

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum
rechts der Isar München

Vergleichende Untersuchung zu den Therapieergebnissen mit
besonderem Schwerpunkt auf das Nebenwirkungsprofil von
konventioneller 3D-Strahlentherapie mit modernen IMRT-
Techniken für die radioonkologische Behandlung des
Ösophaguskarzinoms

Sylvia Susanna Aichmeier

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. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Prof. Dr. Michael J. Atkinson

Die Dissertation wurde am 26.02.2018 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.10.2018
angenommen.

Inhalt

Titelblatt	1
Inhalt	2
Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse	5
Kapitel 1: Einleitung	9
Das Ösophaguskarzinom	12
Anatomie	12
Epidemiologie	13
Pathophysiologie und Histologie	14
Klinik	15
Diagnostik	16
Staging	17
Therapie.....	19
Grundsätze der Strahlentherapie	22
Biologische Wirkung.....	22
Durchführung.....	24
Planung und Dosimetrie.....	25
Nebenwirkungen.....	27
Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom	29
Grundlagen und Behandlungskonzepte	29
Strahlentherapie-Techniken.....	31
Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT).....	31

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)	31
Volumetric-modulated Arc Therapy (VMAT)	32
Fragestellung.....	34
Kapitel 2: Material&Methoden	36
Patientenkollektiv	36
Neoadjuvante Gruppe.....	37
Definitive Gruppe.....	39
Behandlungsparameter.....	41
Chemotherapie	41
Strahlentherapie	42
Operation	43
Toxizität	43
Behandlungserfolg.....	45
Statistik	45
Kapitel 3: Ergebnisse	47
Vergleich der Dosisparameter.....	47
Tumor: PTV	47
Risikoorgane	49
Nebenwirkungen.....	54
Akute Nebenwirkungen	54
Langzeitfolgen	60
Behandlungserfolg.....	62
Neoadjuvante Gruppe.....	62

Definitive Gruppe	64
Kapitel 4: Diskussion	68
Vergleich dosimetrischer Parameter	68
Lunge	68
Herz	71
Myelon	75
PTV	78
Klinische Unterschiede	82
Dysphagie	83
Hämatologische Veränderungen	85
Postoperative Komplikationen	88
Behandlungserfolg	90
Neoadjuvante Gruppe.....	90
Definitive Gruppe.....	91
Kapitel 5: Zusammenfassung	94
Kapitel 6: Literaturverzeichnis	97
Danksagung	107

Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse

3D-CRT *Siehe* 3D-konformale-Strahlentherapie

5-FU *Siehe* 5-Fluoruracil

AK *Siehe* Adenokarzinom

AWMF *Siehe* Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften e.V.

CT *Siehe* Computertomographie

CTCAE *Siehe* Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV *Siehe* Clinical Target Volume

Dmax *Siehe* Maximaldosis

Dmean *Siehe* mittlere Dosis

Dmedian *Siehe* mediane Dosis

Dmin *Siehe* Minimaldosis

DMLC *Siehe* dynamic multileaf collimator

DNA *Siehe* Desoxyribonukleinsäure

DVH *Siehe* Dosis-Volumen-Histogramm

GTV *Siehe* Gross Tumor Volume

IMRT *Siehe* intensitätsmodulierte Strahlentherapie

IQR *Siehe* Interquartilsabstand

ITV *Siehe* Internal Target Volume

MeV *Siehe* Mega Elektronen Volt

MLC *Siehe* Multileaf Collimator

Mm. *Siehe* Musculi

OAR *Siehe* organs at risk

ÖGD *Siehe* Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

OS *Siehe* overall survival

PEK *Siehe* Plattenepithelkarzinom

PFS *Siehe* progression-free-survival

PTV *Siehe* Planning Target Volume

QUANTEC *Siehe* Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic

R1 *Siehe* mikroskopisch inkomplette Resektion

R2 *Siehe* makroskopisch inkomplette Resektion

RCT *Siehe* Radiochemotherapie

RT *Siehe* Strahlentherapie

RTOG *Siehe* Radiation Therapy Oncology Group

SIB *Siehe* simultan integrierter Boost

SMLC *Siehe* static multileaf collimator

VMAT *Siehe* Volumetric-modulated Arc Therapy

Abbildung 1: Algorithmus für die Behandlung lokal fortgeschrittener Ösophaguskarzinome.; CT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie; Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; FU: Fluoruracil; E: Epirubicin; D: Docetaxel; R0: komplette Resektion; R1-2: inkomplette Resektion; #fit: operabler Patient(exklusive Patienten mit schlechtem Performance-Status, respiratorischer Insuffizienz, portaler Hypertension, renaler Insuffizienz, rezentem Myokardinfarkt und fortgeschrittener pAVK), modifiziert nach Luketina, R.-R. and K. Emmanuel, Neoadjuvante Therapie beim operablen Ösophaguskarzinom (Luketina et al., 2014).....	21
Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus modifiziert nach S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0 (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015 : S.85)	30
Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben neoadjuvante Gruppe (p=0,421) (Münch et al., 2016)	63
Abbildung 4: Gesamtüberleben neoadjuvante Gruppe (p=0,435) (Münch et al., 2016).....	64
Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben definitive Gruppe (p=0,178)	66
Abbildung 6: Gesamtüberleben definitive Gruppe (p=0,327)	67
Tabelle 1: TNM Klassifikation UICC 2010 (Herold, 2013: S. 441)	18
Tabelle 2: Stadiengruppierung UICC 2010 (Herold, 2013: S. 442)	18
Tabelle 3: Patientencharakteristika neoadjuvante Gruppe(Münch et al., 2016)	38
Tabelle 4: Patientencharakteristika definitive Gruppe	40
Tabelle 5: Dosiswerte PTV neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016).....	48
Tabelle 6: Dosisparameter PTV in der definitiven Gruppe	48

Tabelle 7: Dosisparameter Herz neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016) ...	50
Tabelle 8: Dosisparameter Herz definitive Gruppe	51
Tabelle 9: Dosisparameter Lunge neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016) .	52
Tabelle 10: Dosisparameter Lunge definitive Gruppe.....	52
Tabelle 11: Dmax Myelon neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)	53
Tabelle 12: Dmax Myelon definitive Gruppe	54
Tabelle 13: Dysphagie neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)	55
Tabelle 14: Dysphagie definitive Gruppe.....	56
Tabelle 15: Hämatologische Veränderungen neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)	57
Tabelle 16: Hämatologische Veränderungen definitive Gruppe	59

Kapitel 1: Einleitung

Das Ösophaguskarzinom ist zwar in Deutschland eine seltene Erkrankung, weltweit liegt es jedoch auf Platz 8 der häufigsten Krebserkrankungen, beziehungsweise auf Platz 6 der häufigsten malignen Todesursachen und weist mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 10 % eine sehr schlechte Prognose auf. Auch die absoluten Zahlen deuten auf die wachsende Bedeutung dieser Erkrankung hin: im Jahr 2012 gab es circa 400.000 Todesfälle durch das Ösophaguskarzinom, die Inzidenz lag etwa bei 456.000 Fällen (Ferlay et al., 2015; Herold, 2013: S. 442; Y. Zhang, 2013). Es erscheint daher besonders relevant, sich mit einer solch aggressiven Karzinomform genau auseinanderzusetzen und die Behandlungsmöglichkeiten zu kennen und regelmäßig zu evaluieren. Davor ist zu beachten, dass es zwei histologische Unterformen des Ösophaguskarzinoms gibt, die auch unterschiedlich behandelt werden: PEK und AK. Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese dieser beiden Unterformen und damit verbundenen verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors wird bereits die Notwendigkeit einer differenzierten Herangehensweise ersichtlich. In dieser Arbeit wird daher der Fokus auf einer der beiden Formen liegen, dem PEK. Prinzipiell gibt es wie bei vielen anderen Tumorerkrankungen die Möglichkeit einer operativen Behandlung, sowie Chemotherapie und Bestrahlung. Bei beiden histologischen Typen kann eine Operation sinnvoll sein, bei Strahlen- und Chemotherapie gibt es Unterschiede in der Ansprechrate zwischen AK und PEK. Die präoperative RCT bietet für beide histologische Subtypen einen Überlebensvorteil (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015 : S. 93). Insgesamt ist in den meisten Fällen für die Behandlung des Ösophaguskarzinoms ein multimodaler Therapieansatz notwendig. In den

letzten Jahren haben bereits verschiedene Studien gezeigt, dass ein neoadjuvantes Konzept mit präoperativer RCT bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Ösophagus ab Tumorstadium T2 oder positivem Lymphknotenbefall einer rein operativen Therapie überlegen ist (Kranzfelder et al., 2011; Shapiro et al., 2015; Sjoquist et al., 2011). In der CROSS-Studie zeigte sich beispielsweise sowohl für das PEK, als auch für das AK des Ösophagus eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate, bessere lokale Kontrolle, sowie ein erhöhtes progressionsfreies Überleben für Patienten, die mit einem neoadjuvanten Konzept behandelt wurden im Vergleich zu denen, die nur chirurgisch therapiert wurden (Shapiro et al., 2015). Damit gehört die RCT zu den etablierten Therapieverfahren beim Ösophaguskarzinom. Gerade beim neoadjuvanten Einsatz der RT, schließt sich hinterher das Problem einer Operation bei oftmals morbidem Patienten an. Daher ist es umso wichtiger, diese Patienten nicht noch zusätzlich durch Toxizitätseffekte der RT zu schwächen, um sie der aufwändigen Operation weiterhin zuführen zu können. Dies soll vor Allem durch den Einsatz moderner Technik mit optimierter Strahlenapplikation umgesetzt werden. Seit einigen Jahren stehen neben der konventionellen 3D-CRT auch neuere Methoden zur Verfügung, wie beispielsweise die IMRT und die weiterentwickelte Form der IMRT, welche als VMAT bezeichnet wird, bei der durch zusätzliche Rotationsbewegungen eine noch genauere und schnellere Strahlenapplikation erreicht wird (Gunderson et al., 2012: S.136). Mittlerweile wird die IMRT in den meisten Kliniken standardmäßig eingesetzt. Hauptziel dieser Arbeit ist es, herauszustellen, ob sich diese technischen Neuerungen bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms klinisch widerspiegeln, zum Beispiel durch eine Reduktion der Nebenwirkungsrate oder ein verbessertes Überleben der Patienten, sowie hinsichtlich lokaler Kontrolle der Erkrankung oder progressionsfreiem Überleben. In den nachfolgenden Kapiteln soll durch die Präsentation der

erhobenen Ergebnisse diese Fragestellung beantwortet werden. Es wurden retrospektiv zwei Kohorten im Hinblick auf Toxizität, Bestrahlungsdosis und Behandlungsergebnis miteinander verglichen. Sowohl der klinische Verlauf unter Therapie sowie Nachkontrollen, als auch die Daten der Dosis-Volumen-Histogramme wurden in die Auswertung mit einbezogen. Im Diskussionsteil der Arbeit sollen diese Ergebnisse im Vergleich mit bereits vorhandener themenbezogener Literatur eingeordnet werden.

Das Ösophaguskarzinom

Anatomie

Der Ösophagus ist ein schlauchförmiges Hohlorgan von ca. 25 cm Länge beim erwachsenen Menschen. Durch seine muskulären Wandschichten erfolgt der Nahrungstransport vom Rachen in den Magen. Man kann ihn in 3 Abschnitte einteilen: Pars cervicalis, Pars thoracica und Pars abdominalis. Am unteren Rand des Ringknorpels in Projektion von HWK VI-VII beginnt der Ösophagus als Pars cervicalis (ca. 8 cm lang), um dann in die Brusthöhle überzutreten als Pars thoracica. Dieser Abschnitt ist mit ca. 16 cm der längste Teil der Speiseröhre und wird erst nach Durchtreten des Zwerchfells als Pars abdominalis bezeichnet (1-3 cm lang). Diese mündet dann in die Kardia des Magens auf Höhe von BWK XI (Aumüller et al., 2010: S. 604 f.). Der Ösophagus ist bis zur sogenannten Z-Linie mit Plattenepithel ausgekleidet, danach beginnt das Zylinderepithel, das sich in den Magen fortsetzt. Dies spielt auch eine Rolle hinsichtlich der Differenzierung des Ösophaguskarzinoms in AK und PEK. Die Wandschichtung setzt sich wie bei allen Organen des Gastrointestinaltrakts zusammen aus Mukosa (innen), Submukosa, Muscularis und Adventitia (außen). Einzige Besonderheit des Ösophagus ist im Zusammenhang mit anderen gastrointestinalen Organen die fehlende Serosa. Dies erklärt auch die Tatsache, dass Ösophaguskarzinome besonders schnell andere Strukturen infiltrieren können und dann meist erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Besonders relevant in Zusammenhang mit den Karzinomerkrankungen des Ösophagus sind seine physiologischen Engstellen, da diese gleichzeitig auch Prädilektionsstellen für maligne Neoplasien darstellen. Diese drei Engen befinden sich am oberen Ösophagussphinkter, auf

Höhe des Aortenbogens und am unteren Ösophagussphinkter, wobei sich insgesamt die meisten Karzinome im unteren Drittel des Ösophagus befinden. Diese Engstellen sollten auch bei der Diagnostik, vor Allem der endoskopischen Untersuchung, auf jeden Fall immer genau untersucht werden, um möglichst frühzeitig Neoplasien aufzuspüren (Arastéh et al., 2009: S. 465).

Epidemiologie

Mit einer Inzidenz in Europa von bis zu 8/1 00.000/J ist das Ösophaguskarzinom eine relativ seltene Erkrankung. Allerdings gibt es große regionale Unterschiede. Weltweit betrachtet, tritt es deutlich häufiger auf. Beispielsweise besteht in China eine 20-30-fach höhere Inzidenz als in den USA, die mit 4-8/100000/J vergleichbar mit der in Europa ist. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass sich das Ösophaguskarzinom weltweit auf Platz 8 der häufigsten Karzinomerkrankungen befindet (450000 Fälle pro Jahr). Beachtenswert ist auch die hohe Mortalität trotz neuer Behandlungsmethoden: das Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz beträgt weltweit 0,83 (Herold, 2013: S. 441; Kamangar et al., 2006; Y. Zhang, 2013). In Deutschland ist das PEK des Ösophagus (80 %) deutlich häufiger als das AK (20 %), global kippt dieses Verhältnis momentan jedoch, da die Anzahl an AK immer mehr zunimmt. Insgesamt gilt für beide Formen, dass es eine Erkrankung des mittleren bis höheren Alters ist, der Altersgipfel liegt für das PEK bei 55 und für das AK bei 65 Jahren. Männer sind 5-mal häufiger betroffen als Frauen (Herold, 2013: S.441). Vor Allem der Genuss von heißen Getränken und der Konsum von Alkohol und Nikotin sollen Epitheldysplasien begünstigen. Diese können über ein Carcinoma in situ weiter zu einem Karzinom fortschreiten. Dem AK geht meist ein

sogenannter Barrett-Ösophagus voraus, also eine Zylinderzellmetaplasie, die meist auf dem Boden einer Refluxösophagitis entsteht. Bei bekannten Risikofaktoren sollte also eine regelmäßige Kontrolle zur Früherkennung neoplastischer Bereiche angestrebt werden, beispielsweise eine ÖGD alle 3 Jahre (Arastéh et al., 2009: S. 480).

Pathophysiologie und Histologie

Wie eingangs angesprochen, gibt es 2 histologische Entitäten beim Ösophaguskarzinom: PEK und AK. Von einem PEK spricht man, wenn sich 75 % der Tumormasse im Ösophagus befindet und der Tumor von allen Seiten mit Plattenepithel bedeckt ist. Das AK ist definitionsgemäß überall von Zylinderepithel umgeben und muss von einem Kardiakarzinom des Magens abgegrenzt werden. So wie sich die beiden in ihrem mikroskopischen Aufbau unterscheiden, gibt es jeweils auch verschiedene ätiopathogenetische Mechanismen. Beim AK scheint vor Allem die Refluxerkrankung eine wichtige Rolle zu spielen, denn zumeist geht ihm ein sogenannter Barrett-Ösophagus voraus. Diese Metaplasie kann sich dann über ein Adenom beziehungsweise eine bereits vorhandene Dysplasie kann sich weiter zu einem AK entwickeln. Bei bekanntem Barrett-Ösophagus sollten regelmäßige Endoskopien zur Früherkennung neoplastischer Bereiche durchgeführt werden.

Beim PEK gibt es einige Risikofaktoren. Primär sind dabei wie bereits erwähnt, die Noxen Alkohol und Nikotin zu nennen, aber auch der Genuss von heißen Getränken soll zunächst zur Entwicklung einer atrophischen Ösophagitis und nachfolgend zu Epitheldysplasien führen. Diese können über ein Carcinoma in situ weiter zu einem Karzinom fortschreiten, ähnlich wie beim AK. Durch diese

unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen ergeben sich auch Unterschiede in der Lokalisation der beiden Unterformen des Ösophaguskarzinoms. Das AK tritt aufgrund seiner oftmals vorbestehenden Barrett-Metaplasie als Folge einer Refluxerkrankung in 95% der Fälle im unteren Abschnitt des Ösophagus auf, während das PEK in allen Abschnitten des Ösophagus auftreten kann, bevorzugt jedoch im mittleren und unteren Teil. (Herold, 2013: S. 441) Natürlich gibt es noch weitere karzinogene Umweltfaktoren wie Nitrosamine, Aflatoxine und Papillomaviren, sowie bestimmte Vorerkrankungen, die das Risiko für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms erhöhen sollen. Insgesamt ist also wie bei vielen anderen Malignomen eine multifaktorielle Pathogenese der Erkrankung anzunehmen. (Arastéh et al., 2009: S. 480 ; Herold, 2013: S. 441).

Klinik

Leider sind die Symptome des Ösophaguskarzinoms oft unspezifisch, beziehungsweise treten solche erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf, sodass die Diagnose dann erst sehr spät gestellt wird. Leitsymptom ist eine Dysphagie, jedoch tritt auch diese häufig erst auf, wenn schon mehr als 2/3 der Speiseröhre durch den Tumor blockiert werden oder wird von Patienten nicht so gut wahrgenommen. Manchmal können auch schon früher retrosternale Schmerzen auftreten oder eine Hypersalivation, was beides jedoch eher unspezifisch ist. Weitere Symptome können Gewichtsverlust, Erbrechen und damit verbundene Appetitlosigkeit, aber auch Aufstoßen sein. All dies deutet dann eher auf einen lokal fortgeschrittenen Tumor hin. Heiserkeit kann Anzeichen einer Infiltration des N. laryngeus recurrens sein und ist

prognostisch als ungünstiges Zeichen zu werten, da es für einen lokal ausgedehnten Befund spricht (Arastéh et al., 2009: S. 481). Aufgrund dieser unspezifischen Zeichen sollte man daher vor Allem bei älteren Patienten mit Schluckbeschwerden immer ein Ösophaguskarzinom ausschließen, da es in dieser Patientengruppe zu den häufigsten Ursachen stenosierender Prozesse in der Speiseröhre gehört und so früh wie möglich behandelt werden sollte (Herold, 2013: S. 441).

Diagnostik

Besteht der Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom, ist die ÖGD derzeit Mittel der ersten Wahl zur weiteren Abklärung. Mittels Endoskop kann sowohl auf gesamter Länge nach makroskopischen Veränderungen der Schleimhaut gesucht werden, als auch eine Biopsie durchgeführt werden, um Proben zur histologischen Sicherung zu gewinnen. Daher eignet sie sich auch besonders gut zur Kontrolle bei bekanntem Barrett-Ösophagus oder anderen Prädispositionen. Eine heutzutage eher in den Hintergrund getretene Untersuchung zur Beurteilung des Gastrointestinaltrakts ist die Röntgenbreischluck-Untersuchung. Trotzdem können hier vor Allem bereits fortgeschrittene Tumoren, aber auch eventuell vorhandene Fisteln zu anderen Organen gut dargestellt werden. Andere diagnostische Methoden kommen dann insbesondere für das notwendige Staging zum Einsatz, wenn das Ösophaguskarzinom histologisch gesichert wurde. Für die Beurteilung der Infiltrationstiefe und der regionalen Lymphknoten steht zum Beispiel die Endosonographie zur Verfügung. Des Weiteren muss nach Fernmetastasen gesucht werden, zum Beispiel mittels CT, PET-CT oder MRT der

Hauptmanifestationsorte Lunge und Leber, wobei vor Allem hepatische Metastasen von erfahrenen Untersuchern auch durch eine Abdomen-Sonographie dargestellt werden können. Nicht zuletzt kann man durch die schnittbildgebenden Untersuchungen auch beurteilen, inwiefern ein operatives Verfahren zur Behandlung in Frage kommt. Erwähnenswert ist noch die Früherkennung neoplastischer Veränderungen, zum Beispiel durch Färbung von Plattenepithel-Neoplasien mit Lugol-Lösung oder O-Tuluidinblau in vivo, welche dann gleich endoskopisch abgetragen werden können oder die Chromoendoskopie mit Indigocarmin oder Methylenblau bei Neoplasien des Zylinderepithels. Hier können Frühformen erkannt und behandelt werden. Dies scheint gerade im Zusammenhang mit der steigenden Inzidenz und hohen Mortalität von großem Stellenwert zu sein (Arastéh et al., 2009: S. 481; Herold, 2013: S. 442).

Staging

Das Staging ist bei jeder malignen Erkrankung wichtig, um zu beurteilen, wie weit diese bereits fortgeschritten ist. Davon hängt dann sowohl die Therapieform als auch die Prognose ab. Beim Ösophaguskarzinom ist es vor Allem notwendig, um zu entscheiden, ob eine operative Behandlung durchgeführt werden kann oder nicht. Wie im vorigen Kapitel dargelegt, kommen verschiedene diagnostische Methoden zum Einsatz um den Tumor zunächst in die TNM-Klassifikation einteilen zu können. Bei der TNM-Klassifikation wird die Tumorausdehnung (=T), die Lymphknotenmetastasierung (=N) und die Fernmetastasierung (=M) beurteilt. Danach kann

eine weitere Unterteilung in die Stadien nach UICC (Union internationale contre le cancer) erfolgen.

