

Einfluss der Bestrahlungstechnik auf die inzidentelle Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege bei der Behandlung von Ösophaguskarzinomen

David Paul Peschel

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Florian Würschmidt

Die Dissertation wurde am 27.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 04.01.2024 angenommen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 Anatomie des Ösophagus	6
1.2 Das Ösophaguskarzinom	8
1.2.1 Definition	8
1.2.2 Epidemiologie	9
1.2.3 Pathologie, Ätiologie und Prognose	9
1.2.4 Ausbreitung und Metastasierung	10
1.2.5 Symptome	12
1.2.6 Diagnostik, Staging und Stadieneinteilung	12
1.2.7 Therapie	14
1.3 Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms	15
1.3.1 Bestrahlungsplanung	15
1.3.2 Bestrahlungsdosis	17
1.3.3 Bestrahlungstechnik	17
1.3.4 Zielvolumendefinition	20
1.4 Motivation und Fragestellung	22
2 METHODIK	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Patient*innenkollektiv	23
2.3 Erfassung der CT-Datensätze	26
2.4 Definition und Konturierung der verwendeten Zielvolumina	26
2.5 Definition der untersuchten Lymphknotenstationen	27
2.6 Normalgewebsrestriktion	29
2.7 Berechnung der verwendeten Bestrahlungsplänen	30
2.7.1 3D-CRT	30
2.7.2 VMAT	30
2.8 Erhobene Dosisparameter / Dosis-Volumen-Histogramme (DVH)	31
2.9 Equivalent uniform dose (EUD)	32
2.10 Statistische Auswertung	32
3 ERGEBNISSE	33
3.1 Bestrahlungsvolumina	33
3.2 Bestrahlungspläne	34
3.3 Planparameter	34
3.4 Dosisvergleich 3D-CRT und VMAT	36
3.4.1 Dosisvergleich Risikoorgane	36

3.4.2 Dosisvergleich der untersuchten Lymphknotenstationen	37
4 DISKUSSION	42
5 ZUSAMMENFASSUNG	59
6 ANHANG	61
6.1 Literaturverzeichnis	61
6.3 Abbildungsverzeichnis	74
6.4 Tabellenverzeichnis	75
6.5 Danksagung	76
6.6 Lebenslauf	
6.7 Erklärung der eigenständigen Arbeit	

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3-dimensional conformal radiation therapy
5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
AEG	Adenocarcinoma of the esophagogastric junction
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Adenokarzinom
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
dCRT	definitive Radiochemotherapie
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ENI	Elective nodal irradiation
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IFI	Involved field irradiation
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nCRT	neoadjuvante Radiochemotherapie
NHC	National Health Commission of the People's Republic of China
PEK	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planning target volume
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena

VMAT

Volumetric modulated Arc Therapy

1 Einleitung

Das Thema dieser Arbeit ist der Einfluss der Bestrahlungstechnik auf die inzidentelle Dosisbelastung der regionalen Lymphabflusswege im Rahmen der Strahlentherapie von Ösophaguskarzinomen. Zum besseren Verständnis sollen in der folgenden Einleitung: Die Anatomie des Ösophagus, das Ösophaguskarzinom und die strahlentherapeutische Behandlung des Ösophaguskarzinoms kurz dargestellt und erläutert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 25.12.2022 im Journal *Scientific Reports* publiziert und am 27.05.2022 auf dem 28. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie als Poster präsentiert.

1.1 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus (deutsch: Speiseröhre) ist ein 23 bis 26 cm langes, dünnwandiges muskuläres Hohlorgan, welches zur Weiterleitung unverdauten Speisebreis vom Pharynx in den Magen dient. Der Ösophagus beginnt am unteren Rand des Ringknorpels, auf Höhe von Halswirbelkörper 6/7 und geht, in Form des ösophagogastralen Übergangs, etwa auf Höhe von Brustwirbelkörper 11, in die Kardia des Magens über. Anatomisch lässt sich der Ösophagus in die drei folgenden Abschnitte einteilen: Die *Pars cervicalis*, die *Pars thoracalis* und die *Pars abdominalis*. Die *Pars cervicalis* reicht vom unteren Rand des Ringknorpels, bis zum Eintritt in die Brusthöhle und verläuft zwischen Trachea und Wirbelsäule. In der *Pars thoracalis*, die am Eintritt des Ösophagus in die Brusthöhle beginnt und bis zum Zwerchfell reicht, verläuft der Ösophagus erst durch das obere Mediastinum, dann durch den hinteren Teil des unteren Mediastinums und tritt in enge Lagebeziehung zu Herz und Aorta. Circa auf Höhe von Brustwirbelkörper 10 tritt der Ösophagus am *Hiatus oesophagus* durch das Zwerchfell. Der letzte, nur 2–3 cm lange, in der Bauchhöhle liegende Teil des Ösophagus wird als ‚Pars abdominalis‘ bezeichnet und ist vom Peritoneum überzogen. Der Grenzbereich zwischen Ösophagus und Magen wird ‚ösophagogastraler Übergang‘ genannt (Aumüller et al., 2020, pp. 679 - 681; Zilles & Tillmann, 2011, pp. 445 - 446).

Wie in Abbildung 1 dargestellt, entspricht der Wandaufbau des Ösophagus in weiten Teilen dem des restlichen Verdauungstraktes, bestehend aus *Tunica mucosa*, *Tela submucosa*, *Tunica muscularis oesophagi (Muscularis propria)* und *Tunica adventitia* beziehungsweise *Tunica serosa oesophagi*. Das Lumen des Ösophagus wird von innen durch die *Lamina epithelialis mucosae*, ein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel ausgekleidet, welches, am distalen Ende des Ösophagus, an der sogenannten ‚Z-Linie‘, oder ‚Ora serrata‘, scharf in das einschichtige, hochprismatische Epithel des Magens übergeht. Der *Lamina epithelialis mucosae* folgt in der Tiefe die bindegewebige *Lamina propria* und die *Muscularis mucosae*,

eine aus glatten Muskelzellen bestehende Schicht, welche zur Motilität des Ösophagus beiträgt. Die dicke *Tela submucosa* enthält die *Glandulae oesophageae*, welche Gleitschleim sezernieren, sowie Venen- und Nervengeflechte. In der *Tunica muscularis*, auch ‚Muscularis propria‘ genannt, befinden sich der Peristaltik und dem Verschluss dienende Muskelfasern, welche in einem innenliegenden, ringförmig verlaufenden *Stratum circulare* und in einem außenliegenden längs verlaufenden *Stratum longitudinale* angeordnet sind.

