, S., KOT, M., KOTUCHA, B., STEPIEN, R. & KOZIEL, D. 2014. Cancer of the oesophagus and gastroesophageal junction - a difficult clinical problem. *Contemp Oncol (Pozn)*, 18, 349-54.
- GOODNIGHT, J., VENOOK, A., AMES, M., TAYLOR, C., GILDEN, R. & FIGLIN, R. A. 1996. Practice guidelines for esophageal cancer. *Cancer J Sci Am*, 2, S37-43.
- GORDON, J. N., TREBBLE, T. M., ELLIS, R. D., DUNCAN, H. D., JOHNS, T. & GOGGIN, P. M. 2005. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut*, 54, 540-5.
- GOVENDER, M., ALDOUS, C., FERNDAL, L., THOMSON, S. R. & CLARKE, D. L. 2015. Self-expanding metal stent placement for oesophageal cancer without fluoroscopy is safe and effective. *S Afr Med J*, 105, 858-61.
- GREENE, C. L., DEMEESTER, S. R., WORRELL, S. G., OH, D. S., HAGEN, J. A. & DEMEESTER, T. R. 2014. Alimentary satisfaction, gastrointestinal symptoms, and quality of life 10 or more years after esophagectomy with gastric pull-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147, 909-14.
- GUO, W., DONG, Z., CUI, J., GUO, Y., SHEN, S., GUO, X. & KUANG, G. 2015. Aberrant hypermethylation of RASSF2 in tumors and peripheral blood DNA as a biomarker for malignant progression and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis*.
- GUPTA, N., BANSAL, A., WANI, S. B., GADDAM, S., RASTOGI, A. & SHARMA, P. 2011. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc*, 74, 610-624.e2.
- GUPTA, V. 2009. Benefits versus risks: a prospective audit. Feeding jejunostomy during esophagectomy. *World J Surg*, 33, 1432-8.
- HAI MOHAMMAD, N., TER VEER, E., NGAI, L., MALI, R., VAN OIJEN, M. G. & VAN LAARHOVEN, H. W. 2015. Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev*, 34, 429-41.
- HALYARD, M. Y., JATOI, A., SLOAN, J. A., BEARDEN, J. D., 3RD, VORA, S. A., ATHERTON, P. J., PEREZ, E. A., SOORI, G., ZALDUENDO, A. C., ZHU, A., STELLA, P. J. & LOPRINZI, C. L. 2007. Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67, 1318-22.
- HAMASHIMA, C., SHIBUYA, D., YAMAZAKI, H., INOUE, K., FUKAO, A., SAITO, H. & SOBUE, T. 2008. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*, 38, 259-67.
- HAN-GEURTS, I. J., HOP, W. C., TRAN, T. C. & TILANUS, H. W. 2006. Nutritional status as a risk factor in esophageal surgery. *Dig Surg*, 23, 159-63.

- HAN, H. Q., ZHOU, X., MITCH, W. E. & GOLDBERG, A. L. 2013. Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol*, 45, 2333-47.
- HARTEL M., S. C. 2007. Postoperative ernährung des nicht-kritisch Kranken. *Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München*.
- HAVERKORT, E. B., BINNEKADE, J. M., BUSCH, O. R., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., DE HAAN, R. J. & GOUMA, D. J. 2010. Presence and persistence of nutrition-related symptoms during the first year following esophagectomy with gastric tube reconstruction in clinically disease-free patients. *World J Surg*, 34, 2844-52.
- HAYASHI, A., YASHIMA, K., TAKEDA, Y., SASAKI, S., KAWAGUCHI, K., HARADA, K., MURAWAKI, Y. & ITO, H. 2012a. Fhit, E-cadherin, p53, and activation-induced cytidine deaminase expression in endoscopically resected early stage esophageal squamous neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol*, 27, 1752-8.
- HAYASHI, Y., CORREA, A. M., HOFSTETTER, W. L., VAPORCIYAN, A. A., MEHRAN, R. J., RICE, D. C., SUZUKI, A., LEE, J. H., BHUTANI, M. S., WELSH, J., LIN, S. H., MARU, D. M., SWISHER, S. G. & AJANI, J. A. 2012b. Patients with high body mass index tend to have lower stage of esophageal carcinoma at diagnosis. *Dis Esophagus*, 25, 614-22.
- HAYASHI, Y., CORREA, A. M., HOFSTETTER, W. L., VAPORCIYAN, A. A., RICE, D. C., WALSH, G. L., MEHRAN, R. J., LEE, J. H., BHUTANI, M. S., DEKOVICH, A., SWISHER, S. G. & AJANI, J. A. 2010. The influence of high body mass index on the prognosis of patients with esophageal cancer after surgery as primary therapy. *Cancer*, 116, 5619-27.
- HE, Z., WU, S., LI, Q., LIN, Q. & XU, J. 2013. Use of the metastatic lymph node ratio to evaluate the prognosis of esophageal cancer patients with node metastasis following radical esophagectomy. *PLoS One*, 8, e73446.
- HECKMANN, S. M., HUJOEL, P., HABIGER, S., FRIESS, W., WICHMANN, M., HECKMANN, J. G. & HUMMEL, T. 2005. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. *J Dent Res*, 84, 35-8.
- HENNEMAN, D., DIKKEN, J. L., PUTTER, H., LEMMENS, V. E., VAN DER GEEST, L. G., VAN HILLEGERSBERG, R., VERHEIJ, M., VAN DE VELDE, C. J. & WOUTERS, M. W. 2014. Centralization of esophagectomy: how far should we go? *Ann Surg Oncol*, 21, 4068-74.
- HESS, L. M., BARAKAT, R., TIAN, C., OZOLS, R. F. & ALBERTS, D. S. 2007. Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 107, 260-5.
- HEYLAND, D. K., MONTALVO, M., MACDONALD, S., KEEFE, L., SU, X. Y. & DROVER, J. W. 2001. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg*, 44, 102-11.
- HIHARA, J., HAMAI, Y., EMI, M., MURAKAMI, Y., KENJO, M., NAGATA, Y. & OKADA, M. 2015. Role of definitive chemoradiotherapy using docetaxel and 5-fluorouracil in patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Dis Esophagus*.
- HILL, A., KISS, N., HODGSON, B., CROWE, T. C. & WALSH, A. D. 2011. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr*, 30, 92-8.
- HINGORANI, M., DIXIT, S., JOHNSON, M., PLESTED, V., ALTY, K., COLLEY, P., BEAVIS, A. W., ROY, R. & MARAVEYAS, A. 2015. Palliative Radiotherapy in the Presence of Well-Controlled Metastatic Disease after Initial Chemotherapy May Prolong Survival in Patients with Metastatic Esophageal and Gastric Cancer. *Cancer Res Treat*, 47, 706-17.

- HIURA, Y., TAKIGUCHI, S., YAMAMOTO, K., KUROKAWA, Y., YAMASAKI, M., NAKAJIMA, K., MIYATA, H., FUJIWARA, Y., MORI, M. & DOKI, Y. 2012. Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients. *Int J Clin Oncol*, 17, 316-23.
- HOFFMAN M., H. C. 2013. *Esophageal Cancer On The Rise* [Online]. Available: <http://www.webmd.com/cancer/features/esophageal-cancer-rise>.
- HONG, D. S., HUI, D., BRUERA, E., JANKU, F., NAING, A., FALCHOOK, G. S., PIHA-PAUL, S., WHELER, J. J., FU, S., TSIMBERIDOU, A. M., STECHER, M., MOHANTY, P., SIMARD, J. & KURZROCK, R. 2014. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1alpha in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol*, 15, 656-66.
- HONG, D. S., JANKU, F., NAING, A., FALCHOOK, G. S., PIHA-PAUL, S., WHELER, J. J., FU, S., TSIMBERIDOU, A. M., STECHER, M., MOHANTY, P., SIMARD, J. & KURZROCK, R. 2015. Xilonix, a novel true human antibody targeting the inflammatory cytokine interleukin-1 alpha, in non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*, 33, 621-31.
- HONORS, M. A. & KINZIG, K. P. 2012. The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 3, 5-11.
- HOSODA, K., YAMASHITA, K., KATADA, N. & WATANABE, M. 2015. Overview of multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 63, 549-56.
- HOVAN, A. J., WILLIAMS, P. M., STEVENSON-MOORE, P., WAHLIN, Y. B., OHRN, K. E., ELTING, L. S., SPIJKERVET, F. K. & BRENNAN, M. T. 2010. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*, 18, 1081-7.
- HSU, P. K., CHEN, H. S., WU, S. C., WANG, B. Y., LIU, C. Y., SHIH, C. H. & LIU, C. C. 2014. Impact of hospital volume on long-term survival after resection for oesophageal cancer: a population-based study in Taiwan. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, e127-35; discussion e135.
- HULSCHER, J. B. & VAN LANSCHOT, J. J. 2005. Individualised surgical treatment of patients with an adenocarcinoma of the distal oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Dig Surg*, 22, 130-4.
- HUR, H., SONG, K. Y., PARK, C. H. & JEON, H. M. 2010. Follow-up strategy after curative resection of gastric cancer: a nationwide survey in Korea. *Ann Surg Oncol*, 17, 54-64.
- HYLTANDER, A., DANERYD, P., SANDSTROM, R., KORNER, U. & LUNDHOLM, K. 2000. Beta-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. *Eur J Cancer*, 36, 330-4.
- IDA, S., WATANABE, M., YOSHIDA, N., BABA, Y., UMEZAKI, N., HARADA, K., KARASHIMA, R., IMAMURA, Y., IWAGAMI, S. & BABA, H. 2015. Sarcopenia is a Predictor of Postoperative Respiratory Complications in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*.
- JATOI, A., WINDSCHITL, H. E., LOPRINZI, C. L., SLOAN, J. A., DAKHIL, S. R., MAILLIARD, J. A., PUNDALEEKA, S., KARDINAL, C. G., FITCH, T. R., KROOK, J. E., NOVOTNY, P. J. & CHRISTENSEN, B. 2002. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*, 20, 567-73.
- JIA, J., CUI, Y., LU, M., WANG, X., LI, J., LI, J., LI, Y., ZHANG, X., GAO, J., ZHOU, J., LU, Z., GONG, J., YU, J., SUN, Z., LIU, C., SHEN, L. & ZHANG, X. 2015. The relation of EGFR expression by immunohistochemical staining and clinical response of combination treatment of nimotuzumab and chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*.