Tabelle 1: TNM Klassifikation UICC 2010 (Herold, 2013: S. 441)

TNM-Klassifikation(UICC, 2010):
TIS: Carcinoma in situ
T1a: Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b: Submukosa
T2: Muscularis propria
T3: Adventitia
T4a: Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b: Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N0: ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (LK)
N1: 1-2 LK
N2: 3-6 LK
N3: ≥ 7 LK
M0: keine Fernmetastasen
M1: mit Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadiengruppierung UICC 2010 (Herold, 2013: S. 442)

Stadiengruppierung(UICC, 2010):
Stadium 0: TIS N0 M0
Stadium IA: T1 N0 M0
Stadium IB: T2 N0 M0
Stadium IIA: T3 N0 M0
Stadium IIB: T1, T2 N0 M0
Stadium IIIA: T4a N0 M0 T3 N1 M0 T1, T2, N2 M0
Stadium IIIB: T3 N2 M0
Stadium IIIC: jedes T, N3, M0
Stadium IV: jedes T, jedes N, M1

Therapie

Wie eingangs erwähnt, basiert die Behandlung von Ösophaguskarzinomen auf 3 Säulen: Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie. Welche dieser Verfahren zum Einsatz kommt oder ob sogar eine Kombination verschiedener Methoden sinnvoll ist, richtet sich vor Allem nach der Ausbreitung des Tumors, welche durch die sogenannten Staginguntersuchungen erfasst wird, aber auch nach dem Allgemeinzustand des Patienten.

Operativ wird nur dann vorgegangen, wenn der Tumor lokal begrenzt wächst, also keine entfernten Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen vorliegen. Speziell bei Lokalisation des Karzinoms im zervikalen Anteil des Ösophagus wird die definitive RCT einem operativen Vorgehen vorgezogen, da es hierbei postoperativ mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Komplikationen kommen kann. Bei Tumoren im mittleren oder distalen Anteil sollte falls möglich eine chirurgische Resektion durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015: S.73-76).

Bei lokal weit fortgeschrittenem Wachstum oder Komorbiditäten beziehungsweise sehr hohem Patientenalter ist es jedoch keine Seltenheit, dass bereits bei Diagnosestellung feststeht, dass keine operative Entfernung des Tumors möglich ist.

Ausnahmen stellen sogenannte Frühformen des Ösophaguskarzinoms dar, auch intraepitheliale Neoplasien genannt, deren Infiltration sich auf die Mukosa beschränkt und die durch eine endoskopische Mukosaresektion entfernt werden können (Arastéh et al., 2009: S. 482).

Für alle anderen Formen, die keiner Operation zugeführt werden können, gibt es die Möglichkeit chemo- und radiotherapeutisch vorzugehen. Dies geschieht oftmals in Kombination, also in Form einer RCT. Hier gibt es verschiedene Konzepte, die angewandt werden. Zunächst muss man entscheiden, ob

insgesamt eine kurative Therapie möglich ist oder ob palliative Strategien angewendet werden. Bei kurativer Intention gibt es weiterhin die Möglichkeit, eine Radiochemotherapie alleine (=definitiv) oder vor einer anschließenden Operation (=neoadjuvant) durchzuführen. Solche Therapieentscheidungen werden in der Regel in einer Tumorkonferenz mit Vertretern der verschiedenen beteiligten Fachrichtungen (Chirurgen, Onkologen, Strahlentherapeuten usw.) getroffen, um das bestmögliche Konzept für den jeweiligen Patienten auszuarbeiten.

Eingesetzte Kombinationen von Chemotherapeutika sind 5-Fluoruracil/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel und FOLFOX (Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU). Ein weiterer therapiebestimmender Faktor ist der histopathologische Befund, da die beiden Formen des Ösophaguskarzinoms in unterschiedlicher Weise behandelt werden. Beim AK kann die Chemotherapie alleine prä- oder postoperativ eingesetzt werden, beim PEK geht man davon aus, dass es sehr strahlensensibel ist, daher wird hier immer eine RCT bevorzugt. In diesem Fall wird meist eine Strahlentherapie mit einer Dosis zwischen 50 und 60 Gy angestrebt (Arastéh et al., 2009: S. 482; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015: S. 98). Die nachfolgende Abbildung zeigt die differenzierte Herangehensweise bei lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen.

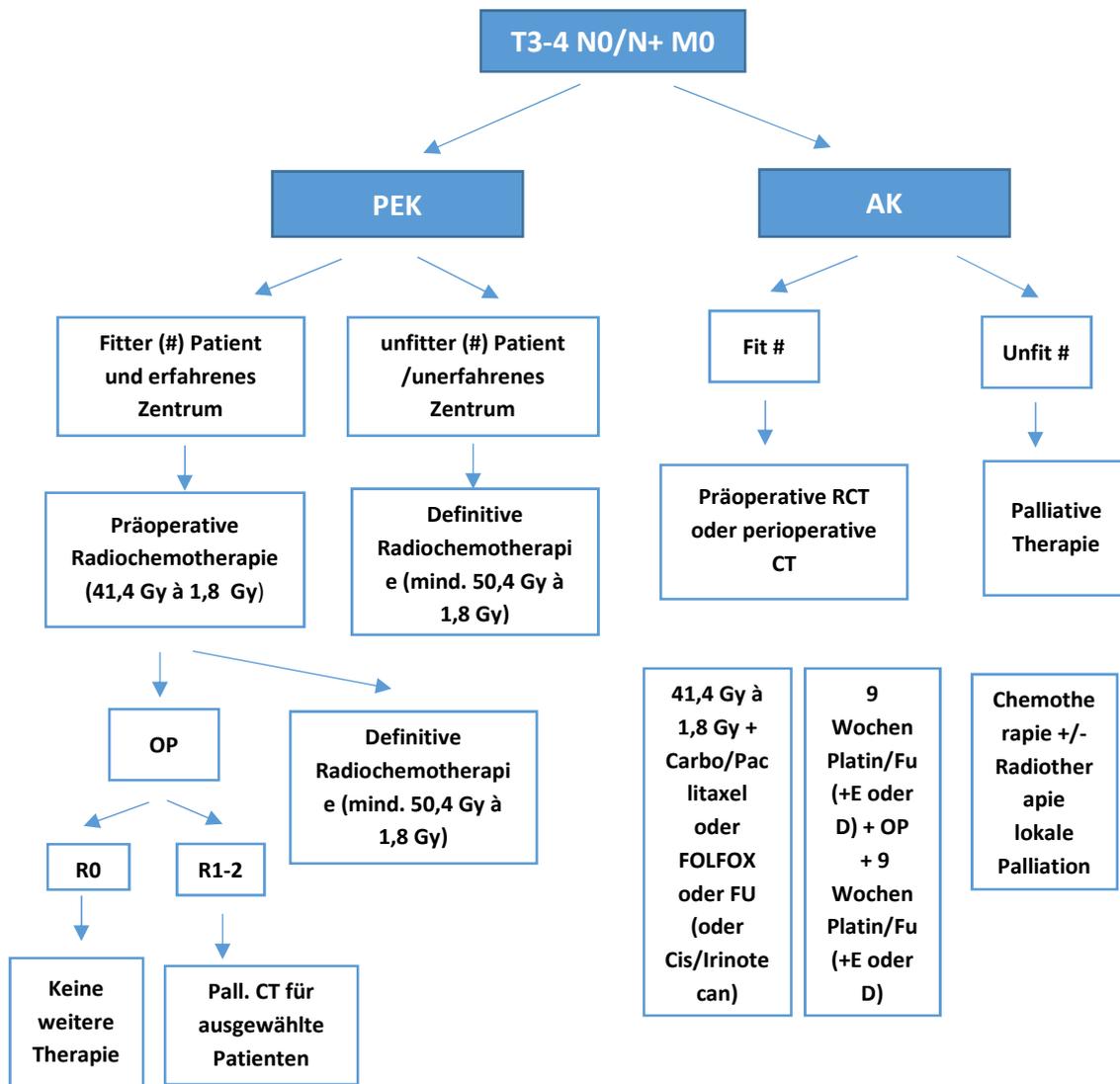


Abbildung 1: Algorithmus für die Behandlung lokal fortgeschrittener Ösophaguskarzinome.;
 CT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie; Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; FU: Fluoruracil; E:
 Epirubicin; D: Docetaxel; R0: komplette Resektion; R1-2: inkomplette Resektion; #fit:
 operabler Patient(exklusive Patienten mit schlechtem Performance-Status, respiratorischer
 Insuffizienz, portaler Hypertension, renaler Insuffizienz, rezentem Myokardinfarkt und
 fortgeschrittener pAVK), modifiziert nach Luketina, R.-R. and K. Emmanuel, Neoadjuvante
 Therapie beim operablen Ösophaguskarzinom (Luketina et al., 2014)

Grundsätze der Strahlentherapie

Biologische Wirkung

Das Konzept der Strahlentherapie bei onkologischen Erkrankungen besteht darin, durch hochenergetische Strahlung Tumorzellen zu eliminieren. Hierbei kommt zu therapeutischen Zwecken ionisierende Strahlung zum Einsatz. Ionisation ist der Vorgang, bei dem durch die Energie der Strahlung Elektronen aus den Atomen des bestrahlten Gewebes entfernt werden können, sodass Ionen entstehen. Die freien Elektronen können wiederum andere Atome ionisieren. Dieser Vorgang wird so lange fortgeleitet bis die Energie der Strahlung, zum Beispiel von Photonen, verbraucht ist. Durch Ionisation entstehen im Gewebe freie Radikale, die letztendlich dazu führen können, dass die DNA in den Zellen beschädigt wird. Die Schädigung der DNA geschieht zum Einen dadurch, dass freie Radikale die Doppelstränge der DNA aufbrechen. Dieser Vorgang wird als indirekte Strahlenwirkung bezeichnet. Genauso denkbar wäre ein direkter Effekt an der DNA, also das Entstehen freier Radikale an der DNA, was dann direkte Strahlenwirkung genannt wird. Wird der entstandene Schaden an der DNA nicht repariert, kann die beschädigte DNA über Apoptose zum Zelltod führen. Wichtig ist ebenfalls der sogenannte clonogene Zelltod der Tumorzelle, also der Verlust ihrer unbegrenzten Teilbarkeit (Gunderson et al., 2012: S.3-12).

Diese Wirkung tritt jedoch nicht spezifisch an den Tumorzellen auf, sondern an allen Zellen im Bestrahlungsfeld und damit auch an gesundem Gewebe. Dabei kann es sowohl wie oben beschrieben zu Einschränkungen im Zellzyklus bis zum Zelltod, aber auch zur Entartung der Zelle kommen (Gunderson et al., 2012: S.3). Durch Zelluntergang kann es zu unterschiedlichen Reaktionen im

Gewebe kommen, was dann zu toxischen Nebenwirkungen führen kann. Beispielsweise wird der Zelluntergang durch Hyperproliferation von Fibroblasten kompensiert, was dann zu fibrotischen Veränderungen in verschiedenen Organen führen kann oder es kommt zu einer Dermatitis der Haut durch Schädigung der Basalzellen (Gunderson et al., 2012: S.31). Allgemein ist bekannt, dass es durch Zelluntergang zur Freisetzung verschiedenster Stoffe kommt, wie zum Beispiel Interleukin-1 oder Tumornekrosefaktor, welche auch eine Rolle in der akuten Entzündungsreaktion spielen. So wird klar, wie es zu den toxischen Veränderungen im gesunden Gewebe durch die RT kommen kann. Diese Faktoren bedingen zum Beispiel auch die radiogene Pneumonitis beziehungsweise die Spätfolge Lungenfibrose (Gunderson et al., 2012: S.34 f.). Sollte es nicht zum Zelltod kommen, besteht weiterhin die Möglichkeit, dass die beschädigte DNA weiter abgelesen wird, was bei der veränderten Reihenfolge der Nukleinsäurebausteine unvorhersehbare Folgen haben kann. Beispielsweise können Onkogene aktiviert werden und die Zelle kann selbst zu einer Tumorzelle werden. Im schlimmsten Fall kann das zu einem sekundären Malignom führen. Dies sind stochastische Effekte, das heißt mit höherer Dosis steigt die Wahrscheinlichkeit für eine solche Entwicklung, jedoch gibt es keine verlässlichen Grenzwerte (Gunderson et al., 2012: S.33). Diese toxischen beziehungsweise karzinogenen Effekte der Strahlung sollen für die Patienten so gering wie möglich gehalten werden, daher gibt es bestimmte Richtlinien und Vorgehensweisen bei der Planung und Durchführung der RT, zum Beispiel eine Begrenzung der maximal zu applizierenden Dosis (Gunderson et al., 2012: S.3). Im Optimalfall soll genug Dosis verabreicht werden, um die Tumorzellen zu zerstören und gleichzeitig so wenig Dosis wie möglich am umliegenden gesunden Gewebe auftreten, um dort das Risiko für Schäden gering zu halten, sodass sich diese im Gegensatz zum Tumor regenerieren können. Dadurch

verdeutlicht sich der besondere Schwierigkeitsgrad, ein Gleichgewicht zu erreichen zwischen aggressiver Therapie einerseits und Schonung von gesundem Gewebes andererseits.

Durchführung

Zur Erzeugung der Strahlung werden heutzutage Linearbeschleuniger verwendet. Diese können Elektronen so stark beschleunigen, dass ein hochenergetischer Strahl entsteht, der dann aus dem Gerät auf ein definiertes Ziel abgegeben werden kann. Entweder werden die Elektronen so stark beschleunigt, dass diese direkt als Elektronenstrahl abgegeben werden oder werden durch Auftreffen auf Atome mit hoher Protonenzahl abgebremst, sodass Bremsstrahlung entsteht, also Photonen und damit elektromagnetische Strahlung mit hoher Energie. Photonen sind ungeladene Teilchen ohne Masse, die durch ihre wellenartigen Eigenschaften Energie übertragen können und damit ionisierend wirken können. Ziel ist es, kontrolliert ionisierende Strahlung zu erzeugen. Kontrolliert bedeutet, dass man die Eigenschaften der Strahlung vorher kennt und so eine sehr genaue Planung und Durchführung der Bestrahlung erfolgen kann. Linearbeschleuniger können vielfältig eingestellt werden, am häufigsten werden Photonen mit einer Energie von 6 MeV erzeugt. Allgemein wird für die Strahlentherapie eine Strahlenquelle, Kollimatoren und ein Tisch für die Patienten benötigt. Um von verschiedenen Seiten bestrahlen zu können, muss die Quelle beweglich sein. Meistens befindet sie sich daher in einem dreh- und schwenkbaren Arm, der um den Tisch und damit um den Patienten rotiert werden kann. Die Kollimatoren dienen dazu, die Strahlung zu definieren beziehungsweise zu begrenzen, sodass das Zielvolumen optimal

getroffen wird. Typischerweise werden die Patienten dann aus einem Abstand von etwa 80-100 cm in einer vorher festgelegten und immer gleichen Position bestrahlt. Linearbeschleuniger sind komplexe technische Geräte, deren genauer Aufbau hier nicht komplett wiedergegeben werden kann. Wichtig ist vor Allem die Möglichkeit, den Tisch und damit den Patienten in alle Richtungen bewegen zu können und die Flexibilität des Bestrahlungsarmes. Zusätzliche Vorrichtungen wie ein MLC, welcher das Bestrahlungsfeld für jeden Patienten individuell eingrenzen kann, tragen einen großen Anteil dazu bei, dass die Strahlentherapie immer genauer an unterschiedlichste Anforderungen angepasst werden kann. All dies wird durch Computer gesteuert, sodass trotz schneller Konfiguration eine optimale Einstellung und die zuvor errechnete Dosisverteilung im Zielvolumen erreicht werden kann (Gunderson et al., 2012: S. 97-101).

Planung und Dosimetrie

Um die strahlentherapeutische Behandlung zu planen, braucht man zunächst bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel eine CT-Untersuchung, um auf den Bildern das zu bestrahlende Volumen festzulegen. Dazu gehört auch, die Gesamtdosis, die Anzahl der Fraktionen und die Dosis jeder einzelnen Fraktion zu definieren. Mit den eingezeichneten Volumina können dann die genaue Dosisverteilung der einzelnen Strahlen errechnet werden. Es gibt bestimmte Volumina, die besonders wichtig sind bei der Bestrahlungsplanung. Einige davon sollen nachfolgend kurz erläutert werden. Das GTV beschreibt grob den sichtbaren Anteil des Tumors, meist auf einem CT-Bild. Das CTV enthält das GTV und noch den Bereich, in dem man mikroskopische Absiedlungen der

sichtbaren Tumormasse vermutet. Das CTV muss immer die gesamte verschriebene Dosis erhalten sowohl für eine kurative, als auch palliative Strahlentherapie. Im PTV ist sowohl das GTV als auch das CTV mit inbegriffen und enthält zusätzlich noch einen Sicherheitssaum, sodass trotz möglicher technischer Unregelmäßigkeiten oder Bewegungen des Patienten während der Behandlung immer noch die Gesamtdosis im CTV erreicht wird. Bewegungen von Organen wie durch Atmung oder der Verdauungsorgane werden durch das ITV abgedeckt. Es handelt sich hierbei um ein erweitertes CTV, welches diese Bewegungsspielräume enthalten soll. Weitere wichtige Volumina sind die der OAR, die in der Nähe des Zielvolumens liegen. Diese sind besonders wichtig bei der Planung, da sie häufig der limitierende Faktor für die Strahlendosierung sind (Gunderson et al., 2012: S.127 f.). Beim Planungsvorgang werden sogenannte DVH verwendet, um die Dosis am Zielvolumen sowie an den OAR zu definieren. Dabei handelt es sich um errechnete Diagramme, die anzeigen, welcher Anteil eines bestimmten Volumens eine definierte Strahlendosis erhält. Am Beispiel des Herzens, wäre V20 also der Anteil am Volumen des Herzens, der mindestens 20 Gy erhält. Optimal ist es, wenn beispielsweise am Tumorgewebe zu einem großen Anteil eine hohe Dosis ankommt, während hingegen umliegendes Normalgewebe nur zu einem geringen Teil von höherer Dosis erreicht wird (Gunderson et al., 2012: S.130). Weitere Parameter, die auch in den DVH errechnet werden, sind Werte wie die Maximaldosis, die aufgebaut wird (=Dmax), die minimale Dosis, die im Zielvolumen erreicht wird (=Dmin) und die mittlere (=Dmean) beziehungsweise die mediane Dosis (=Dmedian) im bestrahlten Volumen. Auch diese dosimetrischen Charakteristika spielen bei der Bestrahlungsplanung eine Rolle, beispielsweise kann bestimmt werden, ob ein Plan eine gewisse Dosis überschreitet (Dmax) oder mithilfe der mittleren Dosis die Belastung eines Risikoorganes im Hinblick auf Toxizität errechnet werden (Gunderson et al., 2012: S.301). All diese

dosimetrischen Überlegungen und Parameter sind also besonders wichtig, sowohl im Hinblick auf die Behandlung einzelner Patienten als auch zur Objektivierung bei wissenschaftlichen Diskussionen.

Nebenwirkungen

Wie in den vorigen Kapiteln beschrieben, werden durch ionisierende Strahlen Zellen geschädigt bzw. am Wachstum gehindert. Dies geschieht jedoch nicht selektiv, das heißt davon sind nicht nur Zellen betroffen, die geschädigt werden sollen, sondern auch gesundes Gewebe. Dies ist der Grund für das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen bei dieser Therapie. Neben Organen wie der Haut, die bei perkutaner Bestrahlung immer im Strahlengebiet liegt, sind es vor Allem die OAR und das Gewebe, welches therapeutisch bestrahlt wird, die von Nebenwirkungen, also toxischer Wirkung der Strahlung betroffen sind. Da es in dieser Arbeit um die Bestrahlung von Ösophaguskarzinomen geht, sollen im Folgenden die wichtigsten OAR, also gefährdeten Strukturen kurz dargestellt werden. Der Ösophagus durchzieht das Mediastinum, welches unter Anderem das Herz enthält und vor Allem durch die beiden Pleurahöhlen mit enthaltener Lunge und dorsal durch die Wirbelsäule begrenzt wird (Aumüller et al., 2010: S.476 ff.). Dadurch wird klar, dass vor Allem sowohl Lunge und Herz als auch das Myelon im Spinalkanal die Organe sind, die aufgrund ihrer Nähe zum Ösophagus hier als OAR genannt werden. Diese wichtigen Strukturen sollen durch eine RT möglichst nicht geschädigt werden, um gefürchtete Komplikation wie die strahlenassoziierte Pneumonitis, den radiogenen Perikarderguss bzw. die radiogene Myelopathie zu vermeiden. Mittlerweile gibt es bereits Studien, die Grenzwerte für dosimetrische Parameter wie V10, V20, V30 etc. hinsichtlich

des OAR Lunge aufzeigen konnten, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, dass die Patienten akut oder im späteren Verlauf eine Pneumonitis entwickeln (Kumar et al., 2012; Nomura et al., 2012). Auch beim Risikoorgan Herz ist bereits bekannt, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen den Parametern aus den DVH und dem Risiko für einen Perikarderguss (Hayashi et al., 2015; Wei et al., 2008). Daher wird in dieser Arbeit auch ein besonderes Augenmerk auf die genannten Parameter und die drei OAR gelegt werden.

Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom

Grundlagen und Behandlungskonzepte

Im meist multimodalen Behandlungskonzept bei der Therapie von Ösophagustumoren kann die RT auf verschiedene Weise eingesetzt werden. Grundsätzlich gibt es sowohl kurative Behandlungsansätze, entweder im Rahmen einer adjuvanten, neoadjuvanten oder definitiven RCT, als auch die Möglichkeit eine RT in palliativer Intention anzuwenden. Einer adjuvanten RCT nach chirurgischer Resektion ist eindeutig ein neoadjuvantes oder definitives Konzept vorzuziehen, sodass dieser therapeutische Ansatz eine eher untergeordnete Rolle spielt und daher in dieser Arbeit auch nicht behandelt wird. Wie in den vorherigen Kapiteln erklärt, wird bei resektablen Ösophaguskarzinomen eine neoadjuvante RCT bevorzugt, da sich hier bessere Ergebnisse im Vergleich zur alleinigen Operation gezeigt haben. Die definitive RCT hingegen wird bei inoperablen Karzinomen bevorzugt. Damit gehören diese beiden Konzepte und somit auch die RT zu den Behandlungsmöglichkeiten der ersten Wahl beim Ösophaguskarzinom. Eine weitere Einsatzmöglichkeit der RCT ist die palliative Behandlung von solchen Patienten. Dabei geht es nicht um eine Heilung der Erkrankung, sondern um die Kontrolle von lokalen Symptomen wie Blutung oder Dysphagie durch Stenosen. Dies kann entweder durch perkutane RCT erfolgen oder als Brachytherapie von luminal. Der Einsatz von Bestrahlung ist in diesen Fällen möglich und sinnvoll, spielt jedoch in dieser Arbeit eine untergeordnete Rolle und wird daher nicht genauer beleuchtet (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015: S.112 f.). Es ist jedoch wichtig, die verschiedenen Konzepte und Begrifflichkeiten zu kennen und auseinanderzuhalten, da sich

jeweils Unterschiede in der Behandlung ergeben, wie beispielsweise in der verschriebenen Gesamtdosis, sodass dies bei der Planung und Durchführung der Therapie eine entscheidende Rolle spielt. Die nachfolgende Abbildung soll die verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung und wann sie zum Einsatz kommen verdeutlichen.

