

Salvageresektion für Ösophaguskarzinome

Nikola Schuster

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr.med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Marcus Feith
2. Prof. Dr. Barbara Wollenberg

Die Dissertation wurde am 18.05.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie, Pathologie und Klassifikation

1.2. Klinisches Bild, Diagnostik, Therapie und Prognosefaktoren

1.3. Therapieoptionen beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus /Kurative versus palliative Konzepte

2. Fragestellung und Ziele

3. Methodik und Technik

3.1. Einschluss und Ausschlusskriterien

3.2. Dokumentation und klinische Parameter

3.3. Statistik (Kaplan Meier mit SPSS)

4. Ergebnisse

4.1. Patientengut – Eigenschaften und Kriterien

4.1.1. Tabellen der Patientengruppen (60Gy +OP , nach 6 Monaten OP)

4.2.Überlebenszeit.....

4.2.1. Mortalität und Mobidität bei nachträglicher Salvageösophagektomie

4.3 Rezidiv - Analyse.....

4.3.2. Abhängigkeit von TNM- und G-Status

5. Diskussion.....

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Anhang

8.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

9. Curriculum Vitae.....

10. Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
<	Kleiner / weniger als
>	Größer / mehr als
≤	Kleiner oder gleich
≥	Größer oder gleich
♀	Weiblich
♂	Männlich
Abb.	Abbildung
adjuvant	Unterstützende Chemotherapie und / oder Radiotherapie nach der Operation
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
cTNM	Klinisches Tumor-Staging (Primärtumor, Nodi , Metastasen)
edition	Auflage
et al.	et alii
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
Fernmet.	Fernmetastasen
G	Histopathologischer Differenzierungsgrad
HGD	High-grade dysplasia / hochgradige Dysplasie
Hrsg.	Herausgeber
LNR	Lymph Node Ratio
Lre	Lokalrezidiv
Lym	Lymphknotenmetastasen
M	Metastase
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Node / Lymphknoten
n	Anzahl
neoadjuvant	Chemotherapie und / oder Strahlentherapie, die zur Reduktion der Tumormasse vor einem geplanten operativen Eingriff durchgeführt wird
OP	Operation
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PET	Positronemissionstomographie
pTNM	Pathologisches Tumor-Staging (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
R0	Makroskopisch und mikroskopisch komplett tumorfrei
R1	Mikroskopisch nicht komplett tumorfrei
R2	Makroskopisch nicht komplett tumorfrei
Rx	Tumorfreiheit kann nicht eindeutig beurteilt werden
Range	Spannweite
RCTx	Neoadjuvante Radiotherapie und / oder Chemotherapie

SCC	Plattenepithelkarzinom / squamous cell carcinoma
sog.	sogenannte(r/s)
Staging	Onkologische Stadienbestimmung
T	Tumor
Tab.	Tabelle
THE	Transhiatale Ösophagektomie
TNM	Tumorstaging (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
UICC	Union International Contre Cancer
ÜL	Überlebenszeit
vs.	versus
X	Rezidiv an unbekannter Lokalisation
ypTNM	Pathologisches Tumor-Staging nach multimodaler Therapie (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
z.B.	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie, Pathologie und Klassifikation

Das Ösophaguskarzinom ist weiterhin in Deutschland eine eher seltenere Krebsart, dennoch kommt es zu 5000 Neuerkrankungen / Jahr. Weltweit gilt es als die achthäufigste Tumorerkrankung und erreicht somit Platz 6 bei den Todesursachen, die mit Krebs assoziiert werden. (1)

Die Inzidenz des Adenokarzinoms der Speiseröhre nimmt in der westlichen Welt deutlich zu. Maligne Tumoren der Speiseröhre sind inzwischen häufiger Adenokarzinome als Plattenepithelkarzinome. In den USA sind es sogar schon über 50% . (2)

Beide Karzinomarten weisen deutliche Unterschiede in ihrer Pathogenese, als auch in ihrer Prognose und dem Ansprechen auf eine Radiochemotherapie auf. (2) Die histologische Unterscheidung ist sehr wichtig, um die richtige Therapie zu wählen. Die wiederum ist entscheidend für den Therapieerfolg. (3–5)

Sogenannte Barrett-Karzinome werden häufig früh erkannt, so dass der Anteil der T1-Tumore über 50% liegt . (6,7)

Grundsätzlich sind Männer 7 mal mehr betroffen als Frauen und es zeigt sich eine familiär Häufung. Gesichert ist auch die Assoziation mit Übergewicht, besonders stammbetonte Adipositas. Auch Refluxsymptome erhöhen das Risiko zu erkranken. (6–11)

Das Rauchen in Kombination mit dem Konsum von Alkohol gilt als weiterer Risikofaktor. (12)

Bei dem Plattenepithelkarzinom geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus, was man auch als „Mehrere-Schritte-Prozess“ bezeichnen kann. Weitere Risikofaktoren sind hier Armut, niedriges Bildungsniveau und eine Ernährung, die arm an Vitaminen und Spurenelementen ist oder aber sehr scharf und heiß verzehrt wird. Eine in der Vorgeschichte erfolgte Strahlentherapie, sowie chronische Achalasie, Säure- bzw. Laugenvergiftungen oder auch Humanes Papillomavirus (HPV) sind ebenfalls Faktoren, die das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu erkranken, erhöhen. Für das Adenokarzinom sprechen eher Faktoren wie bestimmte Medikamente, gastroösophagealer Reflux (Sodbrennen) und Adipositas. (13–19)

Im Gegensatz zu den Adenokarzinomen treten die Plattenepithelkarzinome häufig multizentrisch auf. Zum größten Teil sind sie suprabifurkal gelegen. Seltener befinden sie sich infrabifurkal oder gar zervikal. Bei der anatomischen Einteilung wird unterschieden ob das Tracheobronchialsystem mit befallen ist oder nicht. Nachdem sich die komplette chirurgische Therapie nach der Lage richtet, sind auch entscheidende Faktoren hier für, ob der Larynx oder der Hypopharynx betroffen sind. Das Plattenepithelkarzinom metastasiert sehr früh lymphogen außerdem zeichnet es sich durch ein diffuses, exulzierendes Wachstum aus, das auch das Lumen sehr stark einengen kann. (18,20,21)

Die Einteilung des SCC erfolgt nach UICC. Die TNM-Klassifikation beschreibt die Eindringtiefe, die Lokalisation des Tumors, den Lymphknotenbefall sowie die Anzahl der befallenen Lymphknoten, eine mögliche Metastasierung und eine histologische Differenzierung um das SCC in Stadien einteilen zu können, die Aufschluss über die Prognose geben sollen. (22–24)

Tabelle 1: Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Lamina propria
T2	Tumor infiltriert Lamina propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

pTNM: Pathologische Klassifikation (Die pT- und pN-Kategorien entsprechen den T- und N- Kategorien.)	
pM1	Fernmetastasen
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 7 oder mehr Lymphknoten.
Anmerkung: pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien	

Tabelle 2 : TNM Klassifikation maligner Tumoren , Achte Auflage UICC (24)

	T- Kategorie	N- Kategorie	M- Kategorie
Klinisches Stadium – Plattenepithelkarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0
Stadium II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
Stadium IV	T4a, T4b	Jedes N	M0
Stadium IVA	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Pathologisches Stadium – Plattenepithelkarzinome			
Stadium 0	pTis	pN0	M0
Stadium IA	pT1a	pN0	M0
Stadium IB	pT1b	pN0	M0
	pT2	pN0	M0
Stadium II	pT3	pN0	M0
	pT1	pN1	M0
Stadium IIIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
Stadium IIIB	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1, pN2	M0
	pT4a	pN0, pN1	M0
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1

Tabelle 3 : Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (196) – Adenokarzinome

Stadium	T-Kategorie	N - Kategorie	M – Kategorie
Klinisches Stadium – Adenokarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVA	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Pathologisches Stadium – Adenokarzinome			
Stadium 0	pTis	pN0	M0
Stadium IA	pT1a	pN0	M0
Stadium IB	pT1b	pN0	M0
Stadium IIA	pT2	pN0	M0
Stadium IIB	pT1a, pT1b	pN1	M0
Stadium IIIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1, pN2	M0
	pT3, pT4a	pN0	M0
Stadium IIIB	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1, pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	jedes pN	M0
	jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1

1.2. Klinisches Bild, Diagnostik, Therapie und Prognosefaktoren

Erste Anzeichen eines Karzinoms der Speiseröhre können neu aufgetretene Dysphagie, gastrointestinale Blutungen, rezidivierendes Erbrechen, Gewichtsverlust und Inappetenz sein. Auch Odynophagie kann auftreten jedoch kommt es oft erst sehr spät zur klinischen Manifestation denn die Patienten entwickeln in den meisten Fällen erst sehr spät Schmerzen. Primär macht sich diese Symptomatik bei fester Nahrung bemerkbar. Husten und Sodbrennen gelten auch als klinische Hinweise. (3,26–29)

Das Adenokarzinom entsteht häufig auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus und tritt vor allem im unteren Ösophagus auf. Hingegen findet man das Plattenepithelkarzinom eher in dem oberen Bereich der Speiseröhre und es gleicht mehr den Kopf-Hals-Tumoren. Die Kombination aus Rauchen und Alkoholkonsum gilt als Risikofaktor für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. (12)

Bei Verdacht wird eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt, bei der auch Biopsien entnommen und histologisch untersucht werden können. (26) Auch die Endosonographie und die Computertomographie (CT) als bildgebende Diagnostik für Abdomen und Thorax gehören zum Standard. (30)

Handelt es sich um ein Frühkarzinom kann eine „limited resection“ oder endoskopische Resektion angestrebt werden. Hierbei wird nur jener Anteil der Schleimhaut entfernt, welcher dysplastische Veränderungen aufweist. Diese Karzinome, die nur die Mukosa befallen, nennt man auch „high-grade-dysplasia“ (HGD) und sie können endoskopisch entfernt werden indem man die Mukosa abträgt. (4,31,32)

Symptome treten in den meisten Fällen jedoch erst sehr spät auf so dass sich zu diesem Zeitpunkt die Mehrheit der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befinden und die Behandlung nicht mehr mit einem kurativen Ansatz erfolgen kann. Hiermit begründet sich die sehr ungünstige Prognose. Der Großteil der Patienten mit Ösophaguskarzinom hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von gerade einmal 5% bis 35% . (27,31,33–36)

Wichtige Faktoren für die Prognose sind die Infiltrationstiefe, die Fernmetastasierung, der Lymphknotenstatus als auch der Bezug zum Tracheobronchialsystem. In der TNM-

Klassifikation werden sie zusammengefasst und sie sind entscheidende Kriterien für die Wahl des therapeutischen Vorgehens. Der histomorphologische Lymphknotenbefall ist prognostisch ungünstig. Patienten mit pN0 haben bessere Chancen. Je mehr Lymphknoten befallen sind, desto weniger günstig die Prognose. Die chirurgische Erfahrung des Operateurs spielt eine wichtige Rolle, aber auch das Management von postoperativen Komplikationen. Deshalb sind hier „high volume hospitals“ von Vorteil. Ausschlaggebend ist auch die R0-Resektion. Dies bedeutet, dass sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch der Tumor komplett reseziert wurde. (3,31,37–42)

Eine definitive Radiochemotherapie kommt bei Patienten zum Einsatz, die sich zwar „nur“ in einem lokoregionären Krankheitsstadium befinden aber zusätzlich einen schlechten Allgemeinzustand aufweisen. Sobald systemische Metastasen vorliegen oder aber das Tracheobronchialsystem befallen ist, kommt die palliative Therapie zum Einsatz. Hier können das Legen von Ernährungssonden sowie auch von Metall-Stents, die Dilatation mittels Endoskopie, die Laserablation als auch Chemo- bzw. Chemoradiotherapie von großem Wert sein, weil dadurch die Schmerzfreiheit erreicht werden kann. Außerdem wird dadurch die Ernährung sichergestellt. Eine palliative Resektion kann ebenfalls nötig und hilfreich sein. (3,27,29,31,32,36,42)

Das Ziel der kurativen Therapie ist es, mit der radikalen Resektion tumorfreie Ränder zu schaffen und somit die beste Prognose für das Ösophaguskarzinom zu erreichen. Die Chirurgie der Speiseröhre ist jedoch sehr herausfordernd. Je nachdem in welchem Allgemeinzustand sich der Patient befindet und von der Tumorlokalisation abhängig, werden verschiedenste operative Strategien angewandt. Eine totale Ösophagektomie ist immer dann indiziert wenn eine longitudinale submuköse Lymphangiosis carcinomatosa vorliegt. Es gibt zwei Techniken bei der Operation, die am häufigsten angewandt werden, nämlich die transthorakale Operation nach Ivor-Lewis und die transhiatale Ösophagektomie (THE) . Die Methode nach Ivor-Lewis erweist sich als sicherstes Verfahren und gleichzeitig bestes hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität. Grundlegende Schritte bei dieser Op-Technik sind eine subtotale transthorakale Ösophagektomie von rechts so wie eine Speiseröhrenrekonstruktion durch einen Magenschlauch, als auch einer Ösophagogastronomie. Die mediastinale und paratracheale Lymphadenektomie wird mittels dem transthorakalen Zugang durchgeführt. Dieser Zugangsweg gewährleistet eine gute Übersicht.