- JIANG, N., ZHAO, J. Z., CHEN, X. C., LI, L. Y., ZHANG, L. J. & ZHAO, Y. 2014. Clinical determinants of weight loss in patients with esophageal carcinoma during radiotherapy: a prospective longitudinal view. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 1943-8.
- JUNG, M. 2005. [Mucosectomy as sufficient therapy for early squamous cell]. *Chirurg*, 76, 1018-24.
- KAMACHI, K., OZAWA, S., HAYASHI, T., KAZUNO, A., ITO, E. & MAKUUCHI, H. 2015. Impact of body mass index on postoperative complications and long-term survival in patients with esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus*.
- KANG, C. H., KIM, Y. T., JEON, S. H., SUNG, S. W. & KIM, J. H. 2007. Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 31, 154-60.
- KARAMITOPOULOU, E., THIES, S., ZLOBEC, I., OTT, K., FEITH, M., SLOTTA-HUSPENINA, J., LORDICK, F., BECKER, K. & LANGER, R. 2014. Assessment of tumor regression of esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy: comparison of 2 commonly used scoring approaches. *Am J Surg Pathol*, 38, 1551-6.
- KARNOFSKY D., A. W., CRAVER L., ET AL. 1948. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1, 634-656.
- KARNOFSKY D., A. W., CRAVER L., ET AL. 1948. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. with particular reference to bronchogenic carcinoma., 634-656.
- KASSIS, E. S., KOSINSKI, A. S., ROSS, P., JR., KOPPE, K. E., DONAHUE, J. M. & DANIEL, V. C. 2013. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg*, 96, 1919-26.
- KAST, R. E. & FOLEY, K. F. 2007. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT3 antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 16, 351-4.
- KATO, H., WATANABE, H., TACHIMORI, Y. & IIZUKA, T. 1991. Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 51, 931-5.
- KHALID, U., SPIRO, A., BALDWIN, C., SHARMA, B., MCGOUGH, C., NORMAN, A. R., EISEN, T., O'BRIEN, M. E., CUNNINGHAM, D. & ANDREYEV, H. J. 2007. Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer*, 15, 39-46.
- KHAN, Z. H., SIMPSON, E. J., COLE, A. T., HOLT, M., MACDONALD, I., PYE, D., AUSTIN, A. & FREEMAN, J. G. 2003. Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther*, 17, 677-82.
- KHANNA, L. G. & GRESS, F. G. 2015. Preoperative evaluation of oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 29, 179-91.
- KIDANE, B., COUGHLIN, S., VOGT, K. & MALTHANER, R. 2015. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd001556.
- KIGHT, C. E. 2008. Nutrition considerations in esophagectomy patients. *Nutr Clin Pract*, 23, 521-8.
- KIM EVANS, K. F., MARDINI, S., SALGADO, C. J. & CHEN, H. C. 2010. Esophagus and hypopharyngeal reconstruction. *Semin Plast Surg*, 24, 219-26.
- KIM, H. S., KIM, S. M., KIM, H., PYO, K. H., SUN, J. M., AHN, M. J., PARK, K., KEAM, B., KWON, N. J., YUN, H. J., KIM, H. G., CHUNG, I. J., LEE, J. S., LEE, K. H., KIM, D. J., LEE, C. G., HUR, J., CHUNG, H., PARK, J. C., SHIN, S. K., LEE, S. K., KIM, H. R., MOON, Y. W., LEE, Y. C., KIM, J. H., PAIK, S. & CHO, B. C. 2015a. Phase II clinical and exploratory biomarker study of dacomitinib in recurrent and/or metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*.

- KIM, J. Y., KIM, S. G., LIM, J. H., IM, J. P., KIM, J. S. & JUNG, H. C. 2015b. Clinical outcomes of esophageal stents in patients with malignant esophageal obstruction according to palliative additional treatment. *J Dig Dis*.
- KIM, J. Y., NELSON, R. A., KIM, J. & RAZ, D. 2015c. How well does pathologic stage predict survival for esophageal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy? *J Thorac Dis*, 7, 734-9.
- KLEK, S., SZYBINSKI, P. & SZCZEPANEK, K. 2014. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. *World J Surg*, 38, 803-12.
- KLEVEBRO, F., JOHNSEN, G., JOHNSON, E., VISTE, A., MYRNAS, T., SZABO, E., JACOBSEN, A. B., FRIESLAND, S., TSAI, J. A., PERSSON, S., LINDBLAD, M., LUNDELL, L. & NILSSON, M. 2015. Morbidity and mortality after surgery for cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation. *Eur J Surg Oncol*, 41, 920-6.
- KLINIKUM RECHTS DER ISAR, C. K. 2015. *Schuhbeck: Kochkurs für Magen-Patienten* [Online]. München: Charlott Drungin. Available: [http://141.39.169.8/mric/content/e88/e994/e996/e1908/index\\_ger.html](http://141.39.169.8/mric/content/e88/e994/e996/e1908/index_ger.html).
- KOIZUMI, M., HOSOYA, Y., DEZAKI, K., YADA, T., HOSODA, H., KANGAWA, K., NAGAI, H., LEFOR, A. T., SATA, N. & YASUDA, Y. 2011. Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann Thorac Surg*, 91, 1032-7.
- KOOPMAN, T., SMITS, M. M., LOUWEN, M., HAGE, M., BOOT, H. & IMHOLZ, A. L. 2015. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol*, 141, 1343-51.
- KOVACHEVA, E. L., HIKIM, A. P., SHEN, R., SINHA, I. & SINHA-HIKIM, I. 2010. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology*, 151, 628-38.
- KRAMER, J. L. 2015. Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin*, 65, 109-22.
- KUBO, A. & CORLEY, D. A. 2006. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 872-8.
- KUMAGAI, K., ROUVELAS, I., TSAI, J. A., MARIOSA, D., KLEVEBRO, F., LINDBLAD, M., YE, W., LUNDELL, L. & NILSSON, M. 2014. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg*, 101, 321-38.
- KUMAGAI, K., ROUVELAS, I., TSAI, J. A., MARIOSA, D., LIND, P. A., LINDBLAD, M., YE, W., LUNDELL, L., SCHUHMACHER, C., MAUER, M., BURMEISTER, B. H., THOMAS, J. M., STAHL, M. & NILSSON, M. 2015. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 41, 282-94.
- KUO, K. T., WANG, H. W., CHOU, T. Y., HSU, W. H., HSU, H. S., LIN, C. H. & WANG, L. S. 2009. Prognostic role of PGE2 receptor EP2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 16, 352-60.
- KUTUP, A., NENTWICH, M. F., BOLLSCHWEILER, E., BOGOEVSKI, D., IZBICKI, J. R. & HOLSCHER, A. H. 2014. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Ann Surg*, 260, 1016-22.

- KWATRA, K. S., PRABHAKAR, B. R., JAIN, S. & GREWAL, J. S. 2003. Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the esophagus with extensive areas of osseous differentiation: a case report. *Indian J Pathol Microbiol*, 46, 49-51.
- KWEE, R. M. & KWEE, T. C. 2007. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*, 25, 2107-16.
- KWON, Y., KIM, H. J., LO MENZO, E., PARK, S., SZOMSTEIN, S. & ROSENTHAL, R. J. 2014. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*, 10, 589-97.
- LAMBERT, C. P., SULLIVAN, D. H., FREELING, S. A., LINDQUIST, D. M. & EVANS, W. J. 2002. Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2100-6.
- LANGER, F. B., SCHOPPMANN, S. F., PRAGER, G., TOMASELLI, F., PLUSCHNIG, U., HEJNA, M., SCHMID, R. & ZACHERL, J. 2010. Temporary placement of self-expanding oesophageal stents as bridging for neo-adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*, 17, 470-5.
- LARKIN, P. J., SYKES, N. P., CENTENO, C., ELLERSHAW, J. E., ELSNER, F., EUGENE, B., GOOTJES, J. R., NABAL, M., NOGUERA, A., RIPAMONTI, C., ZUCCO, F. & ZUURMOND, W. W. 2008. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med*, 22, 796-807.
- LAVIANO, A., INUI, A., MEGUID, M. M., MOLFINO, A., CONTE, C. & ROSSI FANELLI, F. 2008. NPY and brain monoamines in the pathogenesis of cancer anorexia. *Nutrition*, 24, 802-5.
- LAVIANO, A., MEGUID, M. M. & ROSSI-FANELLI, F. 2003. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*, 4, 686-94.
- LEE, J. W., SUNG, S. W., PARK, J. K., PARK, C. H. & SONG, K. Y. 2015. Laparoscopic gastric tube formation with pyloromyotomy for reconstruction in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Treat Res*, 89, 117-23.
- LEE, S. J. 2004. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 20, 61-86.
- LEE, S. Y., LEE, J. H., HWANG, N. C., KIM, Y. H., RHEE, P. L., KIM, J. J., PAIK, S. W., RHEE, J. C., SOHN, T. S. & KIM, S. 2005. The role of follow-up endoscopy after total gastrectomy for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*, 31, 265-9.
- LEITZMANN, M., POWERS, H., ANDERSON, A. S., SCOCCIANI, C., BERRINO, F., BOUTRON-RUAULT, M. C., CECCHINI, M., ESPINA, C., KEY, T. J., NORAT, T., WISEMAN, M. & ROMIEU, I. 2015. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Kurzversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 021/023OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 08.03.18) European Code against Cancer 4th Edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol*.
- LEPAGE, C., RACHET, B., JOOSTE, V., FAIVRE, J. & COLEMAN, M. P. 2008. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol*, 103, 2694-9.
- LESNIAK, W., BALA, M., JAESCHKE, R. & KRZAKOWSKI, M. 2008. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*, 118, 636-44.
- LEUNG, J. & SILVERMAN, W. 2009. Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer-associated gastroparesis: literature review and our experience. *Dig Dis Sci*, 54, 401-5.