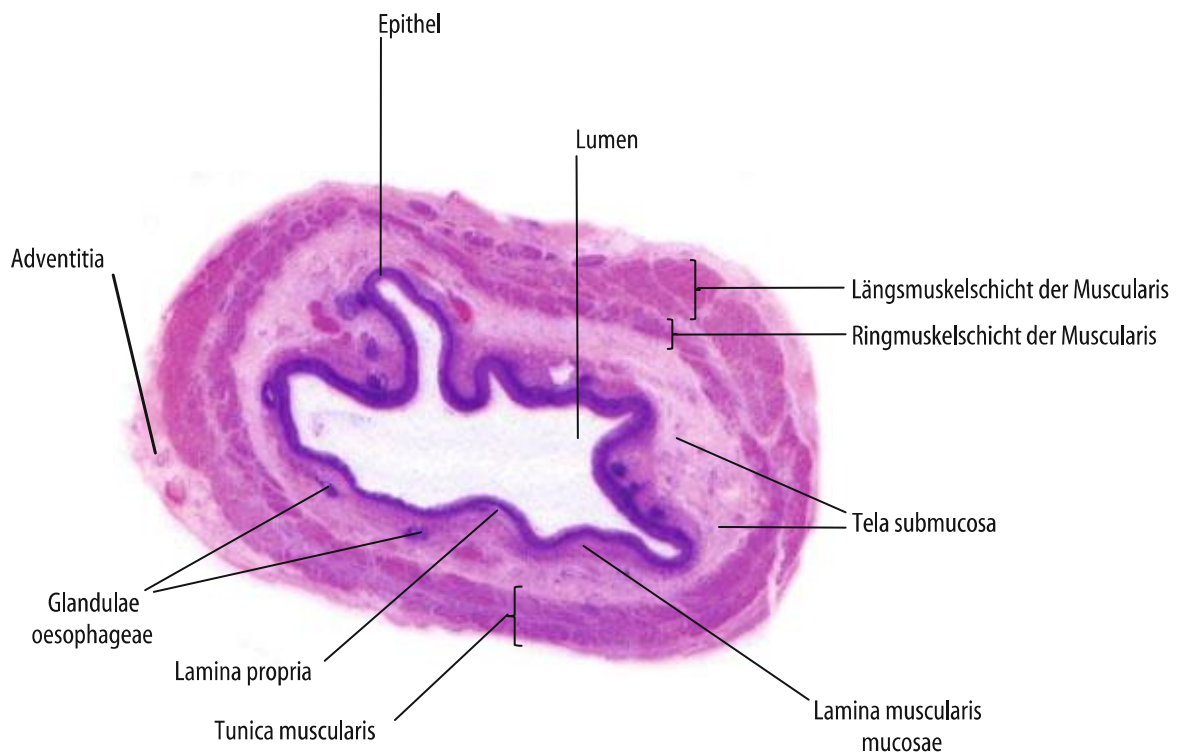


Abbildung 1: Menschliche Speiseröhre in Transversalschnitt (Hämatoxylin-Eosin-Färbung), aus (Zilles & Tillmann, 2011, p. 445)

Im Bereich des Abdomens schließt sich der *Tunica muscularis* die *Tunica serosa oesophagi* an, während im Thorax diese Schicht fehlt und der Ösophagus nur von der, aus lockerem Bindegewebe bestehenden, *Tunica adventitia* umgeben und verankert wird. Der im Thorax fehlende Serosaüberzug begünstigt beim Ösophaguskarzinom die schnellere Infiltration umliegender Strukturen und Nachbarorgane. Des Weiteren beherbergt die *Tunica adventitia* beziehungsweise *Tunica serosa oesophagi* für die Versorgung des Ösophagus notwendige Leitungsbahnen (Aumüller et al., 2020, pp. 683 - 685; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019, pp. 452 - 458).

Die frühe lymphogene Metastasierung des Ösophaguskarzinoms erfordert ein tieferes Verständnis der Lymphabflusswege des Ösophagus. Lymphgefäße entstehen in der Entwicklung des Menschen primär aus Endothelsprossen embryonaler Kardinalvenen.

Außerdem entstehen sowohl Lunge als auch Ösophagus aus dem embryonalen Vorderdarm des Menschen (Brotons, Bolca, Fréchette, & Deslauriers, 2012).

Dies erklärt zum einen den oftmals nah an Arterien oder Venen gegliederten Verlauf von Lymphgefäßen, und zum anderen das Zusammenspiel und die enge Vernetzung der lymphatischen Gefäße der im Thorax gelegenen Organe. Histologisch befinden sich eine Vielzahl von lymphatischen Strukturen in der Ösophaguswand. Die am luminalsten gelegenen Lymphgefäße befinden sich in der *Lamina propria*. Sie verlaufen überwiegend longitudinal ohne Verbindungen zu den tiefer gelegenen lymphatischen Strukturen der Ösophaguswand. In der *Tela submucosa* und zwischen den Schichten der *Muscularis propria* zeigen sich dichte Netze aus Lymphgefäßen mit Drainagewegen zu peripherer gelegenen Wandschichten, zu extraösophagealen Lymphknoten und als direkte Verbindungen zum *Ductus thoracicus* (Y. Wang, Zhu, Xia, & Wang, 2018). Makroskopisch liegen diese extraösophagealen Lymphknoten dem gesamten Ösophagus auf. Von diesen erfolgt der weitere Lymphabfluss, je nach Lage, über Lymphknotenstationen im Hals, Thorax oder Abdomen: In der *Pars cervicalis* des Ösophagus wird die Lymphe über die tiefen zervikalen Lymphknoten, in den *Truncus jugularis dexter* beziehungsweise *Truncus jugularis sinister* geleitet und fließt von dort aus über den *Ductus lymphaticus dexter* in den rechten Venenwinkel oder über den *Ductus lymphaticus sinister* in den linken Venenwinkel. In der *Pars abdominalis* erhalten die ösophagealen Lymphwege Anschluss an die Lymphknoten des Magens entlang der *A. gastrica sinistra* und des *Plexus coeliacus* und fließen weiter über die *Trunci intestinales* in den *Ductus thoracicus*. In der *Pars thoracica* des Ösophagus zeigen sich zwei verschiedene Richtungen des Lymphabflusses. Zum einen nach kranial, über die *Trunci bronchomediastinales dexter et sinister* in den *Ductus lymphaticus dexter* oder den *Ductus thoracicus*, mit dazwischenliegenden aortalen, subkarinalen und paratrachealen Lymphknotenstationen. Und zum anderen nach kaudal, mit Zwerchfelldurchtritt am *Hiatus oesophageus* und Verbindung zum Lymphabfluss der *Pars abdominalis*. Die Position dieser ‚Wasserscheide‘ ist variabel und unter anderem abhängig von den Druckverhältnissen in Thorax und Abdomen und liegt im Bereich der *Carina tracheae* (Aumüller et al., 2020, pp. 688, 701).

1.2 Das Ösophaguskarzinom

1.2.1 Definition

Das Ösophaguskarzinom beschreibt eine neoplastische Epithelproliferationen der Speiseröhre, welche die Basalmembran überschreitet. Es wird dabei zwischen Plattenepithelkarzinomen (PEK) und Adenokarzinomen (AK) unterschieden. AKs des ösophagogastralen Übergangs, sogenannte ‚AEG-Tumoren‘, werden nach Siewert klassifiziert und bei einem Tumorzentrum, bis 2 cm distal der Z-Linie (Siewert I und II), den

Ösophaguskarzinomen zugeordnet. AEGs mit einem Epizentrum mehr als 2 cm distal der Z-Linie (Siewert III) werden dagegen den Magenkarzinomen zugeordnet (Amin et al., 2017, pp. 187 - 188; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2022).

, 20211.2.2 Epidemiologie

Mit weltweit über 600 000 Neuerkrankungen im Jahr 2020 zeigt das Ösophaguskarzinom die acht häufigste Inzidenz unter den verschiedenen Krebsentitäten und stellt die global sechst häufigste Krebstodesursache dar. Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit zeigen sich große regionale Unterschiede, mit verstärktem Auftreten in asiatischen und ostafrikanischen Ländern (Sung et al., 2021). In Deutschland liegt zum jetzigen Zeitpunkt eine altersstandardisierte Inzidenz von 2,4 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr für Frauen und 9,3 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr für Männer vor. Das mediane Erkrankungsalter bei Männern beträgt 71 Jahre, bei Frauen 68 Jahre (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021).