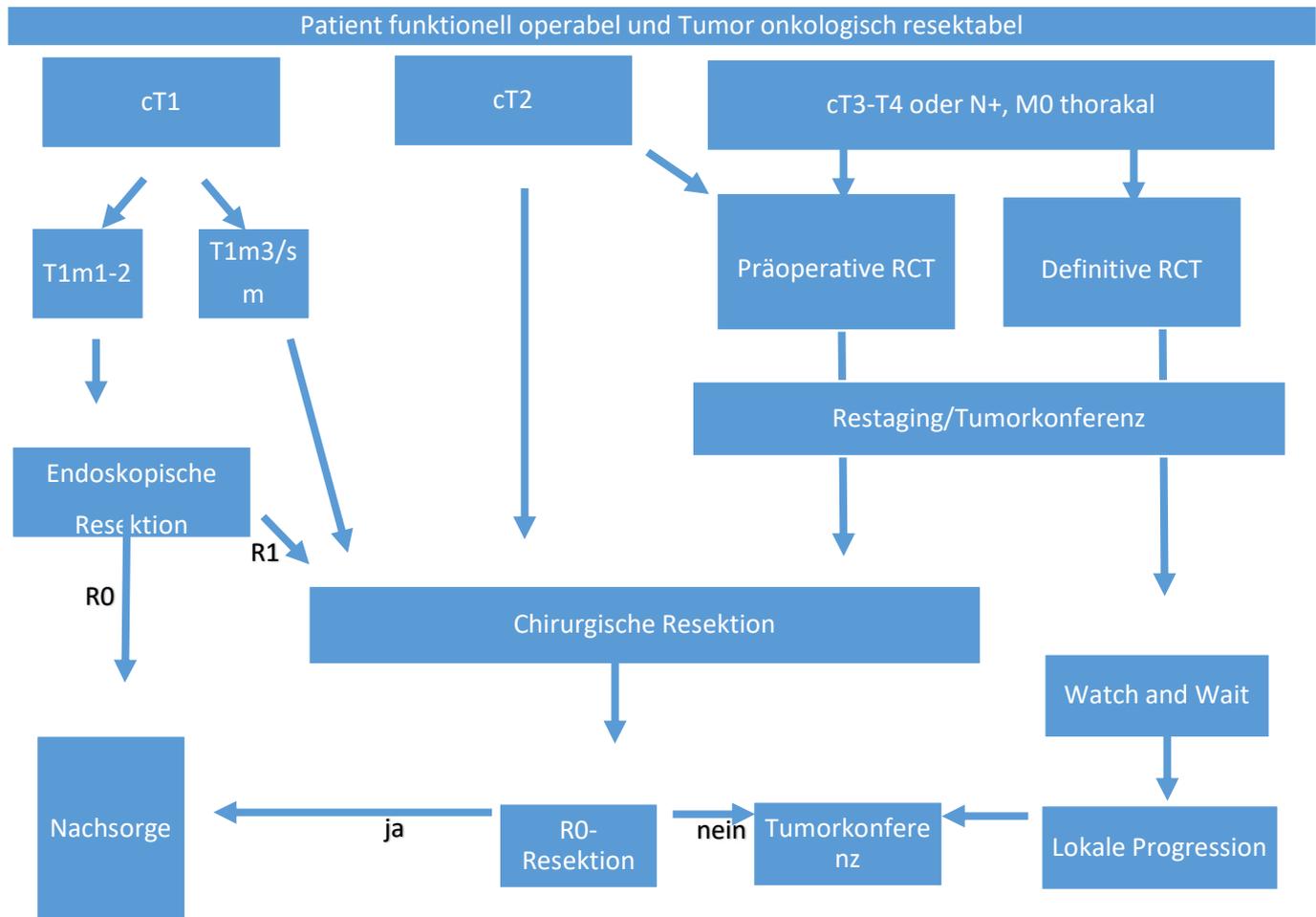


Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus modifiziert nach S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0 (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015 : S.85)

Strahlentherapie-Techniken

Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT)

Mit dem englischen Begriff „conformal“, zu Deutsch „übereinstimmend“, wird das vorrangige Prinzip der RT allgemein deutlich. Ziel ist es, eine Dosisverteilung im Gewebe zu erreichen, die das Zielvolumen möglichst genau abbildet. Durch die 3D-konformale Strahlentherapie können Bestrahlungspläne realisiert werden, bei denen das Zielvolumen in allen 3 Ebenen (3D) genau angepasst und bestrahlt werden kann. Bei dieser Methode werden mehrere Strahlen aus verschiedenen Richtungen abgegeben, die sich auch in ihrer einzelnen Dosis unterscheiden können durch unterschiedliche Wichtung der Felder und somit unterschiedlichem Dosisbeitrag. Dadurch wird die hohe Anpassung an das jeweilige Volumen erreicht. Im Gegensatz zu anderen Techniken handelt es sich bei der 3D-CRT um statische Bestrahlungsfelder, die aber beispielsweise durch Kollimatoren in unterschiedliche Formen gebracht werden können. Letztendlich könnte man alle Bestrahlungstechniken als konformal bezeichnen, da immer versucht wird, das Zielvolumen möglichst genau zu treffen. Wie genau dies jedoch erreicht werden kann hängt von der eingesetzten Technik ab (Gunderson et al., 2012: S.134 f.).

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

Durch neuere Techniken bei der Planung und modernere Geräte gibt es seit einigen Jahren die Möglichkeit, intensitätsmoduliert zu bestrahlen. Das

bedeutet, dass im Gegensatz zur 3D-CRT eine sehr komplexe Intensitätsverteilung in den einzelnen Strahlenbereichen erreicht werden kann (Gunderson et al., 2012: S.287). Bei der IMRT können die Bestrahlungsfelder sowohl durch eine bestimmte Anzahl an statischen Segmenten (SMLC), als auch durch dynamische Bewegungen der MLC Lamellen (DMLC) erzeugt werden (Gunderson et al., 2012: S.289). In jedem Winkel wird der Strahl in viele kleinere Strahlen zerlegt mit unterschiedlichen Strahlungsintensitäten. Die verschiedenen Intensitäten müssen genau eingestellt werden, um die richtige Dosis am Zielvolumen zu erreichen. Somit kann die Strahlung noch genauer dosiert werden und gerade benachbarte OAR besser geschont werden. Dies geschieht beispielsweise durch die Variation der einzelnen MLC Lamellen, die vorher errechnet wird (Gunderson et al., 2012: S.136). Weiterhin wird die sogenannte inverse Planung benötigt, bei der der Bestrahlungsplan mathematisch optimiert wird. Erst die Kombination dieser genauen Planung und der angepassten Intensitäten der Strahlen definiert den Begriff IMRT (Gunderson et al., 2012: S.287).

Volumetric-modulated Arc Therapy (VMAT)

Bei VMAT handelt es sich um eine Weiterentwicklung der IMRT. Hierbei kann der Strahl während der Behandlung zusätzlich rotiert werden, sodass aus allen möglichen Richtungen bestrahlt werden kann. Dies geschieht durch gleichzeitige Bewegungen der MLC Lamellen und des Bestrahlungsarms (Gunderson et al., 2012: S.136). Diese kontinuierliche Rotation der Strahlenquelle ist das Hauptprinzip der sogenannten „Arc Therapies“ und erlaubt verschiedene Bestrahlungswinkel bis 360 °, aus denen behandelt wird.

Hier werden 2 Unterformen unterschieden, Tomotherapie und VMAT. Bei der Tomotherapie gibt es eine weitere Unterteilung in axiale und serielle Technik, welche, ähnlich wie in der Schnittbildgebung, einzelne Schnitte bestrahlen oder die helikale Technik, die kontinuierlich spiralförmig bestrahlt. Während das Tomotherapiegerät eine Art Kombination aus CT-Scanner und Linearbeschleuniger darstellt, kann VMAT durch kompatible Linearbeschleuniger appliziert werden. Entscheidend ist, dass bei VMAT sowohl die Rotationsgeschwindigkeit des Bestrahlungsarms, die Form des Bestrahlungsfeldes durch MLC und die Dosisintensität variiert werden kann. (Teoh et al., 2011)

Dadurch soll eine noch genauere Anpassung der Strahlen an das Zielvolumen erreicht werden, um umliegendes Gewebe optimal zu schonen.

Fragestellung

In der folgenden Arbeit werden zwei verschiedene Bestrahlungstechniken durch die Erhebung von sowohl klinischen als auch dosimetrischen Parametern analysiert. Dabei wird insbesondere evaluiert, ob sich dabei Unterschiede zwischen der moderneren IMRT beziehungsweise VMAT gegenüber der konventionellen 3D-CRT bei der Behandlung von Ösophaguskarzinompatienten aufzeigen lassen. Im Fokus steht dabei die Dosisverteilung, die Erfassung von Früh- und Spättoxizitäten, sowie das Behandlungsergebnis, zum Beispiel das Gesamtüberleben der Patienten. Bis vor einigen Jahren war die 3D-CRT die Standardmethode in der Radioonkologie. Bei der neueren IMRT hingegen kann durch Variation der Intensität der einzelnen Strahlenfelder und Bestrahlung aus verschiedenen Winkeln eine feinere Abstufung der Dosisverteilung im Zielgebiet erreicht werden. Dadurch wird eine bessere Schonung umliegender Gewebe trotz hoher Dosis im Tumorbereich erreicht. (Münch et al., 2016) Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn in der Nähe des Tumors und damit des Zielvolumens sensible Strukturen liegen, die sogenannten Risikoorgane, auch OAR genannt. In der Nähe des Ösophagus befinden sich vor Allem drei wichtige OAR, welche in dieser Arbeit hauptsächlich behandelt werden: Herz, Myelon und Lunge. Diese Gewebe sind strahlenempfindlich und können im Langzeitverlauf geschädigt werden. Beispielsweise kann es zu einer strahlenassoziierten Pneumonitis kommen, also einer interstitiellen Lungenentzündung, die durch ionisierende Strahlung ausgelöst wird. Durch die Zunahme des Bindegewebes kann dies bis zur Lungenfibrose führen mit dementsprechenden Symptomen wie Husten und progredienter Belastungsdyspnoe und letztendlich respiratorischer Insuffizienz (Herold, 2013: S.391 f.). Auch Herz und Myelon sollen möglichst wenig Strahlung erhalten, da

ein entstandener Gewebeschaden an diesen Organen für die Patienten weitreichende Konsequenzen haben kann, zum Beispiel in Form einer Herzinsuffizienz oder entsprechend bei einer radiogenen Myelopathie zu Schmerzen oder Paresen (Gagliardi et al., 2010; Masuhr et al., 2007: S.387). Um dies zu verhindern, scheint die IMRT zumindest in der Theorie als besonders empfehlenswert bei der Bestrahlung von Ösophaguskarzinomen. Für mehr Evidenz dieser Hypothese, wurden für diese Arbeit zwei Patientengruppen mit PEK des Ösophagus retrospektiv analysiert, die jeweils mit 3D-CRT bzw. VMAT behandelt wurden. Durch den Vergleich von Dosisparametern und klinischem Bild sollen die Techniken im Hinblick auf Toxizität und Effektivität der Behandlung gegenübergestellt werden.

Kapitel 2: Material&Methoden

Patientenkollektiv

Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse von archivierten Patientendaten des Klinikums rechts der Isar, München. Diese Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission begutachtet und freigegeben (Projektnummer 382/14). Es handelt sich um eine Analyse von Patienten, die aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus im Zeitraum 2007 bis 2014 in der Radioonkologischen Klinik strahlentherapeutisch behandelt wurden. Um die verschiedenen Bestrahlungstechniken 3D-CRT und VMAT miteinander vergleichen zu können, werden nur Patienten mit ähnlichen Basisparametern wie Tumorausdehnung und Alter, sowie gleiche Behandlungsschemata in Radio- und Chemotherapie in die Auswertung aufgenommen. Es ergibt sich eine Gesamtanzahl von 88 Patienten, die sich in 51 Patienten mit VMAT und 37 Patienten mit 3D-CRT aufteilt. In der VMAT-Gruppe werden 17 Patienten neoadjuvant und 34 definitiv therapiert, während es in der 3D-Gruppe 20 Patienten mit neoadjuvanter und 17 mit definitiver Therapieplanung sind. Ziel dieser Auswahl ist die Definition eines Patientenkontingentes mit möglichst ähnlichen therapie-assoziierten und patienteneigenen Parametern, um vergleichbare Gruppen aufzustellen. Daher sollen nachfolgend die Wichtigsten für die jeweiligen Gruppen dargestellt werden.

Neoadjuvante Gruppe

Was allgemeine Charakteristika, wie beispielsweise die Geschlechterverteilung anbetrifft, befindet sich in der VMAT-Gruppe ein Anteil von 52,9% an männlichen Patienten und in der 3D-CRT Kohorte 60%. Beim Alter (in Jahren) ergibt sich bei den VMAT-geplanten Patienten ein Median von 66 (IQR25-75 =60-73), bei der 3D-CRT-Gruppe ein Median von 61 (IQR 25-75=55-71) Um eine bessere Komparabilität zu gewährleisten, werden nur Patienten ausgewählt, deren Tumor im mittleren oder distalen Ösophagus lokalisiert ist und keine Fernmetastasierung aufweist. Karzinome im oberen Drittel werden ausgeschlossen, da diese aufgrund ihrer Lage im Thorax nicht mit Tumoren im unteren Bereich verglichen werden können. Bei der TNM-Klassifikation sind unter den VMAT-Patienten je 6 % mit einem cT1- bzw. cT2-Tumor, sowie 88 % mit einem cT3-Tumor, während bei der 3D-CRT Gruppe die Karzinome zu 15 % als cT2, zu 80 % als cT3 und zu 5 % als cT4 klassifiziert werden. Lymphknotenpositiv sind im VMAT-Arm alle Patienten, bei den 3D-CRT Patienten sind es 94 %. Histopathologisch ergeben sich eine G2 -und G3-Differenzierung. In der VMAT-Gruppe sind 27 % G2- und 73 % G3-Klassifikationen, während in der 3D-CRT Kohorte 53 % als G2 und 47 % als G3 eingestuft werden. Wie bereits erwähnt, werden Patienten mit einem Ösophaguskarzinom im oberen Drittel der Speiseröhre aus dieser Analyse ausgeschlossen. Bei der Tumorlokalisation ergibt sich folgende Verteilung in den beiden Gruppen: bei den VMAT Patienten haben 77 % ein Karzinom im mittleren und 23 % im unteren Drittel des Ösophagus, in der 3D-CRT Gruppe ergibt sich ein Anteil von 85 % für die Lokalisation im mittleren Drittel und 15 % für das untere Drittel. Für die Tumurlänge (in cm) errechnet sich ein Median

von 5 (IQR 25-75= 5-7) im VMAT-Arm und bei den 3D-CRT Patienten ebenfalls ein Median von 5 (IQR 25-75= 4-8) (Münch et al., 2016).

Tabelle 3: Patientencharakteristika neoadjuvante Gruppe(Münch et al., 2016)

Patientencharakteristika		VMAT n=17	3D-CRT n=20	P- Wert
		Median (IQR 25-75)	Median (IQR 25-75)	
Geschlecht	(Anteil Männer)	53 %	60,0%	0,746
Alter (in Jahren)		66(60-73)	61(55-71)	0,314
T-Stadium				
	cT1	6 %	0 %	0,200
	cT2	6 %	15 %	
	cT3	88 %	80 %	
	cT4	0 %	5 %	
Lymphknotenstatus (cN+)		100 %	94 %	1,000
Tumorlokalisation				0,680
	Mittleres Drittel	77 %	85 %	
	Unteres Drittel	23 %	15 %	
Tumurlänge (in cm)		5(5-7)	5(4-8)	0,732
Grading				
	G2	27 %	53 %	0,171
	G3	73 %	47 %	

Definitive Gruppe

In der Gruppe mit definitiver Behandlungsplanung befinden sich im VMAT-Arm zu 71 % männliche Patienten und im 3D-Arm 53 %. Beim Alter ergibt sich ein Median von 68 Jahren bei VMAT-Patienten (IQR₂₅₋₇₅ = 58-73) und bei 3D-CRT-Patienten von 70 Jahren (IQR₂₅₋₇₅ = 63-76). Im Gegensatz zur neoadjuvanten Gruppe werden hier auch Patienten mit einem Tumor im oberen Drittel der Speiseröhre berücksichtigt, da diese aufgrund der Lokalisation sowieso zumeist ohne Operation behandelt werden und damit einen wichtigen Anteil in dieser Gruppe darstellen. Bei der TNM Klassifikation ergibt sich bei VMAT-Patienten ein Anteil von 15 % im cT1-Stadium, 6 % im cT2-Stadium, 68 % im cT3-Stadium, sowie 6 % im cT4-Stadium, während bei der 3D-Gruppe die Tumore zu 94 % als cT3 und 6 % als cT4 klassifiziert werden. Nodal positiv sind von den VMAT-Patienten 82 %, sowie 94 % der 3D-Gruppe. Eine Fernmetastasierung zu Beginn der Therapie liegt bei 9 % der VMAT-Patienten vor. In der 3D-Gruppe weist keiner der Patienten eine Fernmetastasierung auf. Histopathologisch ergeben sich Karzinomzellen vom G2-oder G3-Typ, wobei in der VMAT-Gruppe 47 % G2 bzw. 35 % G3 zugeordnet wird und sich im 3D-Arm eine Verteilung von 53 % als G2 und 47 % als G3 ergibt. In der VMAT-Gruppe befinden sich 44 % der Tumore im oberen, 27 % im mittleren und 24 % im unteren Speiseröhrendrittel, bei den 3D-Patienten sind es 24% im oberen, 18 % im mittleren und 47 % im unteren Drittel. Für die Tumurlänge errechnet sich ein Median von 5 cm in der VMAT-Gruppe (IQR₂₅₋₇₅ = 5-6) und 6cm in der 3D-Gruppe (IQR₂₅₋₇₅ = 4,5-7,5).

Tabelle 4: Patientencharakteristika definitive Gruppe

Patientencharakteristika		VMAT n=34	3D-CRT n=17	P- Wert
		Median (IQR 25-75)	Median (IQR 25-75)	
Geschlecht	(Anteil Männer)	71 %	53 %	0,352
Alter (in Jahren)		68(58-73)	70(63-76)	0,402
T-Stadium				
	cT1	15 %	0 %	0,200
	cT2	6 %	0 %	
	cT3	68 %	94 %	
	cT4	6 %	6 %	
Lymphknotenstatus (cN+)		82 %	94 %	0,401
Fernmetastasierung (M1)		9 %	0 %	0,292
Tumorlokalisation				
	Oberes Drittel	44 %	24 %	0,196
	Mittleres Drittel	27 %	18 %	
	Unteres Drittel	24%	47 %	
Tumorlänge (in cm)		5(5-6)	6(4,5-7,5)	0,406
Grading				
	G2	47 %	53 %	0,761
	G3	35 %	47 %	

Behandlungsparameter

Chemotherapie

Neoadjuvante Gruppe

Alle Patienten der VMAT-Gruppe erhalten eine Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluoruracil. Aus der 3D-Gruppe erhalten 13 von 20 Patienten ebenfalls dieses Schema, während bei 6 Patienten eine Therapie mit Oxaliplatin, 5-Fluoruracil und Cetuximab nach dem OE7-Protokoll durchgeführt wird (N. I. o. Health, 2007(=National Institute of Health)). Lediglich ein Patient aus diesem Studienarm erhält keine Chemotherapie parallel zur Bestrahlung. Hinsichtlich der verschriebenen Dosis der Chemotherapie liegt diese bei Patienten aus dem 3D-Arm (Median 100 %, IQR 80-100 %) insgesamt höher als bei denjenigen, die mit VMAT (Median 70 %, IQR 60-100 %; $p=0,01$) bestrahlt wurden (Münch et al., 2016).

Definitive Gruppe

Die definitiv geplanten Patienten des VMAT-Armes erhalten in 73,5 % der Fälle eine simultane Chemotherapie, die entweder aus einer Monotherapie mit Cisplatin oder aus einer Kombination von Cisplatin und 5-FU besteht. Bei 26,5 % der Patienten kann keine simultane Chemotherapie durchgeführt werden aufgrund von Komorbiditäten oder einem zu schlechten Allgemeinzustand. In der 3D-Gruppe erhalten 76,5 % der Patienten eine Chemotherapie zur Bestrahlung, welche aus Cisplatin alleine oder in Kombination mit 5-FU besteht,

bis auf eine Ausnahme, bei der das FOLFOX-Schema angewandt wird. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus Oxaliplatin, Folinsäure und Fluoruracil (Kuschinsky, 2006: S.303). Auch in dieser Gruppe erhält der restliche Anteil der Patienten aufgrund von Komorbiditäten oder eines unzureichenden allgemeinen Gesundheitszustandes keine simultane chemotherapeutische Behandlung.

Strahlentherapie

Hinsichtlich der Strahlentherapie werden für die neoadjuvante Gruppe die Patienten ausgewählt, die insgesamt mit einer Gesamtdosis von 45 Gy bzw. einer täglichen Dosis von 1,8 Gy behandelt werden, sodass sich eine Gesamtanzahl von 37 Patienten ergibt. Dabei werden 17 Patienten mittels VMAT und 20 Patienten mittels 3D-CRT bestrahlt. In der definitiven Gruppe erhalten die Patienten sowohl in der VMAT- als auch in der 3D-Gruppe im Median eine Gesamtdosis von 54 Gy. Zur Bestimmung des PTV wird zum GTV ein Sicherheitsaum von 4-5 cm in kraniokaudaler Richtung und 1-2 cm in axialer Richtung hinzugefügt. Die Berechnung der Bestrahlungspläne erfolgt mit dem Varian Eclipse Programm, welches mit 6-15 MeV Photonen arbeitet. Die 3D-geplanten Bestrahlungen werden mit 5-7 koplanaren Beams (Median=6) durchgeführt, während bei den VMAT Plänen 2 Arcs eingesetzt werden. Die Auswertung der relevanten strahlentherapeutischen Parameter für den Vergleich beider Gruppen erfolgt mit Hilfe von DVH des Programmes „Eclipse Treatment Planning System“ der Firma Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA (Münch et al., 2016).