Distal gelegene Tumore stellen eine Sonderindikation für die THE dar. Hierbei wird zuerst die Speiseröhre blind ausgelöst und anschließend durch eine zervikale Inzision rekonstruiert. Eine radikale Lymphadenektomie kann nicht durchgeführt werden und eine „En bloc Resektion“ ist auch nicht möglich. (3,20,27,29,31,35,36,43)

Hinsichtlich der lokalen Tumorfreiheit ist das zervikale Ösophaguskarzinom schwer zu operieren. Es grenzt direkt an Larynx und Trachea. Durch diese anatomische Nähe bedingt, werden jene Tumoren immer einer präoperativen Radiochemotherapie unterzogen um somit die Laryngektomie zu umgehen. (18)

Der Magenhochzug oder aber ein Coloninterponat dienen zur Rekonstruktion der Speiseröhre. Ein Jejunuminterponat wird verwendet wenn der zervikale Ösophagus reseziert wird. Nach der Resektion oder der neoadjuvanten Chemoradiotherapie kann direkt die Rekonstruktion erfolgen. Im Falle eines Magenhochzuges geht allerdings die Reservoirfunktion des Magens verloren . Weitere Probleme stellen der Verlust der säureproduzierenden Mukosa des Magens sowie die fehlende Peristaltik dar. Ähnlich ergeht es Patienten mit retrosternalen und anatomischen bzw. anterioren und posterioren Rekonstruktionen. Höhere Insuffizienzraten ergeben sich bei den zervikalen Anastomosen. Die intrathorakalen Anastomosen sind hier vorteilhafter. (3,18,31,36)

Ein entscheidender Anteil der kurativen Operation ist die Entfernung des Lymphgewebes, welches regional vorliegt. Die zervikale, mediastinale und abdominale Lymphknotenentfernung – auch „3-field-lymph-node-dissection“ – ist eine mögliche Technik für suprabifurkale Ösophaguskarzinome. Die häufigere Resektionstechnik stellt die „2-field-lymph-node-dissection“ , hierbei werden nur die mediastinalen und abdominalen Lymphknoten entfernt. Erstere Methode geht mit einer erhöhten Inzidenz von Operationskomplikationen einher. (31,38,44,45)

Speiseröhre, Pleura mediastinalis mit umliegendem Lymph- und Fettgewebe sowie die mediastinalen Lymphknoten sind die Bestandteile des Ösophagektomiepräparates. Nach der Operation erfolgt eine histopathologische Auswertung des Resektats, welches „En bloc“ gewonnen wurde. Auch sollte der Tumortyp sichergestellt werden und eine Einteilung nach pTNM und ypTNM der UICC Klassifikation erfolgen. (31)

Nach der Operation kann es zu relevanten Komplikationen kommen. Patienten erleiden dann eine Anastomoseninsuffizienz, eine pulmonale Insuffizienz durch eine Pneumonie bedingt oder ARDS. Wenn es postoperativ zu einer Anastomosenstriktur kommt, kann eine endoskopische Dilatation notwendig werden. Der Erfolg der Operation hängt stark von dem perioperativen Management und der Operationserfahrung ab, denn Komplikationen wie Mediastinitis, Peritonitis und Sepsis können auftreten, aber auch Fisteln – sowohl enterokutan also auch enterotracheal. (29,46–49)

1.3. Therapieoptionen beim Karzinom des Ösophagus

Sofern sich der Verdacht eines Karzinoms des Ösophagus erhärtet und bestätigt, muss eine Operation und / oder Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. Wie Shapiro et al. in einer randomisierten Studie zeigen konnten, liegt die Überlebenszeit bei Patienten mit einem resektablen Ösophaguskarzinom deutlich höher wenn diese neoadjuvant mit Radiochemotherapie behandelt und anschließend operiert wurden. (50,51) Aber auch eine adjuvante Radiochemotherapie verlängert die Überlebenszeit der Patienten. (52) Trotz des deutlichen Fortschrittes in der multimodalen Therapie ist die Fünf-Jahres-Überlebenszeit von 15-25 Prozent weiterhin sehr ungünstig. (1,53)

Bei Patienten mit einem auf die Mukosa beschränkten Tumor (Tis-T1a) stellt die endoskopische Resektion eine Option dar. Der Tumor sollte kleiner als 2cm und gut bis mittelgradig differenziert sein, er darf nicht exulzeriert sein und es darf keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen geben. (54)

Im T1a Stadium kommt es nur sehr selten zu einer lymphogenen Streuung.

Sobald jedoch die Submukosa infiltriert ist, erhöht sich das Risiko einer lymphogenen Metastasierung um 20 bis 30 Prozent. (55) Es gibt zwei Möglichkeiten bei diesem Op-Verfahren, nämlich die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD). (54) Patienten mit Frühkarzinomen im Stadium Tis-T1a haben mit endoskopischer Therapie eine nahezu genau so hohe Überlebenschance wie

nach radikaler Resektion. Bei beiden Vorgehensweisen liegen die Fünf-Jahres-Überlebensraten bei 95 Prozent. (56,57)

Bei operablen und nicht-metastasierten Tumoren ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Hierbei werden die regionalen Lymphknoten mit entfernt. Ziel ist eine komplette R0-Resektion des Primärtumors. (1) Diese Ösophagusresektion ist aber nur bei lokal begrenzten Tumoren (T1b/T2, N0) indiziert. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei dem Stadium pT2 ohne Lymphknotenmetastasen liegt bei 62 Prozent wenn eine alleinige Operation erfolgt. Sobald bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen schwindet sie auf 24 Prozent, daher sollte eine neoadjuvante Therapie erfolgen.

Ist der Tumor bereits lokal fortgeschritten (T3/ T4 oder N+) so sollte vor der Resektion ebenso eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen denn mit alleiniger Operation liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei nur 10-24 Prozent. (30,58,59) Wie mit der CROSS Studie gezeigt werden konnte, wurde die mittlere Überlebenszeit sowohl bei Adenokarzinomen als auch bei Plattenepithelkarzinomen verdoppelt. (52)

Als Chemotherapeutika werden entweder Cisplatin und 5FU oder Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt. Bei der Bestrahlung handelt es sich um eine konventionelle fraktionierte Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 41,4 – 45 Gy .(30)

Beim Adenokarzinom wird im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom ein längeres Überleben durch eine perioperative Chemotherapie erzielt. Die prospektive und randomisierte Studie MAGIC (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) und FFC09703 (Cisplatin, 5-FU) zeigen im Vergleich zur alleinigen Operation signifikante Überlebensvorteile mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 36 vs. 23% (HR 0,75) bzw. 38 vs. 24% (HR 0,69) (60–62)

Die perioperative FLOT-Therapie (5-Fluoruracil, Leukovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) ist beim Adenokarzinom der aktuelle chemotherapeutische Standard und führt zu einem medianen Gesamtüberleben von 50 Monaten. (60,63)

Die MAGIC Studie besagt, dass hiermit die Fünf-Jahres-Überlebensrate um 13 Prozent im Vergleich zu alleinigen Operation steigt. (64–66)

Anschließend kommen dann verschiedene chirurgische Techniken in Frage. Diese richten sich nach der Größe und der Lage des Tumors.

Bei der Ösophagektomie wird anschließend der Magen hoch gezogen um die Speiseröhre zu rekonstruieren. Dies kann durch verschiedene Techniken, wie der offenen, der minimal-invasiven oder auch der Hybridtechnik erfolgen. (30,58)

Bei resektablen verbleibenden oder wiederkehrenden Läsionen nach definitiver Radiochemotherapie ist die chirurgische Entfernung die einzige Heilmethode. Daher werden solche Operationen als „Bergungsoperationen“ bezeichnet. In Japan wird diese Operation als Verfahren für wiederkehrenden oder verbleibenden Krebs nach definitiver Radiochemotherapie (RT > 50 Gy)

definiert und als einzige Heilmethode angesehen. Umgekehrt wird die Salvageresektion an anderer Stelle allgemein als eine Art palliative Operation angesehen - die Entfernung von Gewebe, um das Todesrisiko zu verringern. (67)

2. Fragestellung und Ziel der Dissertation

Häufig kommt es, nach bereits erfolgter, definitiver Radiochemotherapie für Ösophaguskarzinome, zu einem Tumorprogress oder einem Frührezidiv, so dass eine chirurgische Therapie erforderlich wird. Die nachträgliche Salvageösophagektomie ist nach Literaturangaben mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden.

In dieser Studie wird an einer großen konsekutiven Patientenpopulation retrospektiv das Outcome und die Morbidität die mit der Salvageösophagektomie nach definitiver Radiochemotherapie verbunden ist, untersucht.

Wichtige Punkte, die in die Bewertung mit einfließen, waren die Zeiträume zwischen definitiver Therapie bis zur ersten Operation, so wie der Zeitraum von der ersten Operation zur zweiten Operation, als auch die gesamte Überlebenszeit, welche aus dem Zeitraum zwischen erster Operation und Todestag definiert wurde.

Des Weiteren interessant für die Prognose bzw. Überlebenszeit war die Zeitspanne zwischen definitiver Radiotherapie und erster Operation.

3. Methodik und Technik

3.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Unser Patientenkollektiv (Anzahl der untersuchten Patienten die Kriterium entsprechen) umfasst sowohl Frauen als auch Männer im Alter von 36 bis 78 Jahren, die im Zeitraum von 1998 bis 2018 im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München wegen eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms der Speiseröhre behandelt wurden. Sie wurden primär mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt. Für die definitive Bestrahlung wurden > 50 Gy verwendet. Wenn es zu einem Progress oder einem Rezidiv kam, wurde anschließend in kurativer Absicht operiert. Die Operation umfasste eine Salvage-Ösophagektomie. Für die Auswertung wurden nur Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithel- oder Adenokarzinom verwendet. Keiner der Patienten hatte in der Vorgeschichte eine Antireflux-Op erhalten.

3.2. Dokumentation

Die Informationen stammen aus den Computersystemen „SAP“ welche zum elektronischen Patientendatenmanagement im Klinikum Rechts der Isar der Universität München verwendet werden. Die gespeicherten Daten wurden aus den prä- und postoperativen Untersuchungsbefunden erhoben.

Außerdem wurden auch Informationen verwendet, die sich in den Patientenakten des Krankenblattarchivs befanden. Hierfür wurden sowohl Daten aus der chirurgischen als auch aus der internistischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar herangezogen.

3.3. Statistik

Die gesammelten demographischen und patientenbezogenen klinischen Daten wurden systematisch in einer Excel-tabelle nach Geschlecht, Alter bei Diagnose, Geburtsdatum, Zeitpunkt der ersten Op, Vorbehandlung, Tumortyp, TNM-Klassifikation, Tumorlokalisation, Op-Typ, Zeitpunkt der zweiten Op – sofern erfolgt, Rekonstruktion, Anastomosenlokalisation, Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz,

Lymphknotenbefall – und lokalisation, 30-Tages-Mortalität, Krankenhausmortalität und Todestag dokumentiert.

Die Überlebenszeit wurde festgelegt als Zeitraum zwischen erster Operation und Todestag. Das Follow-Up in Monaten ergibt sich ebenfalls aus dem Zeitraum zwischen erster Operation und Todestag. Es wurden auch jene Patienten mit in die Berechnung mit einbezogen, die bereits in der Klinik oder aber innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben.

Die statistische Auswertung der erfassten Daten beinhaltet prozentuale Verteilungen, Minimal- und Maximalwerte, sowie Median und Mittelwert. Kaplan-Meier-Kurve und log-rank mit p-Wert zeigten das Überleben an. (SPSS (SPSS 18.0, San Diego)

4. Ergebnisse

4.1. Patientengut – Eigenschaften und Kriterien

Das Datenmaterial von Patienten der chirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München dient als Grundlage für diese vorliegende Arbeit. In die Auswertung gingen die Daten von n=62 Patienten ein, die im Zeitraum von 1988 bis 2018 wegen eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms des Ösophagus behandelt wurden. Von insgesamt n=12 weiblichen Patientinnen hatten n=11 ein Plattenepithelkarzinom und n=1 ein Adenokarzinom.

Von insgesamt n=50 männlichen Patienten hatten n=42 ein Plattenepithelkarzinom und n=8 ein Adenokarzinom.

Alle 62 Patienten wurden in kurativer Intention behandelt. Hiervon wurden 39 R0 (62,9%) und 8 Rx (12,9%) reseziert. 23 Patienten wurden unvollständig (R1:13=20%; R2:1=1,6%) reseziert.

Weibliche Patienten

Die weiblichen Teilnehmerinnen der Studie waren 36-77 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 56,5 Jahre. 11 Frauen wiesen ein Plattenepithelkarzinom auf. Das sind 91,67 % aller weiblichen Teilnehmerinnen. Hier lag die Altersrange bei 36–74, der Mittelwert betrug 55 Jahre.

Eine Frau litt an einem Adenokarzinom. Sie war zum Zeitpunkt der Diagnose 77 Jahre alt. Das ergibt 8,33% aller weiblichen Teilnehmerinnen.

Männliche Patienten

Die männlichen Teilnehmer der Studie waren 36-78 Jahre alt. Der Mittelwert betrug 57 Jahre. 42 litten an einem Plattenepithelkarzinom. Das sind 84% der männlichen Teilnehmer. Hier lag die Altersrange bei 36–75 der Mittelwert betrug 55,5 Jahre.

8 Männer wiesen ein Adenokarzinom auf. Das sind 16% der männlichen Teilnehmer. Hier lag die Altersrange bei 51–78, der Mittelwert betrug 64,5 Jahre.

Insgesamt bestand die Patientenpopulation aus 80,6% (n=50) Männern und 19,3% (n=12) Frauen. Dies ergibt ein Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von 1:4 ($p > 0,05$). Von insgesamt 62 Patienten hatten n=53 ein Plattenepithelkarzinom und n=9 ein Adenokarzinom.

Das mediane Alter der gesamten Patientenbevölkerung lag zum Zeitpunkt der Operation bei 61,7 (Range 36-78). Bei dem Plattenepithelkarzinom lag das mediane Alter der gesamten Patientenbevölkerung bei 61,1 (Range 36-75). Bei dem Adenokarzinom lag das mediane Alter der gesamten Patientenbevölkerung bei 65,3 (Range 51-78).

Von den 53 Patienten mit Plattenepithelkarzinom befand sich der Tumor bei 48,2% (n=28) suprabifurkal, bei 18,9% (n=11) infrabifurkal und bei 32,7% (n=19) cervical.

Bei insgesamt 62 Patienten befand sich das Karzinom bei 88,7% (n=55) im Bereich der Speiseröhre (ösophageal). Bei 11,3% (n=7) befand sich das Karzinom beim Übergang von der Speiseröhre zum Magen (gastro-ösophageal). Von den 53 Patienten mit Plattenepithelkarzinom wiesen 86,7% (n=46) eine ösophageale Lage auf und 13,2% (n=7) eine gastro-ösophageale Lage. Bei allen 9 Patienten, die an einem Adenokarzinom erkrankt waren, befand sich der Krebs im Bereich der Speiseröhre (ösophageal), dies entspricht 100% innerhalb der Adenokarzinomgruppe.