1.2.3 Pathologie, Ätiologie und Prognose

Die zwei Hauptentitäten AKs, welche sich aus becherzellhaltigen Zylinderepithelzellen entwickeln, und PEKs, welche vom mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel ausgehen, machen histologisch über 90 % aller Ösophaguskarzinome aus (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Weiter existieren Misch- und Sonderformen wie Leiomyosarkome, Maligne Melanome oder Gastrointestinale Stromatumoren, die auf Grund ihres seltenen Auftretens, eine Minderheit darstellen (Riede & Werner, 2017, pp. 467 - 470). Die in Deutschland häufigste Tumorentität ist das AK, welches 47 % der Ösophaguskarzinome ausmacht und fast ausschließlich am Übergang zum Magen lokalisiert ist (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). In Westeuropa und in Nordamerika zeigt sich hierbei seit den 1970er Jahren ein massiver Anstieg dieser Tumorentität (McColl, 2019; van Blankenstein, Looman, Siersema, Kuipers, & Coebergh, 2007). Pathophysiologisch kommt es hier durch den chronischen Kontakt von saurem Mageninhalt mit dem Epithel des unteren Ösophagus zu einer chronischen Entzündungsreaktion, aus der sich eine *Barrett-Metaplasie* (Riede & Werner, 2017, pp. 467 - 470) und weiter ein AK entwickeln kann (O'Connor, Falk, & Richter, 1999; Shaheen, Crosby, Bozyski, & Sandler, 2000). Risikofaktoren für die Entwicklung des AK sind hiermit zusammenhängend Übergewicht, eine gastroösophageale Refluxkrankheit und der Barrett-Ösophagus (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in

Deutschland e.V., 2021; Turati, Tramacere, La Vecchia, & Negri, 2013). Das PEK ist, anders als das AK, in allen Abschnitten des Ösophagus lokalisiert (Enzinger & Mayer, 2003) und macht in Deutschland derzeit 43 % aller Ösophaguskarzinome aus (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Das PEK stellt vor allem in Asien und Subsahara-Afrika die dominierende Tumorentität dar (Wong et al., 2018), so handelt es sich in der Volksrepublik China bei über 95 % aller Ösophaguskarzinome um PEKs (Arnold, Soerjomataram, Ferlay, & Forman, 2015). Das PEK wird überwiegend durch Noxen, die eine (chronischen) Entzündungsreaktionen und Epitheldysplasien auslösen, induziert. Der regelmäßige Alkoholkonsum stellt zusammen mit dem Rauchen die wichtigste dieser Noxen dar (Islami et al., 2011; Prabhu, Obi, & Rubenstein, 2014). Weitere Modalitäten, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines PEK assoziiert sind, sind: HPV-Infektionen, Sklerodermie, Zustände der Mangelernährung (Riede & Werner, 2017), der (häufige) Genuss von heißen Speisen und Getränken (Chen et al., 2015), das Kauen von Betelnüssen (Gupta et al., 2022) und vorangegangene Strahlenexposition (Morton et al., 2012). Des Weiteren stellen Stenosen durch Säure- und Laugenverätzungen (Okonta, Tettey, & Abubakar, 2012) und das Krankheitsbild der Achalasie (Leeuwenburgh et al., 2010) Faktoren dar, die sowohl mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von PEKs als auch mit einem erhöhtem Risiko für das Auftreten von AKs assoziiert sind.

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist nach wie vor schlecht, auch weil die Erkrankung in vielen Fällen erst in einem fortgeschrittenen Stadium symptomatisch und diagnostiziert wird (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021). Die individuelle Prognose wird neben den tumorabhängigen Faktoren: Infiltrationstiefe, Lymph- und Fernmetastasierung, Histologie, ‚Grading‘ und Tumorlokalisation, auch von patientenabhängigen Faktoren wie Vorerkrankungen, Performance Status, Alter, Ernährungszustand und sozioökonomischer Status, sowie von der Qualität der medizinischen Versorgung bestimmt (O'Sullivan & Union for International Cancer, 2015). Das Robert Koch-Institut gibt in seinem aktuellen *Bericht über das Krebsgeschehen in Deutschland* für Deutschland und das Jahr 2016 nach Erstdiagnose Ösophaguskarzinom eine relative 5-Jahre-Überlebensrate von 24 % für Betroffene weiblichen Geschlechts und 26 % für betroffene männlichen Geschlechts an (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021).

1.2.4 Ausbreitung und Metastasierung

Das Wachstum des Ösophaguskarzinoms erfolgt sowohl longitudinal zum Verlauf des Ösophagus, als auch senkrecht durch die Wandschichten hindurch. Es metastasiert früh lymphogen, später auch hämatogen und neigt, auf Grund des an der Speiseröhre nicht

vorhandenen Serosaüberzugs, außerdem zu frühzeitigem, infiltrativem Wachstum in die umgebenden Strukturen des Mediastinums (Wannenmacher, Wenz, & Debus, 2013, pp. 600 - 601). Die am häufigsten von Fernmetastasen betroffenen Strukturen sind nach den Ergebnissen aus Autopsien: Leber, Lunge und entfernt liegende Lymphknoten. Hierbei stellt beim AK die Leber das häufigste Ziel von Fernmetastasen dar, beim PEK die Lunge (Verstegen et al., 2020).

Die Wahrscheinlichkeit für eine lymphogene Metastasierung wird durch die Faktoren Infiltrationstiefe (Rice et al., 1998), Tumurlänge und Differenzierungsgrad (Cheng et al., 2013; Huang et al., 2010) bestimmt, wobei zwischen drei verschiedenen Wegen der lymphogenen Metastasierung unterschieden wird.

Erstens: Longitudinal zum Verlauf des Ösophagus, entlang der in der *Tela submucosa* gelegenen Lymphgefäße zu regionalen und entfernten Lymphknoten, oder zu oral oder aboralen Bereichen im Ösophagus selbst. Zweitens: Senkrecht, durch die Wandschichten zu Lymphknoten. Drittens: Senkrecht, durch die Wandschichten zum *ductus thoracicus* weiter in das venöse Blutsystem (Y. Wang et al., 2018).

Diesbezüglich ist eine Arbeit von J. R. Siewert zu nennen, bei der die Resektate von 1059 Patient*innen mit Ösophaguskarzinom nach Ösophagektomien histopathologisch untersucht wurden. Bei einer alleinigen Infiltration der *Tunica mucosa* zeigten sich bei nur 6 % der untersuchten PEKs Lymphknotenmetastasen, bei AKs gab es unter den 43 untersuchten Karzinomen mit einer alleinigen Infiltration der *Tunica mucosa* keine einzige Patient*inn mit Lymphknotenbefall. Es zeigte sich bei den untersuchten AKs ein Anstieg der Prävalenz von Lymphknotenmetastasen von 17,2 %, bei einer Infiltrationstiefe des Tumors bis zur *Tela submucosa*, auf 68,6 % bei einer Infiltration der *Tunica muscularis*. Bei PEKs zeigte sich ein Anstieg von 24,4 % auf 52 %. So scheint ein entscheidender Faktor für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen die Infiltration der *Tunica muscularis* zu sein (Siewert et al., 2001).

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass neuere immunhistochemische Verfahren in der Lage sind auch in konventionell untersuchtem, histopathologisch tumorfreiem Lymphgewebe Mikrometastasen zu detektieren. Es ist somit zu erwarten, dass der Anteil an zumindest mikroskopisch, lymphatisch metastasierten Ösophaguskarzinomen höher ist, als in der oben genannten Studie beschrieben (Buskens, Ten Kate, Obertop, Izbicki, & van Lanschot, 2008; Hosch et al., 2001).