Operation

Unter den neoadjuvanten Patienten werden aus der VMAT-Gruppe 16/17 Patienten nach der Radiochemotherapie einer onkologischen Resektion zugeführt, bei den 3D-CRT-Patienten sind es 19/20. Dabei wird entweder eine thorakale oder abdomino-thorakale totale Ösophagektomie, sowie Lymphadenektomie durchgeführt. Je nach intraoperativem Befund wird ein einzeitiges Vorgehen mit sofortiger Anastomosierung mittels Magenhochzug oder Dünndarminterponat oder ein zweizeitiges Vorgehen mit Kontinuitätswiederherstellung zu einem späteren Zeitpunkt gewählt. Bei den beiden Patienten, die keiner Operation zugeführt werden, geschieht dies aufgrund eines systemischen Progresses. Der Eingriff wird im Median 33 Tage (VMAT) beziehungsweise 34 Tage (3D-CRT) nach der radiochemotherapeutischen Behandlung durchgeführt. Dabei kann eine komplette Resektion bei allen Patienten der VMAT-Gruppe und bis auf einen Patienten auch in der 3D-CRT-Gruppe erreicht werden. Bei diesem liegt ein R1-Status nach der Operation vor. Ein R2-Status ist bei keinem der Patienten aus dem vorliegenden Kollektiv vorhanden (Münch et al., 2016).

Toxizität

Zur Auswertung der Toxizität der strahlentherapeutischen Maßnahmen werden die medizinischen Akten der Patienten nach den dokumentierten unerwünschten Nebenwirkungen durchsucht, um diese dann mittels der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 zu klassifizieren (U. D. o. Health et al., 2010(= US Department of Health)). Damit

kann man toxische Wirkungen graduell abstufen und insgesamt in 5 Schweregrade einteilen. Vereinfacht gesagt beschreibt Grad I milde Beschwerden, Grad II eine moderate Ausprägung von Symptomen, die ein medizinisches Einschreiten erfordern kann, Grad III eine schwere Beeinträchtigung, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohlichen Ausmaßes, Grad IV eine Ausprägung, die lebensbedrohliche Folgen haben kann und Grad V den Tod durch unerwünschte Ereignisse. Für diese Analyse relevant sind letztendlich die Abstufungen der toxischen Nebenwirkungen der RT ersten bis dritten Grades (U. D. o. Health et al., 2010(= US Department of Health)).

Bei der Auswertung hämatologischer Veränderungen im Rahmen der RCT wird zur Klassifizierung des Schweregrades jeweils der niedrigste Wert innerhalb der Behandlungszeit verwendet. Zur Einteilung wird auch hier die CTCAE v.4.03 verwendet, welche genaue Grenzwerte für Anämie, Leukopenie und Thrombopenie vorgibt. Bei der Anämie gilt ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl, zwischen 8 g/dl und 10 g/dl und unter 8 g/dl als toxische Nebenwirkung ersten, zweiten beziehungsweise dritten Grades. Analog dazu gilt die Abstufung bei Thrombozytopenie von unter 75.000/ μ l, zwischen 50.000/ μ l und 75.000/ μ l, zwischen 25.000/ μ l und 50.000/ μ l und unter 25.000/ μ l, sowie bei Leukopenie von unter 3 Tsd/ μ l, zwischen 2 Tsd/ μ l und 3 Tsd/ μ l, zwischen 1 Tsd/ μ l und 2 Tsd/ μ l und unter 1 Tsd/ μ l. (U. D. o. Health et al., 2010(= US Department of Health)) Diese Daten werden gesammelt, um später die Verteilung der unterschiedlichen Ausprägung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie für die jeweiligen Gruppen zu berechnen.

Behandlungserfolg

Hinsichtlich des Behandlungserfolges bei den Patienten werden die Gesamtüberlebenszeit (engl. overall survival, OS) und die progressionsfreie Überlebenszeit (engl. progression-free survival, PFS) analysiert. Diese Zeiträume werden zum Einen mithilfe der Befunde aus den bildgebenden Untersuchungen wie CT-Untersuchungen oder endoskopischen Untersuchungen, die in Abteilungen des Klinikums rechts der Isar oder extern durchgeführt wurden, sowie mittels der Befunde von Nachsorgeuntersuchungen, zum Anderen durch die Erhebung von Sterbedaten über die behördlichen Melderegister bestimmt. Dabei ist das OS definiert durch die Zeit vom letzten Tag der Bestrahlung bis zur letzten Abfrage über die Melderegister, beziehungsweise bis zum Todesdatum. Das PFS ist analog dazu definiert als die Dauer von der letzten Bestrahlung bis zu dem Datum, an dem zum ersten Mal in bildgebenden oder endoskopischen Untersuchungen ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wird.

Statistik

Für die statistischen Analysen sowohl der Patientenkollektiv- und Behandlungsparameter, als auch für die Auswertung der toxischen Nebenwirkungen und Bestrahlungsdaten werden entweder der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test oder der Exakte Fischer-Test verwendet, während beim Vergleich von Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben der log-rank-Test eingesetzt wird. Diese statistischen Tests werden durchgeführt mittels

SPSS Software Version 18 der Firma IBM, Armonk, North Castle, New York, USA
(Münch et al., 2016).

Kapitel 3: Ergebnisse

Vergleich der Dosisparameter

Nachfolgend werden die erhobenen Daten der Dosisverteilung in den 2 Behandlungsgruppen jeweils für VMAT und 3D-CRT erläutert. Durch Errechnung des Medianes der jeweiligen Werte und Bestimmung des p-Wertes wird gezeigt, ob relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Bestrahlungstechniken hinsichtlich der Dosisverteilung im Ösophagus, sowie in den Nachbarorganen Herz, Lunge und Myelon bestehen. Es werden einzeln die Ergebnisse für das Zielvolumen sowie für die Risikoorgane dargestellt.

Tumor: PTV

Neoadjuvante Gruppe

Das PTV ist ein wichtiger dosimetrischer Parameter bei der Bestrahlungsplanung. Daher sollen im Folgenden dessen Charakteristika für die beiden Behandlungsgruppen aufgezeigt werden. Im Vergleich der beiden Bestrahlungstechniken zeigt sich anhand der errechneten mittleren Dosis- und Medianwerte der neoadjuvanten Gruppe, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht (Münch et al., 2016). Lediglich bei der minimalen Dosis im Zielvolumen ist statistisch gesehen eine Abweichung zwischen beiden Gruppen festzustellen. ($p=0,000$)

Tabelle 5: Dosiswerte PTV neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)

	VMAT n=17 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=20 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmin (Gy)	34,1 (32,4 - 36,7)	38,9 (37,6 – 40,25)	0,000*
Dmax (Gy)	48,5 (47,9 – 49,5)	47,8 (47,5 – 48,4)	0,055
Dmean(Gy)	45,0 (44,8 – 45,3)	45,4 (44,9 – 45,7)	0,520
Dmedian (Gy)	45,2 (45,0 – 45,4)	45,5 (45,0 – 45,8)	0,825

Definitive Gruppe

Auch bei den Patienten mit definitivem Therapieschema zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungstechniken hinsichtlich der mittleren Dosis- und Medianwerte im Zielvolumen PTV. Einzig für die Maximaldosis ergibt sich mit einem p-Wert von 0,044 ein statistisch signifikanter Unterschied, auch wenn absolut gesehen nur ein geringer Unterschied zwischen den beiden Werten besteht.

Tabelle 6: Dosisparameter PTV in der definitiven Gruppe

	VMAT n=34 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=17 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmin (Gy)	36,4 (33,2 - 39,4)	38,7 (31,3 – 40,4)	0,410
Dmax (Gy)	58,2 (56,7 – 61,0)	57,1 (48,3 – 58,1)	0,044*
Dmean(Gy)	52,3 (50,8 – 54,1)	52,4 (45,6 – 53,4)	0,436
Dmedian (Gy)	53,4 (51,7 – 54,5)	53,5 (45,7 – 54,3)	0,753

Risikoorgane

Herz

Neoadjuvante Gruppe

Bei der Betrachtung der dosimetrischen Parameter für die Herzbelastung zeigen sich im Vergleich der beiden Bestrahlungsgruppen der neoadjuvant therapierten Patienten sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten. Die Maximaldosis, V5 und V10 der VMAT-Pläne sind signifikant höher als bei 3D-CRT-geplanter Technik. Der p-Wert beträgt hierbei 0,003 bei Dmax, 0,043 bei V5 und 0,047 bei V10. Umgekehrt ist es bei den errechneten Zahlen für die mediane Dosis und V30. Hierbei zeigt sich in der 3D-CRT-Gruppe eine höhere Strahlendosis, bei einem p-Wert von 0,026 für Dmean und 0,015 für V30. Für alle anderen Dosisparameter ergeben sich keine statistisch relevanten Unterschiede (Münch et al., 2016).

Tabelle 7: Dosisparameter Herz neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)

	VMAT n=17 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=20 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmax(Gy)	47,5 (46,7 – 48,0)	46,3 (45,6 – 47,25)	0,003*
Dmean(Gy)	20,6 (18,2 – 25,1)	25,9 (18,0 – 29,7)	0,147
Dmedian(Gy)	18,7 (14,5 – 23,2)	30,0 (16,9 – 32,5)	0,026*
V5 (%)	100,0 (94,7 – 100,0)	91,0 (74,5 – 100,0)	0,043*
V10 (%)	92,0 (69,5 – 100,0)	79,2 (58,2 – 93,4)	0,047*
V15 (%)	68,5 (45,9 – 89,1)	73,6 (46,6 – 83,8)	0,635
V20 (%)	41,5 (30,4 – 70,4)	69,1 (41,3 – 77,5)	0,287
V30 (%)	17,7 (13,2 – 27,1)	50,4 (22,4 – 61,8)	0,015*
V40 (%)	10,4 (6,2 – 13,3)	13,1 (8,0 – 20,5)	0,260

Definitive Gruppe

Die Strahlenbelastung des Herzens bei den definitiv behandelten Patienten zeigt in beiden Gruppen zwar keine signifikanten Unterschiede, es sind jedoch Tendenzen erkennbar, wie beispielsweise der p-Wert von 0,057 bei der medianen Dosis. Der Parameter V40 liegt mit einem IQR75 von 40,9 in der 3D-CRT-Gruppe deutlich höher als bei der VMAT-Gruppe (IQR75=9,5). Letztendlich zeigt sich, obwohl nicht signifikant, ein ähnliches Bild wie in der neoadjuvanten Gruppe mit einem tendenziell höheren V5, dafür etwas geringerem V10, V15, V20, V30 und V40 in der VMAT-Gruppe.

Tabelle 8: Dosisparameter Herz definitive Gruppe

	VMAT n=34 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=17 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmax (Gy)	48,7 (10,8 – 55,5)	49,1 (31,3 – 55,9)	0,732
Dmean (Gy)	15,3 (2,8 – 24,4)	22,9 (8,1 – 33,0)	0,190
Dmedian (Gy)	13,6 (2,4 – 22,1)	25,0 (5,8 – 38,4)	0,057
V5 (%)	96,0 (11,1 – 100,0)	89,1 (62,2 – 95,0)	0,523
V10 (%)	74,9 (0,0 – 100,0)	77,8 (29,9 – 85,6)	0,895
V15 (%)	43,5 (0,0 – 94,9)	68,7 (14,7 – 79,1)	0,807
V20 (%)	25,8 (0,0 – 64,8)	62,5 (3,7 – 75,0)	0,221
V30 (%)	7,6 (0,0 – 24,3)	22,7 (0,1 – 66,8)	0,176
V 40 (%)	1,5 (0,0 – 9,5)	6,2 (0,0 – 40,9)	0,179

Lunge

Neoadjuvante Gruppe

Im Vergleich zwischen VMAT und 3D-CRT können bei der Dosisverteilung der neoadjuvanten Patienten analog zur Analyse der Herzbelastung einige signifikante Unterschiede aufgezeigt werden. Die Werte V5 und V10 der VMAT-Patienten (V5 $p=0,013$, V10 $p=0,014$), sind höher als in der 3D-CRT-Gruppe (Median 90,1 % vs. 79,7 %). Hingegen ist der V30-Wert bei den 3D-CRT-Patienten höher (Median 11 %, IQR 7 % - 15,6 %) als beim VMAT-Arm der Analyse (Median 6,6 %, IQR 5,1 % - 10,1 %), bei einem p-Wert von 0,030. Bei der Auswertung von V20 ergibt sich kein relevanter Unterschied zwischen beiden Bestrahlungstechniken. Auch beim Vergleich der absoluten Dosis, sprich maximalem, minimalem, mittlerem und medianen Wert der Lungendosis können keine Signifikanzen festgestellt werden (Münch et al., 2016).

Tabelle 9: Dosisparameter Lunge neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)

	VMAT n=17 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=20 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmax (Gy)	47,0 (46,4 – 47,4)	47,2 (45,9 – 47,6)	0,892
Dmin (Gy)	0,9 (0,5 – 2,3)	0,8 (0,4 – 1,2)	0,241
Dmean (Gy)	14,4 (12,9 – 17,3)	14,7 (10,5 – 16,1)	0,357
Dmedian (Gy)	12,7 (11,5 – 14,9)	11,1 (7,3 – 13,6)	0,080
V5 (%)	90,1 (79,2 – 99,1)	79,7 (61,9 – 91,0)	0,013*
V10 (%)	68,2 (60,0 – 78,6)	56,6 (34,4 – 68,7)	0,014*
V20 (%)	19,5 (15,8 – 28,5)	21,3 (14,0 – 25,5)	0,478
V30 (%)	6,6 (5,1 – 10,1)	11,0 (7,0 – 15,6)	0,030

Definitive Gruppe

Bei den definitiv therapierten Patienten ergeben sich hinsichtlich der Dosisbelastung der Lunge keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 10: Dosisparameter Lunge definitive Gruppe

	VMAT n=34 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=17 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmax (Gy)	56,0 (54,8 – 57,9)	55,4 (48,5 – 56,8)	0,229
Dmean (Gy)	15,3 (11,8 – 17,3)	14,8 (12,4 – 17,6)	0,735
Dmedian (Gy)	13,2 (8,8 – 14,9)	11,1 (7,3 – 13,9)	0,325
V5 (%)	77,4 (60,9 – 91,0)	73,9 (56,4 – 84,6)	0,488
V10 (%)	62,0 (45,4 – 75,6)	52,1 (44,3 – 64,8)	0,156
V20 (%)	27,5 (21,6 – 31,3)	26,9 (22,7 – 32,9)	0,752
V30 (%)	11,5 (8,6 – 13,8)	11,6 (8,7 – 15,5)	0,544

Myelon

Neoadjuvante Gruppe

Bei der Auswertung der Dosisverteilung im Myelon wird nur der Wert für die Maximaldosis in dieser Analyse berücksichtigt. In der neoadjuvanten Patientengruppe zeigt sich bei einem p-Wert von 0,001 ein signifikanter Unterschied zwischen der VMAT-Bestrahlungstechnik und 3D-CRT, wobei VMAT eine deutliche Reduktion der Maximaldosis am Myelon erreicht (Münch et al., 2016). Es ergaben sich klinisch keine Hinweise auf eine radiogene Schädigung des Rückenmarks bei den Patienten dieser Studie.

Tabelle 11: Dmax Myelon neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)

	VMAT n=17 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=20 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmax (Gy)	35,1 (33,5 – 39,5)	41,2 (38,8 – 43,3)	0,001*

Definitive Gruppe

In der Auswertung der definitiven Patienten ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen VMAT und 3D-CRT hinsichtlich der Maximaldosis am Myelon, wobei die absoluten Zahlen auch hier bei VMAT geringer sind. (43,7 Gy VMAT vs. 45,6 Gy 3D-CRT). Auch klinisch ergaben sich keine Hinweise auf eine Schädigung des Rückenmarks durch die erfolgte strahlentherapeutische Behandlung.

Tabelle 12: Dmax Myelon definitive Gruppe

	VMAT n=34 Median (IQR 25-75)	3D-CRT n=17 Median (IQR 25-75)	p-Wert
Dmax (Gy)	43,7 (40,9 – 45,7)	45,6 (41,4 – 48,0)	0,406

Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen

Postoperative Komplikationen

In der neoadjuvanten Gruppe ist die häufigste Komplikation nach der Operation die Anastomoseninsuffizienz. Davon betroffen ist ein Patient aus der VMAT-Gruppe (6,7 %) und 5 Patienten aus der 3D-CRT-Gruppe (27,8 %). (p=0,180)

Am zweithäufigsten tritt eine postoperative Pneumonie auf: bei 2 Patienten im VMAT-Arm (13 %) und ebenfalls bei 2 Patienten des 3D-CRT-Armes (11 %). (p=1,000). Des Weiteren erleiden 2 Patienten, die mit VMAT behandelt wurden einen Myokardinfarkt. (p=0,214). Insgesamt versterben 4 Patienten innerhalb von 3 Monaten nach der Operation an den Folgen von postoperativen Komplikationen (3 Patienten in der VMAT-Gruppe, 1 Patient in der 3D-CRT-Gruppe; p=0,312) (Münch et al., 2016).

Dysphagie

Neoadjuvante Gruppe

In der vorliegenden Analyse ist die Dysphagie die häufigste Nebenwirkung der RCT. Von 17 Patienten, die mit VMAT behandelt wurden, geben 12 während der Dauer der Therapie an, unter dysphagischen Beschwerden zu leiden. Bei 7 Patienten (41,2 %) handelt es sich dabei um eine Dysphagie ersten Grades, 3 (17,6 %) geben eine zweitgradige und 2 (11,8 %) eine drittgradige Dysphagie an. Im Vergleich zu den Patienten, die mit 3D-CRT behandelt wurden, ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Hier sind es 11 (55,0 %), 4 (20,0 %), 2 (10,0 %) und 2 (10,0 %) Patienten, die jeweils eine erstgradige, zweitgradige, drittgradige beziehungsweise viertgradige Dysphagie erleiden ($p=0,281$) (Münch et al., 2016). Auffällig ist jedoch, dass absolut gesehen, mehr Patienten insgesamt an Dysphagie leiden, die mit 3D-CRT behandelt wurden (95 % vs. 70,6 %) und auch mehr Patienten an Schluckbeschwerden größer oder gleich Grad II (40 % vs. 29,4 %), auch wenn dies statistisch keine Signifikanz erreicht.

Tabelle 13: Dysphagie neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)

Dysphagie (CTCAE)	VMAT n=17	3D-CRT n=20	p-Wert
			0,281
Keine	29,4 %	5,0 %	
I°	41,2 %	55,0 %	
II°	17,6 %	20,0 %	
III°	11,8 %	10,0 %	
IV°	0,0 %	10,0 %	

Definitive Gruppe

Auch bei den Patienten mit definitivem Therapieschema ist die Dysphagie die häufigste Nebenwirkung der RCT. Hierbei leiden unter den VMAT-Patienten insgesamt 28/34 an Dysphagie, wobei 14 (41,2 %) eine Dysphagie I°, 9 (26,5 %) eine Dysphagie II°, 4 eine Dysphagie III° und ein Patient eine viertgradige Dysphagie angibt. Bei Patienten mit 3D-CRT sind es insgesamt 15 von 17, die dysphagische Beschwerden beschreiben: 7 (41,2%) mit erstgradiger, 3 (17,6 %) mit zweitgradiger und 5 (29,4 %) mit drittgradiger Dysphagie. Der errechnete p-Wert von 0,583 lässt darauf schließen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Dysphagie als Nebenwirkung der RCT besteht.

Tabelle 14: Dysphagie definitive Gruppe

Dysphagie (CTCAE)	VMAT n=34	3D-CRT n=17	p-Wert
			0,583
Keine	17,6 %	11,8 %	
I°	41,2 %	41,2 %	
II°	26,5 %	17,6 %	
III°	11,8 %	29,4 %	
IV°	2,9 %	0,0 %	

Hämatologische Veränderungen

Neoadjuvante Gruppe

Beim Vergleich der hämatologischen Parameter im Hinblick auf Anämie und Thrombozytopenie ergeben sich keine Unterschiede zwischen VMAT- und 3D-CRT-Patienten in der neoadjuvanten Gruppe. Lediglich bei der Auswertung der Leukopenie zeigt sich eine signifikant höhere Anzahl bei VMAT-Patienten. Hier waren alle 17 Patienten (100 %) von einer Leukopenie (CTCAE 4.03, \geq I°) betroffen, während bei den 3D-Patienten nur 15 (75 %) eine Leukopenie im Behandlungszeitraum entwickelten. ($p=0,013$) (Münch et al., 2016).

Tabelle 15: Hämatologische Veränderungen neoadjuvante Gruppe (Münch et al., 2016)

Hämatologische Veränderungen	VMAT n=17	3D-CRT n=20	p-Wert
Leukopenie (CTCAE)			0,013*
Keine	0,0 %	25,0 %	
I°	11,8 %	35,0 %	
II°	17,6 %	20,0 %	
III°	58,8 %	15,0 %	
IV°	11,8 %	5,0 %	
Thrombozytopenie (CTCAE)			0,225
Keine	52,9 %	80,0 %	
I°	23,5 %	10,0 %	
II°	11,8 %	0,0 %	
III°	11,8 %	10,0 %	

Anämie (CTCAE)

0,723

Keine	29,4 %	40,0 %
I°	23,5 %	25,0 %
II°	29,4 %	25,0 %
III°	17,6 %	0,0 %
IV°	0,0 %	0,0 %

Definitive Gruppe

Die Analyse der hämatologischen Parameter bei den definitiv therapierten Patienten ergibt hinsichtlich Leukopenie und Thrombozytopenie keine signifikanten Unterschiede zwischen VMAT- und 3D-CRT-Technik ($p=0,576$, bzw. $p=0,219$). Der errechnete p -Wert bei der Anämie ($p=0,000$) hingegen zeigt eine relevante Abweichung zwischen VMAT- und 3D-CRT-Patienten, wobei VMAT zwar mehr Patienten mit einer niedriggradigen Anämie aufweist, jedoch im Gegensatz zur 3D-CRT-Gruppe keinen mit einer dritt- oder viertgradigen Anämie. Auch die Gesamtzahl der Patienten, die mit VMAT behandelt wurden und einer Anämie ist geringer als bei Patienten mit 3D-CRT-Bestrahlung.

Tabelle 16: Hämatologische Veränderungen definitive Gruppe

Hämatologische Veränderungen	VMAT n=34	3D-CRT n=17	p-Wert
Leukopenie (CTCAE)			
			0,576
Keine	32,4 %	23,5 %	
I°	17,6 %	11,8 %	
II°	20,6 %	41,2 %	
III°	26,5 %	23,5 %	
IV°	2,9 %	0,0 %	
Thrombozytopenie (CTCAE)			
			0,219
Keine	35,3 %	17,7 %	
I°	55,9 %	41,2 %	
II°	5,9 %	35,3 %	
III°	0,0 %	5,9 %	
IV°	2,9 %	0,0 %	
Anämie (CTCAE)			
			0,000*
Keine	20,6 %	17,7 %	
I°	41,2 %	23,5 %	
II°	38,2 %	17,7 %	
III°	0,0 %	41,2 %	
IV°	0,0 %	0,0 %	

Langzeitfolgen

Neoadjuvante Gruppe

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Tumornachsorge innerhalb von 3 Monaten nach der Behandlung eine CT-Untersuchung des Thorax durchgeführt. Hierbei können bei keinem der Patienten radiologische Hinweise auf eine Pneumonitis nachgewiesen werden. Ebenfalls wird von keinem der Patienten in den regelmäßigen Nachsorgegesprächen von Symptomen einer Pneumonitis beziehungsweise über eine dahingehende Behandlung berichtet. Auch in den Patientenakten befindet sich keine Dokumentation über eine solche Therapie. Belastungsdyspnoe hingegen wird von einem Patienten aus der VMAT-Gruppe berichtet und auch Pleuraergüsse werden bei einem Patienten aus der VMAT- sowie bei 4 Patienten aus der 3D-CRT-Gruppe in den Kontrolluntersuchungen gefunden.