Bei der Mehrheit der Patienten, die wegen eines Ösophaguskarzinoms an dem Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität operativ versorgt wurden, wurde eine transthorakale Ösophagektomie durchgeführt. Es handelt sich hier um 88,7% (n=55) der Patienten.

Bei 84,4% (n=53) der gesamten Patientenpopulation erfolgte die Operation transthorakal. Bei 1,6% (n=1) erfolgte die Operation transmediastinal ohne Thorakotomie. Bei 11,2% (n=7) war nur noch die limitierte Resektion möglich.

In der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom erhielten 86,8% (n=46) eine transthorakale Operation. 13,2% (n=7) der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom konnten nur noch limitiert reseziert werden.

In der Gruppe der Patienten mit einem Adenokarzinom wurden 77,7% (n=7) transthorakal operiert. 22,1% (n=1) wurden transmediastinal mit oder ohne Endosonographie operativ versorgt.

In der gesamten Patientenpopulation mit Salvageresektion bei Ösophaguskarzinomen, die an der Universitätsklinik der Technischen Universität München operiert wurden, fand bei 56,4% (n=35) der Patienten die Rekonstruktion mittels Magenschlauch im

hinteren Mediastinum statt. Mittels Magenschlauch im vorderen Mediastinum wurden 27,4 % (n=17) der Fälle rekonstruiert. Eine Rekonstruktion mittels Jejunuminterponat war in 11,3 % (n=7) der Fälle die Therapie der Wahl. Das Colon vorne bot sich zur Rekonstruktion zu 4,8% (n=3) an.

50,9 % (n=27) der Plattenepithelkarzinom Patienten erhielten eine Rekonstruktion mittels Magenschlauch. Nur 13,2 % (n=7) erhielten ein Jejunuminterponat und bei 3,7% (n= 2) der Betroffenen wurde das Colon vorne hochgezogen.

Die Patienten, die an einem Adenokarzinom litten, wurden zu 88,8 % (n=8) mittels Rekonstruktion eines Magenschlauches operativ versorgt. Die übrigen 11,1 % (n=1) mussten mit dem Colon rekonstruiert werden.

Die Mehrzahl der gesamten Patientenpopulation, nämlich 56,5 % (n=35) erhielt eine zervikale Anastomose. 43,5 % (n=27) bekamen eine thorakale Anastomose.

In der Gruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde häufiger eine zervikale 62,3% (n=33) als eine thorakale 37,7% (n=20) Anastomose angelegt. Bei den Patienten, die an einem Adenokarzinom litten, ist es genau andersherum der Fall. Hier erhielten die meisten, nämlich 77,8 % (n=7) eine thorakale und nur 22,2 % (n=2) eine zervikale Anastomose.

Eine häufige Komplikation ist die Anastomoseninsuffizienz. Bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die häufiger eine zervikale Anastomose erhielten, litten 18% (n=10) von 53 Patienten an einer Anastomoseninsuffizienz. Bei 81,1 % (n=43) Patienten ergab sich kein Problem mit der Anastomose. Dies stellt ein Verhältnis von 1:4 dar.

Von den 9 Patienten mit einem Adenokarzinom, die häufiger mit einer thorakalen Anastomose versorgt wurden, litten 22,2% (n=2) an einer Anastomoseninsuffizienz. 77,8% (n=7) wiesen keine Probleme mit der Anastomose auf.

Insgesamt sind Komplikationen bei derartig großen und aufwendigen Operationen häufig. Seltener kommt es zu einer Aortenblutung, einer Lungenembolie, einer Sepsis, einem Chylothorax, einer Pneumonie, einer Mediastinitis, einer respiratorischen

Insuffizienz mit Kachexie oder einer pulmonalen Dekompensation. Alle diese Komplikationen kamen bei der gesamten Patientenpopulation vor.

Insgesamt kam es bei 29 % (n=18) der Patienten zu Komplikationen. 71 % (n=44) blieben komplikationsfrei. In der Gruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom erlitten 28,4 % (n=15) eine Komplikation. 71,6 % (n=38) blieben ohne Komplikation.

In der Gruppe der Patienten mit einem Adenokarzinom ergab sich bei 33,3 % (n=3) eine Komplikation. 66,7 % (n=6) wiesen einen komplikationslosen Verlauf auf.

Frühere Tumore wiesen nur 3 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom auf. Das sind 5,7 % innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und 4,8% in der gesamten Patientenpopulation.

Teilweise erfolgte nach der 1. Operation auch eine 2. Operation. Dies war nur bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Fall. Der Zeitraum von der 1. Operation bis zu der 2. Operation lag zwischen 49 und 57,3 Tagen, das ergibt einen Medianwert von 22 Tagen.

4.2. Überlebenszeit

4 der 62 Patienten sind bereits in der Klinik verstorben (Krankenhausletalität). Das sind 6,5 % (n=4). Wiederum sind das 5,6% (n=3) der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und 11,1 % (n=1) der Patienten mit einem Adenokarzinom. Diese Patienten sind alle innerhalb der ersten 30 Tage verstorben, somit fällt das unter die 30-Tage-Mortalität.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 5,6% (n=3) der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom noch am Leben - hingegen waren 94,3% (n=50) bereits verstorben. In der Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom waren zu diesem Zeitpunkt bereits 88,8% (n=8) verstorben und nur noch 11,2% (n=1) am Leben.

In der gesamten Patientenpopulation bedeutet dies, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits 93,5% (n=58) Patienten gestorben waren und lediglich 6,5% (n=4) noch am Leben waren.

Von den Verstorbenen waren 81% Männer (n=47) und 19% (n=11) Frauen. Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebten, waren 75% (n=3) Männer und 25% (n=1) Frauen. Die Frau und 2 Männer litten an einem Plattenepithelkarzinom, Ein weiterer Mann an einem Adenokarzinom.

Die Überlebenszeit lag zwischen 0 und 3426 Tagen, also 112,6 Monaten oder 9,5 Jahren. Der Median der gesamten Patientenpopulation lag bei 8,4. Bei dem Plattenepithelkarzinom war der Median bei 10,4 und bei dem Adenokarzinom bei 0,4.

Die Überlebenszeit beider Geschlechter lag bei einem Mittelwert von 20,564 und einem Median von 10,4. Die Überlebenszeit von Frauen lag bei ungefähr 90 Monaten. Dies entspricht einem Median von 1,4 - Range (25% ci 0,7 – 48,3) . Die Überlebenszeit der Männer lag bei ungefähr 114 Monaten. Das entspricht einem Median von 10,2 Range (25% ci 5,7 – 13, 2) . Hinsichtlich der Überlebenszeit ist in der Kaplan-Meier-Kurve kein signifikanter Unterschied zu erkennen. $P = 0,7524$.

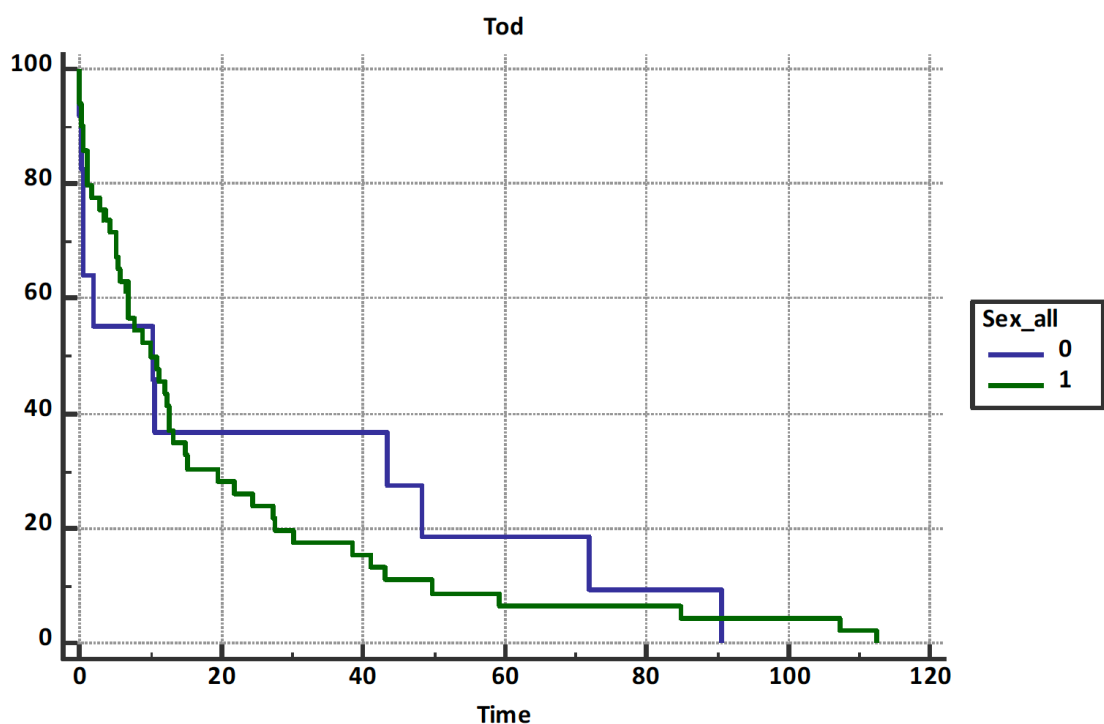


Abbildung 1: Diese Kaplan Meier Kurve zeigt die Überlebenszeit in Monaten nach Geschlecht unterteilt. (0 = Frauen , 1 = Männer)

Die Überlebenszeit aller Patienten lag bei einem Mittelwert von 20,6 Monaten und einem Median von 10,4 – Range (25% ci 5,7 – 12,6). Die Überlebenszeit der Patienten

mit einem Plattenepithelkarzinom lag bei ungefähr 114 Monaten. Das entspricht einem Median von 11,3 Range (25% ci 6,9 – 15,3). Ein P-Wert von 0.0189 zeigt, dass hier ein signifikanter Unterschied vorliegt und sich der jeweilige Karzinomtyp auf das Überleben auswirkt.

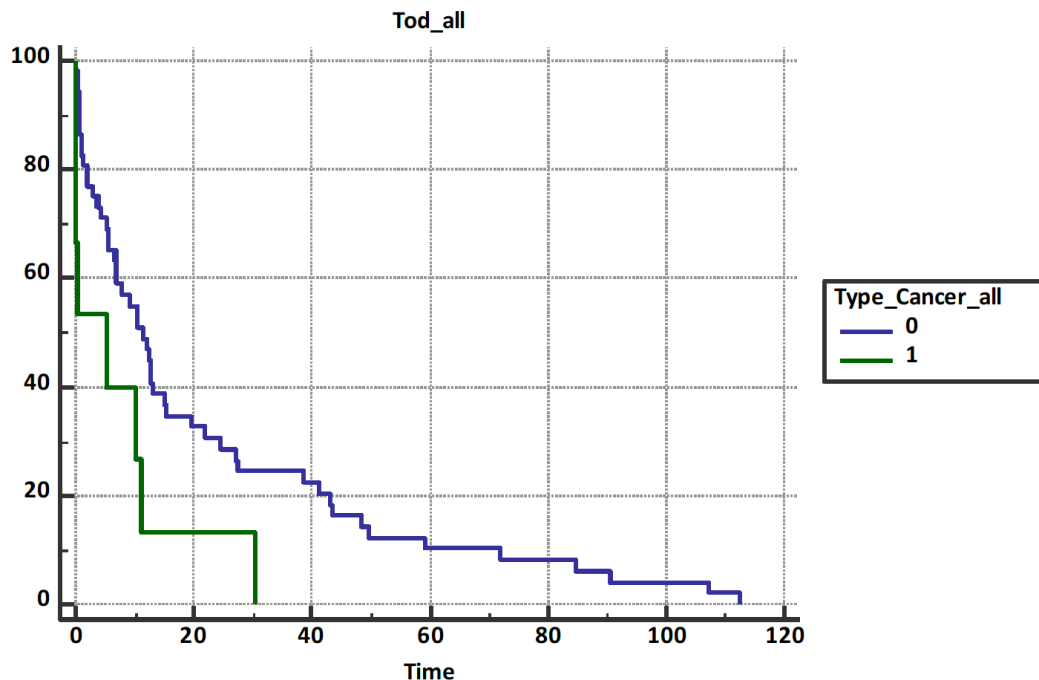


Abbildung 2 : Überlebenskurve in Monaten nach Unterteilung in Karzinom-Typ (0 = Plattenepithelkarzinom , 1 = Adenokarzinom)

Die Überlebenszeit der Patienten, die an einem Karzinom im Ösophagus oberhalb der Kardie erkrankt waren, betrug bis zu 114 Monate. Das ergibt einen Median von 9,0 – Range (25% ci 5,5, - 15,3). Lag das Karzinom in dem Bereich der Kardie war die Überlebenszeit geringer. Hier ergab sich ein Median von 12,4 – Range (25% ci 5,2 – 27,6). Subkardial gelegene Tumore wiesen die schlechteste Prognose auf. Der Median lag bei 4,4 – Range (25% ci 0,6 – 12,6).

Der gesamte Median liegt bei 10,4 – Range (25% ci 5,7 - 12,6).

Es ist ganz klar ein Trend zu sehen, dass Gruppe 3 am frühesten verstirbt. Dennoch liegt mit einem P-Wert von 0,3572 kein signifikanter Unterschied vor.