1.2.5 Symptome

Das Ösophaguskarzinom ist nicht mit spezifischen Frühsymptomen assoziiert, Symptome treten meist erst in lokal fortgeschrittenen Stadien auf. Hauptsymptome sind dabei Dysphagie, Gewichtsverlust, Sodbrennen, *Odynophagie*, Dyspnoe und Erbrechen (Daly et al., 2000; Ojala, Sorri, Jokinen, & Kairaluoma, 1982). Symptome, die auf ein bereits organüberschreitendes Tumorwachstum hindeuten, sind eine ösophagotracheale oder ösophagobronchiale Fistelung, Dysphonie bis hin zur Aphonie, *Mediastinitiden*, *Pericarditiden*, Empyeme, Blutungen, obere Einflusstauungen und das ‚Horner-Syndrom‘ (Wannenmacher et al., 2013, p. 596).

1.2.6 Diagnostik, Staging und Stadieneinteilung

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. soll die Ösophagogastroduodenoskopie mittels hochauflösender Videoendoskopie als Standardverfahren beim Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2022)). Die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms kann nach histopathologischer Aufarbeitung des *Biopsats* gestellt werden (Riede & Werner, 2017, pp. 468, 469).

Nach Diagnosestellung wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung mittels diagnostischer Verfahren weiter quantifiziert und das daraus resultierende Stadium der Erkrankung klassifiziert (‚Staging‘). Das Staging des Ösophaguskarzinoms sollte eine endoskopische Ultraschalluntersuchung, eine Computertomographie (CT) von Hals / Thorax und Abdomen und eine sonographische Untersuchung des Abdomens beinhalten (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2022)). Zusätzlich kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT 2-4 und cN+) eine PET/CT-Untersuchung zum Ausschluss von Fernmetastase durchgeführt werden, falls der Patient bei potenziell fehlenden Fernmetastasen als kurativ therapierbar erscheint (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2022)).

Die in Deutschland und international meist verwendete Stadieneinteilung ist die TNM-Klassifikation der UICC (‚Union internationale contre le cancer‘), nach der solide Tumoren anhand der anatomischen Ausbreitung in den Komponenten ‚T‘, ‚N‘ und ‚M‘ eingeteilt werden: ‚T‘: Ausbreitung des Primärtumors, ‚N‘ (Nodus): Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen, wobei beim Ösophaguskarzinom regionäre Lymphknoten unabhängig von der Tumurlage als die Lymphknoten definiert sind, welche sich im primären lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus befinden, nicht jedoch supraklavikuläre Lymphknoten und ‚M‘ (Metastasen): Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (Wittekind, 2016, p. 71).

Gemäß der UICC wird weiterhin zwischen zwei verschiedenen Systemen der Klassifikationen unterschieden. Zum einen der klinischen Klassifikation, oft als ‚cTNM‘ gekennzeichnet, welche den Stand der Tumorerkrankung, auf Basis von klinischen Untersuchungen, bildgebenden und chirurgischen Verfahren, vor Therapiebeginn, also prätherapeutisch, wiedergibt. Und zum anderen der pathologischen Klassifikation, ‚pTNM‘, welche den Stand der Tumorerkrankung auf Basis von pathologischen Untersuchungen des, durch Biopsie oder Resektion gewonnenen Gewebes wiedergibt (Wittekind, 2016, p. 71).

Für das Ösophaguskarzinom, und Tumoren des ösophagogastralen Übergangs mit einem Zentrum maximal 2 cm aboral des ösophagogastralen Übergangs sind die konkreten klinischen T-, N-, und M-Stadien in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klinische Ausbreitung des Primärtumors und Fehlen oder Vorhandensein von regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen des Ösophaguskarzinoms nach TNM-Klassifikation Maligner Tumoren, Achte Auflage (Wittekind, 2016, p. 71)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Anhalt für Primärtumor
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Tumor infiltriert <i>Lamina propria, Muscularis mucosae</i> , oder <i>Tela submucosa</i> T1a Tumor infiltriert <i>Lamina propria</i> oder <i>Muscularis mucosae</i> T1b Tumor infiltriert <i>Tela submucosa</i>
T2	Tumor infiltriert <i>Muscularis propria</i>
T3	Tumor infiltriert <i>Tunica Adventitia</i>
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen T4a Tumor infiltriert Pleura, Perikard, <i>Vena azygos</i> , 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 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Aus den klinischen oder pathologischen TNM-Komponenten kann nun das klinische oder pathologische UICC Stadium I bis IV ermittelt werden, wobei die Klassifikation zwischen PEKs und AKs unterscheidet (Wittekind, 2016, pp. 2 - 5).

International finden auch die TNM-Klassifikation der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Amin et al., 2017) und die *Japanese Classification of Esophageal Cancer* der *Japan Esophageal Society* Verwendung (Japan Esophageal Society, 2017). Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird nur auf die TNM-Klassifikation der UICC eingegangen.

1.2.7 Therapie

Bei der Therapie des Ösophaguskarzinoms werden Verfahren der endoskopischen Resektion, der operativen Behandlung, der systemischen Therapie und der Strahlentherapien angewendet und miteinander kombiniert. Die individuell gewählte Therapie erfolgt in Abhängigkeit von Tumorhistologie, dem Tumorstadium, dem klinischen Zustand der Patient*in und deren Präferenzen und soll stets interdisziplinär im Rahmen einer Tumorkonferenz oder eines Tumorboards getroffen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2022)).

Es besteht beim AK bis zu einer oberflächlichen Infiltration der *Submucosa* (Pech et al., 2011; Prasad et al., 2009) und beim PEK bis zu einer tiefen Mucosainfiltration (Ishihara et al., 2008) die Möglichkeit der alleinigen kurativen endoskopischen *mucosalen* oder *submucosalen* Resektion. Bei einer Tumordinfiltration über die *Submucosa* beziehungsweise *Muscularis propria* hinaus sollte eine chirurgische Therapie in Form einer Ösophagektomie (Collard et al., 2001; Pech et al., 2011) mit Lymphadenektomie erfolgen (Lerut et al., 2004).

Bei fortgeschrittenen, operablen PEKs (T3 - 4 N0 / T1 - 4 N+) wird die operative Therapie um eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nCRT) erweitert, was im Vergleich zur alleinigen Operation zu höheren Resektionsraten, höheren R0-Resektionen, höherem tumorfreien Überleben und höherem Gesamtüberleben führt (Tepper et al., 2008; van Hagen et al., 2012; Yang et al., 2018). Bei fortgeschrittenen, operablen AKs (T3-4 N0 / T1-4 N+) wird die Operation um eine perioperative Chemotherapie erweitert, was zu höheren kurativen Resektionen, höherem tumorfreien Überleben und höheren Gesamtüberleben führt (Al-Batran et al., 2019; Cunningham et al., 2006) oder analog zur Therapie des PEK um eine nCRT (Tepper et al., 2008; van Hagen et al., 2012) ergänzt. Die Erweiterung der operativen Therapie um eine perioperative Chemotherapie beim AK (Cunningham et al., 2006; Ychou et al., 2011) oder eine nCRT beim PEK (van Hagen et al., 2012) kann auch bei Tumoren im Stadium T2 durchgeführt werden, der Nutzen ist jedoch wahrscheinlich geringer als bei Tumoren des fortgeschrittenen Stadiums.

Bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren (T3 - 4/Nx), bei funktioneller Inoperabilität oder bei Ablehnung einer Operation durch die Patient*in ist die definitive Radiochemotherapie (dCRT), unabhängig von der Tumorentität, die Therapie der Wahl (Cooper et al., 1999), weiterhin sollte bei zervikalen Plattenepithelkarzinomen, die dCRT gegenüber der operativen Versorgung präferiert werden (Stahl et al., 2022).

Metastasierte Ösophagukarzinome sollen nicht in kurativer Intension operiert werden. Die Strahlentherapie kann bei metastasierten Ösophaguskarzinomen zur Behandlung lokaler Symptome wie Blutungen, Stenosen und Kompressionen angewendet werden (Adamson et al., 2021; Amdal, Jacobsen, Guren, & Bjordal, 2013).