Hinsichtlich einer chronischen Dysphagie, berichtet sowohl in der VMAT- als auch in der 3D-CRT-Gruppe jeweils ein Patient nach einem medianen Follow-up von 33,9 Monaten über eine Dysphagie I° ($p=1,000$). Eine höhergradige Dysphagie tritt bei den überlebenden Patienten nicht auf (Münch et al., 2016).

Definitive Gruppe

Auch die Patienten mit definitivem Behandlungskonzept wurden regelmäßig nachkontrolliert, sowohl durch bildgebende Untersuchungen als auch durch Nachsorgegespräche. Insgesamt wird bei 5 Patienten aus der VMAT-Gruppe (14,7 %) bzw. 4 Patienten aus der 3D-CRT-Gruppe (23,5 %) eine radiogene

Stenose des Ösophagus diagnostiziert und behandelt. Im Gegensatz zur neoadjuvanten Gruppe gibt es einen Fall von Pneumonitis, die bildmorphologisch bei einem Patienten aus der 3D-CRT-Gruppe festgestellt wird (5,9 %). Es kann keine weitere Dokumentation über eine Behandlungsbedürftigkeit dieser oder das Auftreten weiterer Fälle in den Patientenakten festgestellt werden. Des Weiteren ergibt sich auch hier das Auftreten von Pleuraergüssen nach Strahlentherapie analog zur Evaluation der neoadjuvanten Gruppe. Hiervon betroffen sind 3 Patienten aus der VMAT-(8,8 %) und 4 Patienten aus der 3D-CRT-Gruppe (23,5 %). Hinsichtlich einer chronischen Dysphagie zeigt sich ein ähnliches Bild wie in der neoadjuvanten Gruppe. Es berichten jeweils 3 Patienten aus beiden Bestrahlungsgruppen (8,8 % VMAT vs. 17,6 % 3D-CRT) über chronische Schluckbeschwerden, maximal ersten Grades.

Behandlungserfolg

Neoadjuvante Gruppe

In der vorliegenden Analyse beträgt die mediane Follow-up-Zeit bei VMAT-Patienten 25,7 Monate, bzw. 27,4 Monate bei den 3D-CRT-Patienten. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im 3-Jahres-Gesamtüberleben (65 % VMAT vs. 45 % 3D-CRT, $p=0,493$) und progressionsfreiem Überleben (53 % VMAT vs. 35 % 3D-CRT, $p=0,453$). Bezüglich lokaler Kontrolle gibt es in der VMAT-Gruppe einen Patienten mit Lokalrezidiv (6 %), in der 3D-CRT-Gruppe sind es sechs Patienten (30 %) ($p=0,097$). Andererseits befinden sich in beiden Gruppen auch Patienten mit systemischem Progress, hierbei sind unter den VMAT-Patienten 4 (24 %) und unter den 3D-CRT-Patienten 6 (30 %) betroffen ($p=0,725$) (Münch et al., 2016). Diese Ergebnisse sind statistisch gesehen nicht als signifikant zu werten, jedoch zeigen sich tendenziell bessere Ergebnisse bei der VMAT-Gruppe, wenn man die absoluten Zahlen betrachtet.

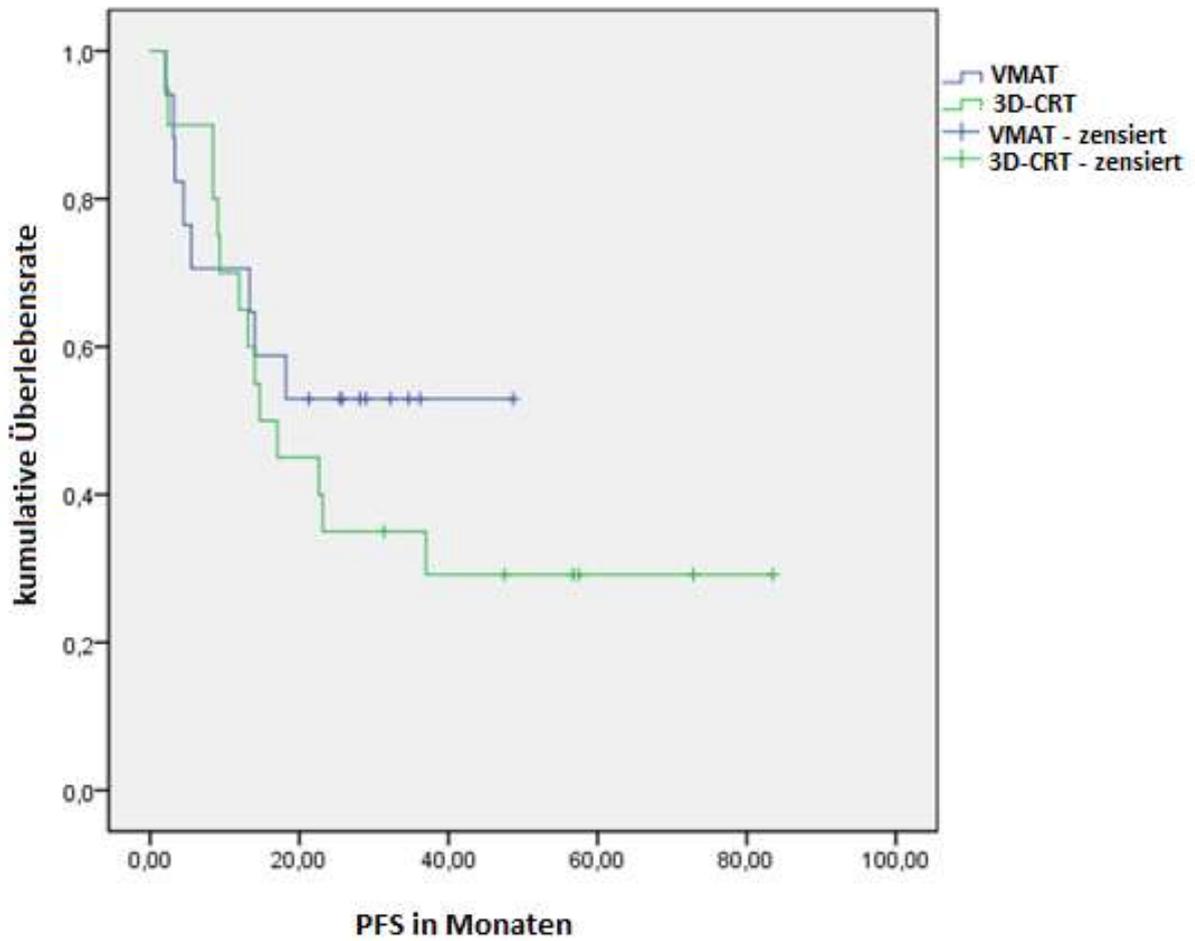


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben neoadjuvante Gruppe ($p=0,421$) (Münch et al., 2016)

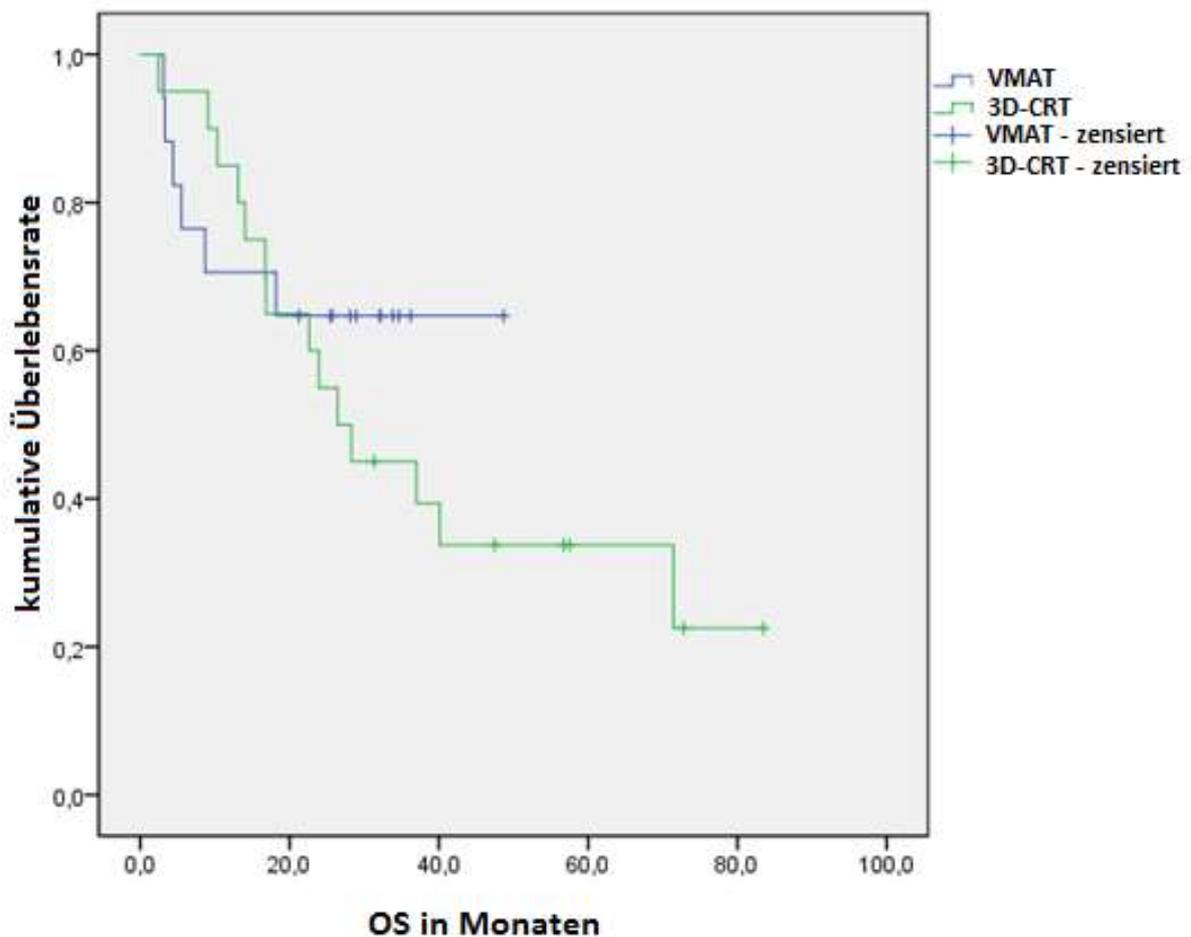


Abbildung 4: Gesamtüberleben neoadjuvante Gruppe ($p=0,435$) (Münch et al., 2016)

Definitive Gruppe

In der definitiven Gruppe beträgt die mediane Follow-Up-Zeit 14,7 Monate bei den VMAT-Patienten und 11,6 Monate bei den 3D-CRT-Patienten. Auch in der definitiven Gruppe ergibt sich statistisch gesehen in diesem Zeitraum kein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben ($p=0,327$) bzw. beim progressionsfreien Überleben ($p=0,178$). Bei der Berechnung des medianen Gesamtüberlebens zeigt sich, wenn auch nicht signifikant, ein längeres

Überleben bei den VMAT-Patienten: 19,8 Monate vs. 12,8 Monate. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch beim progressionsfreien Überleben. Hier beträgt der Median bei VMAT-Patienten 12,3 Monate und 8,9 Monate bei 3D-CRT-Patienten. Hinsichtlich 3-Jahres-Überlebensrate und 3-Jahres-PFS zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, auch wenn die absoluten Zahlen bei der VMAT-Gruppe höher sind (3-Jahre-OS VMAT 34,9 % vs. 3D 17,6 %, $p=0,28$ und 3-Jahre-PFS VMAT 23,1 % vs. 3D 11,8 %, $p=0,147$).

Bei der Auswertung bezüglich lokaler Kontrolle der Erkrankung zeigt sich für die VMAT-Gruppe ein Wert von 75,9 %, welcher vergleichbar ist mit dem der 3D-Gruppe (71,4 %, $p=0,755$). Ähnliches ergibt sich bei der systemischen Kontrolle: VMAT 63,3 % vs. 3D 57,1 %, $p=0,694$. Auch hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, absolut gesehen zeigen sich jedoch tendenziell höhere Werte für VMAT. Somit ergeben sich insgesamt gesehen ähnliche Tendenzen wie in der neoadjuvanten Gruppe.

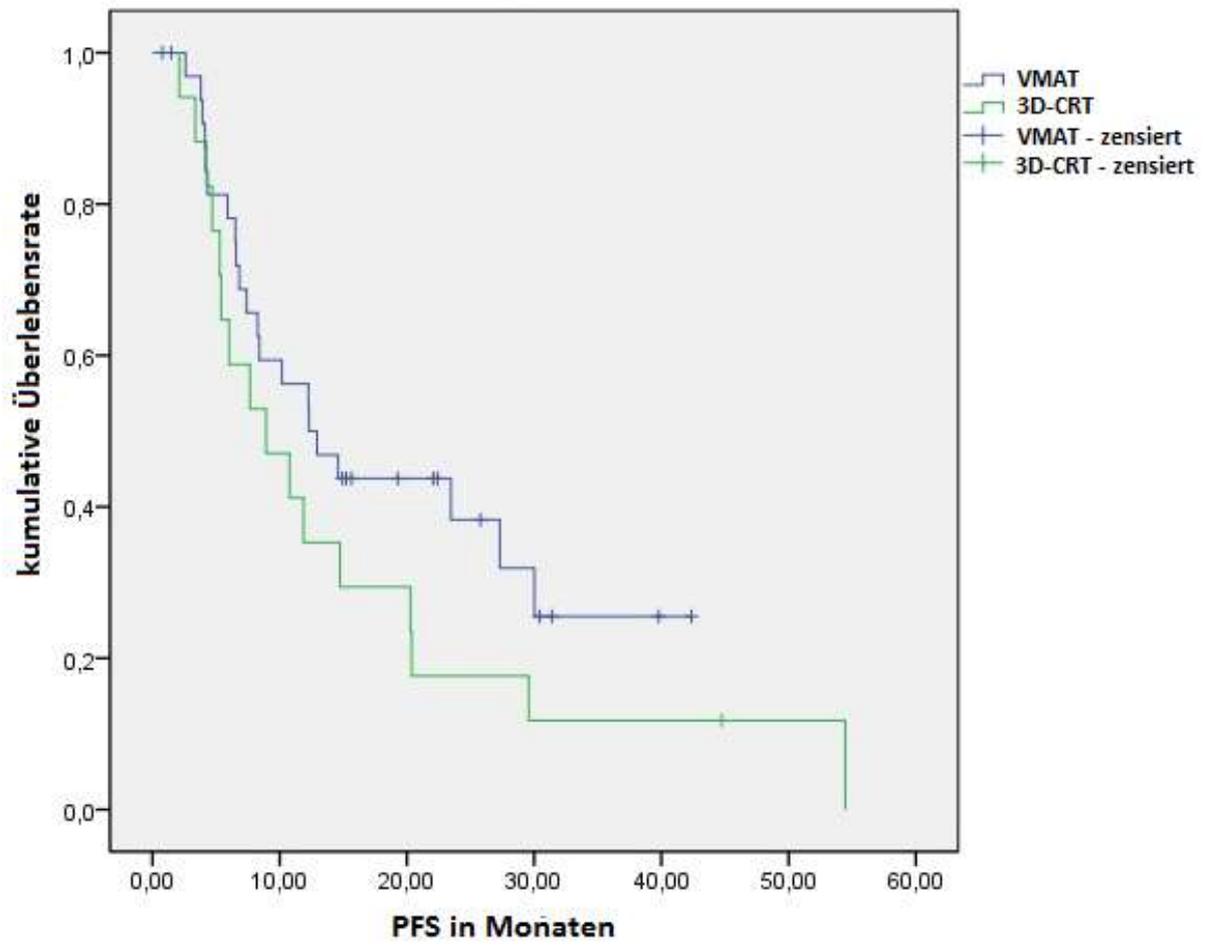


Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben definitive Gruppe ($p=0,178$)

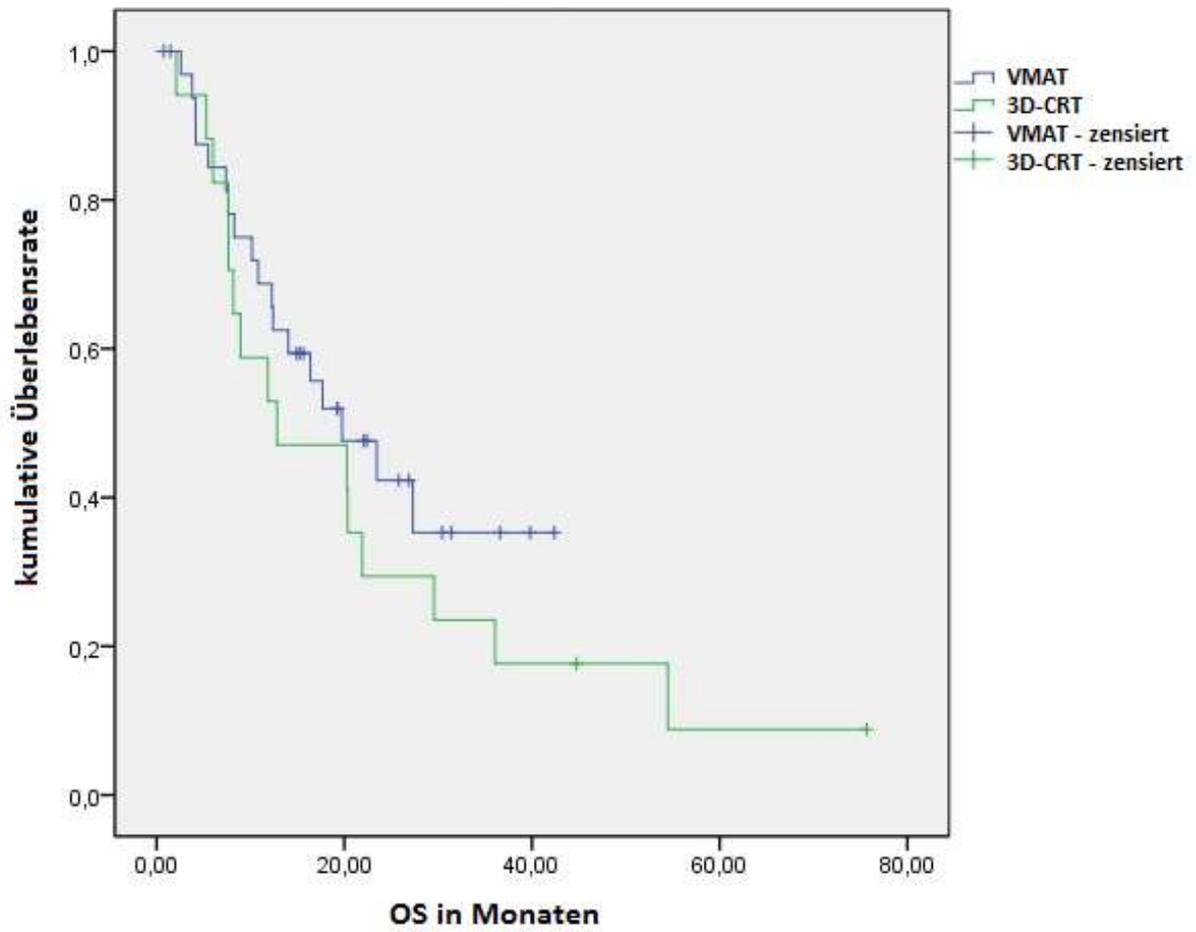


Abbildung 6: Gesamtüberleben definitive Gruppe ($p=0,327$)

Kapitel 4: Diskussion

Vergleich dosimetrischer Parameter

In diesem Kapitel soll es darum gehen, genauer auf die dosimetrischen Parameter der einzelnen Bestrahlungstechniken einzugehen. Dass die modernere VMAT im Hinblick auf die Schonung der Risikoorgane und gleichzeitig genauere Dosisanpassung an das Zielvolumen vorteilhafter ist als die 3D-CRT konnte bereits in einigen Studien bei anderen onkologischen Erkrankungen nachgewiesen werden (Fiandra et al., 2012; Minn et al., 2010; X. Wang et al., 2014; Wolff et al., 2009; T. Zhang et al., 2015). Daher sollen auch hier die Ergebnisse in diesem Kontext bewertet werden. Die wichtigsten Risikostrukturen in der Nähe des Ösophagus, Herz und Lungen werden im nachfolgenden Kapitel aufgrund ihrer besonderen Relevanz auch in bereits vorhandenen wissenschaftlichen Arbeiten als Erstes behandelt.

Lunge

Aus anderen Analysen ist bereits bekannt, dass vor Allem die dosimetrischen Parameter V20, V30 und die mittlere Lungendosis die wichtigsten prädiktiven Faktoren für das Entstehen einer radiogenen Pneumonitis sein sollen (Kumar et al., 2012; Zhao et al., 2015). Dies wurde bestätigt in einer Studie von Wang et al., bei der sich gezeigt hat, dass eine höhere mittlere Lungendosis beziehungsweise größere Lungenvolumina, die mit 5-35 Gy in 3D-CRT Technik belastet werden, mit einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen bei Patienten mit Ösophaguskarzinom einhergehen (S.-I. Wang et al., 2006).