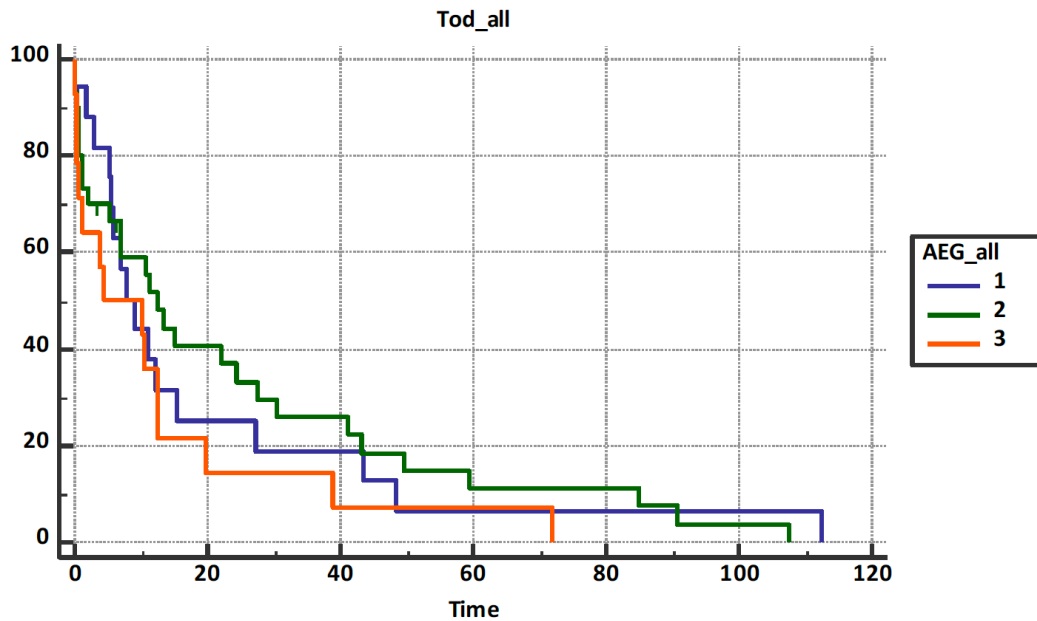


Abbildung 3: Überlebensrate unterteilt nach Lokalisation des Karzinoms (1 = Ösophagus, 2 = Kardia, 3 = subkardial)

Bei der Operation gibt es verschiedene Operationsverfahren, die angewendet wurden. Das längste Überleben wiesen diejenigen Patienten auf, die transthorakal operiert wurden. Der Median lag bei 10,6 – Range (25% ci 5,3 – 13.,2) . Die limitierte Resektion verlängerte das Überleben von bis zu 30 Monaten mit einem Median von 7,8 – Range (25% ci 5,7–12,6). Mit einem P-Wert von 0,8695 lag kein signifikanter Unterschied in der Kaplan-Meier-Kurve vor.

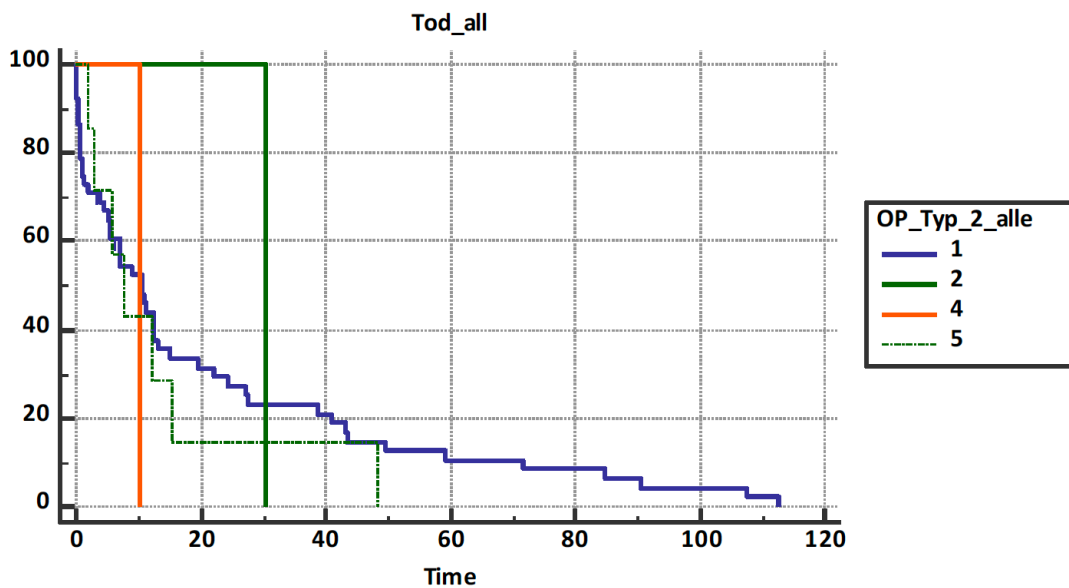


Abbildung 4: Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem jeweiligen Op-Typ (1=transthorakal, 2 und 4=transmediastinal, 5=limitierte Resektion , 6=sonstige)

Betrachtet man das Plattenepithelkarzinom alleine und sieht sich die Überlebenszeit an, so ergeben sich folgende Werte. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve wurde unterteilt nach der jeweiligen Lage des Karzinoms. Der Tumor kann suprabifurkal, infrabifurkal oder cervikal liegen. Wie man an der Verteilung sehen kann, ergibt sich zwar ein Trend, allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied ($P=0,5724$). Der Median bei suprabifurkaler Lage befindet sich bei 12,4 – Range (25% ci 7,0–27,6), bei infrabifurkaler Lage liegt er bei 10,4 – Range (25% ci 1,1–19,6) und bei cervikaler Lage bei 7,8 – Range (25% ci 5,5–27,2)

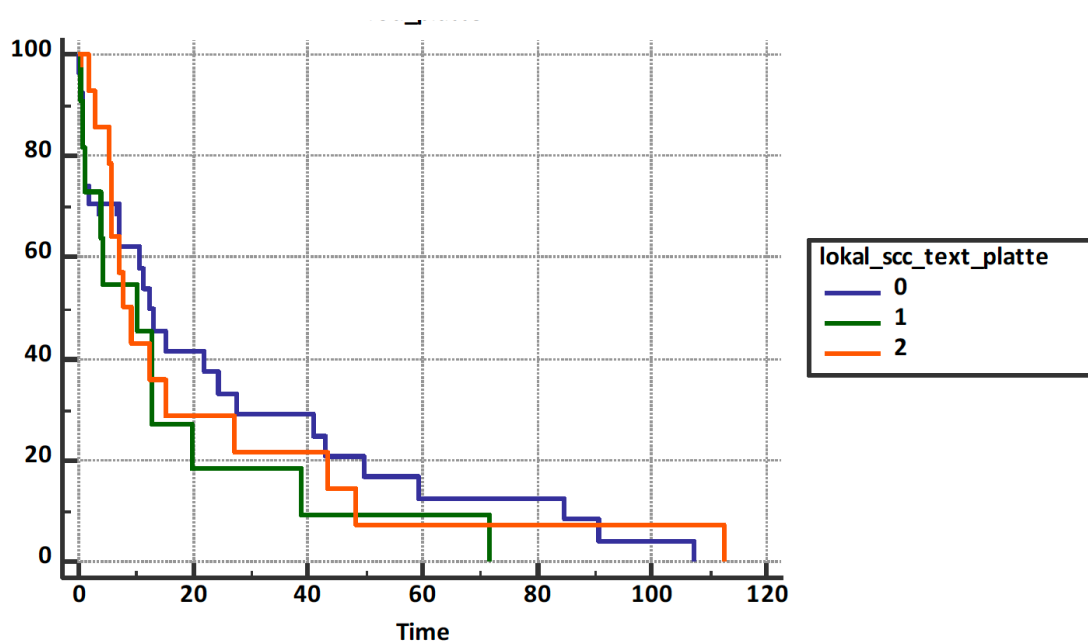


Abbildung 5: Überlebenszeit der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Monaten in Abhängigkeit der Lokalisation (0=suprabifurkal, 1=infrabifurkal, 2=cervikal)

Sieht man sich die Geschlechterverteilung an, fällt auf, dass deutlich mehr Männer als Frauen betroffen sind. Die Männer überleben auch etwas länger, was aber keinen

statistisch signifikanten Unterschied bewirkt ($P= 0,7483$). Der Median der Frauen liegt bei 10,4 – Range (25% ci 0,7–48,3) und bei den Männern liegt der Median bei 12,2 – Range (25% ci 6,9–15,3)

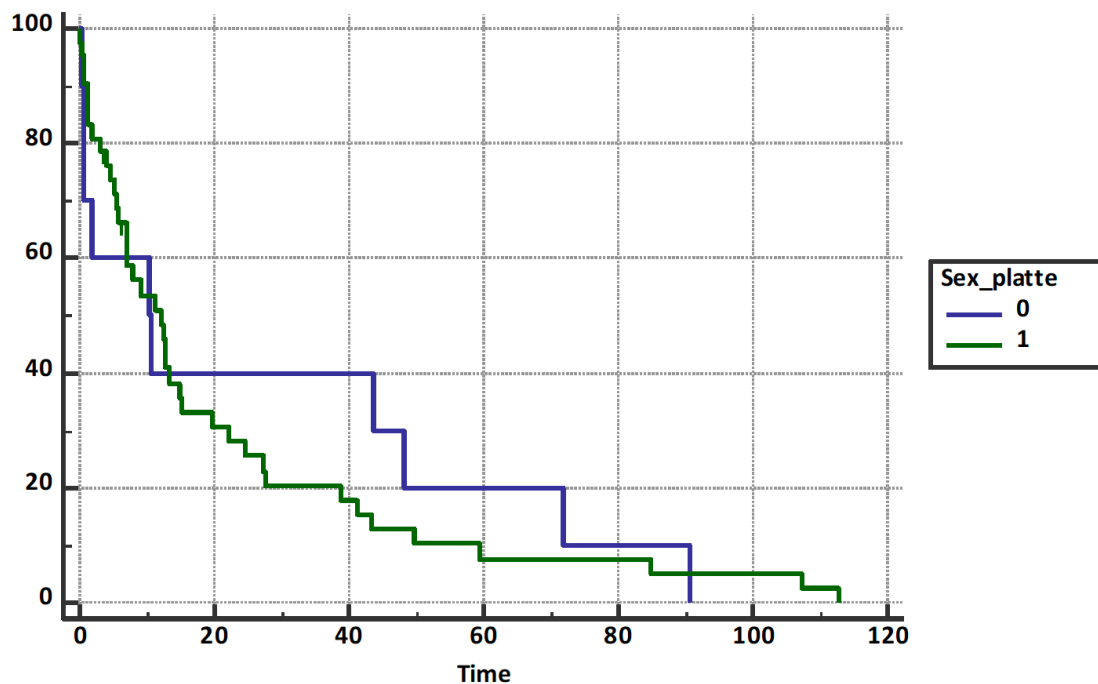


Abbildung 6: Überlebenszeit in Monaten von Männern und Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom im Vergleich. (0=Frau, 1=Mann)

Mit einem P-Wert von 0,5724 ist auch die Überlebenszeit in Abhängigkeit welcher Abschnitt des Ösophagus betroffen ist, nicht statistisch signifikant. Betroffen sein kann die Speiseröhre oberhalb der Kardial. Hier ergibt sich ein Median von 7,8 – Range (25% ci 5,5-27,2). Hier deutet sich ein Trend an. Ist die Kardial betroffen so ergibt sich ein Median von 12,4 – Range (25% ci 7-26,7). Ist bereits der Magen betroffen so ergibt dies einen Median von 10,4 – Range (25% ci 1,1–19,6).

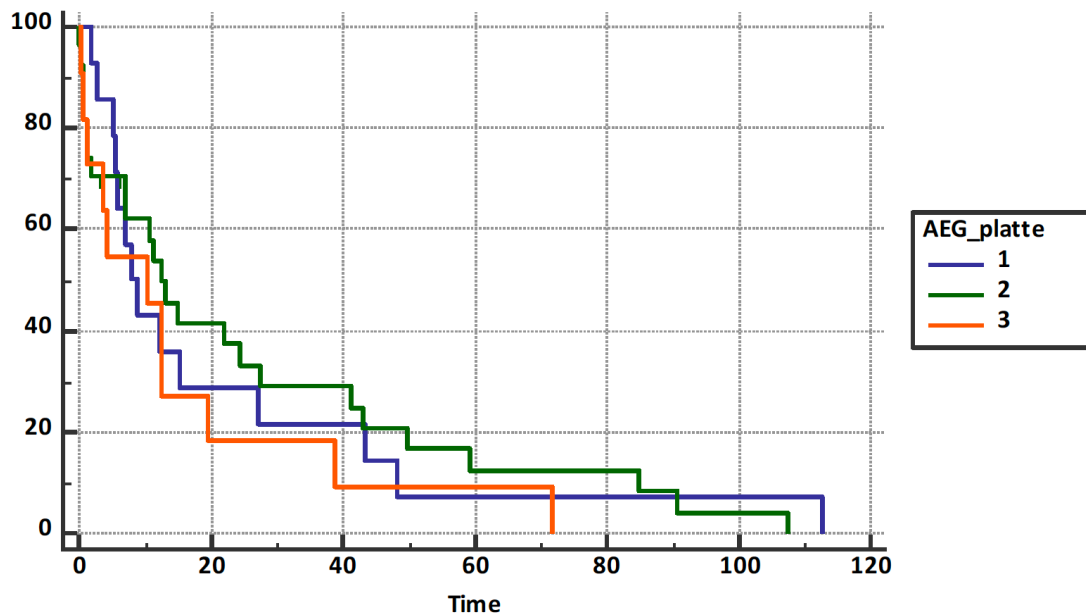


Abbildung 7: Überlebenszeit in Monaten der Patienten mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit der Lokalisation (1=distaler Ösophagus, 2=Kardia, 3=subcardialer Magen)

Bei den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wurde teilweise transthorakal, teilweise auch cervical operiert. Hinsichtlich der Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Kurve ergibt sich auch hier wieder ein Trend, jedoch kein signifikanter Unterschied. ($P=0,3811$). Der Median bei transthorakalem Vorgehen liegt bei 11,3 – Range (25% ci 6,9–19,6) und bei cervikalem Vorgehen bei 7,8 – Range (25% ci 2,9–15,3).