- LI, B., XIANG, J., ZHANG, Y., LI, H., ZHANG, J., SUN, Y., HU, H., MIAO, L., MA, L., LUO, X., CHEN, S., YE, T., ZHANG, Y., ZHANG, Y. & CHEN, H. 2015. Comparison of Ivor-Lewis vs Sweet esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 150, 292-8.
- LI, H., XIAO, W., MA, J., ZHANG, Y., LI, R., YE, J., WANG, X., ZHONG, X. & WANG, S. 2014. Dual high expression of STAT3 and cyclinD1 is associated with poor prognosis after curative resection of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 7, 7989-98.
- LIBRACH, S. L., BOUVETTE, M., DE ANGELIS, C., FARLEY, J., ONESCHUK, D., PEREIRA, J. L. & SYME, A. 2010. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage*, 40, 761-73.
- LIGHTHART-MELIS, G. C., WEIJS, P. J., TE BOVELDT, N. D., BUSKERMOLEN, S., EARTHMAN, C. P., VERHEUL, H. M., DE LANGE-DE KLERK, E. S., VAN WEYENBERG, S. J. & VAN DER PEET, D. L. 2013. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*, 26, 587-93.
- LIN, D. C., DU, X. L. & WANG, M. R. 2009. Protein alterations in ESCC and clinical implications: a review. *Dis Esophagus*, 22, 9-20.
- LIU, K., LI, L., RUSIDANMU, A., WANG, Y. & LV, X. 2015a. Down-Regulation of MiR-1294 is Related to Dismal Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma through Elevating C-MYC Expression. *Cell Physiol Biochem*, 36, 100-10.
- LIU, Z. Y., ZHOU, R. Y., LU, X., ZENG, Q. S., WANG, H. Q., LI, Z. & SUN, Y. H. 2015b. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men from a community of China. *Asian J Androl*.
- LOPES, T. L. & ELOUBEIDI, M. A. 2010. A pilot study of fully covered self-expandable metal stents prior to neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer. *Dis Esophagus*, 23, 309-15.
- LORDICK, F. 2012. Optimizing neoadjuvant chemotherapy through the use of early response evaluation by positron emission tomography. *Recent Results Cancer Res*, 196, 201-11.
- LORDICK, F., OTT, K., KRAUSE, B. J., WEBER, W. A., BECKER, K., STEIN, H. J., LORENZEN, S., SCHUSTER, T., WIEDER, H., HERRMANN, K., BREDENKAMP, R., HOFER, H., FINK, U., PESCHEL, C., SCHWAIGER, M. & SIEWERT, J. R. 2007. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*, 8, 797-805.
- LORDICK, F., STEIN, H. J., PESCHEL, C. & SIEWERT, J. R. 2004. Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *Br J Surg*, 91, 540-51.
- LORDICK F. , O. K., KRAUSE B.J., WEBER W., BECKER K., STEIN H., LORENZEN S., SCHUSTER T., WIEDER H., HERRMANN K., BREDENKAMP R., HÖFLER R, FINK U.,PESCHEL C., MDC, SCHWAIGER M., SIEWERT J. R., 2007. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *The Lancet Oncology*, 8, 797-805.
- LOUGHNEY, L., WEST, M. A., KEMP, G. J., GROCOTT, M. P. & JACK, S. 2015. Exercise intervention in people with cancer undergoing adjuvant cancer treatment following surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*.
- LU, Z., YANG, L., YU, J., LU, M., ZHANG, X., LI, J., ZHOU, J., WANG, X., GONG, J., GAO, J., LI, J., LI, Y. & SHEN, L. 2014a. Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: what is their clinical significance? *PLoS One*, 9, e88553.

- LU, Z. H., YANG, L., YU, J. W., LU, M., LI, J., ZHOU, J., WANG, X. C., GONG, J. F., GAO, J., ZHANG, X. T., LI, J., LI, Y. & SHEN, L. 2014b. Weight loss correlates with macrophage inhibitory cytokine-1 expression and might influence outcome in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 6047-52.
- LUC, G., VENDRELY, V., TERREBONNE, E., CHICHE, L. & COLLET, D. 2015. Neoadjuvant chemoradiotherapy improves histological results compared with perioperative chemotherapy in locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 22, 604-9.
- LUDWIG, D. J., THIRLBY, R. C. & LOW, D. E. 2001. A prospective evaluation of dietary status and symptoms after near-total esophagectomy without gastric emptying procedure. *Am J Surg*, 181, 454-8.
- LUNDHOLM, K., DANERYD, P., BOSAEUS, I., KORNER, U. & LINDHOLM, E. 2004. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer*, 100, 1967-77.
- LUNDHOLM, K., KORNER, U., GUNNEBO, L., SIXT-AMMILON, P., FOULADIUN, M., DANERYD, P. & BOSAEUS, I. 2007. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res*, 13, 2699-706.
- MA, G. W., SITU, D. R., MA, Q. L., LONG, H., ZHANG, L. J., LIN, P. & RONG, T. H. 2014. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 20, 18022-30.
- MAAS, K. W., CUESTA, M. A., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., ROIG, J., BONAVINA, L., ROSMAN, C., GISBERTZ, S. S., BIJRE, S. S., VAN DER PEET, D. L., KLINKENBIJL, J. H., HOLLMANN, M. W., DE LANGE, E. S. & BONJER, H. J. 2015. Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World J Surg*, 39, 1986-93.
- MABVUURE, N. T., ROMAN, A. & KHAN, O. A. 2013. Enteral immunonutrition versus standard enteral nutrition for patients undergoing oesophagogastric resection for cancer. *Int J Surg*, 11, 122-7.
- MACIA, L., TSAI, V. W., NGUYEN, A. D., JOHNNEN, H., KUFFNER, T., SHI, Y. C., LIN, S., HERZOG, H., BROWN, D. A., BREIT, S. N. & SAINSBURY, A. 2012. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets. *PLoS One*, 7, e34868.
- MADEDDU, C., DESSI, M., PANZONE, F., SERPE, R., ANTONI, G., CAU, M. C., MONTALDO, L., MELA, Q., MURA, M., ASTARA, G., TANCA, F. M., MACCIO, A. & MANTOVANI, G. 2012. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib +/- megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr*, 31, 176-82.
- MAJUMDER, S., SORIANO, J., LOUIE CRUZ, A. & DASANU, C. A. 2013. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. *Surg Obes Relat Dis*, 9, 1013-9.
- MANTOVANI, G., MACCIO, A., MADEDDU, C., GRAMIGNANO, G., SERPE, R., MASSA, E., DESSI, M., TANCA, F. M., SANNA, E., DEIANA, L., PANZONE, F., CONTU, P. & FLORIS, C. 2008. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition*, 24, 305-13.
- MANTOVANI, G., MACCIO, A., MADEDDU, C., SERPE, R., MASSA, E., DESSI, M., PANZONE, F. & CONTU, P. 2010. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist*, 15, 200-11.

- MARIN, F. A., LAMONICA-GARCIA, V. C., HENRY, M. A. & BURINI, R. C. 2010. Grade of esophageal cancer and nutritional status impact on postsurgery outcomes. *Arq Gastroenterol*, 47, 348-53.
- MARKAR, S., GRONNIER, C., DUHAMEL, A., MABRUT, J. Y., BAIL, J. P., CARRERE, N., LEFEVRE, J. H., BRIGAND, C., VAILLANT, J. C., ADHAM, M., MSIKA, S., DEMARTINES, N., NAKADI, I. E., MEUNIER, B., COLLET, D. & MARIETTE, C. 2015. The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Ann Surg*.
- MARTIN, L., JIA, C., ROUVELAS, I. & LAGERGREN, P. 2008. Risk factors for malnutrition after oesophageal and cardia cancer surgery. *Br J Surg*, 95, 1362-8.
- MARTIN, L., LAGERGREN, J., LINDBLAD, M., ROUVELAS, I. & LAGERGREN, P. 2007. Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden. *Br J Surg*, 94, 1496-500.
- MARTIN, L. & LAGERGREN, P. 2015. Risk factors for weight loss among patients surviving 5 years after esophageal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*, 22, 610-6.
- MAZZOTTA, P. & JENEY, C. M. 2009. Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated Fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. *J Pain Symptom Manage*, 37, 1069-77.
- MCMILLAN, D. C. 2009. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12, 223-6.
- MCMILLAN, D. C. 2013. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*, 39, 534-40.
- MCNAMARA, M. J., ADELSTEIN, D. J., BODMANN, J. W., GRESKOVICH, J. F., JR., IVES, D. I., MASON, D. P., MURTHY, S. C., RICE, T. W., SAXTON, J. P., SOHAL, D., STEPHANS, K., RODRIGUEZ, C. P., VIDETIC, G. M. & RYBICKI, L. A. 2014. A phase II trial of induction epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil, followed by surgery and postoperative concurrent cisplatin and fluorouracil chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol*, 9, 1561-7.
- MELIS, M., MEREDITH, K. L., WEBER, J., SIEGEL, E. M., MCLOUGHLIN, J. M., DEAN, E. M., SHAH, N. & KARL, R. C. 2015. Body Mass Index and Perioperative Complications After Esophagectomy for Cancer. *Ann Surg*.
- MELIS, M., WEBER, J., SHRIDHAR, R., HOFFE, S., ALMHANNA, K., KARL, R. C. & MEREDITH, K. L. 2013. Body mass index and perioperative complications after oesophagectomy for adenocarcinoma: a systematic database review. *BMJ Open*, 3.
- MELIS, M., WEBER, J. M., MCLOUGHLIN, J. M., SIEGEL, E. M., HOFFE, S., SHRIDHAR, R., TURAGA, K. K., DITTRICK, G., DEAN, E. M., KARL, R. C. & MEREDITH, K. L. 2011. An elevated body mass index does not reduce survival after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol*, 18, 824-31.
- METSER, U., RASHIDI, F., MOSHONOV, H., WONG, R., KNOX, J., GUINDI, M. & DARLING, G. 2014. (18)F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med*, 28, 295-303.
- METZGER, R., BOLLSCHWEILER, E., VALLBOHMER, D., MAISH, M., DEMEESTER, T. R. & HOLSCHER, A. H. 2004. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus*, 17, 310-4.
- MEYER, L., MEYER, F., DRALLE, H., ERNST, M., LIPPERT, H. & GASTINGER, I. 2005. Insufficiency risk of esophagojejunal anastomosis after total abdominal gastrectomy for gastric carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*, 390, 510-6.