1.3 Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

Die Strahlentherapie, auch ‚Radiotherapie‘ genannt, beschreibt die Behandlung meist maligner Erkrankungen mit Hilfe von ionisierender Strahlung. Sie stellt neben der operativen Therapie und der Systemtherapie eine Hauptsäule in der Behandlung onkologischer Erkrankungen dar (Reiser, Kuhn, & Debus, 2017, p. 107).

Es können verschiedene Arten der Wellen- und Teilchenstrahlung therapeutisch eingesetzt werden. Die gängigste Form der Strahlentherapie ist jedoch der Einsatz von Photonen in Form von ultraharter Röntgenstrahlung, welche mittels Linearbeschleuniger generiert werden (Wannenmacher et al., 2013, p. 4). Technisch werden hierbei Elektronen in einer Elektronenkanone erzeugt und über Stehwellen- oder Wanderwellenbeschleuniger beschleunigt, wobei die verwendete Beschleunigungsspannung im Megavolt-Bereich liegt. Die beschleunigten Elektronen werden weiter mittels Umlenkmagneten auf ein Bremsstrahlungstarget gelenkt, wodurch Bremsstrahlung eines targetabhängigen Spektrums erzeugt wird. Aus der Bremsstrahlung wird, mit Hilfe von Ausgleichsfiltern, ein homogenes Strahlenfeld gebildet, welches vor dem Erreichen des Zielvolumens, mit Hilfe von Blenden weiter begrenzt und geformt wird (Reiser et al., 2017, pp. 35, 123).

Weitere in der klinischen Praxis seltener verwendete Strahlungsarten sind Elektronen-, Protonen-, Neutronen- und Schwerionenstrahlung (Wannenmacher et al., 2013, p. 4).

1.3.1 Bestrahlungsplanung

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung werden Strahlungsart, Bestrahlungstechnik und geeignetes Bestrahlungsvolumen ausgewählt und die bevorstehende Bestrahlung mit Hilfe von Planungsalgorithmen simuliert und optimiert (Wannenmacher et al., 2013, p. 7). Um eine reproduzierbare und vergleichbare Definition der zu bestrahlenden Volumina zu ermöglichen,

erfolgt diese heute in standardisierter Form nach den Reporten 50, 62, und 83 der *International Commission on Radiation Units & Measurements* (ICRU) (Hodapp, 2012; Jones, 1994; Morgan-Fletcher, 1999).

Es wird demnach unterschieden zwischen: ‚Gross target volume‘ (GTV), welches den aus klinischen und apparativen Untersuchungen ermittelten makroskopisch sichtbaren Tumor beschreibt. ‚Clinical target volume‘ (CTV), welches das GTV umschließt und um vermutete mikroskopische Tumordinfiltration in das Normalgewebe erweitert. ‚Planning target volume‘ (PTV), welches das CTV umschließt und Lagerungsunsicherheiten und Bewegungen durch Tumor, Organe und Patient*in berücksichtigt. Zusätzlich ist es möglich, ein ‚Internal Target Volume‘ (ITV) zu definieren, welches das CTV umschließt und ausschließlich mögliche interne Bewegungen der Patient*innenanatomie berücksichtigt und Teil des PTVs ist (Hodapp, 2012; Jones, 1994; Morgan-Fletcher, 1999).

In Abbildung 2 wird die räumliche Beziehung von GTV, CTV, ITV und PTV dargestellt. Die zu verschreibende Dosis bezieht sich zumindest bei der 3D-konformalen Bestrahlung auf einen im PTV liegenden Referenzpunkt, welcher meist zentrumsnah gewählt ist und möglichst repräsentativ für das gesamte PTV sein sollte (Giordano & Wenz, 2019, pp. 332 - 333).

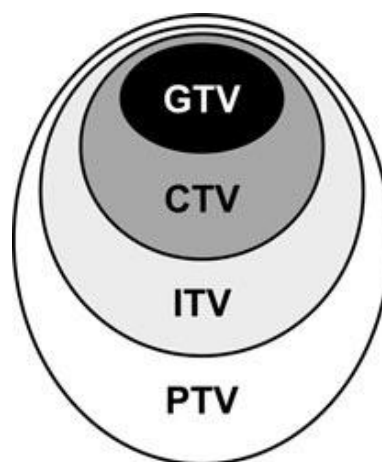


Abbildung 2: Hierarchische Zielvolumendefinition und relative Beziehung von GTV, CTV, ITV und PTV, aus (Schlegel et al., 2018, p. 489)

Weiter wird innerhalb des bestrahlten Volumens gelegenes Normalgewebe, für welches das Risiko für strahleninduzierte Nebenwirkungen und Spätfolgen beachtet werden muss, als Risikobereich bezeichnet. Als Risikoorgane werden Organe in diesem Risikobereich bezeichnet, die nicht Teil des Zielvolumen sind und die durch ihre Strahlensensibilität die Bestrahlungsplanung beeinflussen (Stöver & Feyer, 2018, p. 489). Bei der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms sind insbesondere die Risikoorgane Lunge, Herz und Myelon von besonderer Relevanz. Ösophagus kann es zu Dysphagie, akuten und chronifizierten *Ösophagutiden*, *Stenosen*, *Fibrosierungen* und *Fistelbildungen* kommen (Stöver & Feyer,

2018, p. 187). Eine (Mit-)Bestrahlung der Lunge kann akute *Radioneumonitiden* (*Strahlenpneumonitiden*) und chronische *Fibrosierung* zur Folge haben (Werner-Wasik, Yu, Marks, & Schultheiss, 2004). Beim Herzen besteht das Risiko einer akuten Perikarditis mit Möglichkeit der *Myokardfibrose* (Giordano & Wenz, 2019, p. 75), und auch Jahre nach Therapie ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte (Marks et al., 2010). Durch Überschreitung einer Maximaldosis des Myelon kann es zu Paresen, motorische Störungen bis hin zur Querschnittslähmung kommen (Marks et al., 2010).

1.3.2 Bestrahlungsdosis

Die Höhe der verwendeten Bestrahlungsdosen in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms variiert zwischen nCRT und dCRT. Die Bestrahlungsdosis bei der nCRT des Ösophaguskarzinoms liegt bei 40,0 Gy à 2,0 Gy (Yang et al., 2018), 41,4 Gy à 1,8 Gy (van Hagen et al., 2012), oder 50,4 Gy à 1,8 Gy (Tepper et al., 2008). Im Rahmen der dCRT wird zum aktuellen Zeitpunkt meist eine Bestrahlungsdosis von 50,0 Gy à 2,0 Gy (Cooper et al., 1999; Crosby et al., 2013) oder 50,4 Gy à 1,8 Gy (Hulshof et al., 2020; Minsky et al., 2002) angewendet, welche gegebenenfalls um einen Boost der primären Tumorregion erweitert wird (Hulshof et al., 2020). Weiter können bei der dCRT zervikaler Ösophaguskarzinomen (Gkika et al., 2014) und speziell im asiatischen Raum Bestrahlungsdosen von 60 Gy und mehr Anwendung finden (Liu, Zhao, Chen, & Jiang, 2014; Onozawa et al., 2009).