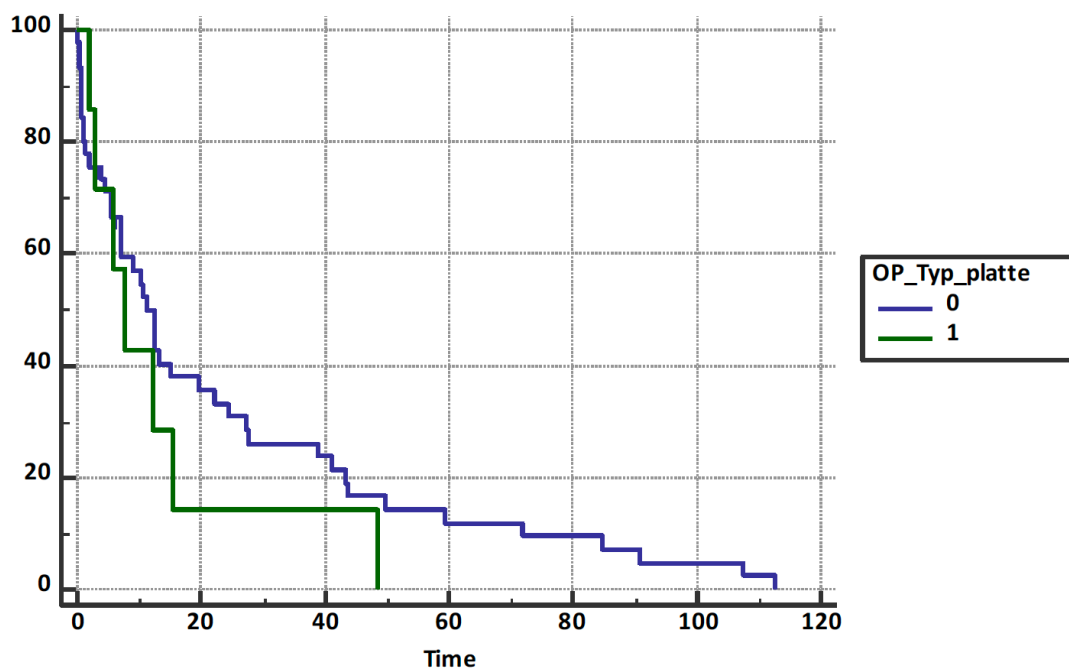


Abbildung 7: Überlebenszeit der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Abhängigkeit von dem operativen Vorgehen (0=transthorakal, 1=cervikal)

In Abhängigkeit davon wie weit das Karzinom fortgeschritten war, wurde die passende Op-Technik für den jeweiligen Patienten gewählt. Es gibt die transthorakale Methode, die transmediastinale und cervikale limitierte Resektion. Bei unseren Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom boten sich nur die transthorakale oder die limitierte Resektion an. In der Kaplan-Meier Kurve ist hinsichtlich des Überlebens ein Trend zu erkennen jedoch besteht mit einem P-Wert von 0,3811 kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Median der Patienten, die transthorakale operiert wurden, lag bei 11,3 – Range (25% ci 6,9–19,6), hingegen wiesen die Patienten, die eine limitierten Resektion erhielten, einen Median von 7,8–Range (25% ci 2,9–15,3).

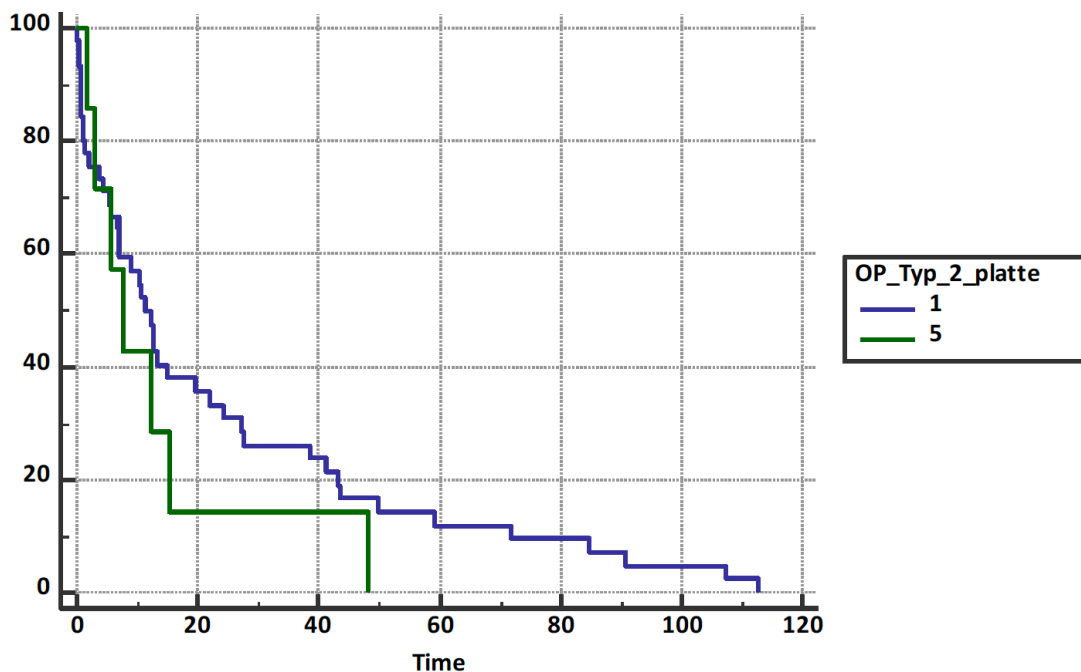


Abbildung 8: Überlebenszeit der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Monaten in Abhängigkeit von dem Operations-Typ der 2. Operation. (1=transthorakal, 5=limitierte Resektion,

Bei den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom gab es bei manchen eine 2. Operation. Mit einer Kaplan-Meier-Kurve wurde untersucht wie sich eine 2. Operation auf das Überleben auswirkt. Die Patienten, die nur eine Operation hatten, überlebten bis zu 90 Monate, diejenigen mit einer 2. Operation überlebten bis zu 112,6 Monate. Der Median bei nur einer stattgefundenen OP lag bei 9,0–Range (25% ci 5,3–12,6),

hingegen bei einer 2. Operation bei 15,0 – Range (25% ci 11,3 – 49,7). Dies ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($P= 0,0324$).

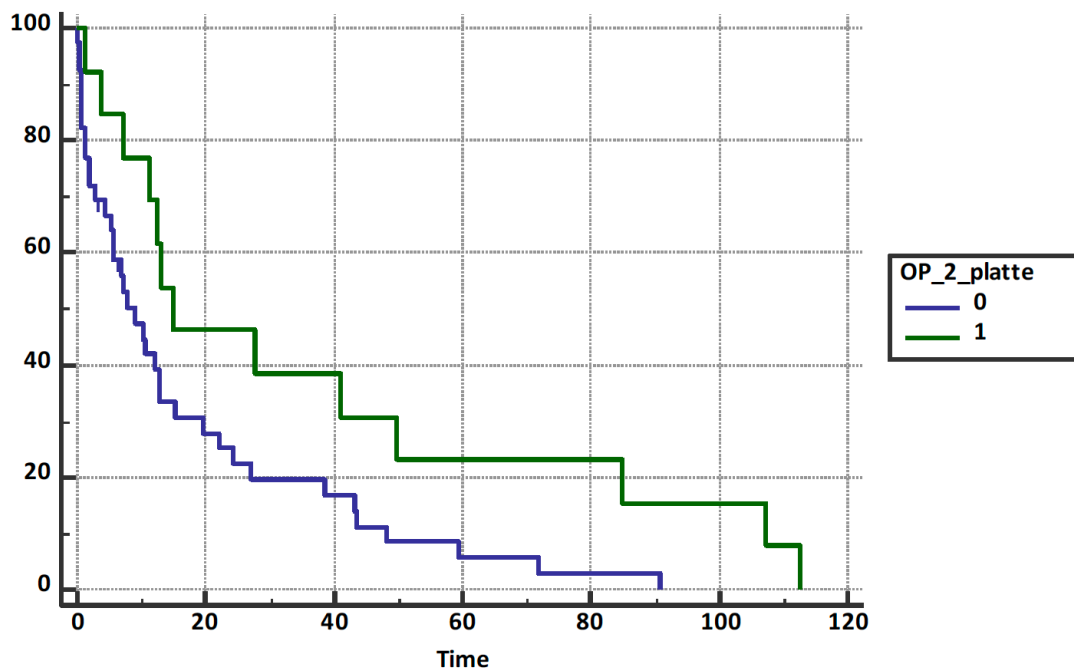


Abbildung 9: Einfluss auf das Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Monaten – abhängig davon, ob eine 2. Operation stattgefunden hat. (0=keine 2.Operation 1=2.Operation hat stattgefunden)

4.2.1. Mortalität und Morbidität bei nachträglicher Salvageösophagektomie

Es starben 3 Patienten aus der Gruppe mit Plattenepithelkarzinom und 1 Patient aus der Gruppe mit Adenokarzinom innerhalb der ersten 30 Tage bzw. in der Klinik. Das sind lediglich 6,5% der gesamten Patientenpopulation.

Die Mortalität dieser Erkrankung liegt bei 100% - auch wenn natürlich durch die Salvageösophagektomie eine Lebenszeitverlängerung und eine Lebensqualitätsverbesserung sicher ist. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren noch 4 Patienten am Leben. Die Überlebenszeit nach Salvageösophagektomie lag zwischen 19 und 26,79 Monaten, das ergibt einen Median von 8,4. In der Gruppe der Plattenepithelkarzinome lag die Überlebenszeit bei 21,19 bis 28,18 Monaten und ergibt

einen Median von 10,4. In der Gruppe der Adenokarzinome lag die Überlebenszeit bei 6,3 bis 10,05 Monaten und ergibt einen Median von 0,4 (25% - 75% ci).

Die Morbidität des Ösophaguskarzinoms liegt in Deutschland bei 5000 Neuerkrankungen / Jahr. Weltweit gilt es als die achthäufigste Tumorerkrankung und erreicht somit Platz 6 bei den Todesursachen, die mit Krebs assoziiert werden. (1)

Wir haben in unserer Datenerhebung 62 männliche und weibliche Patienten, die an einem Speiseröhrentumor erkrankt sind, das stellt 1,24 % der jährlichen Neuerkrankungen innerhalb von Deutschland dar.

4.3. Rezidiv – Analyse

Bei 19 Patienten kam es zu einem Rezidiv, dies entspricht 30,6 % der gesamten Patientenpopulation. Hier waren 17 (=27,4 %) der Plattenepithelkarzinom-Patienten betroffen und 2 (=3,2%) der Adenokarzinom-Patienten. Innerhalb der Plattenepithelkarzinom- Gruppe entspricht das 32,0% (n=17). Innerhalb der Gruppe, der Patienten, die an einem Adenokarzinom erkrankt waren, erlitten 22,2 % (n=2) ein Rezidiv.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($P=0,0161$) in der Überlebenszeit wenn eine 2. Operation stattgefunden hat. Der Median von 7,8 – Range (25% ci 5,2–12,2) steht für diejenigen, die nur eine Operation erhielten, nämlich die Salvageösophagektomie. Die Patienten, die ein zweites Mal operiert wurden, wiesen einen Median von 15,0 – Range (25% ci 11,3–49,7) auf. Die Überlebenszeit konnte damit also verlängert werden.

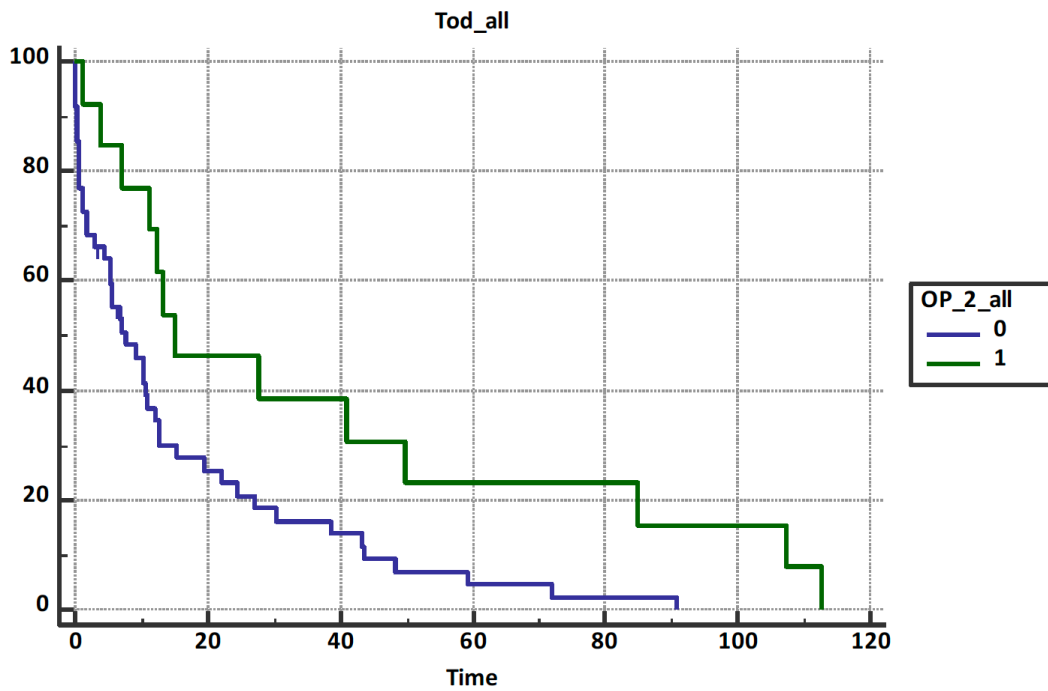


Abbildung 10: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit davon, ob eine 2. Operation stattgefunden hat. (0=keine 2. Operation, 1=2.Operation hat stattgefunden)

4.3.1. Abhängigkeit von TNM

Häufig kommt es zu einem lokalen Rezidiv, oft auch zu Lymphknotenmetastasen, ferner zu Fernmetastasen.

Die Überlebenszeit der einzelnen T-Stadien zeigt einen Trend an. T0 entspricht einem Median von 27,0 – Range (25% ci 7,0–48,3), T1 entspricht einem Median von 7,0 – Range (25% ci 1,2–90,7), T2 einen Median von 7,8 – Range (25% ci 0,7–43,5), T4 einen Median von 10,4 – Range (25% ci 5,3–12,4) . Mit einem P-Wert von 0,1031 ist dies kein signifikanter Unterschied.