- MIAO, L., CHEN, H., XIANG, J. & ZHANG, Y. 2015a. A high body mass index in esophageal cancer patients is not associated with adverse outcomes following esophagectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 141, 941-50.
- MIAO, L., ZHANG, Y., HU, H., MA, L., SHUN, Y., XIANG, J. & CHEN, H. 2015b. Incidence and management of chylothorax after esophagectomy. *Thorac Cancer*, 6, 354-8.
- MIKI, K., FUJISHIRO, M., KODASHIMA, S. & YAHAGI, N. 2009. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc*, 21, 78-81.
- MILLER, K. R. & BOZEMAN, M. C. 2012. Nutrition therapy issues in esophageal cancer. *Curr Gastroenterol Rep*, 14, 356-66.
- MISHRA, S. I., SCHERER, R. W., SNYDER, C., GEIGLE, P. M., BERLANSTEIN, D. R. & TOPALOGLU, O. 2012. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, Cd008465.
- MIYATA, H., YAMASAKI, M., MAKINO, T., MIYAZAKI, Y., TAKAHASHI, T., KUROKAWA, Y., NAKAJIMA, K., TAKIGUCHI, S., MORI, M. & DOKI, Y. 2015. Clinical Outcome of Esophagectomy in Elderly Patients With and Without Neoadjuvant Therapy for Thoracic Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*.
- MIYAZAKI, T., TANAKA, N., HIRAI, H., YOKOBORI, T., SANO, A., SAKAI, M., INOSE, T., SOHDA, M., NAKAJIMA, M., FUKUCHI, M., KATO, H. & KUWANO, H. 2012. Ghrelin level and body weight loss after esophagectomy for esophageal cancer. *J Surg Res*, 176, 74-8.
- MOEHLER, M., AL-BATRAN, S. E., ANDUS, T., ANTHUBER, M., ARENDS, J., ARNOLD, D., AUST, D., BAIER, P., BARETTON, G., BERNHARDT, J., BOEING, H., BOHLE, E., BOKEMEYER, C., BORNSCHEIN, J., BUDACH, W., BURMESTER, E., CACA, K., DIEMER, W. A., DIETRICH, C. F., EBERT, M., EICKHOFF, A., ELL, C., FAHLKE, J., FEUSSNER, H., FIETKAU, R., FISCHBACH, W., FLEIG, W., FLENTJE, M., GABBERT, H. E., GALLE, P. R., GEISSLER, M., GOCKEL, I., GRAEVEN, U., GRENACHER, L., GROSS, S., HARTMANN, J. T., HEIKE, M., HEINEMANN, V., HERBST, B., HERRMANN, T., HOCHT, S., HOFHEINZ, R. D., HOFER, H., HOHLER, T., HOLSCHER, A. H., HORNEBER, M., HUBNER, J., IZBICKI, J. R., JAKOBS, R., JENSSEN, C., KANZLER, S., KELLER, M., KIESSLICH, R., KLAUTKE, G., KORBER, J., KRAUSE, B. J., KUHN, C., KULLMANN, F., LANG, H., LINK, H., LORDICK, F., LUDWIG, K., LUTZ, M., MAHLBERG, R., MALFERTHEINER, P., MERKEL, S., MESSMANN, H., MEYER, H. J., MONIG, S., PISO, P., PISTORIUS, S., PORSCHEN, R., RABENSTEIN, T., REICHARDT, P., RIDWELSKI, K., ROCKEN, C., ROETZER, I., ROHR, P., SCHEPP, W., SCHLAG, P. M., SCHMID, R. M., SCHMIDBERGER, H., SCHMIEGEL, W. H., SCHMOLL, H. J., SCHUCH, G., SCHUHMACHER, C., SCHUTTE, K., SCHWENK, W., SELGRAD, M., SENDLER, A., SERAPHIN, J., SEUFFERLEIN, T., STAHL, M., STEIN, H., STOLL, C., STUSCHKE, M., TANNAPFEL, A., THOLEN, R., THUSS-PATIENCE, P., TREML, K., et al. 2011. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol*, 49, 461-531.
- MOERTEL, C. G., SCHUTT, A. J., REITEMEIER, R. J. & HAHN, R. G. 1974. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer*, 33, 1607-9.
- MOORE, C. E. & SHERMAN, V. 2015. Effectiveness of B vitamin supplementation following bariatric surgery: rapid increases of serum vitamin B12. *Obes Surg*, 25, 694-9.
- MOYES, L. H., ANDERSON, J. E. & FORSHAW, M. J. 2010. Proposed follow up programme after curative resection for lower third oesophageal cancer. *World J Surg Oncol*, 8, 75.
- MUCKE, M., CUHLS, H., PEUCKMANN-POST, V., MINTON, O., STONE, P. & RADBRUCH, L. 2015. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd006788.

- MURPHY, K. T. & LYNCH, G. S. 2009. Update on emerging drugs for cancer cachexia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 14, 619-32.
- MURPHY, R. A., MOURTZAKIS, M., CHU, Q. S., BARACOS, V. E., REIMAN, T. & MAZURAK, V. C. 2011. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*, 117, 1775-82.
- NABAVIZADEH, N., SHUKLA, R., ELLIOTT, D. A., MITIN, T., VACCARO, G. M., DOLAN, J. P., MAGGIORE, R. J., SCHIPPER, P. H., HUNTER, J. G., THOMAS, C. R., JR. & HOLLAND, J. M. 2015. Preoperative carboplatin and paclitaxel-based chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: results of a modified CROSS regimen utilizing radiation doses greater than 41.4 Gy. *Dis Esophagus*.
- NAGARAJA, V. & ESLICK, G. D. 2015. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review. *J Gastrointest Oncol*, 6, 143-54.
- NAGARAJA, V., SHAW, N., MOREY, A. L., COX, M. R. & ESLICK, G. D. 2015. HER2 expression in oesophageal carcinoma and Barrett's oesophagus associated adenocarcinoma: An Australian study. *Eur J Surg Oncol*.
- NAGRAJ, S. K., NARESH, S., SRINIVAS, K., RENJITH GEORGE, P., SHRESTHA, A., LEVENSON, D. & FERRAILOLO, D. M. 2014. Interventions for the management of taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd010470.
- NAJAFIZADE, N., HEMATI, S., GOOKIZADE, A., BERJIS, N., HASHEMI, M., VEJDANI, S., GHANNADI, A., SHAHSANAEI, A. & ARBAB, N. 2013. Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck cancers: A randomized placebo-controlled trial. *J Res Med Sci*, 18, 123-6.
- NAKAJIMA, T. E., YAMADA, Y., HAMANO, T., FURUTA, K., ODA, I., KATO, H., KATO, K., HAMAGUCHI, T. & SHIMADA, Y. 2010. Adipocytokines and squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136, 261-6.
- NARSALE, A. A. & CARSON, J. A. 2014. Role of interleukin-6 in cachexia: therapeutic implications. *Curr Opin Support Palliat Care*, 8, 321-7.
- NATIONAL-CANCER-INSTITUTE. 2013. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* [Online]. Available: [http://www.seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/browse\\_csr.php](http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php).
- NEARY, N. M., SMALL, C. J., WREN, A. M., LEE, J. L., DRUCE, M. R., PALMIERI, C., FROST, G. S., GHATEI, M. A., COOMBES, R. C. & BLOOM, S. R. 2004. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2832-6.
- NORTHRUP, R., KURODA, K., DUUS, E. M., BARNES, S. R., CHEATHAM, L., WILEY, T. & PIETRA, C. 2013. Effect of ghrelin and anamorelin (ONO-7643), a selective ghrelin receptor agonist, on tumor growth in a lung cancer mouse xenograft model. *Support Care Cancer*, 21, 2409-15.
- OHTSUKA, T., SATO, S., KITAJIMA, Y., TANAKA, M., NAKAFUSA, Y. & MIYAZAKI, K. 2008. False-positive findings for tumor markers after curative gastrectomy for gastric cancer. *Dig Dis Sci*, 53, 73-9.
- OKADA, N., FUJII, S., FUJITA, T., KANAMORI, J., KOJIMA, T., HAYASHI, R. & DAIKO, H. 2015. The prognostic significance of the positive circumferential resection margin in pathologic T3 squamous cell carcinoma of the esophagus with or without neoadjuvant chemotherapy. *Surgery*.
- OKINES, A. F., NORMAN, A. R., MCCLOUD, P., KANG, Y. K. & CUNNINGHAM, D. 2009. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy

- and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*, 20, 1529-34.
- OLDENBURG, A. & ALBRECHT, T. 2008. [Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]. *Ultraschall Med*, 29, 488-98.
- OMLOO, J. M., LAGARDE, S. M., HULSCHER, J. B., REITSMA, J. B., FOCKENS, P., VAN DEKKEN, H., TEN KATE, F. J., OBERTOP, H., TILANUS, H. W. & VAN LANSCHOT, J. J. 2007. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*, 246, 992-1000; discussion 1000-1.
- OUATTARA, M., D'JOURNO, X. B., LOUNDOU, A., TROUSSE, D., DAHAN, L., DODDOLI, C., SEITZ, J. F. & THOMAS, P. A. 2012. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41, 1088-93.
- PAN, W., SUN, Z., XIANG, Y. & FANG, W. 2015. The correlation between high body mass index and survival in patients with esophageal cancer after curative esophagectomy: evidence from retrospective studies. *Asia Pac J Clin Nutr*, 24, 480-8.
- PARK, C. H., KIM, E. H., KIM, H. Y., ROH, Y. H. & LEE, Y. C. 2015. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early stage esophagogastric junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 47, 37-44.
- PASCUAL LOPEZ, A., ROQUE I FIGULS, M., URRUTIA CUCHI, G., BERENSTEIN, E. G., ALMENAR PASIES, B., BALCELLS ALEGRE, M. & HERDMAN, M. 2004. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage*, 27, 360-9.
- PAULSEN, O., KLEPSTAD, P., ROSLAND, J. H., AASS, N., ALBERT, E., FAYERS, P. & KAASA, S. 2014. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*, 32, 3221-8.
- PAVIA, R., BARRESI, P., PIERMANNI, V., MONDELLO, B. & URGESI, R. 2006. Role of artificial nutrition in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Rays*, 31, 25-9.
- PECH, O., BEHRENS, A., MAY, A., NACHBAR, L., GOSSNER, L., RABENSTEIN, T., MANNER, H., GUENTER, E., HUIJSMANS, J., VIETH, M., STOLTE, M. & ELL, C. 2008. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*, 57, 1200-6.
- PENG, J., CAI, J., NIU, Z. X. & CHEN, L. Q. 2015a. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis. *Dis Esophagus*.
- PENG, J. Z., XUE, L., LIU, D. G. & LIN, Y. H. 2015b. Association of the p53 Arg72Pro polymorphism with esophageal cancer in Chinese populations: a meta-analysis. *Genet Mol Res*, 14, 9024-33.
- PENNATHUR, A., GIBSON, M. K., JOBE, B. A. & LUKETICH, J. D. 2013. Oesophageal carcinoma. *Lancet*, 381, 400-12.
- PERTL, L., ZACHERL, J., MANCUSI, G., GACHTER, J. N., ASARI, R., SCHOPPMANN, S., BIGENZAHN, W. & SCHNEIDER-STICKLER, B. 2011. High risk of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after esophagectomy using cervical anastomosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268, 1605-10.
- PETROPOULOS, K., MACHERAS, A., LIAKAKOS, T. & MISIAKOS, E. P. 2015. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: techniques and outcomes. *Chirurgia (Bucur)*, 110, 99-108.

- PHILIPS, P., NORTH, D. A., SCOGGINS, C., SCHLEGEL, M. & MARTIN, R. C. 2015. Gastric-Esophageal Stenting for Malignant Dysphagia: Results of Prospective Clinical Trial Evaluation of Long-Term Gastroesophageal Reflux and Quality of Life-Related Symptoms. *J Am Coll Surg*, 221, 165-73.
- POHL, H., WROBEL, K., BOJARSKI, C., VODERHOLZER, W., SONNENBERG, A., ROSCH, T. & BAUMGART, D. C. 2013. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*, 108, 200-7.
- POSTER, D. S., PENTA, J. S., BRUNO, S. & MACDONALD, J. S. 1981. delta 9-tetrahydrocannabinol in clinical oncology. *Jama*, 245, 2047-51.
- POULSEN, G. M., PEDERSEN, L. L., OSTERLIND, K., BAEKSGAARD, L. & ANDERSEN, J. R. 2014. Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients. *Clin Nutr*, 33, 749-53.
- POWER, D. G., SCHATTNER, M. A., GERDES, H., BRENNER, B., MARKOWITZ, A. J., CAPANU, M., COIT, D. G., BRENNAN, M., KELSEN, D. P. & SHAH, M. A. 2009. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg*, 208, 173-8.
- POZZA, A., ERROI, F. R., SCARPA, M., POLESE, L., RAMPAZZO, L. & NORBERTO, L. 2015. Palliative therapy for esophageal cancer: laser therapy alone is associated with a better functional outcome. *Updates Surg*, 67, 61-7.
- PRASAD, N. R., KARTHIGEYAN, M., VIKRAM, K., PARTHASARATHY, R. & REDDY, K. S. 2015. Palliative radiotherapy in esophageal cancer. *Indian J Surg*, 77, 34-8.
- PULI, S. R., BATAPATI KRISHNA REDDY, J., BECHTOLD, M. L., ANTILLON, M. R. & IBDAH, J. A. 2008. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*, 14, 4011-9.
- QUÉTELET 1832. Recherches sur le poids de l'homme aux different âges. Nouveaux Memoires de l'Academie Royale des Sciences et Belle-Lettres de Bruxelles.
- QUINT, L. E., HEPBURN, L. M., FRANCIS, I. R., WHYTE, R. I. & ORRINGER, M. B. 1995. Incidence and distribution of distant metastases from newly diagnosed esophageal carcinoma. *Cancer*, 76, 1120-5.
- QUOC LU'O'NG, K. V. & NGUYEN, L. T. 2012. The roles of beta-adrenergic receptors in tumorigenesis and the possible use of beta-adrenergic blockers for cancer treatment: possible genetic and cell-signaling mechanisms. *Cancer Manag Res*, 4, 431-45.
- RAJAGOPAL, I., NIVEDITHA, S. R., SAHADEV, R., NAGAPPA, P. K. & RAJENDRA, S. G. 2015. HER 2 Expression in Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas. *J Clin Diagn Res*, 9, Ec06-10.
- RAMEEZ, M. H. & MAYBERRY, J. F. 2015. Epidemiology and risk factors for Barrett's oesophagus. *Br J Hosp Med (Lond)*, 76, 138-41.
- REID, J., HUGHES, C. M., MURRAY, L. J., PARSONS, C. & CANTWELL, M. M. 2013. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliat Med*, 27, 295-303.
- REID, J., MILLS, M., CANTWELL, M., CARDWELL, C. R., MURRAY, L. J. & DONNELLY, M. 2012. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd008664.
- REISINGER, K. W., DERIKX, J. P., VAN VUGT, J. L., VON MEYENFELDT, M. F., HULSEWE, K. W., OLDE DAMINK, S. W., STOOT, J. H. & POEZE, M. 2015. Sarcopenia is associated with an increased inflammatory response to surgery in colorectal cancer. *Clin Nutr*.

- REN, C., CAI, X. Y., QIU, M. Z., WANG, D. S., WANG, F. H., LUO, H. Y. & XU, R. H. 2015. Impact of body mass index on survival of esophageal squamous carcinoma patients in southern China. *J Thorac Dis*, 7, 337-45.
- RICCARDI, D. & ALLEN, K. 1999. Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control*, 6, 64-72.
- RICE, T. W., RUSCH, V. W., ISHWARAN, H. & BLACKSTONE, E. H. 2010. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer*, 116, 3763-73.
- RICHARDSON, J. R. & KHAN, O. A. 2012. In patients with radiologically-staged resectable oesophago-gastric junctional tumours, is diagnostic laparoscopy useful as an additional staging procedure? *Int J Surg*, 10, 198-202.
- RIEHELMMANN, R. P., BURMAN, D., TANNOCK, I. F., RODIN, G. & ZIMMERMANN, C. 2010. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care*, 27, 106-10.
- RIES, A., TROTTENBERG, P., ELSNER, F., STIEL, S., HAUGEN, D., KAASA, S. & RADBRUCH, L. 2012. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med*, 26, 294-304.
- RIPAMONTI, C., ZECCA, E., BRUNELLI, C., FULFARO, F., VILLA, S., BALZARINI, A., BOMBARDIERI, E. & DE CONNO, F. 1998. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer*, 82, 1938-45.
- RIZZO, J. D., LICHTIN, A. E., WOOLF, S. H., SEIDENFELD, J., BENNETT, C. L., CELLA, D., DJULBEGOVIC, B., GOODE, M. J., JAKUBOWSKI, A. A., LEE, S. J., MILLER, C. B., RARICK, M. U., REGAN, D. H., BROWMAN, G. P. & GORDON, M. S. 2002. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol*, 20, 4083-107.
- ROBERT KOCH-INSTITUT, D. P. K., DR. CLAUDIA SPIX (DEUTSCHES KINDERKREBSREGISTER, KAPITEL 4, DR. STEFAN HENTSCHEL, PROF. DR. ALEXANDER KATALINIC, DR. SABINE LUTTMANN, CHRISTA STEGMAIER 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. *Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek*, 9. Ausgabe.
- RUIZ GARCIA, V., LOPEZ-BRIZ, E., CARBONELL SANCHIS, R., GONZALVEZ PERALES, J. L. & BORT-MARTI, S. 2013. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Cd004310.
- RUNGE, T. M., ABRAMS, J. A. & SHAHEEN, N. J. 2015. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*, 44, 203-31.
- RUURDA, J. P., VAN DER SLUIS, P. C., VAN DER HORST, S. & VAN HILLEGERSBERG, R. 2015. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol*, 112, 257-65.
- S3-LEITLINIENPROGRAMM, O. 2012. Leitlinie S3 Magenkarzinom - „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“.
- SADDOUGHI, S. A., TASWELL, J., HARMSSEN, W. S., INRA, M. L., BLACKMON, S. H., NICHOLS, F. C., 3RD, CASSIVI, S. D., WIGLE, D. A., SHEN, K. R. & ALLEN, M. S. 2015. Surgical Resection of Rare Esophageal Cancers. *Ann Thorac Surg*.
- SANSONE, R. A. & SANSONE, L. A. 2014. Marijuana and body weight. *Innov Clin Neurosci*, 11, 50-4.