1.3.3 Bestrahlungstechnik

Da die Energie von Photonenstrahlung maßgeblich durch entstehende Sekundärelektronenstrahlung auf das Gewebe übertragen wird, entsteht ein Aufbaueffekt und damit ein Dosismaximum, welches sich nicht an der Oberfläche des Körpers, sondern in einigen Zentimetern Tiefe befindet (Schlegel et al., 2018, p. 13). Um eine maximale Dosis im Zielgewebe bei möglichst geringen Dosen im umliegenden Gewebe zu erreichen, werden bei der Strahlentherapie meist mehrere Felder aus verschiedenen Einstrahlrichtungen kombiniert. Diese Felder werden so angeordnet, dass die Strahlenbelastung im Normalgewebe verteilt wird, die Strahlendosis einzelner Strukturen somit möglichst unter einer Dosis bleibt, bei der mit Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Dennoch verringert sich durch den Einsatz mehrere Bestrahlungsfelder der Anteil an gesunden Geweben, dass überhaupt keiner ionisierender Strahlung ausgesetzt wird (Schlegel et al., 2018, pp. 491 - 492).

In Abbildung 3 ist dies durch sogenanntes ‚Colorwash‘ dargestellt, wodurch Bereiche hoher Dosisbelastung in warmen Farben und Bereiche niedriger Dosisbelastung in kalten Farben

dargestellt werden. Es wird deutlich, dass beim Einsatz mehrerer Bestrahlungsfelder die tatsächlichen Bereiche hoher Dosis weitestgehend auf das Zielvolumen beschränkt bleiben.

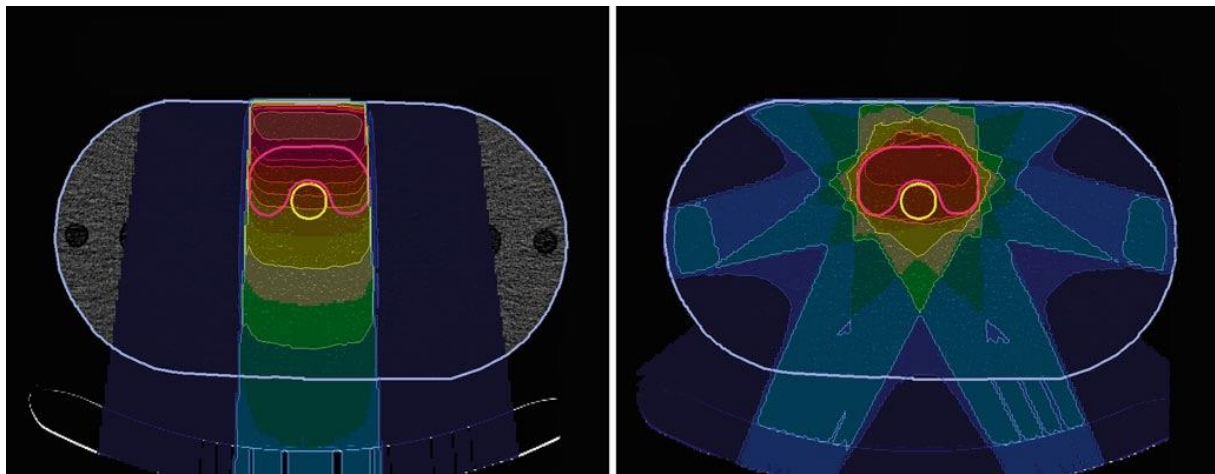


Abbildung 3: Dosisverteilung im Wasserphantom von einem (links) und sieben (rechts) Photonenfeldern, aus (Schlegel, Karger, Jäkel, & Bachert, 2018, p. 492).

Im Wesentlichen kann bei der heutigen Therapie mit per Linearbeschleuniger erzeugter Photonenstrahlung zwischen zwei verschiedenen Bestrahlungstechniken unterschieden werden, einerseits der seit den 1990er Jahren in der Radioonkologie verwendete 3D-konformale Bestrahlung, auch ‚three-dimensional conformal radiation therapy‘ (3D-CRT) genannt. Bei der 3D-konformalen Bestrahlung werden mehrere Strahlenfelder mit Hilfe von Blenden so geformt, dass die räumliche Dosisverteilung möglichst genau an die gewünschten Zielvolumina angepasst wird. Die Dosisverteilung auf Tumor, Normalgewebe und Risikoorganen wird somit durch die Faktoren Form, Richtung und Anzahl der verwendeten Bestrahlungsfelder bestimmt (Schlegel et al., 2018, pp. 504 - 505). Andererseits wird seit circa 20 Jahren die intensitätsmodulierte Strahlentherapie, auch ‚intensity modulated radiation therapy‘ (IMRT) genannt, verwendet, die eine Weiterentwicklung der 3D-CRT ist. Bei der IMRT wird die Bestrahlungsplanung gegenüber der 3D-CRT um einen weiteren Freiheitsgrad, nämlich die Intensität in den einzelnen Bestrahlungsfeldern, erweitert. Es kann somit die Fluenz ϕ , definiert als die Anzahl der Teilchen N , die durch eine Fläche A hindurchtreten, innerhalb einzelner Bestrahlungsfelder ortsauflösend moduliert werden. Dadurch kommt es zu einer höheren Konformität des Dosismusters, also einer genaueren Anpassung des Dosismusters an die Zielstruktur in der Patient*in und zu steileren Dosisgradienten um diese Zielstruktur, was in einer besseren Schonung des umliegenden Gewebes resultiert (Schlegel et al., 2018, p. 541).

In Abbildung 4 wird der Unterschied zwischen 3D-konformaler Bestrahlung und IMRT bei der Bestrahlung eines Tumolvolumens (hier rot) bei Schonung eines Risikoorgans (hellgrün) verdeutlicht, so kann auch in einer Konkavität des Zielvolumens befindliches gesundes Gewebe mittels IMRT, anders als bei Verwendung von 3D-CRT, geschont werden.

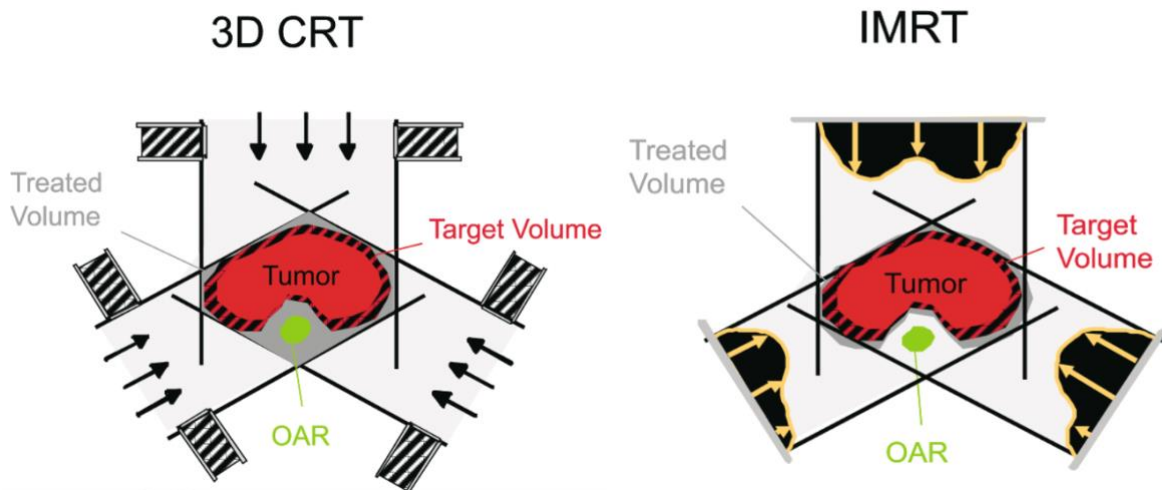


Abbildung 4: Vergleich der 3D-konformen Strahlentherapie mit IMRT an einer konkaven Tumorgeometrie. Links: 3D-konformale Strahlentherapie mit offenen Feldern im Tumorbereich, rechts: Verwendung von intensitätsmodulierten Feldern, aus (Mohan & Bortfeld, 2006)

‚Volumetric modulated Arc Therapy‘ (VMAT) (deutsch: Rotations-Kegelbestrahlung) ist eine Unterform der IMRT, bei der die ‚Gantry‘ während der Bestrahlung permanent um die Patient*in rotiert und so eine maximale Anzahl an Einstrahlungswinkeln verwendet wird. Gegenüber der IMRT ist die Bestrahlungszeit unter VMAT deutlich reduziert, was durch Patient*innenbewegungen ausgelöste Positionsänderungen verringert, den Komfort der Patient*innen erhöht und ökonomische Vorteile bietet (Schlegel et al., 2018, pp. 546 - 547).