Auch eine Studie von Zhu et al. thematisierte das Auftreten von Akut- und Spättoxizität im Lungengewebe bei der Behandlung von Ösophaguskarzinomen mittels 3D-CRT. Hierbei ergab sich, dass bei V5-Werten $< 60\%$, V10 $< 50\%$, V15 $< 35\%$, V20 $< 25\%$ und einer mittleren Lungendosis von weniger als 14 Gy eine signifikant geringere Anzahl an Patienten an einer akuten radiogenen Pneumonitis litt. Außerdem war zu beobachten, dass hinsichtlich der Spättoxizität Werte von V30 $< 15\%$, V35 $< 10\%$, V40 $< 5\%$ mit einer geringeren Inzidenz assoziiert waren (Zhu et al., 2011). In der vorliegenden Auswertung können diese Werte für V5 und V10 nicht eingehalten werden. Lediglich bei V20 in der neoadjuvanten Gruppe ergeben sich sowohl für die VMAT-Gruppe als auch für die 3D-CRT Gruppe Werte unter 25 %. Hinsichtlich der Akuttoxizität gibt es in der Analyse dieser Arbeit jedoch nur sehr wenige Patienten, die davon betroffen waren, sodass letztendlich diese Schwellenwerte nicht reproduziert werden können. Eine V30 $< 15\%$ kann in dieser Analyse bei allen Gruppen erreicht werden. Da in dieser Studie für keinen Patienten in der gesamten Follow-Up-Zeit Spätfolgen hinsichtlich Lungentoxizität dokumentiert sind, kann dieser Wert tendenziell als negativer prädiktiver Marker bestätigt werden. Kumar et al. befassten sich mit dem Vergleich zwischen IMRT und 3D-CRT bei Ösophaguskarzinompatienten (Kumar et al., 2012). Hierbei zeigte sich zwar ein geringeres V30 bei der Lungenbelastung von Patienten, die neoadjuvant mit IMRT behandelt wurden, jedoch auch ein höheres V20 im Vergleich zur vorliegenden neoadjuvanten Gruppe, die mit VMAT bestrahlt wurde (mittlere Dosis 24,9 % vs. 19,5 %). Im direkten Vergleich ergibt sich also eine Reduktion von 5 % bei der mittleren V20 bei der Verwendung von VMAT statt IMRT. Beachtenswert ist jedoch, dass die Patienten in der Analyse von Kumar et al. mit einer etwas höheren Gesamtdosis als in dieser Auswertung bestrahlt wurden (50-50,4 Gy). Hinsichtlich der Dosisparameter der Lunge bei 3D-Bestrahlung, sind die Werte der neoadjuvanten Gruppe vergleichbar mit

denen aus einer Planungsstudie von Fakhrian et al. (Fakhrian et al., 2013). Hierbei ergab sich für die mittlere Lungenbelastung ein Wert von 13 Gy, V5 und V20 betragen 71 % beziehungsweise 20 %. Im Vergleich dazu konnte durch den Einsatz von VMAT eine Reduktion dieser Parameter erreicht werden, allerdings ergaben sich diese Berechnungen im Gesamtkonzept eines simultan integrierten Boosts (SIB) von insgesamt 54 Gy (Münch et al., 2016).

In der Analyse der vorliegenden Arbeit kann in der definitiven Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen VMAT- und 3D-CRT-Bestrahlung hinsichtlich der Dosisbelastung des Lungengewebes nachgewiesen werden. Dies könnte möglicherweise an der geringen Gesamtanzahl der Patienten liegen. Andere Studien konnten bereits Unterschiede zwischen den verschiedenen Bestrahlungstechniken zeigen, wie beispielsweise Kumar et al., der beim Vergleich zwischen IMRT und 3D-CRT zeigen konnte, dass IMRT mehr Volumen mit niedriger Dosis und weniger Volumen mit hoher Dosis belastet als 3D-CRT: V20 IMRT 24,9 % vs. 3D-CRT 19,5 %, $p=0,023$ und V30 IMRT 8,6 % vs. 3D-CRT 14,1 %, $p=0,001$ (Kumar et al., 2012). Eine andere Studie von Fiandra et al., die sich mit dem Vergleich verschiedener Bestrahlungstechniken bei der Therapie von mediastinalen Hodgkin-Lymphomen beschäftigt, konnte ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse der vorliegenden Arbeit aufzeigen. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied bei der mittleren Belastung der Lunge (VMAT 6,4 Gy vs. 3D-CRT 6,6 Gy), jedoch konnte gezeigt werden, dass die IMRT-Technik die Volumina mit höherer Strahlenbelastung, also die Parameter wie V20 oder V30 reduzieren konnte (Fiandra et al., 2012).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es bereits viele Studien zum Thema Lungentoxizität bei der Bestrahlung von Ösophaguskarzinomen gibt, die jedoch allesamt unterschiedliche Schwellenwerte der dosimetrischen Parameter als prädiktive Marker angeben. In der vorliegenden Analyse können die genannten Grenzwerte aus den Studien nicht alle eingehalten werden,

nichtsdestotrotz traten bei den analysierten Patienten dieser Arbeit keine längerfristigen, beziehungsweise nur wenige akute pulmonalen Nebenwirkungen auf. Somit lässt sich zwar in der Gesamtzusammenschau feststellen, dass dosimetrische Parameter wie die oben Genannten eine Rolle bei der Entwicklung von radiogenen Schäden spielen, jedoch bleibt weiterhin unklar, welche Faktoren noch an der Genese von radiologischen Veränderungen aber auch von klinischen Symptomen beteiligt sind und welche der bereits publizierten Grenzwerte die verlässlichsten Prädiktoren dafür sind.

Herz

Bereits bekannte relevante dosimetrische Parameter sind hier vorrangig die V30 und die mittlere Dosisbelastung hinsichtlich der Entwicklung kardialer Komplikationen wie zum Beispiel die Ausbildung eines radiogen bedingten Perikardergusses. Dies zeigte sich unter Anderem in einer Studie von Wei et al., bei der inoperable Patienten mit Ösophaguskarzinom eine definitive RCT in 3D-CRT erhielten und hinsichtlich der Entwicklung eines Perikardergusses analysiert wurden (Wei et al., 2008). Hierbei lag das Risiko, einen Perikarderguss zu entwickeln bei 13 % sofern $V30 < 46\%$ betrug und bei 73 % falls $V30 > 46\%$. Ebenfalls war eine mittlere Dosis über 26,1 Gy mit kardialen Komplikationen assoziiert. Hierbei sollte man allerdings erwähnen, dass es sich um eine Studie von inoperablen Patienten handelt, die teilweise eine Dosis über 50,4 Gy erhalten haben. Eine andere Analyse von Martel et al. (Martel et al., 1998) errechnete eine mittlere Herzdosis von 27,1 Gy als wichtigen prädiktiven Marker für den radiogen bedingten Perikarderguss. Diese Parameter sind ebenfalls Teil der Empfehlungen der Quantitative Analyses of

Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) (Gagliardi et al., 2010). QUANTEC steht für eine Initiative von Experten, die sich vor Allem mit den Auswirkungen von Dosis auf verschiedene Gewebe und Dosis-Volumen-Verhältnissen und deren Effekt in gesundem Gewebe auseinandersetzt. Dadurch sollen Leitlinien für Strahlentherapeuten entstehen, die das Abschätzen des Toxizitätsrisikos durch Grenzwerte von Dosis-Volumen-Parametern erlauben (Bentzen et al., 2010). Aufgrund der besonderen Relevanz dieser Grenzwerte folgt nun der Vergleich mit der vorliegenden Arbeit. In der definitiven Gruppe der VMAT Patienten können diese mit einer mittleren Dosis von 15,3 Gy und einer V30 von 7,6 % eingehalten werden. Ebenso stellt es sich bei den 3D-CRT-Patienten dar: mittlere Dosis 22,9 Gy, V30=22,7 %. Auch in der neoadjuvanten Gruppe bleibt die VMAT-Gruppe mit einer mittleren Dosis von 20,9 Gy und einer V30 von 17,7 % unter den genannten Werten, die 3D-CRT Gruppe übersteigt die V30 mit 50,4 % (mittlere Dosis 25,9 Gy).

Viele bereits publizierte Analysen zum Vergleich zwischen VMAT und IMRT oder 3D-CRT und IMRT konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dosisverteilung am Herzen bei Patienten mit Ösophaguskarzinom belegen (Chandra et al., 2005; Kataria et al., 2014; C. Y. Lin et al., 2014). Allgemein lässt sich bei den vorliegenden Ergebnissen der neoadjuvanten Gruppe feststellen, dass bei VMAT-geplanten Bestrahlungen Herz und Lunge eine höhere V5 beziehungsweise V10 erhalten, also das Volumen der jeweiligen Risikostruktur, das mit einer geringen Dosis, nämlich 5 beziehungsweise 10 Gy bestrahlt wird, ist größer als bei 3D-CRT-Bestrahlungsplänen. Andererseits können bei VMAT-Planung im Median die Bereiche, die eine höhere Strahlungs-dosis erhalten, reduziert werden. Konkret kann dabei V30 um fast 65 % bei der Belastung des Herzens und um 40 % bei der Lunge gesenkt werden. Eine weitere Beobachtung zeigt außerdem, dass VMAT die mediane Dosis reduzieren kann, allerdings zum Preis einer erhöhten Maximaldosis. Auch wenn sich bei der

statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied ergibt, sollte dennoch erwähnt werden, dass absolut gesehen VMAT stets eine niedrigere mediane Dosis erreicht bei den volumenabhängigen Dosisparametern größer oder gleich V15. Besonders beachtenswert, obwohl auch statistisch nicht signifikant ($p=0,287$) ist hierbei beispielsweise die große absolute Differenz beim Median von V20 der Herzbelastung von 27,6 % ($V20=41,5$ % bei VMAT vs. 69,1 % bei 3D-CRT). Auch die mittlere Herzdosis kann durch eine VMAT-Planung reduziert werden.

Wie oben erwähnt kann durch VMAT im Median eine V30 von 17,7 % erreicht werden und damit ein Wert, der deutlich unter dem Grenzwert von 46% in den oben genannten QUANTEC-Empfehlungen liegt (Gagliardi et al., 2010). Im Gegensatz hierzu übersteigt die mediane V30 diesen Grenzwert in den 3D-CRT-Plänen. Bei den 3D-CRT-Plänen ergibt sich im Median eine mittlere Herzbelastung von 25,9 Gy und damit ein Wert, der fast genauso hoch ist wie der oben erwähnte Grenzwert von 26,1 Gy aus einer Analyse von Wei et al. (Wei et al., 2008). Das bedeutet auch, dass diese Schwelle bei nahezu der Hälfte der ausgewerteten Patienten überschritten wird. In den VMAT-Plänen beträgt die mittlere Belastung des Herzens im Median mehr als 5 Gy weniger als in den 3D-CRT-Plänen und sogar die 75 %-Perzentile liegt noch unter dem Schwellenwert von 26,1 Gy. Daher kann man annehmen, dass durch den Einsatz von VMAT-Bestrahlungsplänen die Anzahl der Patienten mit einer mittleren Dosisbelastung am Herzen über 26 Gy im Vergleich zur 3D-CRT-Bestrahlung mehr als halbiert werden kann (Münch et al., 2016).

In der definitiven Gruppe zeigen sich tendenziell ähnliche Ergebnisse wie in der neoadjuvanten Gruppe hinsichtlich der Möglichkeit einer Dosisreduktion durch VMAT am Herzen, jedoch kann hierbei keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Dennoch ergibt sich mit einer Reduktion von 68 % der V30 durch VMAT ein ähnlicher Wert wie bei der neoadjuvanten Gruppe. Damit

gelangt man auch in der definitiven Gruppe bei V30 mit einem Median von 7,6 % deutlich unter den Grenzwert für ein erhöhtes Risiko, einen Perikarderguss zu entwickeln aus der Studie von Wei et al. von 46 % (Wei et al., 2008). Auch der in dieser Studie genannte Wert von 26,1 Gy mittlerer Belastung, der mit einem höheren Risiko assoziiert ist, wird bei VMAT mit einem Median von 15,3 Gy deutlich unterschritten im Vergleich zur 3D-CRT (22,9 Gy). Eine andere Studie von Hayashi et al. über Patienten mit Ösophaguskarzinom, die mit einer RCT behandelt wurden, konnte zeigen, dass eine $V10 > 72,8$ % statistisch signifikant mit dem Auftreten eines radiogenen Perikardergusses assoziiert ist (Hayashi et al., 2015). Dies ist vor Allem für den Vergleich mit der definitiv behandelten Gruppe interessant, da in dieser Studie nur Patienten mit einer Gesamtstrahlendosis von mehr als 50 Gy ausgewertet wurden und damit eine ähnliche Dosis appliziert wurde. Wenn man die Ergebnisse in der definitiven Gruppe betrachtet, zeigt sich dabei nur ein kleiner Unterschied zwischen VMAT und 3D-CRT (Median 74,9 % vs. 77,8 %), die beide den Grenzwert aus der Studie überschreiten. In der vorliegenden Analyse entwickelte jedoch keiner der Patienten einen Perikarderguss, sodass sich dieser Grenzwert in dieser Auswertung nicht bestätigen lässt.

Zusammenfassend ergeben sich also in der neoadjuvanten Gruppe signifikante dosimetrische Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungstechniken VMAT und 3D-CRT, welche sich jedoch in klinischen Aspekten nicht signifikant belegen lassen, sowie ähnliche Ergebnisse bei den definitiv behandelten Patienten, die sich zwar mit unserer Untersuchung statistisch gesehen nicht als signifikant erweisen, jedoch in anderen Studien bereits ähnlich dargelegt werden konnten. Um genau herausarbeiten zu können, welcher der genannten Parameter am genauesten eine Risikoabschätzung hinsichtlich kardialer Toxizität erlaubt, sind allerdings weitere Studien erforderlich.

Ebenso zu bedenken ist, dass das Herz im Gegensatz zur Lunge nur in unmittelbarer Nachbarschaft des Bestrahlungsfeldes liegt, wenn sich das Zielvolumen im distalen Drittel des Ösophagus befindet. Daher hängt das bestrahlte Volumen des Herzens stark von der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors ab. Diese Tatsache sollte bei der Auswahl von Patienten für etwaige zukünftige Studien zur Untersuchung der Dosisverteilung bei verschiedenen Bestrahlungstechniken berücksichtigt werden (Münch et al., 2016).

Myelon

Bis jetzt gibt es nur wenige Studien die sich explizit mit der Dosisverteilung am Myelon bei der Bestrahlung von Ösophaguskarzinomen auseinandersetzen. Lin et al. haben die Behandlungspläne von VMAT versus IMRT bei der Behandlung vom Ösophaguskarzinom mit definitiver RCT analysiert (J.-C. Lin et al., 2015). Dabei konnte gezeigt werden, dass VMAT signifikant die Maximaldosis am Rückenmark reduzieren konnte im Vergleich zur IMRT: mittlere Maximaldosis von VMAT= 39,5 Gy vs. bei IMRT= 40,5 Gy ($p=0,0389$). Fenkell et al. befasste sich mit einem dosimetrischen Vergleich zwischen IMRT und 3D-CRT beim zervikalen Ösophaguskarzinom mit definitivem Behandlungsplan und konnte dabei eine Reduktion der Maximaldosis an Rückenmark und Hirnstamm bei IMRT (42 und 36 Gy) im Vergleich zu 3D-CRT (46 und 39 Gy) nachweisen (Fenkell et al., 2008).

Auch bei anderen Tumorentitäten, bei denen das Rückenmark eine benachbarte Struktur darstellt, konnte eine Überlegenheit der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT hinsichtlich dessen Schonung belegt werden. Die Analyse

von Clark et al. beschäftigt sich mit der Auswertung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Larynxkarzinom und ergab eine geringere Strahlenbelastung des Myelons bei IMRT im Vergleich zur 3D-CRT (Maximaldosis bei 50 Gy Gesamtdosis 42,4 Gy vs. 37,2 Gy, $p < 0,01$) (Clark et al., 2004). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass in dieser Studie insgesamt nur 6 Patienten, beziehungsweise nur deren Bestrahlungspläne ausgewertet wurden und hier keine klinischen Parameter mit in die Analyse einfließen.

In der vorliegenden Auswertung ergibt sich in der neoadjuvanten Gruppe ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen VMAT (Medianwert der Maxima 35,1 Gy, IQR₂₅₋₇₅= 33,5-39,5) und 3D-CRT (Medianwert der Maxima 41,2 Gy, IQR₂₅₋₇₅=38,8-43,3) bei der Maximaldosis am Rückenmark mit $p=0,001$, was mit den Ergebnissen bisheriger Studien vereinbar ist (Münch et al., 2016). Frühere Studien konnten auch bereits Empfehlungen geben hinsichtlich der Toleranzdosis des Myelons. Kirkpatrick et al. konnte zeigen, dass bei einer Dosis von 50 Gy das Risiko für die Entwicklung einer radiogenen Myelopathie nur bei 0,2 % liegt (Kirkpatrick et al., 2010). Bei keinem der Patienten in der Analyse dieser Arbeit liegt eine maximale Dosis über 50 Gy vor. In der VMAT-Gruppe gibt es 2 Patienten mit einer Maximaldosis über 45 Gy (11,8 %), bei der 3D-CRT Gruppe sind es 3 (15 %) Patienten. In der definitiven Gruppe kann trotz eines erwähnenswerten Unterschieds der Maximaldosis zwischen VMAT (Medianwert der Maxima 43,7 Gy, IQR₂₅₋₇₅=40,9-45,7) und 3D-CRT (Medianwert der Maxima 45,6 Gy, IQR₂₅₋₇₅=41,4-48,0) kein signifikanter Wert errechnet werden ($p=0,406$). Hier gibt es in der VMAT-Gruppe 3 Patienten, die eine Maximaldosis über 50 Gy erreichen, in der 3D-CRT-Gruppe hingegen einen Patienten (8,8 % vs. 5,9 %). Über 45 Gy maximale Dosis erhalten in der VMAT-Gruppe 6 Patienten und in der 3D-CRT-Gruppe 7 Patienten (17,6 % vs. 41,2 %). Da in keiner Gruppe unserer Studie klinisch Hinweise auf eine Schädigung des Rückenmarks durch die erhaltene

Strahlendosis vorhanden sind, bleibt weiterhin unklar, ob durch die verbesserte Technik und die niedrige Dosis tatsächlich ein Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von radiogenen Schäden des Rückenmarks möglich ist.

PTV

Die Erfassung der PTV-Dosis dieser Analyse soll vor Allem dazu dienen, die verschiedenen Bestrahlungstechniken nicht nur hinsichtlich ihrer Möglichkeit der Schonung umliegender Gewebe miteinander zu vergleichen, sondern auch eine Aussage über die Dosisverteilung im Zielvolumen zu treffen. In der Leitlinie zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen wird für die präoperative RT eine Dosis zwischen 40-50,4 Gy vorgeschlagen, sodass diese Werte auch als Zielwerte für das PTV angenommen werden können. (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015: S.90) Die bereits oben erwähnte Studie von Fenkell et al. behandelt auch die Erfassung des Zielvolumens durch IMRT beziehungsweise 3D-CRT (Fenkell et al., 2008). Hier konnte gezeigt werden, dass IMRT die Möglichkeit einer besseren und genaueren Abdeckung des Zielvolumens bietet im Vergleich zur 3D-CRT. Die im Ergebnisteil dargestellten Resultate hingegen zeigen bei den neoadjuvant therapierten Patienten keinen signifikanten Unterschied bei der mittleren Dosis im PTV (Median 45,0 Gy VMAT vs. 45,4 Gy 3D-CRT, $p=0,520$) (Münch et al., 2016). Bei der minimalen Dosis hingegen zeigt sich eine signifikante Abweichung, bei der in der VMAT-Gruppe eine etwas geringere Dosis als in der 3D-CRT-Gruppe erreicht wird (34,1 Gy vs. 38,9 Gy). Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass dieser Unterschied von therapeutischer Relevanz ist. Bei den definitiven Patienten ergibt sich kein signifikanter Unterschied. (Median 52,3 Gy VMAT vs. 52,4 Gy 3D-CRT, $p=0,436$). Dabei ist jedoch erwähnenswert, dass in der Auswertung von Fenkell et al. die Abdeckung des PTV mittels der 95 % Isodosen verglichen wurde, wohingegen in unserer Analyse die Werte der mittleren, medianen, minimalen und maximalen Dosis im PTV erfasst wurden. Auch erwähnenswert ist, dass Fenkell et al. insgesamt nur 5 Patienten

analysiert hat, sodass möglicherweise die Aussage dieser Arbeit nicht uneingeschränkt auf alle Patienten angewandt werden kann.

In einer Studie von Gao et al. wurde VMAT mit der step-shoot-IMRT beim Ösophaguskarzinom verglichen. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Techniken hinsichtlich der Abdeckung des PTV gezeigt werden (Gao et al., 2016). Abschließend lässt sich daher mit der Analyse der vorliegenden Arbeit nicht genau beurteilen, ob ein relevanter Unterschied beim Erreichen der Zieldosis im Tumor zwischen den beiden Bestrahlungstechniken VMAT und 3D-CRT besteht. Insgesamt ist sicherlich auch ein Unterschied in der Normierung der Pläne relevant und kann ebenfalls für kleine Unterschiede zwischen den Techniken verantwortlich sein. Für die Praxis ist entscheidend, dass beide Techniken eine sichere Applikation der erforderlichen Gesamtdosis auf das Zielvolumen ermöglichen.

Da die Behandlungskonzepte und damit auch die Dosisverschreibung für das Ösophaguskarzinom immer wieder diskutiert werden, sollen diese hier ebenfalls erwähnt werden. Gerade beim neoadjuvanten Therapiekonzept gibt es verschiedene Ansätze. In der vorliegenden Analyse wurden Patienten ausgewählt mit einer Gesamtdosis von 45 Gy, allerdings gibt es auch Schemata mit 41,4 Gy, die Anwendung finden. In der S3-Leitlinie findet sich zu diesem Thema eine Empfehlung von 40-50,4 Gy Gesamtdosis und damit keine Präferenz einer der beiden Regime (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015: S. 90). Studien wie von Ordu et al. konnten bereits zeigen, dass die verschriebene Dosis bei der neoadjuvanten Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus mit der histomorphologischen Ansprechrate korreliert (Ordu et al., 2014). Allerdings konnte hierbei keine konkrete Dosisempfehlung für die Klinik ausgesprochen werden, sodass nur die Aussage getroffen werden kann, dass eine höhere Dosis ein besseres Therapieansprechen bedingt. In der CROSS-Studie konnte gezeigt werden, dass

eine neoadjuvante RCT mit nachfolgender Operation Vorteile gegenüber einer alleinigen Operation aufweist. Das Schema dieser Studie mit einer Dosis von 41,4 Gy wurde daraufhin in vielen Kliniken übernommen (van Hagen et al., 2012). In einer Studie von Blom et al, die verschiedene neoadjuvanten Konzepte bei der Behandlung von Ösophaguskarzinomen evaluierte, konnte nachgewiesen werden, dass hinsichtlich Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen einem Konzept mit 50,4 Gy und einem mit 41,4 Gy Gesamtdosis besteht. Jedoch zeigte sich bei der niedrigeren Gesamtdosis auch eine verminderte Toxizität (Blom et al., 2014). Da in der vorliegenden Analyse nur Patienten aufgenommen wurden, die vor dieser Änderung im neoadjuvanten Konzept und damit mit einer Gesamtdosis von 45 Gy insgesamt behandelt wurden, kann abschließend keine Aussage zu diesem Thema getroffen werden. In Zusammenschau mit anderen Studien sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass hinsichtlich des Toxizitätsrisikos dem Schema mit 41,4 Gy Gesamtdosis der Vorrang gegeben werden sollte.