- SASAKO, M., SANO, T., YAMAMOTO, S., SAIRENJI, M., ARAI, K., KINOSHITA, T., NASHIMOTO, A. & HIRATSUKA, M. 2006. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7, 644-51.
- SCARPA, M., CAGOL, M., BETTINI, S., ALFIERI, R., CARRARO, A., CAVALLIN, F., TREVELLIN, E., SAADEH, L. M., RUOL, A., VETTOR, R., ANCONA, E. & CASTORO, C. 2013. Overweight patients operated on for cancer of the esophagus survive longer than normal-weight patients. *J Gastrointest Surg*, 17, 218-27.
- SCARPA, M., CAVALLIN, F., NOARO, G., PINTO, E., ALFIERI, R., CAGOL, M. & CASTORO, C. 2014. Impact of jejunostomy during esophagectomy for cancer on health related quality of life. *Chin J Cancer Res*, 26, 678-84.
- SCHMIDT, T., SICIC, L., BLANK, S., BECKER, K., WEICHERT, W., BRUCKNER, T., PARAKONTHUN, T., LANGER, R., BUCHLER, M. W., SIEWERT, J. R., LORDICK, F. & OTT, K. 2014. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*, 110, 1712-20.
- SENDER A., S. D., ADAMIETZ I.A. , TANNAPFEL A. 2008. Ösophaguskarzinom. *Der Onkologe*, 14, 831-842.
- SENESSE, P., ASSENAT, E., SCHNEIDER, S., CHARGARI, C., MAGNE, N., AZRIA, D. & HEBUTERNE, X. 2008. Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat Rev*, 34, 568-75.
- SHANG, E., WEISS, C., POST, S. & KAEHLER, G. 2006. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 30, 222-30.
- SHAPIRO, J., VAN LANSCHOT, J. J., HULSHOF, M. C., VAN HAGEN, P., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., WIJNHOFEN, B. P., VAN LAARHOVEN, H. W., NIEUWENHUIJZEN, G. A., HOSPERS, G. A., BONENKAMP, J. J., CUESTA, M. A., BLAISSE, R. J., BUSCH, O. R., TEN KATE, F. J., CREEMERS, G. J., PUNT, C. J., PLUKKER, J. T., VERHEUL, H. M., BILGEN, E. J., VAN DEKKEN, H., VAN DER SANGEN, M. J., ROZEMA, T., BIERMANN, K., BEUKEMA, J. C., PIET, A. H., VAN RIJ, C. M., REINDERS, J. G., TILANUS, H. W., STEYERBERG, E. W. & VAN DER GAAST, A. 2015. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 16, 1090-8.
- SHI, Z. Z., SHANG, L., JIANG, Y. Y., SHI, F., XU, X., WANG, M. R. & HAO, J. J. 2015. Identification of genomic biomarkers associated with the clinicopathological parameters and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biomark*.
- SHINTANI, M., OGAWA, Y., EBIHARA, K., AIZAWA-ABE, M., MIYANAGA, F., TAKAYA, K., HAYASHI, T., INOUE, G., HOSODA, K., KOJIMA, M., KANGAWA, K. & NAKAO, K. 2001. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*, 50, 227-32.
- SHIVSHANKER, K., BENNETT, R. W., JR. & HAYNIE, T. P. 1983. Tumor-associated gastroparesis: correction with metoclopramide. *Am J Surg*, 145, 221-5.
- SHRIDHAR, R., HAYMAN, T., HOFFE, S. E., WEBER, J., ALMHANNA, K., CHUONG, M., KARL, R. C. & MEREDITH, K. L. 2012. Body mass index and survival in esophageal adenocarcinoma treated with chemoradiotherapy followed by esophagectomy. *J Gastrointest Surg*, 16, 1296-302.

- SICA, G. S., SUJENDRAN, V., WHEELER, J., SOIN, B. & MAYNARD, N. 2005. Needle catheter jejunostomy at esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol*, 91, 276-9.
- SIDDIQUI, A. A., SARKAR, A., BELTZ, S., LEWIS, J., LOREN, D., KOWALSKI, T., FANG, J., HILDEN, K. & ADLER, D. G. 2012. Placement of fully covered self-expandable metal stents in patients with locally advanced esophageal cancer before neoadjuvant therapy. *Gastrointest Endosc*, 76, 44-51.
- SIEWERT J. R., R. M., SCHUMPELICK V. 2010. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- SIEWERT J. R., S. H. R. 2012. *Chirurgie*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag
- SIEWERT J.R., O. K. 2007. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Seminars in Radiation Oncology*.
- SIEWERT, J. R. 2007. [Esophageal carcinoma]. *Chirurg*, 78, 475-84; quiz 485.
- SIEWERT, J. R. & STEIN, H. J. 1998. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 85, 1457-9.
- SIEWERT, J. R., STEIN, H. J., FEITH, M., BRUECHER, B. L., BARTELS, H. & FINK, U. 2001. 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*, 234, 360-7; discussion 368-9.
- SILVERS, M. A., SAVVA, J., HUGGINS, C. E., TRUBY, H. & HAINES, T. 2014. Potential benefits of early nutritional intervention in adults with upper gastrointestinal cancer: a pilot randomised trial. *Support Care Cancer*, 22, 3035-44.
- SINGHI, A. D., SEETHALA, R. R., NASON, K., FOXWELL, T. J., ROCHE, R. L., MCGRATH, K. M., LEVY, R. M., LUKETICH, J. D. & DAVISON, J. M. 2015. Undifferentiated carcinoma of the esophagus: a clinicopathological study of 16 cases. *Hum Pathol*, 46, 366-75.
- SJOQUIST, K. M., BURMEISTER, B. H., SMITHERS, B. M., ZALCBERG, J. R., SIMES, R. J., BARBOUR, A. & GEBSKI, V. 2011. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 12, 681-92.
- SKIPWORTH, J., FOSTER, J., RAPTIS, D. & HUGHES, F. 2009. The effect of preoperative weight loss and body mass index on postoperative outcome in patients with esophagogastric carcinoma. *Dis Esophagus*, 22, 559-63.
- SMITH, R. C. & LIN, B. K. 2013. Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders. *Curr Opin Support Palliat Care*, 7, 352-60.
- SOLHEIM, T. S., FEARON, K. C., BLUM, D. & KAASA, S. 2013. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol*, 52, 6-17.
- SONGUN, I., PUTTER, H., KRANENBARG, E. M., SASAKO, M. & VAN DE VELDE, C. J. 2010. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*, 11, 439-49.
- SOULARUE, E., COHEN, R., TOURNIGAND, C., ZANAN, A., LOUVET, C., BACHET, J. B., HENTIC, O., SAMALIN, E., CHIBAUDEL, B., DE GRAMONT, A. & ANDRE, T. 2015. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer*, 102, 324-31.

- STAHL, M., WALZ, M. K., STUSCHKE, M., LEHMANN, N., MEYER, H. J., RIERA-KNORRENSCHILD, J., LANGER, P., ENGENHART-CABILLIC, R., BITZER, M., KONIGSRAINER, A., BUDACH, W. & WILKE, H. 2009. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, 27, 851-6.
- STEIN, H. J., BRUCHER, B. L., SENDLER, A. & SIEWERT, J. R. 2001. Esophageal cancer: patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol*, 10, 103-11.
- STEIN, H. J., FEITH, M., BRUECHER, B. L., NAEHRIG, J., SARBIA, M. & SIEWERT, J. R. 2005. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*, 242, 566-73; discussion 573-5.
- STEPHENS, E. H., GAUR, P., HOTZE, K. O., CORREA, A. M., KIM, M. P. & BLACKMON, S. H. 2015. Super-Charged Pedicled Jejunal Interposition Performance Compares Favorably With a Gastric Conduit After Esophagectomy. *Ann Thorac Surg*, 100, 407-13.
- STEYN, R. S., GRENIER, I., DARNTON, S. J., CULLEN, M. H. & MATTHEWS, H. R. 1995. Weight gain as an indicator of response to chemotherapy for oesophageal carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 7, 382-4.
- STOLTE M., R. J., KLÖPPEL G. 2013. *Pathologie*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- STRASSER, F., LUFTNER, D., POSSINGER, K., ERNST, G., RUHSTALLER, T., MEISSNER, W., KO, Y. D., SCHNELLE, M., REIF, M. & CERNY, T. 2006. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*, 24, 3394-400.
- STRAUGHAN, D. M., AZOURY, S. C., BENNETT, R. D., PIMIENTO, J. M., FONTAINE, J. P. & TOLOZA, E. M. 2015. Robotic-Assisted Esophageal Surgery. *Cancer Control*, 22, 335-9.
- STURDZA, A., MILLAR, B. A., BANA, N., LAPERRIERE, N., POND, G., WONG, R. K. & BEZJAK, A. 2008. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. *Support Care Cancer*, 16, 1041-8.
- SUN, P., ZHANG, F., CHEN, C., AN, X., LI, Y. H., WANG, F. H. & ZHU, Z. H. 2013. Comparison of the prognostic values of various nutritional parameters in patients with esophageal squamous cell carcinoma from Southern China. *J Thorac Dis*, 5, 484-91.
- SUNDE, B., ERICSON, J., KUMAGAI, K., LUNDELL, L., TSAI, J. A., LINDBLAD, M., ROUVELAS, I., FRIESLAND, S., WANG, N. & NILSSON, M. 2015. Relief of dysphagia during neoadjuvant treatment for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Dis Esophagus*.
- TAKESUE, T., TAKEUCHI, H., OGURA, M., FUKUDA, K., NAKAMURA, R., TAKAHASHI, T., WADA, N., KAWAKUBO, H. & KITAGAWA, Y. 2015. A Prospective Randomized Trial of Enteral Nutrition After Thoracoscopic Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*.
- TAKIGUCHI, S., HIURA, Y., MIYAZAKI, Y., TAKATA, A., MURAKAMI, K. & DOKI, Y. 2012. Clinical trial of ghrelin synthesis administration for upper GI surgery. *Methods Enzymol*, 514, 409-31.
- TAMANDL, D., PAIREDER, M., ASARI, R., BALTZER, P. A., SCHOPPMANN, S. F. & BA-SSALAMAH, A. 2015. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol*.
- TAN, I. T. & SO, B. Y. 2007. Value of intensive follow-up of patients after curative surgery for gastric carcinoma. *J Surg Oncol*, 96, 503-6.