Daraus resultiert bei der Therapie des Ösophaguskarzinoms unter IMRT und VMAT als Unterform der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT eine bessere Dosiskonformität, Dosishomogenität und bessere Risikoorganschonung (Chandra et al., 2005; Kole, Aghayere, Kwah, Yorke, & Goodman, 2012; Vivekanandan, Sriram, Kumar, Bhuvanewari, & Saranya, 2012; D. Wang et al., 2011; V. W. Wu, Sham, & Kwong, 2004; W.-Z. Zhang et al., 2009), eine geringere Auftrittswahrscheinlichkeit strahlenassoziierter Nebenwirkungen (Freilich et al., 2015) und zumindest fraglich auch ein Überlebensvorteil (S. H. Lin et al., 2012; Xu, Li, Li, & Jia, 2017).

Aus diesen Gründen hat die Verwendung von IMRT und VMAT in den letzten 10 Jahren stetig zugenommen, wobei die 3D-konformale Strahlentherapie zunehmend an Bedeutung verlor und zumindest in Industrienationen in der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms kaum

noch verwendet wird (Giordano & Wenz, 2019, p. 73; Huh, Park, & Choi, 2019; Shumway et al., 2015; M. Zhang & Wu, 2017).

1.3.4 Zielvolumendefinition

Es existieren verschiedene Richtlinien für die Zielvolumendefinitionen im Rahmen der nCRT des Ösophaguskarzinoms (Matzinger et al., 2009; Thomas et al., 2021) und Richtlinien, welche sowohl für die nCRT als auch für die dCRT von Ösophaguskarzinomen angewendet werden können (National Comprehensive Cancer Network, 2023; National Health Commission Of The People's Republic Of China, 2019; A. J. Wu et al., 2015).

Das GTV beinhaltet hierbei den Primärtumor und alle vom Tumor infiltrierte Lymphknoten (National Comprehensive Cancer Network, 2023; National Health Commission Of The People's Republic Of China, 2019). Zur Bildung des CTVs wird das GTV um 3 – 5 cm entlang der Ösophagusmukosa nach kranial und kaudal und um 1 cm nach radial erweitert (National Comprehensive Cancer Network, 2023; National Health Commission Of The People's Republic Of China, 2019; A. J. Wu et al., 2015). Das PTV wird weiter durch eine Erweiterung des CTVs um 0,3 – 1 cm in alle Raumrichtungen gebildet (National Comprehensive Cancer Network, 2023; National Health Commission Of The People's Republic Of China, 2019; A. J. Wu et al., 2015).

Wie in Kapitel 1.2.4 beschrieben, kommt es beim Ösophaguskarzinom zu einer frühen lymphogenen Metastasierung. Da das Ziel einer kurativen Strahlentherapie die Zerstörung aller teilungsfähiger Tumorzellen ist, ist es zwingend notwendig, nicht nur den makroskopischen, in bildgebenden Verfahren sichtbaren, sondern auch allen mikroskopischen, in bildgebenden Verfahren (noch) unsichtbaren Tumor zu vernichten. Eine mikroskopische Ausbreitung des Tumors in der Ösophaguswand wird in den oben beschriebenen Empfehlungen durch die Erweiterung des GTVs um 3 cm bis 5 cm nach distale und proximale und um 0,3 - 1 cm in radiale Richtung berücksichtigt. Die Sensitivität der zum Staging verwendeten Untersuchungen in der Detektion befallener Lymphknoten ist jedoch begrenzt (van Vliet, Heijenbrok-Kal, Hunink, Kuipers, & Siersema, 2008), wodurch es nachvollziehbar wird, auch makroskopisch unauffällige Lymphknoten, in der Vermutung, dass diese bereits mikroskopisch von Tumorgewebe infiltriert sein könnten, elektiv in das CTV zu integrieren. Dies wird als ‚elective nodal irradiation‘ (kurz ENI) bezeichnet (Brady, Yaeger, Reiff, Class, & Mose, 2013). Der Verzicht auf die prophylaktische Bestrahlung makroskopisch unauffälliger Lymphknoten wird als ‚involved field radiotherapy‘ oder ‚involved field irradiation‘ (kurz IFRT oder IFI) bezeichnet und stellt einen konträren Ansatz zur ENI dar (Brady et al., 2013).

Es ist hierbei anzumerken, dass sich auch die longitudinale Begrenzung des Zielvolumens zwischen diesen beiden Konzepten unterscheidet. Bei IFI wird die kraniale und kaudale Grenze des PTVs allein durch die Position des Primärtumors und die hinzu addierten Sicherheitssäume bestimmt. Bei der ENI wird die longitudinale Ausdehnung des Zielvolumens im Gegensatz dazu durch die kraniale und kaudale Position der elektiv in das Zielvolumen integrierten Lymphknotenregionen definiert.

Im Rahmen der nCRT des Ösophaguskarzinoms wird durch die anschließende Ösophagektomie mit Lymphadenektomie gegenwärtig eine IFI präferiert und ist Therapiestandard (van Hagen et al., 2012; Yang et al., 2018).

Bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms verkleinerten sich die verwendeten Zielvolumina im Verlauf der Zeit stetig (Chen et al., 2019; Crosby et al., 2013; Herskovic et al., 1992; Minsky et al., 2002; Versteijne et al., 2015), beim Verzicht auf ENI ist man jedoch bei der dCRT, im Vergleich zur nCRT mit anschließender Operation, zurückhaltender, die Überlegenheit einer der beiden Behandlungskonzepte Gegenstand aktueller Forschung. Es existieren klinische Studien, in denen ENI mit IFI im Rahmen der dCRT verglichen wurde. Bei diesen Studien handelt es sich um meist retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudien mit Patient*innenzahlen zwischen 102 und 239, bei denen größtenteils eine 3D-konformale Strahlentherapie durchgeführt wurde und nahezu ausschließlich histologisch PEKs untersucht wurden. Weiterhin zeigten sich zwischen den durchgeführten Vergleichsstudien Unterschiede in der Ausdehnung der elektiv in das Zielvolumen integrierten Lymphknoten (Jing et al., 2015; Liu et al., 2014; Ma et al., 2011; Park, Kim, & Kim, 2016; Yamashita et al., 2015).

Die Ergebnisse aus vier dieser Studien (Jing et al., 2015; Liu et al., 2014; Ma et al., 2011; Yamashita et al., 2015) und einem Abstract (Li et al., 2015) wurden 2017 in einer Metaanalyse von Wang et al. zusammengefasst. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen ENI oder IFI bezüglich des Überlebens und des Auftretens lokaler und regionaler Rezidive bei weniger strahlenassoziierten Nebenwirkungen unter IFI (X. Wang et al., 2017). Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahre 2019, welche die Ergebnisse aus fünf Studien (Jing et al., 2015; Liu et al., 2014; Ma et al., 2011; Park et al., 2016; Yamashita et al., 2015) und zwei Abstracts (Li et al., 2015; S. Zhu, Shen, Liu, Li, & Su, 2015) zusammenfasste, kam zu ähnlichen Ergebnissen und stellte keine signifikanten Unterschiede zwischen ENI und IFI hinsichtlich Lokalrezidivrate, Gesamtüberleben und Fernmetastasen, bei weniger strahlenassoziierten Nebenwirkungen unter IFI, fest (H. Zhu et al., 2019).