Bei der definitiven Therapie werden die Patienten in dieser Studie mit einer Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt. Diese Dosierung ist auch vereinbar mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen, welche eine Gesamtdosis von 50-60 Gy vorschlägt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2015: S.98). Jedoch zeigt bereits diese weite Spanne, dass es verschiedene Dosierungskonzepte gibt, die heutzutage Anwendung finden. Eine Studie von Shao et al. zeigte beispielsweise bei der Analyse verschiedener Behandlungskonzepte beim Ösophaguskarzinom keine signifikante Verbesserung bei der Gesamtüberlebensrate zwischen Patienten die mit einer Dosis von mehr als 50,4 Gy bestrahlt wurden und Patienten mit einer Gesamtdosis von 50 Gy (Shao et al., 2016). Es gibt andererseits jedoch auch Hinweise darauf, dass eine höhere Dosis mit einem besseren Überleben der

Patienten assoziiert ist. Die Analyse von Song et al. beschreibt dies bei einer Gesamtdosis über 60 Gy zum Beispiel hinsichtlich Therapieansprechen, 5-Jahres-Überlebensrate und lokaler Kontrolle (Song et al., 2015). Die Fragestellung bleibt also weiterhin offen und kann nur mit zukünftigen Studien zu diesem Thema weiter geklärt werden.

Klinische Unterschiede

Anders als in vielen Planungsstudien, handelt es sich bei der hier vorliegenden Analyse um eine Patientenkohorte aus dem Klinikalltag, also ein tatsächlich behandeltes Kollektiv. Dadurch wird es möglich, nicht nur dosimetrische Parameter zu vergleichen, sondern auch klinische Aspekte miteinzubeziehen. Dies bietet insgesamt einen Vorteil gegenüber Planungsstudien, die zwar verschiedene Bestrahlungsarten vergleichbar machen, jedoch keine klinischen Parameter im Patientenkollektiv auswerten können. Vor Allem bei der Auswertung von Spättoxizitäten wie zum Beispiel der Pneumonitis stößt allerdings diese Analyse vorrangig durch ihren retrospektiven Charakter an ihre Grenzen. Zwar wurde von allen Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach der Therapie eine CT-Untersuchung des Thorax durchgeführt, sodass diese Befunde mit in die Auswertung aufgenommen werden konnten, jedoch gab es keine Dokumentation über etwaige klinische Merkmale, wie zum Beispiel Husten, Fieber oder Atemnot. Nichtsdestotrotz wurden alle Patientenakten auf Hinweise für solche Symptome durchgearbeitet und überlebende Patienten wurden nach Symptomen und Behandlungen in diese Richtung befragt. Trotzdem muss darauf hingewiesen werden, dass es sich hierbei um eine Studie mit einer eher geringen Gesamtanzahl an Patienten handelt, was unter Anderem dadurch bedingt ist, dass sich die Therapiekonzepte beim Ösophaguskarzinom, wie im vorherigen Kapitel bereits erwähnt, in den letzten Jahren maßgeblich verändert haben. Mittlerweile werden solche Patienten mit der VMAT-Bestrahlungstechnik und einer Gesamtdosis von 41,4 Gy analog der CROSS-Studie behandelt (Shapiro et al., 2015). Hintergrund der Überlegungen war es jedoch, eine Patientengruppe zu analysieren, die hinsichtlich der

verwendeten Therapieschemata und damit hinsichtlich der Einzel- und Gesamtdosis möglichst homogen ist (Münch et al., 2016).

Dysphagie

Abgesehen von hämatologischen Veränderungen ist die häufigste unerwünschte Wirkung in der vorliegenden Analyse der neoadjuvanten Gruppe die Dysphagie. Bei den VMAT-Patienten sind 11,8 % von dysphagischen Beschwerden 3. Grades oder höher betroffen, bei den 3D-CRT Patienten sind es 20 %. Auch bei den definitiv behandelten Patienten spielt die Dysphagie eine große Rolle. Hier sind sogar 14,7 % der VMAT-Patienten von mindestens drittgradigen Beschwerden betroffen, bei der 3D-CRT-Gruppe sind es 29,4 %. Andere Studien zeigten einen sogar noch höheren Anteil, wie beispielsweise in einer Analyse von Ordu et al. (Ordu et al., 2015), in der 35 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom und einer definitiven RCT eine Dysphagie II° oder höher angaben. Zu bedenken ist hierbei allerdings, dass diese Patienten mit einer Dosis von 54 Gy bestrahlt wurden und damit nur mit der definitiven Gruppe dieser Arbeit vergleichbar sind (Münch et al., 2016). An sich ist Dysphagie jedoch eine häufige Nebenwirkung bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms, daher soll diese hier noch eingehender beleuchtet werden. Frühere Studien haben bereits bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren gezeigt, dass eine hohe Strahlendosis (60-70 Gy) in diesem Bereich zu lokalen Problemen, wie beispielsweise oraler Mukositis führen kann (Peters et al., 1988). Andere Analysen haben sich bereits mit der Thematik von Schluckbeschwerden nach einer strahlentherapeutischen Behandlung auseinandergesetzt und schlagen vor, für diese Funktion wichtige Strukturen

möglichst gut zu schonen beziehungsweise die mittlere Dosisbelastung insgesamt zu reduzieren. Eine Studie von Eisbruch et al. zeigte bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, dass IMRT die Strahlendosis an funktionell relevanten Strukturen wie zum Beispiel den Mm. constrictores pharyngeales und den glottischen und supraglottischen Larynxbereich reduzieren kann (Eisbruch et al., 2004). Hierbei handelt es sich aber um eine rein dosimetrische Auswertung, wobei es keinerlei Analyse gibt, ob sich diese dosimetrischen Verbesserungen auch auf die Symptomatik auswirken.

In dieser Arbeit kann weder bei den neoadjuvant behandelten Patienten, noch bei denen mit definitiver RCT ein signifikanter Unterschied zwischen der 3D-CRT-Bestrahlung und der VMAT-Technik hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von dysphagischen Beschwerden festgestellt werden. In der neoadjuvanten Gruppe gibt es zwar insgesamt mehr 3D-CRT-Patienten, die Dysphagie angeben (95 % vs. 70,6 %) und auch insgesamt mehr Patienten die unter höhergradigen Schluckbeschwerden leiden (20 % mit Dysphagie III°-IV°), was auf jeden Fall nennenswert ist, jedoch ist der Unterschied nicht als signifikant zu werten. ($p=0,281$) (Münch et al., 2016).

Bei der Auswertung der Patienten mit definitiver Behandlung zeigt sich insgesamt ein inhomogenes Ergebnis. Auch hier sind zwar mehr Patienten aus der 3D-CRT-Gruppe von Dysphagie betroffen:

88,2 % 3D-CRT vs. 82,4 % VMAT. Bei leichteren Schluckbeschwerden (I°-II°) sind in der VMAT-Gruppe mehr Patienten betroffen (67,7 %) als in der 3D-CRT-Gruppe (58,8 %), während es bei dritt- bis viertgradigen Beschwerden genau andersherum ist: 14,7 % VMAT vs. 29,4 % 3D-CRT. Auch hier können die statistischen Berechnungen keinen signifikanten Unterschied nachweisen, auch wenn die absoluten Zahlen einen Zusammenhang vermuten lassen könnten. ($p=0,583$). Zusammenfassend betrachtet ergibt sich also nicht die Bestätigung, dass durch die VMAT-Technik, trotz bereits bewiesener Möglichkeit zur

Reduktion der Strahlendosis im Bereich des Schluckapparates (Eisbruch et al., 2004) auch das Auftreten von Dysphagie reduzieren beziehungsweise die Ausprägung der Symptomatik verringern kann. Andererseits darf man auch nicht vergessen, dass Dysphagie nicht nur eine Nebenwirkung der radiochemotherapeutischen Behandlung sein kann, sondern auch ein Symptom des Ösophaguskarzinoms selbst ist. Daher ist es retrospektiv nicht einfach zu klären, ob dysphagische Beschwerden durch die fortgeschrittene Grunderkrankung oder durch die Therapie bedingt sind. Letztendlich spielen viele Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung von Schluckbeschwerden, sodass nicht eindeutig geklärt werden kann, inwiefern Bestrahlungstechnik auch einer von diesen Faktoren ist. Weitere prospektive Studien zu diesem Thema könnten möglicherweise in Zukunft eine Antwort auf diese Frage liefern.

Hämatologische Veränderungen

Bei der Auswertung der hämatologischen Parameter in der neoadjuvanten Gruppe ergibt sich ein signifikant höheres Risiko für eine Leukopenie bei Patienten, die mit VMAT bestrahlt wurden im Vergleich zu den 3D-CRT-Patienten. Dies lässt sich am wahrscheinlichsten darauf zurückführen, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in den beiden Gruppen aufgenommen wurden, sodass nun nicht abschließend beurteilt werden kann, ob dieses Ergebnis auf die verschiedenen Bestrahlungstechniken oder auf die verschiedenen Chemotherapeutika zurückzuführen ist (Münch et al., 2016). Andererseits gibt es bereits Studien, die ebenfalls hämatologische Veränderungen in ihrer Auswertung berücksichtigt haben. Beispielsweise haben Hsieh et al. ebenfalls Patienten mit

Ösophaguskarzinom hinsichtlich Toxizität bei einer IMRT untersucht, allerdings waren dies Patienten mit definitivem Behandlungsschema, und damit einer insgesamt höheren Strahlendosis von bis zu 56 Gy. In dieser Studie waren hämatologische Veränderungen mit Toxizitätsgrad 3-4 nach RTOG insgesamt die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse insofern deckt, dass bei beiden Studien sehr häufig hämatologische Veränderungen bei den Patienten gefunden wurden. Jedoch wurde bei der Analyse von Hsieh et al. nicht differenziert in die verschiedenen Unterformen von hämatologischer Toxizität, also in Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie wie in der Analyse dieser Arbeit, sodass die Vergleichsmöglichkeiten hierbei begrenzt bleiben. Man sollte aber auch bei dieser Analyse nicht vergessen, dass die Patienten ebenfalls eine Chemotherapie erhielten wie auch in der vorliegenden Kohorte, sodass auch hier die Problematik der Zuordnung von Ursache zu Nebenwirkung auftritt (Hsieh et al., 2016). Eine gute Vergleichbarkeit der Studie von Hsieh et al. gelingt mit der definitiven Gruppe dieser Analyse, da hier die Strahlendosis ähnlich ist. Die erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit belegen eine signifikant höhere Prävalenz der Anämie bei Patienten mit VMAT-Bestrahlung. Bei differenzierter Betrachtung zeigt sich, dass insgesamt in der VMAT-Gruppe mehr Patienten eine niedriggradige Anämie und in der 3D-Gruppe mehr Patienten mit höhergradiger Anämie zu finden sind. Ein Vergleich mit der Studie von Hsieh et al. ist begrenzt möglich, da dort ausschließlich Patienten mit IMRT bestrahlt wurden, also nicht wie in der vorliegenden Studie verschiedene Techniken miteinander verglichen wurden. Auch hier muss man wieder das Argument anführen, dass die Patienten unterschiedliche Chemotherapie Schemata erhielten, sodass nicht abschließend beurteilt werden kann, was für die hämatologische Toxizität verantwortlich ist. Neuere Studien kamen im Gegensatz zu dieser Analyse zu dem Ergebnis, dass die

Bestrahlungstechnik wohl keinen Einfluss auf das Auftreten hämatologischer Toxizität hat. Yang et al. zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt zwischen 3D-CRT, IMRT und VMAT hinsichtlich hämatologischer Veränderungen bei Patienten mit zervikalem Ösophaguskarzinom und definitivem Behandlungsschema (Yang et al., 2017). Die Prävalenz von Grad 3 oder Grad 4 Toxizität lag in der Studie von Yang et al. bei 11,5 % bei 3D-CRT, 10,0 % bei IMRT und 9,1 % bei VMAT. ($p=0,960$) Es mag vielleicht hierbei erkennbar sein, dass absolut gesehen bei VMAT die niedrigste Rate an schwererer hämatologischer Toxizität vorlag, jedoch bestand keine Signifikanz. Auch hier wird nicht wie in der Analyse dieser Arbeit differenziert in Anämie, Leukopenie und Thrombopenie, sodass leider kein konkreter Vergleich der absoluten Zahlen möglich ist. Ebenfalls zu beachten ist, dass hier nur Patienten mit definitivem Behandlungsschema eingeschlossen wurden, sodass ohnehin nur ein Vergleich mit der definitiven Gruppe möglich ist. Jedoch bleibt festzuhalten, dass in der Studie von Yang et al. kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Bestrahlungstechniken und dem Auftreten hämatologischer Toxizität nachgewiesen werden konnte, sodass die Ergebnisse der vorliegenden Analyse fraglich bleiben und letztendlich die Toxizität nicht mit Sicherheit der Bestrahlung zugeschrieben werden kann. Um die Ergebnisse dieser Arbeit besser einordnen zu können, soll noch ein Vergleich mit der Auswertung von Shapiro et al. erfolgen, bei der das neoadjuvante Konzept mit einer Radiochemotherapie einer alleinigen operativen Therapie in der randomisierten und multizentrischen CROSS-Studie gegenübergestellt wurde (Shapiro et al., 2015). Hier zeigte sich allgemein ein Anteil von 8 % von insgesamt 171 Patienten mit einer hämatologischen Nebenwirkung dritten Grades oder höher. Außerdem war die Leukopenie dritten Grades oder höher mit einer Prävalenz von 11 % eine der häufigsten Nebenwirkungen. Im Vergleich dazu ist das Auftreten einer Leukopenie dritten Grades oder höher in

dieser Analyse mit insgesamt 70,6 % bei der VMAT-Gruppe und 20 % in der 3D-CRT-Gruppe deutlich erhöht. Dies lässt darauf schließen, dass dieser hohe Anteil möglicherweise nicht repräsentativ ist und dadurch auch der große Unterschied zwischen beiden Bestrahlungstechniken fraglich bleibt.

Postoperative Komplikationen

Bei den neoadjuvant behandelten Patienten dieser Arbeit gibt es in der 3D-CRT-Gruppe viermal so viele Patienten (27,8 %), die eine Anastomoseninsuffizienz erlitten als im VMAT-Arm (6,7 %). Bei der geringen Gesamtanzahl der ausgewerteten Patienten, ist es aber weiterhin fraglich, ob dabei ein echter Zusammenhang besteht (Münch et al., 2016). Es bleibt jedoch auffällig, dass absolut gesehen eine so viel höhere Anzahl an Patienten in der 3D-CRT-Gruppe nach der Operation eine Anastomoseninsuffizienz entwickelte. Es gibt bereits Studien, die sich mit ähnlicher Thematik auseinandersetzten. Chen et al. konnten zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anastomoseninsuffizienz zwischen neoadjuvant therapierten Patienten mit RCT und Patienten ohne Vorbehandlung gibt. (16,7 % vs. 4,4 %, $p=0,000$) (C. Chen et al., 2015). Diese Arbeit setzt sich jedoch nicht mit den verschiedenen Bestrahlungstechniken auseinander, sondern belegt nur, dass eine vorangegangene RCT mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz postoperativ assoziiert ist. Ebenfalls konnte in einer Untersuchung von Takahata et al. gezeigt werden, dass eine neoadjuvante RCT auch mit dem Auftreten schwerer pulmonaler Komplikationen assoziiert ist (Takahata et al., 2016). Hierbei wurden aber keine genaueren Bestrahlungsdaten erfasst, sondern nur die Beobachtung gemacht,

dass Patienten mit neoadjuvanter RCT eine höhere Rate an pulmonalen Komplikationen aufweisen, sodass hier keine genaueren Vergleiche gezogen werden können. Eine Studie von Lee et al. analysierte den Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen wie Pneumonie oder ARDS und der Strahlenbelastung der Lunge. Hierbei konnte gezeigt werden, dass diese gehäuft bei einer $V_{10} > 40\%$ bzw. $V_{15} > 30\%$ auftraten (Lee et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit sind sowohl in der VMAT- als auch in der 3D-CRT-Gruppe jeweils 2 Patienten von einer postoperativen Pneumonie betroffen, sodass sich hierbei kein signifikanter Unterschied zeigt. ($p=1,000$) Da sowohl bei VMAT als auch 3D-CRT die $V_{10} > 40\%$ war (Median 68,2 % vs. 56,6 %) litten vergleichsweise wenig Patienten an einer Pneumonie beziehungsweise kein Patient an ARDS, sodass das Ergebnis der oben erwähnten Studie nicht reproduziert werden kann. Es bleibt anzunehmen, dass durch Reduktion der Strahlenbelastung postoperative Nebenwirkungen reduziert werden können. Welche Grenzwerte dafür eine Rolle spielen, bleibt weiterhin unklar. Erfreulicherweise sind in dieser Analyse nur wenige Patienten in der VMAT-Gruppe von solchen Nebenwirkungen betroffen, sodass hier davon auszugehen ist, dass diese Technik bereits eine sehr sichere Durchführung der RT erlaubt.

Behandlungserfolg

Neoadjuvante Gruppe

Allgemein betrachtet gibt es bereits einige Studien, die belegen, dass ein neoadjuvantes Konzept mit vorangehender RCT vor der Operation gegenüber der Operation alleine bei der Behandlung von Ösophaguskarzinomen einen signifikanten Überlebensvorteil bietet (GebSKI et al., 2007; Kranzfelder et al., 2011; Sjoquist et al., 2011). In unserer Untersuchung geht es weiterführend nun darum, festzustellen, ob auch die angewandte Bestrahlungstechnik möglicherweise eine Auswirkung auf das Überleben des Patienten hat, was sicherlich großen Einfluss auf die Wahl der Behandlungsmethode hätte. Die Ergebnisse der neoadjuvanten Gruppe betrachtend, stellt man in der vorliegenden Analyse keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Überlebensrate oder progressionsfreiem Überleben zwischen den Patienten mit VMAT- und 3D-CRT-Behandlung fest. Da es jedoch bereits andere Analysen zu dieser oder ähnlicher Thematik gibt, sollen diese hier noch angeführt werden.

Im Gegensatz dazu steht beispielsweise eine Auswertung von Boda-Heggemann et al. (Boda-Heggemann et al., 2013), die ein verbessertes Gesamt- und symptomfreies Überleben bei Patienten mit Magenkarzinom und Behandlung mit IMRT zeigte. Obwohl auch die erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit in der neoadjuvanten Gruppe Tendenzen in diese Richtung aufweisen, wenn man die absoluten Zahlen betrachtet (VMAT vs. 3D-CRT: OS 65 % vs. 45 %, PFS 53 % vs. 35 %) sind diese statistisch gesehen nicht signifikant, was wiederum mit der geringen Gesamtanzahl der Patienten in dieser Auswertung zusammenhängen könnte (Münch et al., 2016). Eine weitere Untersuchung in diesem

Zusammenhang führten Minn et al. durch. Diese beschäftigt sich mit einem Vergleich zwischen IMRT und 3D-CRT ebenfalls bei der adjuvanten Behandlung von Magenkarzinomen. In dieser Studie konnte in Übereinstimmung mit der vorliegenden Analyse kein signifikanter Unterschied in der 2-Jahres-Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen IMRT und 3D-CRT festgestellt werden (IMRT 65 % vs. 3D-CRT 51 %, $p=0,5$), ebenso wenig bei der Prävalenz von Lokalrezidiven (Minn et al., 2010). Letztlich sollte man aber auch hier erwähnen, dass die Analysen von Boda-Heggemann et al. und Minn et al. Patienten mit Magenkarzinom untersucht hat, sodass diese nur bedingt mit der vorliegenden Studie über Ösophaguskarzinomerkrankungen verglichen werden kann.

Definitive Gruppe

Es gibt bereits einige Untersuchungen die sich mit dem Outcome von Ösophaguskarzinompatienten nach definitiver RCT beschäftigen. Diese haben alle gemeinsam, dass sie sich darauf beschränken eine Kohorte von Patienten mit einer bestimmten Behandlungstechnik, beziehungsweise mit einem bestimmten Behandlungsregime zu untersuchen, sodass ein Vergleich mit den erhobenen Ergebnissen dieser Untersuchung nur begrenzt möglich ist. Dennoch sollen einige der Studien hier Teilen der Analyse dieser Arbeit gegenübergestellt werden. Eine Studie von Hsieh et al. hat sich unter Anderem mit dem Outcome von Patienten mit Ösophaguskarzinom beschäftigt, die eine definitive RCT in IMRT-Technik erhielten (Hsieh et al., 2016). Hierbei konnte im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse der VMAT-Gruppe eine vergleichbare, wenn auch leicht niedrigere 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten gezeigt werden. (28 % vs. 34,9 %) Woran

dieser Unterschied liegt, kann bei der kleinen Fallzahl in beiden Studien nicht abschließend beurteilt werden. Letztendlich spricht es jedoch für einen guten Erfolg durch die VMAT. Cao et al. untersuchten das Outcome von Patienten mit zervikalem Ösophaguskarzinom nach einer definitiven RCT in IMRT-Technik. Es ergab sich für die 2-Jahres Gesamtüberlebensrate ein Wert von 42,5 %, für die Rate an lokaler Kontrolle 88 % (Cao et al., 2016). Im Vergleich zu den VMAT-Patienten dieser Arbeit (3-Jahres-Überlebensrate 34,9 %, 75,9 % lokale Kontrolle) zeigten sich tendenziell ähnliche Werte, auch wenn hierbei die 3-Jahres-Ergebnisse dargestellt werden und nicht wie in der Studie von Cao et al. die nach 2 Jahren. Trotzdem lassen sich die vorliegenden Untersuchungen mit der Analyse von Cao et al. weitestgehend vereinbaren. Um auch die vorhandenen Ergebnisse der 3D-CRT-Patienten einordnen zu können, sollen noch einige Studien angeführt werden, die sich mit dieser Technik auseinandersetzen. Eine Untersuchung von Hurmuzlu et al. beschäftigte sich mit dem Outcome von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom ohne Fernmetastasen nach der Behandlung mit einer definitiven RCT in 3D-Technik. Die mediane Überlebenszeit betrug hier 10,8 Monate, die 2-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate lag je bei 22 %, 15 % und 11 % (Hurmuzlu et al., 2010). Diese Beobachtungen decken sich in etwa mit den Ergebnissen der 3D-CRT-Gruppe aus der vorliegenden Analyse, die eine definitive RCT erhalten haben, obwohl in der Untersuchung dieser Arbeit auch Patienten mit M1-Status ausgewertet wurden. Das progressionsfreie Überleben betrug in der Studie von Hurmuzlu et al. 6,5 Monate und liegt damit sogar etwas niedriger als in der vorliegenden Analyse (8,9 Monate). In einer Studie mit längerer Beobachtungszeit von Chen et al. über im Median 49 Monate konnte bei Ösophaguskarzinompatienten ohne Fernmetastasen nach einer definitiven RCT in 3D-CRT-Technik eine 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von je 79,2 %, 35,8 % und 25,5 % aufgezeigt werden (C.-Z. Chen et al., 2013). Im

Vergleich kann diese Arbeit solche hohen Werte nicht erreichen, was am wahrscheinlichsten damit zusammenhängt, dass die Gesamtanzahl der Patienten in der Meta-Analyse von Chen et al. deutlich höher ist als in der vorliegenden Kohorten Studie.