- TANIYAMA, Y., MIYATA, G., KAMEI, T., NAKANO, T., ABE, S., KATSURA, K., SAKURAI, T., TESHIMA, J., HIKAGE, M. & OHUCHI, N. 2015. Complications following recurrent laryngeal nerve lymph node dissection in oesophageal cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 20, 41-6.
- TATEMATSU, N., PARK, M., TANAKA, E., SAKAI, Y. & TSUBOYAMA, T. 2013. Association between physical activity and postoperative complications after esophagectomy for cancer: a prospective observational study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 47-51.
- THIES, S. & LANGER, R. 2013. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol*, 3, 262.
- THRIFT, A. P., SHAHEEN, N. J., GAMMON, M. D., BERNSTEIN, L., REID, B. J., ONSTAD, L., RISCH, H. A., LIU, G., BIRD, N. C., WU, A. H., CORLEY, D. A., ROMERO, Y., CHANOCK, S. J., CHOW, W. H., CASSON, A. G., LEVINE, D. M., ZHANG, R., EK, W. E., MACGREGOR, S., YE, W., HARDIE, L. J., VAUGHAN, T. L. & WHITEMAN, D. C. 2014. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst*, 106.
- TIMMERMAN, H., DE GROOT, J. F., HULZEBOS, H. J., DE KNIKKER, R., KERKKAMP, H. E. & VAN MEETEREN, N. L. 2011. Feasibility and preliminary effectiveness of preoperative therapeutic exercise in patients with cancer: a pragmatic study. *Physiother Theory Pract*, 27, 117-24.
- TOMASZEWSKI, K. A., PUSKULLUOGLU, M., BIESIADA, K., BOCHENEK, J., OCHENDUSZKO, S., TOMASZEWSKA, I. M. & KRZEMIENIECKI, K. 2013. Main influencing factors and health-related quality of life issues in patients with oesophago-gastric cancer - as measured by EORTC tools. *Contemp Oncol (Pozn)*, 17, 311-6.
- TOUCHEFEU, Y., ARCHAMBEAUD, I., LANDI, B., LIEVRE, A., LEPERE, C., ROUGIER, P. & MITRY, E. 2014. Chemotherapy versus self-expanding metal stent as primary treatment of severe dysphagia from unresectable oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Dig Liver Dis*, 46, 283-6.
- TSAI, V. W., MACIA, L., JOHNEN, H., KUFFNER, T., MANADHAR, R., JORGENSEN, S. B., LEE-NG, K. K., ZHANG, H. P., WU, L., MARQUIS, C. P., JIANG, L., HUSAINI, Y., LIN, S., HERZOG, H., BROWN, D. A., SAINSBURY, A. & BREIT, S. N. 2013. TGF- $\beta$  superfamily cytokine MIC-1/GDF15 is a physiological appetite and body weight regulator. *PLoS One*, 8, e55174.
- UICC, U. C. L. C. 2009. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th.
- UOMO, G., GALLUCCI, F. & RABITTI, P. G. 2006. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *Jop*, 7, 157-62.
- VAN DAELE, E., VAN DE PUTTE, D., CELEN, W., VAN NIEUWENHOVE, Y. & PATTYN, P. 2015. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after Ivor Lewis oesophagectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*.
- VAN DER MEIJ, B. S., LANGIUS, J. A., SPREEUWENBERG, M. D., SLOOTMAKER, S. M., PAUL, M. A., SMIT, E. F. & VAN LEEUWEN, P. A. 2012. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr*, 66, 399-404.
- VAN DER SCHAAF, M., JOHAR, A., WIJNHOFEN, B., LAGERGREN, P. & LAGERGREN, J. 2015. Extent of lymph node removal during esophageal cancer surgery and survival. *J Natl Cancer Inst*, 107.
- VAN DER SCHAAF, M. K., TILANUS, H. W., VAN LANSCHOT, J. J., JOHAR, A. M., LAGERGREN, P., LAGERGREN, J. & WIJNHOFEN, B. P. 2014. The influence of preoperative weight loss on the postoperative course after esophageal cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147, 490-5.

- VAN HEIJL, M., OMLOO, J. M., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., HOEKSTRA, O. S., BOELLAARD, R., BOSSUYT, P. M., BUSCH, O. R., TILANUS, H. W., HULSHOF, M. C., VAN DER GAAST, A., NIEUWENHUIJZEN, G. A., BONENKAMP, H. J., PLUKKER, J. T., CUESTA, M. A., TEN KATE, F. J., PRUIM, J., VAN DEKKEN, H., BERGMAN, J. J., SLOOF, G. W. & VAN LANSCHOT, J. J. 2011. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer. *Ann Surg*, 253, 56-63.
- VAN NORREN, K., KEGLER, D., ARGILES, J. M., LUIKING, Y., GORSELINK, M., LAVIANO, A., ARTS, K., FABER, J., JANSEN, H., VAN DER BEEK, E. M. & VAN HELVOORT, A. 2009. Dietary supplementation with a specific combination of high protein, leucine, and fish oil improves muscle function and daily activity in tumour-bearing cachectic mice. *Br J Cancer*, 100, 713-22.
- VAN OVERHAGEN, H., LAMERIS, J. S., BERGER, M. Y., TILANUS, H. W., VAN PEL, R., KLOOSWIJK, A. I. & SCHUTTE, H. E. 1993. Improved assessment of supraclavicular and abdominal metastases in oesophageal and gastro-oesophageal junction carcinoma with the combination of ultrasound and computed tomography. *Br J Radiol*, 66, 203-8.
- VAN VEER, H., MOONS, J., DARLING, G., LERUT, T., COOSEMANS, W., WADDELL, T., DE LEYN, P. & NAFTEUX, P. 2015. Validation of a new approach for mortality risk assessment in oesophagectomy for cancer based on age- and gender-corrected body mass index dagger. *Eur J Cardiothorac Surg*, 48, 600-7.
- VAN VLIET, E. P., VAN DER LUGT, A., KUIPERS, E. J., TILANUS, H. W., VAN DER GAAST, A., HERMANS, J. J. & SIERSEMA, P. D. 2007. Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol*, 96, 200-6.
- VANDEBROEK, A. J. 2013. Nutritional status in relation to treatment modalities. *EJC Suppl*, 11, 296-8.
- VIKLUND, P., LINDBLAD, M., LU, M., YE, W., JOHANSSON, J. & LAGERGREN, J. 2006. Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden. *Ann Surg*, 243, 204-11.
- VIOLATO, N. M., RAFACHO, A., BOSCHERO, A. C. & BOSQUEIRO, J. R. 2014. Higher insulin sensitivity and impaired insulin secretion in cachectic solid ehrlich tumour-bearing mice. *Horm Metab Res*, 46, 615-20.
- VON HAEHLING, S. & ANKER, S. D. 2014. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *J Am Med Dir Assoc*, 15, 866-72.
- VON RAHDEN, B. H., STEIN, H. J. & SIEWERT, J. R. 2006. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol*, 12, 6608-13.
- VRBA, R., AUJESKY, R., VOMACKOVA, K., BOHANES, T., STASEK, M. & NEORAL, C. 2015. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer - results of surgical therapy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 10, 189-96.
- WALKER, J., HANSEN, C. H., MARTIN, P., SYMEONIDES, S., GOURLEY, C., WALL, L., WELLER, D., MURRAY, G. & SHARPE, M. 2014. Integrated collaborative care for major depression comorbid with a poor prognosis cancer (SMaRT Oncology-3): a multicentre randomised controlled trial in patients with lung cancer. *Lancet Oncol*, 15, 1168-76.
- WANG, G., CHEN, H., LIU, J., MA, Y. & JIA, H. 2015a. A comparison of postoperative early enteral nutrition with delayed enteral nutrition in patients with esophageal cancer. *Nutrients*, 7, 4308-17.

- WANG, J., MYLES, B., WEI, C., CHANG, J. Y., HOFSTETTER, W. L., AJANI, J. A., SWISHER, S. G., COX, J. D., KOMAKI, R., LIAO, Z. & LIN, S. H. 2014. Obesity and outcomes in patients treated with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*, 27, 168-75.
- WANG, N., JIA, Y., WANG, J., WANG, X., BAO, C., SONG, Q., TAN, B. & CHENG, Y. 2015b. Prognostic significance of lymph node ratio in esophageal cancer. *Tumour Biol*, 36, 2335-41.
- WATANABE, M., ISHIMOTO, T., BABA, Y., NAGAI, Y., YOSHIDA, N., YAMANAKA, T. & BABA, H. 2013. Prognostic impact of body mass index in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol*, 20, 3984-91.
- WEI, M. T., ZHANG, Y. C., DENG, X. B., YANG, T. H., HE, Y. Z. & WANG, Z. Q. 2014. Transthoracic vs transhiatal surgery for cancer of the esophagogastric junction: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 20, 10183-92.
- WEIMANN, A., BRAGA, M., HARSANYI, L., LAVIANO, A., LJUNGQVIST, O., SOETERS, P., JAUCH, K. W., KEMEN, M., HIESMAYR, J. M., HORBACH, T., KUSE, E. R. & VESTWEBER, K. H. 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*, 25, 224-44.
- WEIS, J. 2015. Psychosocial Care for Cancer Patients. *Breast Care (Basel)*, 10, 84-6.
- WELSH, J. B., SAPINOSO, L. M., KERN, S. G., BROWN, D. A., LIU, T., BAUSKIN, A. R., WARD, R. L., HAWKINS, N. J., QUINN, D. I., RUSSELL, P. J., SUTHERLAND, R. L., BREIT, S. N., MOSKALUK, C. A., FRIERSON, H. F., JR. & HAMPTON, G. M. 2003. Large-scale delineation of secreted protein biomarkers overexpressed in cancer tissue and serum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 3410-5.
- WEN, H. S., LI, X., CAO, Y. Z., ZHANG, C. C., YANG, F., SHI, Y. M. & PENG, L. M. 2012. Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *Chemotherapy*, 58, 461-7.
- WHEBLE, G. A., BENSON, R. A. & KHAN, O. A. 2012. Is routine postoperative enteral feeding after oesophagectomy worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15, 709-12.
- WHEELER, J. B. & REED, C. E. 2012. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am*, 92, 1077-87.
- WHITE, T. A. & LEBRASSEUR, N. K. 2014. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. *Gerontology*, 60, 289-93.
- WHITING, P. F., WOLFF, R. F., DESHPANDE, S., DI NISIO, M., DUFFY, S., HERNANDEZ, A. V., KEURENTJES, J. C., LANG, S., MISSO, K., RYDER, S., SCHMIDLKOFER, S., WESTWOOD, M. & KLEIJNEN, J. 2015. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 313, 2456-73.
- WIEDER, H. A., OTT, K., LORDICK, F., BECKER, K., STAHL, A., HERRMANN, K., FINK, U., SIEWERT, J. R., SCHWAIGER, M. & WEBER, W. A. 2007. Prediction of tumor response by FDG-PET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 1925-32.
- WILKES, E. A., SELBY, A. L., COLE, A. T., FREEMAN, J. G., RENNIE, M. J. & KHAN, Z. H. 2011. Poor tolerability of thalidomide in end-stage oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 20, 593-600.
- WINTHER, M., ALSNER, J., TRAMM, T., BAEKSGAARD, L., HOLTVED, E. & NORDSMARK, M. 2015. Evaluation of miR-21 and miR-375 as prognostic biomarkers in esophageal cancer. *Acta Oncol*, 54, 1582-91.
- WON, E., JANJIGIAN, Y. J. & ILSON, D. H. 2014. HER2 directed therapy for gastric/esophageal cancers. *Curr Treat Options Oncol*, 15, 395-404.