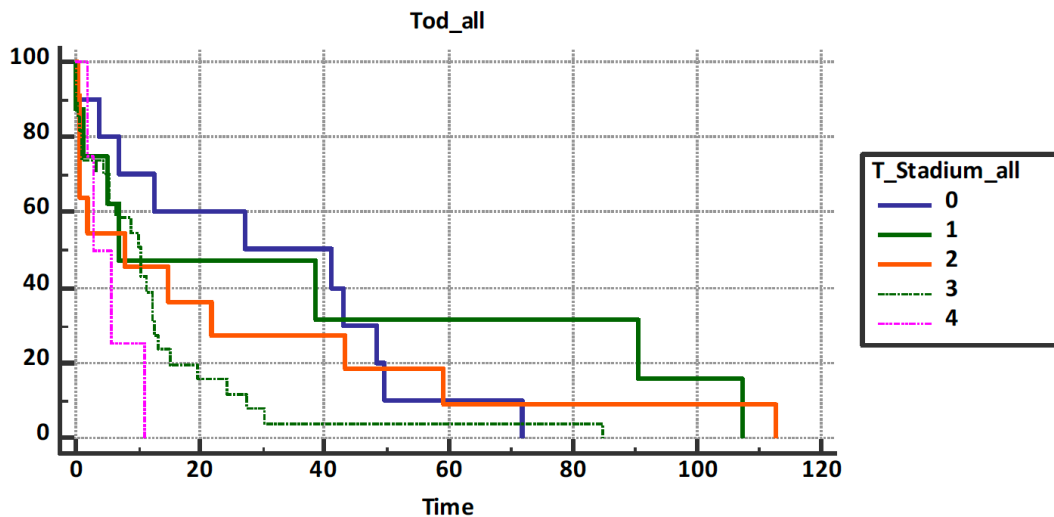


Abbildung 11: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von dem jeweiligen Tumorstadium (0=T0, 1=T1, 2=T2, 3=T3, 4=T4)

Sieht man sich die Überlebenskurve der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom an, wird deutlich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Der P-Wert lag bei 0,0410 und somit nahm das Tumorstadium Einfluss auf die Überlebenszeit des jeweiligen Patienten. Der Median, der Patienten mit Tumorstadium 0 lag bei 27,2 – Range (25% ci 7,0–48,3) , bei T1 bei 38,7 – Range (25% ci 7,0–107,4), bei T2 bei 7,8 – Range (25% ci 0,7–43,5), bei T3 bei 10,6 – Range (25% ci 5,5–12,6) und bei T4 bei 2,9 – Range (25% ci 1,8–5,7).

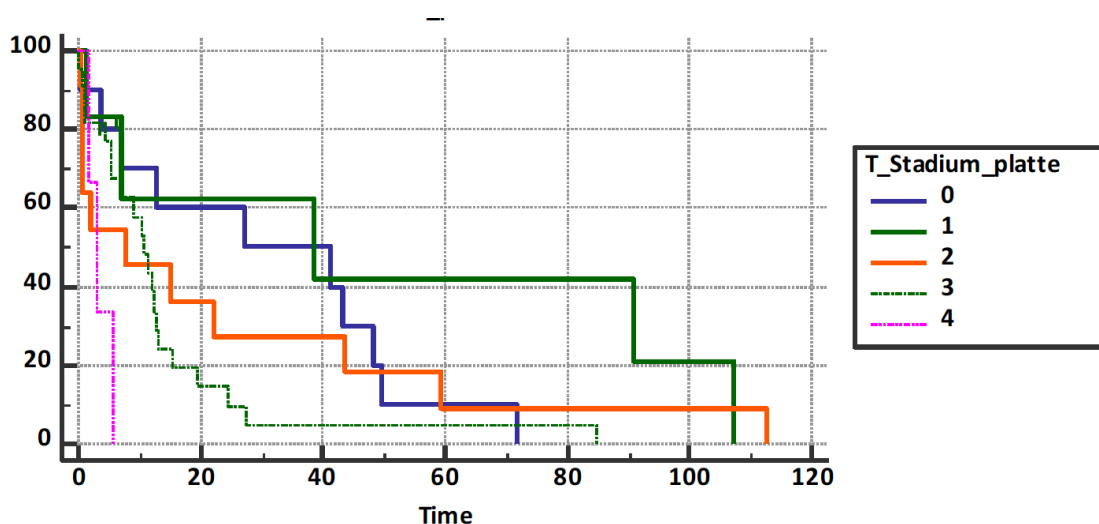


Abbildung 12: Das Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Abhängigkeit von dem jeweiligen Tumorstadium. (0=T0, 1=T1, 2=T2, 3= T3, 4=T4)

Die Lymphknoten sind häufig bei diesen fortgeschrittenen Tumoren befallen. Eine Lymphadenektomie wird standardmässig bei allen Resektionen durchgeführt. Um es besser bündeln zu können, wurden diese in Gruppen unterteilt. Gruppe 1 entsprach 0-10 entfernte Lymphknoten und wies einen Median von 12,6 – Range (25% ci 10,2–43, 2) auf. In Gruppe 2 wurden zwischen 11 und 20 entfernt. Dies ergab einen Median von 11,3 – Range (25% ci 2,9–30,3). In Gruppe 3 wurden 21 bis 30 entfernt und der Median der Überlebenszeit lag hier bei 5,5 – Range (25% ci 0,7–13,2). In Gruppe 4 wurden 31 bis 40 Lymphknoten operativ entfernt und das ergab einen Median von 7,0 – Range (25% ci 5,2–43,5). Ab 41 entfernten Lymphknoten wurde Gruppe 5 gewählt. Diese wies einen Median von 1,1 – Range (25% ci 0,4–1,9) auf. Der P-Wert zeigte mit 0.0636 keinen signifikanten Unterschied an.(

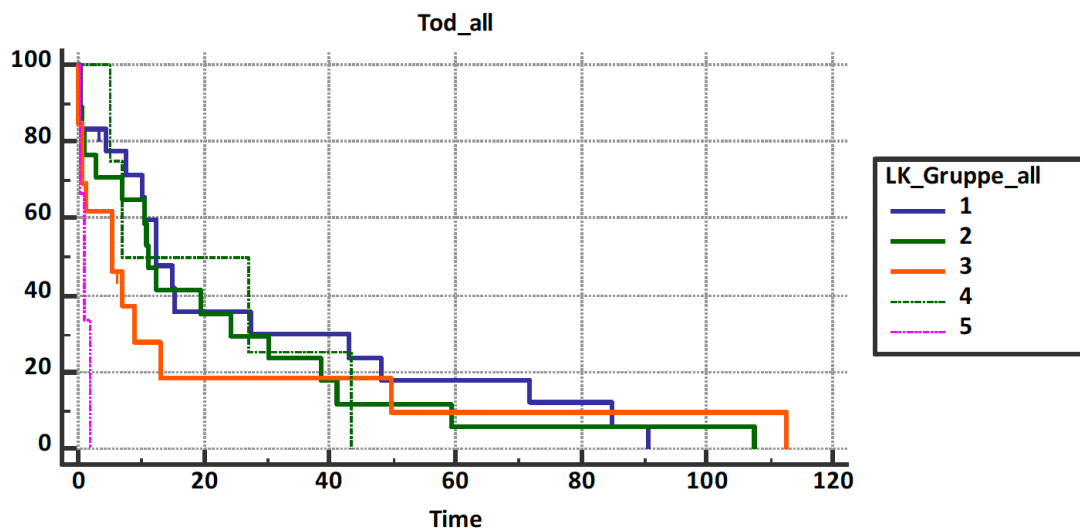


Abbildung 13: Überlebenszeit in Abhängigkeit der entfernten Lymphknoten (1=0-10 Lymphknoten,, 2=11-20 Lymphknoten, 3=21-30, 4=31-40, 5=ab 41)

Bei den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wurde noch mal eine eigene Kaplan-Meier-Kurve angefertigt, um auch hier zu sehen wie sich die Anzahl der entfernten Lymphknoten auf das Überleben auswirkt. In Gruppe 1 lag der Median bei 15,0 – Range (25% ci 10,6–43,2), in Gruppe 2 bei 11,3 – Range (25% ci 2,9–38,7), in

Gruppe 3 bei 6,9 – Range (25% ci 1,2–13,2) , in Gruppe 4 bei 27,2 – Range (25% ci 7,0–43,5) und in Gruppe 5 bei 1,1 – Range (25% ci 0,4–1,9). Dies ergab einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit ($P=0,0127$).

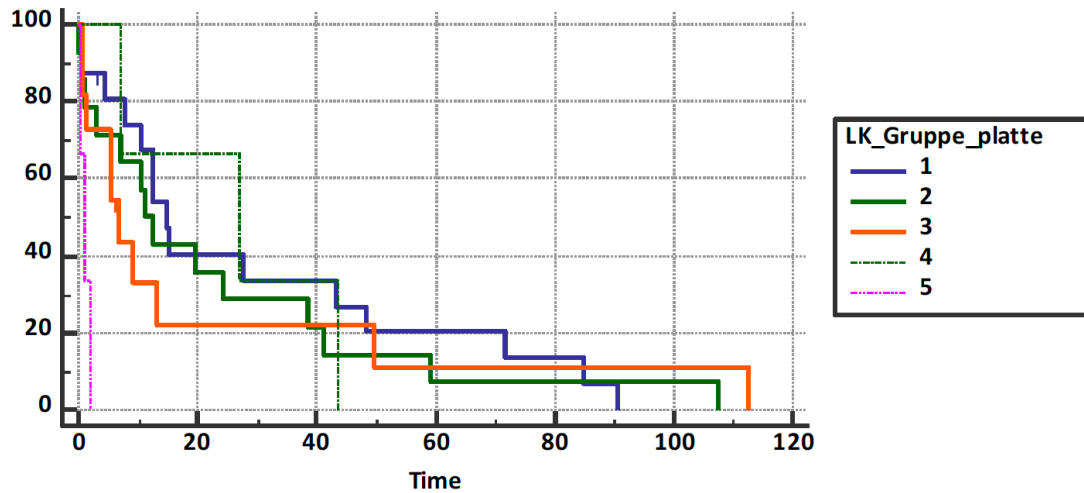


Abbildung 14: Das Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten Lymphknoten. (1=0-10, 2=11-20, 3=21-30, 4=31-40, 5=ab 41)

5. Diskussion

5.1. Vergleich mit Referenzstudien

Wie Mariette et al 2004 schon schrieben, hängt das langfristige Überleben von Patienten mit Ösophagus-Karzinom, die für eine radikale Ösophagektomie geeignet sind, von der Vollständigkeit der Resektion ab. Obwohl 41% der Patienten ein langfristiges Überleben erwarten können, wenn eine R0-Resektion möglich war, ist die Prognose für R1,-R2-Resezierte eher schlecht.

Keiner dieser Patienten lebte länger als 3 Jahre nach der Nachuntersuchung. Mehrere Gründe könnten eine bessere Langzeitprognose mit der Zeit erklären. Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus von 5,4% auf 2,9% gesenkt, obwohl dies nicht signifikant war.

Die Verbesserung der Langzeitprognose ist mit einem Anstieg der Anzahl der R0-Resektionen verbunden. Die R0-Resektionsrate betrug 78,5% ($p=0,028$).

Das Gesamtüberleben stieg durch die Senkung des Tumorstadiums an, welche durch neoadjuvante Radiochemotherapie möglich war. Die neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom ist noch experimentell und es besteht kein Konsens über ein optimales Behandlungsschema. Trotzdem war eine neoadjuvante Behandlung mit einer besseren Prognose bei Patienten verbunden, die auf die Behandlung ansprachen, indem sie die R0-Resektionsrate erhöhten. Ein signifikantes Downstaging durch Radiochemotherapie machte die chirurgische Resektion günstiger. (68)

Masanobu et al berichten, dass die Patienten in ihrer Arbeit, die an Speiseröhrenkrebs litten mit Salvage Lymphadenektomie nach definitiver Radiochemotherapie behandelt wurden. Radiochemotherapie ist der Standard für nicht resezierbaren Speiseröhrenkrebs und könnte auch als Option für resektable Tumoren in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die medizinisch oder technisch nicht operierbar sind, sollte die gleichzeitige Radiochemotherapie der Standard der Versorgung sein. Bei wiederkehrenden oder

verbleibenden Tumoren nach Radiochemotherapie ist die Salvage-Ösophagektomie in letzter Zeit eine wichtige Option geworden, insbesondere in Japan. (67)

Resektable wiederkehrende Läsionen sind relativ selten. Für kurative Resektionen sind eine gleichzeitige multiple Lymphadenopathie, eine gleichzeitige hämatologische Metastasierung und eine Invasion in benachbarte Organe nicht förderlich. Eine Exzision wird vermieden, da eine ausgefeilte Operationstechnik erforderlich ist. Die Prognose nach einer Bergungsoperation ist oft schlecht.(67)

Indikationen für eine Bergungsoperation sind oft unklar, zumal sie allgemein eher als palliative und nicht therapeutische Behandlung angesehen wird. In Japan wird die Bergungschirurgie jedoch als einzige Methode zur Heilung von verbleibenden oder wiederkehrenden Läsionen nach CRT bei Speiseröhrenkrebs angesehen und praktiziert. Die Salvage-Lymphadenektomie bietet die Möglichkeit, das Leben einiger Patienten zu verlängern. Darüber hinaus kann die molekulare Analyse extrahierter Lymphknoten nachfolgende Therapien leiten. Salvage Lymphadenektomie kann daher ein praktikables Mittel für Patienten mit geringem Operations- Risiko sein. (67)

Watanabe et al. berichten, dass die Salvage-Zervix-Lymphadenektomie eine sichere und wirksame Behandlung für Patienten mit Rezidiv des Zervixknotens nach Ösophagektomie ist. In ihrer Studie wurden 8 Patienten mit Rezidiv des Zervixlymphknotens untersucht. Bei 5 Patienten wurde eine zervikale Salvage-Lymphadenektomie durchgeführt, die bei 4 Patienten zu R0-Ergebnissen führte. Eine nach der Radiochemotherapie durchgeführte Lymphadenektomie erschwert die Entfernung von Lymphknoten, da die Bestrahlung eine Gewebefibrose induziert. Eine Salvage-Cervical-Lymphadenektomie ist jedoch wertvoll und verlängert das Überleben der Patienten.(69)

5.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es die Salvageösophagektomie genauer zu betrachten, da diese mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher geht. Dennoch wird diese häufig nötig, denn nach primärer und in kurativer Absicht erfolgter Radiochemotherapie, kommt es nicht selten zu einem Tumorprogress oder einem Frührezidiv, so dass eine chirurgische Therapie erforderlich wird. In dieser Studie haben wir an einer großen konsekutiven Patientenpopulation retrospektiv das Outcome und die Mortalität, die mit Salvageösophagektomie nach definitiver Radiochemotherapie verbunden ist, untersucht.