All die bisher genannten Untersuchungen beschäftigten sich jeweils nur mit einer Modalität der Bestrahlung, sodass sie nur bedingt mit den vorhandenen Ergebnissen verglichen werden können. Yang et al. hingegen analysierte die 3D-CRT-Technik, VMAT und IMRT bei der Behandlung von zervikalem Ösophaguskarzinom um einen Vergleich der Techniken zu erhalten. Hierbei konnte genau wie in dieser Analyse kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben und lokaler Kontrolle festgestellt werden (Yang et al., 2017). Damit lassen sich die vorhandenen Ergebnisse bestätigen, wobei man auch erwähnen sollte, dass auch die Studien von Yang et al. mit einer relativ geringen Gesamtanzahl von Patienten (n=78) durchgeführt wurde. Möglicherweise könnten in Zukunft größere Studien mit einer höheren Patientenanzahl noch exakter auf diese Thematik eingehen und Ergebnisse mit höherer Reliabilität erbringen.

Kapitel 5: Zusammenfassung

In Zusammenschau aller Ergebnisse und Einbeziehen relevanter Fachliteratur zur Thematik dieser Arbeit soll abschließend ein Resümee folgen. Vereinfacht gesagt handelt es sich bei dieser Analyse um einen Vergleich zwischen verschiedenen Techniken der RT bei der Behandlung von Patienten mit einem PEK des Ösophagus. Im Vordergrund steht die Idee, möglichst einheitlich behandelte Patientenkohorten aus dem Klinikalltag zu analysieren, die im Gegensatz zu vielen bereits publizierten Planungsstudien tatsächlich behandelt und damit bestrahlt wurden, um so möglichst valide Aussagen treffen zu können. Gleichzeitig wird es dadurch auch möglich, durch die Auswertung von Nachuntersuchungen eine Aussage hinsichtlich des Behandlungserfolges oder etwaiger später Nebenwirkungen zu treffen. Es wurde jeweils ein Kollektiv ausgewertet, das aus neoadjuvant und definitiv behandelten Patienten besteht. Davon wurde jeweils eine Gruppe mit der konventionellen 3D-CRT-Technik, die andere mit der intensitäts-modulierten VMAT bestrahlt, wobei die Basischarakteristika der Patienten vergleichbar sind. Durch retrospektive Analyse der Bestrahlungspläne hinsichtlich dosimetrischer Parameter und Auswertung von archivierten Patientenakten bezüglich Toxizitätsereignisse und Behandlungsergebnis anhand der Nachkontrolluntersuchungen sollen die beiden Techniken gegenübergestellt werden. Relevant ist dabei, neben dem Versuch Dosisparameter mit aufgetretenen Nebenwirkungen zu korrelieren, auch die Frage, ob ein Unterschied beim Behandlungsergebnis zwischen den Bestrahlungstechniken besteht. Dabei sind vor Allem Parameter wie das Gesamtüberleben der Patienten, aber auch lokale Kontrolle oder progressionsfreies Überleben wichtige Endpunkte dieser Analyse. Diese wurden durch retrospektive Analyse der Patientenakten hinsichtlich

Nachkontrollen und bildgebenden Untersuchungen, sowie durch die Abfrage der Melderegister hinsichtlich des Überlebens erfasst und verglichen. Hinsichtlich Toxizität wurden die wichtigsten und häufigsten Nebenwirkungen der RT analysiert. Dabei spielten bei den akuten toxischen Nebenwirkungen wie postoperative Komplikationen, aber auch Dysphagie und hämatologische Veränderungen die Hauptrolle. Bei den Langzeitfolgen ging es vor Allem darum, das Auftreten radiogener Schäden zu evaluieren. Dazu zählen hauptsächlich die radiogene Pneumonitis, der radiogene Perikarderguss und die Myelopathie, aber auch andere Auswirkungen an diesen Organen wie beispielsweise eine Pneumonie. Auch diese Daten wurden durch retrospektive Analyse der Nachkontrolluntersuchungen in den Patientenakten erhoben. Die dosimetrischen Parameter wurden mittels Auswertung der Bestrahlungspläne erfasst. Nach Einbeziehen aller oben dargelegten Resultate ergibt sich insgesamt, dass die neueren Bestrahlungstechniken wie IMRT oder VMAT eine sehr genaue Planung der Bestrahlung erlauben und ein hohes Maß an Präzision bei der Applikation der benötigten Strahlungs-dosis am Tumorgewebe und gleichzeitig einen guten Schutz des gesunden umliegenden Gewebes bieten. Verglichen mit der 3D-CRT schneiden sie in dieser Hinsicht besser ab. Vor Allem in der neoadjuvanten Gruppe der vorliegenden Arbeit kann in der dosimetrischen Auswertung eine signifikant bessere Schonung von wichtigen Risikoorganen, wie Herz, Lunge und Myelon belegt werden. Wenn auch nicht signifikant, ergeben sich in der definitiven Gruppe ähnliche Tendenzen. Konkret bedeutet dies, dass durch die modernere Technik bei gleich hoher Dosis im Zielvolumen, weniger Belastung an Risikoorganen stattfindet. Ob sich durch die Reduktion der Dosis an diesen Organen ebenfalls eine niedrigere Nebenwirkungsrate für behandelte Patienten ergibt, kann mit der vorliegenden Analyse abschließend nicht erwiesen werden, obwohl sich auch hier tendenziell bessere Ergebnisse bei der VMAT-Technik zeigen. Bei der Auswertung des

Behandlungserfolges zeigen sich ähnliche Tendenzen zugunsten der VMAT, wobei auch hier statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied errechnet werden kann. Letztendlich sind die neueren Techniken aber sichere Verfahren, die dosimetrisch gesehen Vorteile aufweisen und trotz hoher Strahlendosis keine relevanten Spätfolgen auslösen. Zur endgültigen Klärung, ob sich diese theoretischen Vorteile auch in weiteren Bereichen wie die erwähnten Nebenwirkungen der RT oder im Überleben und lokaler Kontrolle von Tumorerkrankungen signifikant niederschlagen können, bedarf es weiterer Studien zu dieser komplexen Thematik um weitere Erkenntnisse im Bereich der Radioonkologie zu gewinnen.

Kapitel 6: Literaturverzeichnis

- Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T. T., Dill, T., Ditting, T., Eich, W., Ernst, S., Fritze, D., Fießl, H. S., Goeckenjan, G., Hahn, J.-M., Hamm, C. W., Harenberg, J., Hengstmann, J. H., Herzog, W., Hofmann, T., Holzapfel, N., Huck, K., Kähler, J., Keller, M., Klingmüller, D., Köster, R., Kowol, S., Kuck, K.-H., Löwe, B., Axel, M., Müller-Tasch, T., Nienaber, C. A., Nikendei, C., Pausch, J., Petzsch, M., Rösch, W., Sauer, N., Schlehofer, B., Schmidt, M., Schneider, H., Schuchert, A., Schwab, M., Schweikert, H.-U., Stern, H., Teschner, A., Träder, C., Usadel, K.-H., Veelken, R., Wahl, P., Zastrow, A., Ziegler, R., & Zipfel, S. (2009). *Duale Reihe Innere Medizin, 2. Auflage* Stuttgart: Thieme.
- Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wolff, W., Wurzinger, L. J., & Zilch, H.-G. (2010). *Duale Reihe Anatomie, 2. Auflage*. Stuttgart: Thieme.
- Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., Ten Haken, R. K., & Yorke, E. D. (2010). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3), S3-S9.
- Blom, R., Sosef, M., Nap, M., Lammering, G., Berkmortel, F., Hulshof, M., Meijer, S., Wilmink, H., & Berge Henegouwen, M. (2014). Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, 27(4), 380-387.

- Boda-Heggemann, J., Weiss, C., Schneider, V., Hofheinz, R.-D., Haneder, S., Michaely, H., Wertz, H., Ronellenfitsch, U., Hochhaus, A., & Wenz, F. (2013). Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall-and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, *189*(5), 417-423.
- Cao, C.-n., Luo, J.-w., Gao, L., Xu, G.-z., Yi, J.-l., Huang, X.-d., Wang, K., Zhang, S.-p., Qu, Y., & Li, S.-y. (2016). Intensity-modulated radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma: clinical outcomes and patterns of failure. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *273*(3), 741-747.
- Chandra, A., Guerrero, T. M., Liu, H. H., Tucker, S. L., Liao, Z., Wang, X., Murshed, H., Bonnen, M. D., Garg, A. K., & Stevens, C. W. (2005). Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology*, *77*(3), 247-253.
- Chen, C.-Z., Chen, J.-Z., Li, D.-R., Lin, Z.-X., Zhou, M.-Z., Li, D.-S., & Chen, Z.-J. (2013). Long-term outcomes and prognostic factors for patients with esophageal cancer following radiotherapy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *19*(10), 1639.
- Chen, C., Yu, Z., Jin, Q., & Zhang, X. (2015). Clinical features and risk factors of anastomotic leakage after radical esophagectomy. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*, *53*(7), 518.
- Clark, C. H., Bidmead, A. M., Mubata, C. D., Harrington, K. J., & Nutting, C. M. (2004). Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiotherapy and Oncology*, *70*(2), 189-198.
- Eisbruch, A., Schwartz, M., Rasch, C., Vineberg, K., Damen, E., Van As, C. J., Marsh, R., Pameijer, F. A., & Balm, A. J. (2004). Dysphagia and aspiration

- after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 60(5), 1425-1439.
- Fakhrian, K., Oechsner, M., Kampfer, S., Schuster, T., Molls, M., & Geinitz, H. (2013). Advanced techniques in neoadjuvant radiotherapy allow dose escalation without increased dose to the organs at risk. *Strahlentherapie und Onkologie*, 189(4), 293-300.
- Fenkell, L., Kaminsky, I., Breen, S., Huang, S., Van Prooijen, M., & Ringash, J. (2008). Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiotherapy and Oncology*, 89(3), 287-291.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
- Fiandra, C., Filippi, A. R., Catuzzo, P., Botticella, A., Ciammella, P., Franco, P., Borca, V. C., Ragona, R., Tofani, S., & Ricardi, U. (2012). Different IMRT solutions vs. 3D-Conformal Radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiation Oncology*, 7(1), 1.
- Gagliardi, G., Constine, L. S., Moiseenko, V., Correa, C., Pierce, L. J., Allen, A. M., & Marks, L. B. (2010). Radiation dose–volume effects in the heart. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3), S77-S85.
- Gao, M., Li, Q., Ning, Z., Gu, W., Huang, J., Mu, J., & Pei, H. (2016). Dosimetric comparison between step-shoot intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy for upper thoracic and cervical esophageal carcinoma. *Medical Dosimetry*, 41(2), 131-135.

- Gebski, V., Burmeister, B., Smithers, B. M., Foo, K., Zalcberg, J., Simes, J., & Group, A. G.-I. T. (2007). Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*, *8*(3), 226-234.
- Gunderson, L. L., & Tepper, J. E. (2012). *Clinical radiation oncology* (3. ed.). Philadelphia, Pennsylvania/London: Saunders/Elsevier.
- Hayashi, K., Fujiwara, Y., Nomura, M., Kamata, M., Kojima, H., Kohzai, M., Sumita, K., & Tanigawa, N. (2015). Predictive factors for pericardial effusion identified by heart dose–volume histogram analysis in oesophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *The British journal of radiology*, *88*(1046), 20140168.
- Health, National Institute of (January 19, 2007, April 30, 2014). Cetuximab, Oxaliplatin, Fluorouracil, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Esophageal Cancer (Webpage), Zugriff über <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00425425> am 06.06.2017
- Health, US Department of & Human Services (June 14, 2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4. 03. (Webpage), Zugriff über https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_20100614_QuickReference_5x7.pdf am 27.10.2014
- Herold, G. (2013). *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold.
- Hsieh, H.-Y., Yeh, H.-L., Hsu, C.-P., Lin, J.-C., Chuang, C.-Y., Lin, J.-F., & Chang, C.-F. (2016). Feasibility of intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer in definite chemoradiotherapy. *Journal of the Chinese Medical Association*, *79*(7), 375-381.

- Hurmuzlu, M., Monge, O., Smaaland, R., & Viste, A. (2010). High-dose definitive concomitant chemoradiotherapy in non-metastatic locally advanced esophageal cancer: toxicity and outcome. *Diseases of the Esophagus*, 23(3), 244-252.
- Kamangar, F., Dores, G. M., & Anderson, W. F. (2006). Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology*, 24(14), 2137-2150.
- Kataria, T., Govardhan, H., Gupta, D., Mohanraj, U., Bisht, S. S., Sambasivaselli, R., Goyal, S., Abhishek, A., Srivatsava, A., & Pushpan, L. (2014). Dosimetric comparison between Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) vs Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for radiotherapy of mid esophageal carcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(4), 871.
- Kirkpatrick, J. P., van der Kogel, A. J., & Schultheiss, T. E. (2010). Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3), S42-S49.
- Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H., & Büchler, P. (2011). Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *British Journal of Surgery*, 98(6), 768-783.
- Kumar, G., Rawat, S., Puri, A., Sharma, M. K., Chadha, P., Babu, A. G., & Yadav, G. (2012). Analysis of dose–volume parameters predicting radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer treated with 3D-conformal radiation therapy or IMRT. *Japanese journal of radiology*, 30(1), 18-24.
- Kuschinsky, G. (2006). *Taschenbuch der Arzneibehandlung: Angewandte Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

- Lee, H. K., Vaporciyan, A. A., Cox, J. D., Tucker, S. L., Putnam, J. B., Ajani, J. A., Liao, Z., Swisher, S. G., Roth, J. A., & Smythe, W. R. (2003). Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose–volume histogram parameters. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 57(5), 1317-1322.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., & AWMF. (2015). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 021/023OL (Webpage) Zugriff über <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> am 18.05.2016.
- Lin, C. Y., Huang, W. Y., Jen, Y. M., Chen, C. M., Su, Y. F., Chao, H. L., & Lin, C. S. (2014). Dosimetric and efficiency comparison of high-dose radiotherapy for esophageal cancer: volumetric modulated arc therapy versus fixed-field intensity-modulated radiotherapy. *Diseases of the Esophagus*, 27(6), 585-590.
- Lin, J.-C., Tsai, J.-T., Chang, C.-C., Jen, Y.-M., Li, M.-H., & Liu, W.-H. (2015). Comparing Treatment Plan in All Locations of Esophageal Cancer: Volumetric Modulated Arc Therapy versus Intensity-Modulated Radiotherapy. *Medicine*, 94(17).
- Luketina, R.-R., & Emmanuel, K. (2014). Neoadjuvante Therapie beim operablen Ösophaguskarzinom. *Wiener klinisches Magazin*, 17(4), 22-29.
- Martel, M. K., Sahijdak, W. M., Ten Haken, R. K., Kessler, M. L., & Turrisi, A. T. (1998). Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 40(1), 155-161.

- Masuhr, K. F., & Neumann, M. (2007). *Duale Reihe Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Minn, A. Y., Hsu, A., La, T., Kunz, P., Fisher, G. A., Ford, J. M., Norton, J. A., Visser, B., Goodman, K. A., & Koong, A. C. (2010). Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer*, *116*(16), 3943-3952.
- Münch, S., Aichmeier, S., Hapfelmeier, A., Duma, M.-N., Oechsner, M., Feith, M., Combs, S. E., & Habermehl, D. (2016). Comparison of dosimetric parameters and toxicity in esophageal cancer patients undergoing 3D conformal radiotherapy or VMAT-Vergleich von dosimetrischen Parametern und Toxizität zwischen 3D-konformaler Strahlentherapie und VMAT bei Patienten mit Ösophaguskarzinom. *Strahlentherapie und Onkologie*, *192*(10), 722-729.
- Nomura, M., Kodaira, T., Furutani, K., Tachibana, H., Tomita, N., & Goto, Y. (2012). Predictive factors for radiation pneumonitis in oesophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy without prophylactic nodal irradiation. *The British journal of radiology*, *85*(1014), 813-818.
- Ordu, A. D., Nieder, C., Geinitz, H., Kup, P. G., Deymann, L. F., Scherer, V., Combs, S. E., & Fakhrian, K. (2015). Radio (chemo) therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Strahlentherapie und Onkologie*, *191*(2), 153-160.
- Ordu, A. D., Nieder, C., Geinitz, H., Scherer, V., Kup, P. G., Schuster, T., Combs, S. E., & Fakhrian, K. (2014). Association between radiation dose and pathological complete response after preoperative radiochemotherapy in esophageal squamous cell cancer. *Anticancer Research*, *34*(12), 7255-7261.

- Peters, L., Ang, K., & Thames, H. (1988). Accelerated Fractionation in the Radiation Treatment of Head and Neck Cancer—A Critical Comparison of Different Strategies. *Acta Oncologica*, 27(2), 185-194.
- Shao, M. S., Wong, A. T., Schwartz, D., Weiner, J. P., & Schreiber, D. (2016). Definitive or Preoperative Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes. *The Annals of thoracic surgery*, 101(6), 2148-2154.
- Shapiro, J., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P., van Laarhoven, H. W., Nieuwenhuijzen, G. A., Hospers, G. A., & Bonenkamp, J. J. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 16(9), 1090-1098.
- Sjoquist, K. M., Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Zalcberg, J. R., Simes, R. J., Barbour, A., Gebski, V., & Group, A. G.-I. T. (2011). Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 12(7), 681-692.
- Song, T., Liang, X., Fang, M., & Wu, S. (2015). High-dose versus conventional-dose irradiation in cisplatin-based definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Expert review of anticancer therapy*, 15(10), 1157-1169.
- Takahata, R., Ono, S., Tsujimoto, H., Hiraki, S., Aosasa, S., Yamamoto, J., & Hase, K. (2016). Preoperative chemoradiation therapy for esophageal cancer is a risk factor for the elevation of high mobility group box-1, leading to an increase in postoperative severe pulmonary complications. *Diseases of the Esophagus*, 29(1), 70-78.

- Teoh, M., Clark, C., Wood, K., Whitaker, S., & Nisbet, A. (2011). Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British journal of radiology*, *84*(1007), 967-996.
- van Hagen, P., Hulshof, M., Van Lanschot, J., Steyerberg, E., Henegouwen, M. v. B., Wijnhoven, B., Richel, D., Nieuwenhuijzen, G., Hospers, G., & Bonenkamp, J. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*, *366*(22), 2074-2084.
- Wang, S.-l., Liao, Z., Vaporciyan, A. A., Tucker, S. L., Liu, H., Wei, X., Swisher, S., Ajani, J. A., Cox, J. D., & Komaki, R. (2006). Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *64*(3), 692-699.
- Wang, X., Li, G., Zhang, Y., Bai, S., Xu, F., Wei, Y., & Gong, Y. (2014). Single-arc volumetric-modulated arc therapy (sVMAT) as adjuvant treatment for gastric cancer: Dosimetric comparisons with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Medical Dosimetry*, *38*(4), 395-400.
- Wei, X., Liu, H. H., Tucker, S. L., Wang, S., Mohan, R., Cox, J. D., Komaki, R., & Liao, Z. (2008). Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *70*(3), 707-714.
- Wolff, D., Stieler, F., Welzel, G., Lorenz, F., Abo-Madyan, Y., Mai, S., Herskind, C., Polednik, M., Steil, V., & Wenz, F. (2009). Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, *93*(2), 226-233.

- Yang, H., Feng, C., Cai, B. N., Yang, J., Liu, H. X., & Ma, L. (2017). Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy, and volumetric-modulated arc therapy in the treatment of cervical esophageal carcinoma. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(2), 1-8.
- Zhang, T., Liang, Z.-W., Han, J., Bi, J.-P., Yang, Z.-Y., & Ma, H. (2015). Double-arc volumetric modulated therapy improves dose distribution compared to static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for adjuvant therapy of gastric cancer. *Radiation Oncology*, 10(1), 1.
- Zhang, Y. (2013). Epidemiology of esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(34), 5598.
- Zhao, Y., Chen, L., Zhang, S., Wu, Q., Jiang, X., Zhu, H., Wang, J., Li, Z., Xu, Y., & Zhang, Y. J. (2015). Predictive factors for acute radiation pneumonitis in postoperative intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy of esophageal cancer. *Thoracic Cancer*, 6(1), 49-57.
- Zhu, S.-c., Shen, W.-b., Liu, Z.-k., Li, J., Su, J.-w., & Wang, Y.-x. (2011). Dosimetric and clinical predictors of radiation-induced lung toxicity in esophageal carcinoma. *Tumori*, 97(5), 596.

Danksagung

Ich möchte mich gerne noch bei allen Personen bedanken, die zur Entstehung und Verwirklichung dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein Dank der Leiterin der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, Frau Univ. Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs, die als meine Doktormutter am Anfang dieses Projekts stand und mir die Möglichkeit gab, in ihrer Abteilung zu promovieren.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Daniel Habermehl herzlich bedanken für die umfassende Unterstützung in allen Fragen bei der Projektplanung und -gestaltung und eine wirklich sehr gute wissenschaftliche Betreuung.

Ein weiteres Dankeschön gilt dem gesamten Team der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, sowie allen, die bei der Veröffentlichung des wissenschaftlichen Artikels zum Thema dieser Dissertation beteiligt waren: Herr Dr. med. Stefan Münch, Herr Dr. Alexander Hapfelmeier, Frau PD Dr. med. Dr. medic (Univ. Klausenburg) Marciana-Nona Duma, Herr Dr. rer. Nat. Markus Oechsner und Herr Prof. Dr. Marcus Feith.

Besonders engagiert hat sich ebenso Frau Dr. sc. hum. Kerstin A. Kessel bei der Betreuung und Organisation des Projektes, vor Allem im Hinblick auf die Posterpräsentation im Rahmen des DEGRO Kongresses 2015.

Auch ohne die Unterstützung meiner Familie und Freunde wäre dieses Projekt kaum möglich gewesen, dafür möchte ich mich auch an dieser Stelle noch bedanken.