- WORLD HEALTH ORGANISATION, B. S., CHRISTOPHER P. WILD 2014. World Cancer Report 2014.
- WU, J., HUANG, C., XIAO, H., TANG, Q. & CAI, W. 2013. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. *Nutrition*, 29, 1310-4.
- XIONG, W. L., LI, R., LEI, H. K. & JIANG, Z. Y. 2015. Comparison of outcomes between minimally invasive oesophagectomy and open oesophagectomy for oesophageal cancer. *ANZ J Surg*.
- XU, X. L., ZHENG, W. H., ZHU, S. M., ZHAO, A. & MAO, W. M. 2015a. The Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Large Scale Operable Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients: A 10-Year Experience. *PLoS One*, 10, e0133076.
- XU, Y. J., CHENG, J. C., LEE, J. M., HUANG, P. M., HUANG, G. H. & CHEN, C. C. 2015b. A Walk-and-Eat Intervention Improves Outcomes for Patients With Esophageal Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Oncologist*, 20, 1216-22.
- YACoub, L., GOLDMAN, H. & ODZE, R. D. 1997. Transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor, and MiB-1 expression in Barrett's-associated neoplasia: correlation with prognosis. *Mod Pathol*, 10, 105-12.
- YALAMARTHI, S., WITHERSPOON, P., MCCOLE, D. & AULD, C. D. 2004. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy*, 36, 874-9.
- YAMADA, E., SHIRAKAWA, Y., YAMATSUJI, T., SAKUMA, L., TAKAOKA, M., YAMADA, T., NOMA, K., SAKURAMA, K., FUJIWARA, Y., TANABE, S., NAGASAKA, T., FUJIWARA, T. & NAOMOTO, Y. 2012. Jejunal interposition reconstruction with a stomach preserving esophagectomy improves postoperative weight loss and reflux symptoms for esophageal cancer patients. *J Surg Res*, 178, 700-7.
- YAMANA, I., TAKENO, S., SHIBATA, R., SHIWAKU, H., MAKI, K., HASHIMOTO, T., SHIRAIISHI, T., IWASAKI, A. & YAMASHITA, Y. 2015. Is the Geriatric Nutritional Risk Index a Significant Predictor of Postoperative Complications in Patients with Esophageal Cancer Undergoing Esophagectomy? *Eur Surg Res*, 55, 35-42.
- YAMASAKI, M., MIYATA, H., MIYAZAKI, Y., TAKAHASHI, T., KUROKAWA, Y., NAKAJIMA, K., TAKIGUCHI, S., MORI, M. & DOKI, Y. 2015. Pattern of Lymphatic Spread of Esophageal Cancer at the Cervicothoracic Junction Based on the Tumor Location : Surgical Treatment of Esophageal Squamous Cell Carcinoma of the Cervicothoracic Junction. *Ann Surg Oncol*.
- YAMASHITA, M., YAMASHITA, H., SHIBATA, S., OKUMA, K. & NAKAGAWA, K. 2015. Symptom relief effect of palliative high dose rate intracavitary radiotherapy for advanced esophageal cancer with dysphagia. *Oncol Lett*, 9, 1747-1752.
- YANAOKA, K., OKA, M., MUKOUBAYASHI, C., YOSHIMURA, N., ENOMOTO, S., IGUCHI, M., MAGARI, H., UTSUNOMIYA, H., TAMAI, H., ARII, K., OHATA, H., FUJISHIRO, M., TAKESHITA, T., MOHARA, O. & ICHINOSE, M. 2008. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17, 838-45.
- YANO, M., YASUDA, T., MIYATA, H., FUJIWARA, Y., TAKIGUCHI, S. & MONDEN, M. 2005. Correlation between histological effects on the main tumors and nodal status after chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol*, 89, 244-50; discussion 250.
- YAO, W., QIN, X., QI, B., LU, J., GUO, L., LIU, F., LIU, S. & ZHAO, B. 2014. Association of p53 expression with prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 7, 7158-63.

- YASSIN, A., ALMEHMADI, Y., SAAD, F., DOROS, G. & GOOREN, L. 2015. Effects of intermission and resumption of long-term testosterone replacement therapy on body weight and metabolic parameters in hypogonadal in middle-aged and elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- YCHOU, M., BOIGE, V., PIGNON, J. P., CONROY, T., BOUCHE, O., LEBRETON, G., DUCOURTIEUX, M., BEDENNE, L., FABRE, J. M., SAINT-AUBERT, B., GENEVE, J., LASSER, P. & ROUGIER, P. 2011. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 29, 1715-21.
- YENNURAJALINGAM, S., FRISBEE-HUME, S., PALMER, J. L., DELGADO-GUAY, M. O., BULL, J., PHAN, A. T., TANNIR, N. M., LITTON, J. K., REDDY, A., HUI, D., DALAL, S., MASSIE, L., REDDY, S. K. & BRUERA, E. 2013. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 31, 3076-82.
- YENNURAJALINGAM, S., WILLEY, J. S., PALMER, J. L., ALLO, J., DEL FABBRO, E., COHEN, E. N., TIN, S., REUBEN, J. M. & BRUERA, E. 2012. The role of thalidomide and placebo for the treatment of cancer-related anorexia-cachexia symptoms: results of a double-blind placebo-controlled randomized study. *J Palliat Med*, 15, 1059-64.
- YIP, C., GOH, V., DAVIES, A., GOSSAGE, J., MITCHELL-HAY, R., HYNES, O., MAISEY, N., ROSS, P., GAYA, A., LANDAU, D. B., COOK, G. J., GRIFFIN, N. & MASON, R. 2014. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol*, 24, 998-1005.
- YOUNG, J. L., JR., PERCY, C. L., ASIRE, A. J., BERG, J. W., CUSANO, M. M., GLOECKLER, L. A., HORM, J. W., LOURIE, W. I., JR., POLLACK, E. S. & SHAMBAUGH, E. M. 1981. Cancer incidence and mortality in the United States, 1973-77. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1-187.
- YU, W., SEO, B. Y. & CHUNG, H. Y. 2002. Postoperative body-weight loss and survival after curative resection for gastric cancer. *Br J Surg*, 89, 467-70.
- ZEMANOVA, M., NOVAK, F., VITEK, P., PAZDRO, A., SMEJKAL, M., PAZDROVA, G. & PETRUZELKA, L. 2012. Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *J buon*, 17, 310-6.
- ZHANG, F., WANG, C. S., SUN, B., TIAN, G. B., CAO, F. L. & CHENG, Y. F. 2014. Lack of any prognostic value of body mass index for patients undergoing chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 3075-9.
- ZHANG, H. & GARCIA, J. M. 2015. Anamorelin hydrochloride for the treatment of cancer-anorexia-cachexia in NSCLC. *Expert Opin Pharmacother*, 16, 1245-53.
- ZHANG, M., LI, Q., TIE, H. T., JIANG, Y. J. & WU, Q. C. 2015. Methods of reconstruction after esophagectomy on long-term health-related quality of life: a prospective, randomized study of 5-year follow-up. *Med Oncol*, 32, 122.
- ZHANG, S. S., YANG, H., LUO, K. J., HUANG, Q. Y., CHEN, J. Y., YANG, F., CAI, X. L., XIE, X., LIU, Q. W., BELLA, A. E., HU, R. G., WEN, J., HU, Y. & FU, J. H. 2013. The impact of body mass index on complication and survival in resected oesophageal cancer: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Br J Cancer*, 109, 2894-903.
- ZHANG, Y. 2013. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*, 19, 5598-606.
- ZHAO, Q., LI, Y., WANG, J., ZHANG, J., QIAO, X., TAN, B., TIAN, Y., SHI, G., XU, Q., LI, R., LIU, Y. & YANG, P. 2015a. Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at Gastroesophageal Junction. *Am J Med Sci*, 349, 472-6.

- ZHAO, S., YI, M., YUAN, Y., ZHUANG, W., ZHANG, D., YU, X., CHEN, X., TENG, B., GUAN, Z. & ZHANG, Y. 2015b. Expression of AKAP95, Cx43, CyclinE1 and CyclinD1 in esophageal cancer and their association with the clinical and pathological parameters. *Int J Clin Exp Med*, 8, 7324-32.
- ZHOU, X., WANG, J. L., LU, J., SONG, Y., KWAK, K. S., JIAO, Q., ROSENFELD, R., CHEN, Q., BOONE, T., SIMONET, W. S., LACEY, D. L., GOLDBERG, A. L. & HAN, H. Q. 2010. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell*, 142, 531-43.
- ZIMMERMANN, F. B., GEINITZ, H. & FELDMANN, H. J. 1998. Therapy and prophylaxis of acute and late radiation-induced sequelae of the esophagus. *Strahlenther Onkol*, 174 Suppl 3, 78-81.