Die hier vorliegende Studie umfasst ein Patientengut von 62 Patienten, die an einem Adenokarzinom oder einem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre erkrankt waren. Die untersuchte Patientenpopulation wurde zunächst in kurativer Absicht ohne geplante Operation zunächst mit Radiochemotherapie behandelt. Die Operation wurde erst im Verlauf nötig wenn es zu einem Rezidiv oder Tumorprogress kam. Dies war bei allen, hier in der Studie untersuchten Patienten, der Fall.

Die Operationen erfolgten in einem Zeitraum von 1988 bis 2018, die umfasst somit 30 Jahre. Operiert wurde in der Universitätsklinik Rechts der Isar im Bereich Viszeralchirurgie. Die in kurativer Absicht erfolgte Radiochemotherapie erhielten die Patienten im Vorfeld meist in der Nähe ihres Wohnorts. Der Abstand von der Radiochemotherapie bis zur 1. Operation (Salvageösophagektomie) betrug zwischen 0 und 21 Monaten. Das bedeutet, dass im Schnitt 5,34 Monate zwischen dem Ende der Radiochemotherapie und der 1. Operation lagen. Dies zeigt, dass die Radiochemotherapie nicht sehr lange ein Rezidiv oder einen Tumorprogress verhindern konnte und somit nicht als sehr erfolgsversprechend bewertet werden kann. Auch zeigt es wie wichtig die nachträgliche Salvageösophagektomie ist und wie wertvoll es ist, dass es diese Methode für die erkrankten Patienten gibt. Bei 14 Patienten war die genaue Therapie leider nicht mehr exakt zu evaluieren.

Es gibt bereits einige Studien, die das Rezidivverhalten und die Überlebensraten untersucht haben. (28,35,41)

In einigen bisher erschienen Studien, wurde das Ösophaguskarzinom als eine Krankheit untersucht. (68,70–72) Das Problem ist aber, dass ein Plattenepithelkarzinom nicht mit einem Adenokarzinom zu vergleichen ist. Auch wenn unsere Fallzahl für das

Adenokarzinom alleine zu klein ist, zeigt sich, dass beide Karzinome zusammen zu einer anderen Beurteilung führen, als das Plattenepithelkarzinom alleine in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven.

Das Geschlechterverhältnis in unserer Patientenpopulation liegt bei 4:1, dies entspricht nahezu dem Verhältnis der anderen Studien. (23,46,47,73–75)

Das mediane Alter liegt bei 61,7 Jahren. (Range 36–78) Ähnlich wie in anderen Studien. Dort liegt das mediane Alter zwischen 58 und 64 Jahren. (46,73,75)

Die 30-Tages-Mortalität lag bei 6,5 % (n=4). In vergleichbaren Studien lag sie zwischen 0% und 12%. (23,46,47,49,75)

Die spezielle Mortalität nach Salvagechirurgie ergibt sich aus den damit zusammenhängenden Komplikationen, die sich relativ häufig nach dieser Art von Operation ergeben.

Wie Hayami et al. in seiner Veröffentlichung von 2018 beschrieben hat, kommt es in 60% der Fälle zu einer pulmonalen Komplikation, in bis zu 32,9% der Fälle erleidet der Patient nach erfolgter Salvageoperation eine Anastomoseninsuffizienz. Die Überlebenszeit ist für Patienten mit einer pulmonalen Komplikation am schlechtesten. (76)

Auch Viklund P et al 2005 und Messenger M et al 2017 beschreiben das häufig auftretende Problem einer Anastomoseninsuffizienz. (77,78)

Viklund P et al beschreiben, wie entscheidend die Erfahrung und Routine des Operateurs ist. (77)

Messenger M et al haben 2017 eine Art Leitfaden beschrieben für den Umgang einer Anastomoseninsuffizienz nach Operation. Ihrer Meinung nach, ist eine frühe Ernährungsunterstützung als Prävention von großer Relevanz. (78)

In unserer Patientenpopulation litten hingegen nur 18% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, die häufiger eine zervikale Anastomose erhielten an einer Anastomoseninsuffizienz, bei den Patienten mit einem Adenokarzinom, die häufiger mit einer thorakalen Anastomose versorgt wurden, waren es hingegen 22.2%, was natürlich an der geringeren und weniger aussagekräftigen Patientenzahl liegen kann.

Die Häufigkeit dieser Art von Komplikation nach Salvageoperation muss aber bestätigt werden.

Wie auch Aquino et al 2013, Mocanu S et al 2013 und Wei MT et al 2014 in ihren Literaturen beschrieben, kommt es immer wieder zu postoperativen Komplikationen respiratorischer Natur wie z.B. Pneumonien, Pleuraergüssen oder Ateminsuffizienz. (79–81)

Bei Aquino JL et al wurden bei 38,8% der Patienten pulmonale Komplikationen festgestellt. (79)

Sudo et al beschreiben in ihrer Studie von 2014, dass es in 17% der Fälle zu pulmonalen Komplikationen und in ebenso 17% der Fälle zu einer Anastomoseninsuffizienz kam. In ihrer Patientenpopulation starben jedoch keine Patienten in den ersten 30 Tagen nach Operation, somit liegt die 30-Tages-Mortalität bei 0 %. (82)

Dies sind vergleichsweise sehr gute Zahlen, was für die Erfahrung des Operateurs spricht und dass vermutlich in einem ausgezeichneten Zentrum für Ösophaguschirurgie operiert wird.

Shiozaki A et al haben 2012 einen Zusammenhang zwischen postoperativen pulmonalen Komplikationen und präoperativen Werten, wie FEV, CRP und Nikotin Abusus festgestellt. Ihrer Meinung nach sollten diese Parameter schon präoperativ optimiert werden. (83)

Wie in anderen Studien auch schon vermutet, scheint der transthorakale Zugang zu einem längeren Überleben zu führen. Vermutlich liegt es an der damit verbundenen und häufigeren R0-Resektionsrate. Bei uns zeigte die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ganz klar den Trend an, dass die Patienten die mit einem transthorakalen Zugang operiert wurden, länger überlebten. Auch wenn dies nicht statistisch signifikant war, bestärkt es die Beobachtung, die auch schon von Smit et al. getätigt wurde. (72)

Des Weiteren hat Mocanu S et al hat in seiner Meta-Analyse von 2013 bestätigt, dass es durch den thorakalen Zugangsweg nicht zu einer erhöhten Rate von postoperativen respiratorischen Komplikationen kommt. (80)

Es kommen verschiedene chirurgische Techniken in Frage. Diese richten sich nach der Größe und der Lage des Tumors.

Bei der Ösophagektomie wird anschließend der Magen hoch gezogen um die Speiseröhre zu rekonstruieren. Dies kann durch verschiedene Techniken, wie der offenen, der minimal-invasiven oder auch der Hybridtechnik erfolgen. (30,58)

Bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Plattenepithelkarzinomen und gutem ECOG-Stadium kann eine palliative Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte bis jetzt noch nicht belegt werden. Bei Adenokarzinomen des Ösophagus, die bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert sind, kann hingegen die Chemotherapie zu einer Verbesserung führen. Eine Lebenszeitverlängerung von sieben bis zehn Monate ist möglich. (84)

Abschließend können wir anhand unserer Arbeit sagen, dass die Salvageösophagektomie zu einer Lebenszeitverlängerung führt und die Lebensqualität erheblich verbessert. Sie geht mit einigen Komplikationen einher, die aber durch präoperatives Management vermindert werden können. Auch eine 2. Operation bringt ein längeres Überleben mit sich. Dennoch ist diese Krankheit tödlich und die 5 Jahres Überlebensrate schlecht. Dies hat sich auch in unserer Arbeit leider bestätigt.

Aktuell läuft bereits eine klinische Pilotstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit des Neoantigen-Antigen-mRNA-Tumorimpfstoffs bei der Behandlung von fortgeschrittenem Speiseröhrenkrebs. Hierbei handelt es sich um inoperablen oder metastasierten, fortgeschrittenen Speiseröhrenkrebs. (85)

Auch eine neuartige postoperative adjuvante Immuntherapie macht Mut. Es handelt sich hierbei um ein Medikament, das das Immunsystem nach der Operation gezielt unterstützt. Somit soll verhindert werden, dass sich Metastasen bilden, indem das Immunsystem aktiviert wird vorhandene aber nicht sichtbare Krebszellen abzuwehren. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen Immuncheckpoint- Inhibitor. (86)

6. Zusammenfassung

Maligne Ösophaguskarzinome gehen mit einer schlechten Prognose einher. Sie zählen zu den häufigsten Tumorentitäten weltweit. (14,29)

Diese Studie soll Aufschluss darüber geben, wie sich die primäre alleinige Radiochemotherapie mit einer definitiven Bestrahlung von > 50 Gy auf das Überleben auswirkt. Hierzu wurden die Daten von 62 Patienten von 1998 bis 2018 im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München gesammelt und ausgewertet. Bei einem Tumorprogress oder Rezidiv wurde ausschließlich in kurativer Absicht operiert. Hierzu erfolgte die Salvageösophagektomie. Für die Auswertung wurden nur Patienten verwendet, die an einem histologisch gesichertem Plattenepithel- oder Adenokarzinom der Speiseröhre erkrankt waren.

Untersucht wurden Zusammenhänge wie Geschlecht, Alter, TNM-Klassifikation, OP-Technik, operativer Zugang, Tumor-Lokalisation und die Anzahl der Operationen mit der Überlebenszeit zusammenhängen. Dafür wurden statistische Wertungen mit Chi Quadrat und Log Rank angefertigt und Medianwerte berechnet.

6,5 % aller Patienten starben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. Bei 80,6% der Patienten war postoperativ kein Residualtumor mehr vorhanden. 12 Patienten (19,4%) wurden nicht R0 reseziert. Das Follow Up betrug im Mittel 56,3 Monate (Range 0-112,6 Monate). Ein Patient überlebte 9,4 Jahre nach der 1. Operation.

Der Zeitraum zwischen der 1. und der 2. Operation betrug im Median 22 – Range (25-75% ci 12.56). Bei den Patienten mit Adenokarzinom kam es bei keinem zu einer 2. Operation.

Bei einem fortgeschrittenen Tumorstatus (T3, T4) wurde eine schlechtere Überlebensrate beobachtet. Patienten, denen bei der Operation gleich mehrere Lymphknoten entfernt wurden, überlebten im Vergleich länger. Es zeigte sich allerdings nur ein Vorteil bis zu 30 entfernten Lymphknoten.

30,6% der Patienten erlitten ein Rezidiv. Eine günstigere Rezidivrate war bei Patienten mit niedrigem T, negativem N und negativem M zu sehen. Das Gesamtüberleben war bei Rezidivpatienten schlechter.

Die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom überlebten statistisch signifikant länger als die Patienten mit einem Adenokarzinom. Bei den Patienten mit Adenokarzinom lag häufig schon ein fortgeschrittenes T (T3/T4) vor, als auch ein positives N und ein positives M.

Das bereits häufig beschriebene Rezidivauftreten bei Patienten mit Ösophaguskarzinom und die damit verbundene schlechte Prognose muss bestätigt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *The Lancet*. 2. Februar 2013;381(9864):400–12.
2. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL d m, Bartels H, Fink U. Histologic Tumor Type Is an Independent Prognostic Parameter in Esophageal Cancer: Lessons From More Than 1,000 Consecutive Resections at a Single Center in the Western World. *Ann Surg*. 1. September 2001;234(3):360–9.
3. Siewert JR. Ösophaguskarzinom. *Chir*. 1. Mai 2007;78(5):475–86.
4. Ösophaguskarzinom [Internet]. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de). [zitiert 16. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/oesophaguskarzinom/8663500>
5. Bollschweiler E, Metzger R, Drebber U, Baldus S, Vallböhmer D, Kocher M, u. a. Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis. *Ann Oncol*. 1. Februar 2009;20(2):231–8.
6. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Barrett-Karzinom der Speiseröhre [Internet]. 2011 [zitiert 5. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/88737/Barrett-Karzinom-der-Speiseroehre>
7. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2. August 2005;143(3):199–211.
8. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control CCC*. Oktober 2001;12(8):721–32.
9. Chak A, Falk G, Grady WM, Kinnard M, Elston R, Mittal S, u. a. Assessment of familiarity, obesity, and other risk factors for early age of cancer diagnosis in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol*. August 2009;104(8):1913–21.
10. Brown LM, Devesa SS, Chow W-H. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst*. 20. August 2008;100(16):1184–7.
11. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst*. 19. Januar 2005;97(2):142–6.

12. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Speiseröhrenkrebs: Genomanalyse findet neue Therapieansätze für Adeno-... [Internet]. 2017 [zitiert 6. März 2018]. Verfügbar unter:
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/72310/Speiserohrenkrebs-Genomanalyse-findet-neue-Therapieansaeetze-fuer-Adeno-und-Plattenepithelkarzinome>
13. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol*. Mai 2009;24(5):729–35.
14. Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus [Internet]. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de). [zitiert 19. Juni 2018]. Verfügbar unter:
<https://www.springermedizin.de/plattenepithelkarzinom-und-adenokarzinom-des-oesophagus/8662178>
15. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, u. a. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ*. 26. März 2009;338:b929.
16. Montesano R, Hollstein M, Hainaut P. Genetic alterations in esophageal cancer and their relevance to etiology and pathogenesis: a review. *Int J Cancer*. 21. Juni 1996;69(3):225–35.
17. Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*. September 1996;83(9):1174–85.
18. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Ösophagektomie als chirurgisches Therapieprinzip beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. *Chir*. 1. November 2005;76(11):1033–43.
19. Trivers KF, Sabatino SA, Stewart SL. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003. *Int J Cancer*. 15. September 2008;123(6):1422–8.
20. Plattenepithelkarzinom des Ösophagus | [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de) [Internet]. [zitiert 19. Juni 2018]. Verfügbar unter:
<https://www.springermedizin.de/plattenepithelkarzinom-des-oesophagus/8017840>
21. Morita M, Kuwano H, Yasuda M, Watanabe M, Ohno S, Saito T, u. a. The multicentric occurrence of squamous epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma in the esophagus. *Cancer*. 1. Dezember 1994;74(11):2889–95.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Digestive System Tumours. In: *TNM Online* [Internet]. American Cancer Society; 2010 [zitiert 25. Juni 2018]. S. 63–5. Verfügbar unter:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780471420194.tnmc09.pub2>
23. Gastinger I. Ösophaguskarzinom. *Chir*. 1. Januar 2008;79(1):61–5.

24. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F, Herausgeber. TNM Klassifikation maligner Tumoren [Internet]. 6. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004 [zitiert 25. Juni 2018]. (UICC International Union Against Cancer). Verfügbar unter: [//www.springer.com/de/book/9783540436645](http://www.springer.com/de/book/9783540436645)
25. S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom. 2018;63.
26. AWMF: Detail [Internet]. [zitiert 10. Juni 2018]. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-0230L.html>
27. Allen JW, Richardson JD, Edwards MJ. Squamous cell carcinoma of the esophagus: a review and update. *Surg Oncol*. Dezember 1997;6(4):193–200.
28. Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation - BERGQUIST - 2008 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 20. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2007.03589.x>
29. Khushalani NI. Cancer of the Esophagus and Stomach. *Mayo Clin Proc*. 1. Juni 2008;83(6):712–22.
30. Graf D, Vallböhmer D, Knoefel WT, Budach W, Häussinger D. Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2014;139(42):2141–7.
31. Zacherl J, Neumayer C, Langer F. Esophageal cancer: International guidelines in interdisciplinary diagnosis and treatment. *Eur Surg*. 1. April 2006;38(2):79–88.
32. Frühkarzinome des Ösophagus [Internet]. springermedizin.de. [zitiert 22. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/fruehkarzinome-des-oesophagus/8016574>
33. Präoperative kombinierte Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom [Internet]. springermedizin.de. [zitiert 25. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/praeoperative-kombinierte-radiochemotherapie-beim-plattenepithel/8017844>
34. Gertsch P, Vauthey J-N, Lustenberger AA, Friedlander-Klar H. Long-term results of transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer*. 72(8):2312–9.
35. Lee SJ, Lee KS, Yim YJ, Kim TS, Shim YM, Kim K. Recurrence of squamous cell carcinoma of the oesophagus after curative surgery: rates and patterns on imaging studies correlated with tumour location and pathological stage. *Clin Radiol*. 1. Mai 2005;60(5):547–54.
36. Sandler A, Strumberg D, Adamietz IA, Tannapfel A. Ösophaguskarzinom. *Gastroenterol*. 1. November 2008;3(6):509–18.

37. Casson AG, van Lanschot JJB. Improving outcomes after esophagectomy: the impact of operative volume. *J Surg Oncol*. 1. Dezember 2005;92(3):262–6.
38. Darling G. The role of lymphadenectomy in esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 15. März 2009;99(4):189–93.
39. Fujita H, Ozawa S, Kuwano H, Ueda Y, Hattori S, Yanagawa T, u. a. Esophagectomy for cancer: clinical concerns support centralizing operations within the larger hospitals. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. Februar 2010;23(2):145–52.
40. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Ösophaguskarzinom – Operative Therapie in Zentren [Internet]. 2001 [zitiert 25. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/28041/Oesophaguskarzinom-Operative-Therapie-in-Zentren>
41. Mariette C, Balon J-M, Piessen G, Fabre S, Van Seuning I, Triboulet J-P. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer*. 1. April 2003;97(7):1616–23.
42. Präoperative Erfassung von Prognosefaktoren beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [Internet]. *springermedizin.de*. [zitiert 25. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/praeoperative-erfassung-von-prognosefaktoren-beim-plattenepithel/8016576>
43. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Naftoux P, Van Raemdonck D. Cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction: potentially curative therapies. *Surg Oncol*. November 2001;10(3):113–22.
44. Kang CH, Kim YT, Jeon S-H, Sung S-W, Kim JH. Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. Februar 2007;31(2):154–60.
45. Shim YM, Kim HK, Kim K. Comparison of survival and recurrence pattern between two-field and three-field lymph node dissections for upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. Mai 2010;5(5):707–12.
46. Bhansali MS, Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Ono T, Hikita S, u. a. Pattern of Recurrence after Extended Radical Esophagectomy with Three-Field Lymph Node Dissection for Squamous Cell Carcinoma in the Thoracic Esophagus. *World J Surg*. 1. März 1997;21(3):275–81.
47. Goan Y-G, Chang H-C, Hsu H-K, Chou Y-P. An audit of surgical outcomes of esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. März 2007;31(3):536–44.
48. Wolf A-M, Henne-Bruns D. Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt. In: *Chirurgie upgrade 2004* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 2004 [zitiert 28. Juni 2018]. S. 211–22. Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-18546-5_16

49. Yong ELC, Han XP, Watson DI, Devitt PG, Jamieson GG, Thompson SK. Outcome following surgery for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *ANZ J Surg.* 79(10):724–8.
50. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, u. a. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* September 2015;16(9):1090–8.
51. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Ösophaguskarzinom: Neoadjuvante Radiochemotherapie verlängert... [Internet]. 2015 [zitiert 5. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/63741/Oesophaguskarzinom-Neoadjuvante-Radiochemotherapie-verlaengert-Lebenszeit>
52. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, u. a. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 31. Mai 2012;366(22):2074–84.
53. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 62(1):10–29.
54. Behrens A, May A, Manner H, Pohl J, Ell C. Präkanzerosen im Ösophagus. *Internist.* 1. Juni 2013;54(6):683–90.
55. Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, Prenzel K, Gutschow C, Schneider PM, u. a. High Rate of Lymph-Node Metastasis in Submucosal Esophageal Squamous-Cell Carcinomas and Adenocarcinomas. *Endoscopy.* Februar 2006;38(02):149–56.
56. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, u. a. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc.* 1. Januar 2007;65(1):3–10.
57. Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Huijsmans J, u. a. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy.* Januar 2007;39(01):30–5.
58. Metzger R, Lorenz D, Gockel I, Origer J, Plum PS, Junginger T, u. a. pT2 Adenocarcinoma of the Esophagus: Early or Advanced Cancer? *Ann Thorac Surg.* 1. November 2013;96(5):1840–5.
59. Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, Tiret E, Manton G, Elias D, u. a. Chemoradiotherapy Followed by Surgery Compared with Surgery Alone in Squamous-Cell Cancer of the Esophagus. *N Engl J Med.* 17. Juli 1997;337(3):161–7.
60. Hoepfner J, Plum PS, Buhr H, Gockel I, Lorenz D, Ghadimi M, u. a. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms – Qualitätsindikatoren für Diagnostik und Therapie. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen.* 2021;92(4):350–60.

61. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, u. a. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2011;29(13):1715–21.
62. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, u. a. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 6. Juli 2006;355(1):11–20.
63. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, u. a. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 11. Mai 2019;393(10184):1948–57.
64. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, u. a. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*. 1. Februar 2011;47(3):354–60.
65. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, u. a. Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *J Clin Oncol*. 20. Februar 2009;27(6):851–6.
66. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, u. a. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 6. Juli 2006;355(1):11–20.
67. Nakajima M, Domeki Y, Satomura H, Takahashi M, Sugawara A, Muroi H, u. a. Salvage Lymphadenectomy for Recurrent Esophageal Cancer After Chemoradiotherapy. *Int Surg*. 2014;99(4):452–7.
68. Mariette C, Taillier G, Van Seuningen I, Triboulet J-P. Factors Affecting Postoperative Course and Survival After En Bloc Resection for Esophageal Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1. Oktober 2004;78(4):1177–83.
69. Watanabe M, Nishida K, Kimura Y, Miyazaki M, Baba H. Salvage lymphadenectomy for cervical lymph node recurrence after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus*. 1. Januar 2012;25(1):62–6.
70. Patterns of recurrence of esophageal carcinoma after transhiatal esophagectomy and gastric interposition : *American Journal of Roentgenology* : Vol. 148, No. 2 (AJR) [Internet]. [zitiert 3. Dezember 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.148.2.273>
71. Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy. *BJs Br J Surg*. 2000;87(10):1426–33.

72. Smit JK, Pultrum BB, van Dullemen HM, Van Dam GM, Groen H, Plukker JTM. Prognostic factors and patterns of recurrence in esophageal cancer assert arguments for extended two-field transthoracic esophagectomy. *Am J Surg*. 1. Oktober 2010;200(4):446–53.
73. Osugi H, Takemura M, Takada N, Hirohashi K, Kinoshita H, Higashino M. Prognostic factors after oesophagectomy and extended lymphadenectomy for squamous oesophageal cancer. *BJS Br J Surg*. 2002;89(7):909–13.
74. Prise EL, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Hassel MB, Gedouin D, u. a. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 1994;73(7):1779–84.
75. Law SYK, Fok M, Wong J. Pattern of recurrence after oesophageal resection for cancer: Clinical implications. *BJS Br J Surg*. 1996;83(1):107–11.
76. Hayami M, Watanabe M, Ishizuka N, Mine S, Imamura Y, Okamura A, u. a. Prognostic impact of postoperative pulmonary complications following salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol*. Mai 2018;117(6):1251–9.
77. Viklund P, Lindblad M, Lu M, Ye W, Johansson J, Lagergren J. Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden. *Ann Surg*. Februar 2006;243(2):204–11.
78. Messenger M, Warlaumont M, Renaud F, Marin H, Branche J, Piessen G, u. a. Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Februar 2017;43(2):258–69.
79. Aquino JLB de, Said MM, Pereira DAR, Cecchino GN, Leandro-Merhi VA. Complications of the rescue esophagectomy in advanced esophageal cancer. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg*. September 2013;26(3):173–8.
80. Mocanu SN, Balagué Ponz MC, Targarona Soler EM, Roque Figuls M, Trias Folch M. [Influence of the type of thoracic access on postesophagectomy respiratory complications]. *Cirugia Espanola*. November 2013;91(9):563–73.
81. Wei M-T, Zhang Y-C, Deng X-B, Yang T-H, He Y-Z, Wang Z-Q. Transthoracic vs transhiatal surgery for cancer of the esophagogastric junction: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 7. August 2014;20(29):10183–92.
82. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, Shiozaki H, Elimova E, Taketa T, u. a. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Oktober 2014;32(30):3400–5.
83. Shiozaki A, Fujiwara H, Okamura H, Murayama Y, Komatsu S, Kuriu Y, u. a. Risk factors for postoperative respiratory complications following esophageal cancer resection. *Oncol Lett*. 1. April 2012;3(4):907–12.

84. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 1. November 2011;60(11):1449–72.
85. Klinische Studien zur Esophageal Cancer: Personalisierter mRNA-Tumorimpfstoff - Register für klinische Studien - ICH GCP [Internet]. [zitiert 8. März 2022]. Verfügbar unter: <https://ichgcp.net/de/clinical-trials-registry/NCT03908671>
86. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, u. a. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. April 2021;384(13):1191–203.

8. Anhang

8.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : TNM Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach ICCC (Juli 2021)

Tabelle 2: Stadiengruppierung der TNM- Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC (Juli 2021)

Tabelle 3: Stadiengruppierung der TNM – Klassifikation des Adenokarzinoms des Ösophagus nach UICC (Juli 2021)

Abbildung 1: Kaplan Meier Kurve – Überlebenszeit in Monaten nach Geschlecht unterteilt

Abbildung 2: Überlebenskurve in Monaten nach Unterteilung in Karzinom-Typ

Abbildung 3: Überlebensrate unterteilt nach Lokalisation des Karzinoms

Abbildung 4: Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem jeweiligen Op-Typ

Abbildung 5: Überlebenszeit der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Monaten in Abhängigkeit der Lokalisation

Abbildung 6: Überlebenszeit in Monaten von Männern und Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom im Vergleich.

Abbildung 7: Überlebenszeit in Monaten der Patienten mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit der Lokalisation

Abbildung 7: Überlebenszeit der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Abhängigkeit von dem operativen Vorgehen

Abbildung 8: Überlebenszeit der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Monaten in Abhängigkeit von dem Operations-Typ der 2. Operation.

Abbildung 9: Einfluss auf das Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Monaten – abhängig davon , ob eine 2. Operation stattgefunden hat.

Abbildung 10: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit davon, ob eine 2. Operation stattgefunden hat.

Abbildung 11: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von dem jeweiligen Tumorstadium

Abbildung 12: Das Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Abhängigkeit von dem jeweiligen Tumorstadium.

Abbildung 13: Überlebenszeit in Abhängigkeit der entfernten Lymphknoten

Abbildung 14: Das Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten Lymphknoten.

10. Danksagung

Für die Überlassung des sehr interessanten Themas und dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Marcus Feith bedanken.

Trotz seiner hohen Arbeitsbelastung in Klinik und Forschung, stand er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Ich bin ihm besonders dankbar für seine Geduld, seine freundliche Unterstützung und seine außerordentliche Hilfsbereitschaft. In den vielen Jahren der Fertigstellung dieser Arbeit wurde ich professionell, kompetent und stets mit Motivation von ihm betreut.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. H. Friess und seiner gesamten chirurgischen Klinik und Poliklinik an der Technischen Universität München für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Christian T. bedanken, der mir während der gesamten Anfertigung dieser Arbeit immer unterstützend und hilfreich zur Seite stand. Danke für deine Hilfe!

Ein großer Dank geht auch an meinen lieben und wahnsinnig hilfsbereiten Freund und Kollegen Christian K., der viele wertvolle Informationen mit mir geteilt hat, die mich in jedem Abschnitt der Arbeit voran gebracht haben.

Danke Nora K. , es ist so schön, dass wir uns im Studium kennengelernt haben und uns bis heute immer wieder gegenseitig helfen und unterstützen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin sowohl im Aus- als auch im Inland ermöglicht haben und mich immer wieder motivierten die Doktorarbeit auch neben der beruflichen Arbeitsbelastung voranzubringen und letztendlich fertigzustellen.