Nach unserem Wissen existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine retro- oder prospektiven Studien die ENI mit IFI unter Verwendung moderner Strahlentherapietechniken vergleichen.

1.4 Motivation und Fragestellung

Die Frage der Notwendigkeit der Mitbestrahlung makroskopisch nicht involvierter Lymphabflusswege bei der definitiven Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinom ist zum heutigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt. Metaanalysen, die eine elektive Nodalbestrahlung mit einer involved field Irradiation vergleichen, zeigen keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven oder des Gesamtüberlebens, jedoch eine Überlegenheit der involved field irradiation bezüglich des Auftretens strahlenassoziierter Nebenwirkungen. Dabei muss beachtet werden, dass der Großteil der in diese Studien eingeschlossenen Patient*innen mittels 3D-CRT behandelt wurde. Die 3D-CRT kann zumindest in Industrienationen nicht mehr als Therapiestandard bezeichnet werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren weder retrospektive, noch prospektive Studien, die für die definitive, intensitätsmodulierte dCRT des Ösophaguskarzinoms ENI und IFI hinsichtlich des onkologischen Outcomes vergleichen. Eine mögliche Ursache für die Gleichwertigkeit der elektiven Nodalbestrahlung und der involved field irradiation, ist die enge anatomische Lagebeziehung der Lymphabflussgebiete zum Ösophagus und die daraus resultierende inzidentelle (Mit-) Bestrahlung derselben, auch im Falle einer IFI. Da die intensitätsmodulierte Strahlentherapie im Vergleich zur 3D-CRT mit einer höhere Dosiskonformität assoziiert ist, stellt sich die Frage, inwieweit sich diese inzidentelle Bestrahlung der Lymphabflusswege zwischen den verschiedenen Bestrahlungstechniken unterscheidet.

Aus diesem Grund soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit die inzidentelle Strahlenbelastung der regionalen Lymphabflusswege zwischen den verschiedenen Bestrahlungstechniken (3D-CRT versus VMAT) bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen analysiert und verglichen werden. Dafür wurden Bestrahlungspläne, sowohl für die 3D-konformale Strahlentherapie also auch für die VMAT berechnet und bezüglich dem Ausmaß der inzidentellen Nodalbestrahlung verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie können dosimetrische Hinweise zur Vergleichbarkeit von ENI und IFI bei der intensitätsmodulierten definitiven Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms liefern.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine dosimetrische Planungsstudie mit 30 eingeschlossenen Patient*innen. Es wurden topographische Definitionen zervikaler, thorakaler und abdomineller Nodalstationen erstellt und in den Planungs-CTs aller eingeschlossenen Patient*innen konturiert. Es wurden für alle Patient*innen sowohl ein 3D-CRT-, als auch ein VMAT-Bestrahlungsplan berechnet. Die Strahlenbelastung der Risikoorgane und der definierten Nodalstationen wurde für die erstellten Bestrahlungspläne ausgewertet und der Einfluss der Bestrahlungstechnik auf diese untersucht. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München geprüft (Projektnummer: 134/21 S-EB) und es wurden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben. Alle im Rahmen dieser Studie getätigten Untersuchungen fanden im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München statt.

2.2 Patient*innenkollektiv

Das Patient*innenkollektiv bestand aus 30 Patient*innen mit der histopathologisch gesicherten Diagnose ‚C15. Bösartige Neubildung des Ösophagus‘ oder ‚C16.0 Bösartige Neubildung der Kardia inklusive des Ösophagogastrischen Übergangs‘, die zwischen 2011 und 2017 strahlentherapeutisch im Klinikum rechts der Isar, München, behandelt wurden.

Ausschlusskriterien für diese Studie waren:

- Patient*innen mit Re- oder Rezidivbestrahlung
- Patient*innen mit einer in der Vergangenheit vorgenommenen Operation des Magens oder des Ösophagus
- Patient*innen mit Bestrahlung mittels Brachytherapie
- Patient*innen mit mehr als einem makroskopischen Tumor der Speiseröhre oder des ösophagogastralen Übergangs
- Patient*innen mit einer kraniokaudalen Tumorausdehnung > 12 cm
- Patient*innen mit Lymph- oder Fernmetastasen mit einer maximalen Ausdehnung > 2 cm und/oder topographischem Einfluss auf die in Kapitel 2.5 definierten Lymphknotenstationen
- Patient*innen mit *Tracheostoma* oder perkutaner endoskopischer Gastrostomie
- Patient*innen mit bildmorphologisch sichtbarer Hiatushernie, *upside down* Magen oder *Situs inversus*

Die Einteilung der Patient*innen nach Tumorlokalisationen basierte auf in Ösophagogastroduodenoskopie und CT-Untersuchungen erhobenen Daten. Die Patient*innen wurde gemäß der achten Edition der TNM Klassifikation maligner Tumoren der UICC (Wittekind, 2016) nach Epizentrum der Tumoren in zervikale, obere thorakale, mittlere thorakale und untere thorakale Ösophaguskarzinome und Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs mit Epizentrum bis maximal 2 cm aboral des ösophagogastralen Übergangs (AEG I und II nach Siewert) unterteilt.

- Zervikale Ösophaguskarzinome: Epizentrum des Tumors zwischen *Krikoid* und Thoraxeingangsebene
- Obere thorakale Ösophaguskarzinome: Epizentrum des Tumors zwischen Thoraxeingangsebene und Bifurkation der Trachea
- Mittlere thorakale Ösophaguskarzinome: Epizentrum des Tumors in der oralen Hälfte des Abschnitts zwischen Trachealbifurcation und ösophagogastralem Übergang
- Untere thorakale Ösophaguskarzinome: Epizentrum des Tumors in der aboralen Hälfte des Abschnitts zwischen Trachealbifurcation und ösophagogastralem Übergang
- Karzinome des ösophagogastralen Übergangs: Tumoren mit Beteiligung des ösophagogastralen Übergangs mit Epizentrum bis maximal 2 cm aboral des ösophagogastralen Übergangs

Bei unvollständigen Befunden wurde hierbei von einem in kranio-kaudaler Ausdehnung mittig im Tumor gelegenen Epizentrum ausgegangen, weiterhin wurden in dieser Studie Karzinome des ösophagogastralen Übergangs mit den unteren thorakalen Ösophaguskarzinomen zu einer Gruppe zusammengefasst. Das für diese Studie untersuchte Patient*innenkollektiv stimmte für die Tumoreinteilung nach Lokalisation der UICC mit der Klassifikation der achten Edition des *Cancer Staging Manual* der AJCC überein (Amin et al., 2017; Wittekind, 2016).

Die Charakteristika der 30 in diese Studie eingeschlossenen Patient*innen sind in Tabelle 2 zusammengefasst, Abbildung 5 stellt die Tumorlokalisation des Patient*innenkollektivs graphisch dar. Das mediane Patientenalter betrug 70 Jahre, zwei Drittel der Patient*innen waren männlichen Geschlechts. Bei 80 % der Tumoren handelte es sich um PEKs, bei 87 % in einem lokal fortgeschrittenen Stadium (T3/4), wobei 47 % das Grading G2 und 37 % das Grading G3 aufwiesen. Es wurden acht Patient*innen mit zervikalen, fünf Patient*innen mit oberen thorakalen, sieben Patient*innen mit mittlere thorakalen und zehn Patient*innen mit untere thorakalen Ösophaguskarzinomen beziehungsweise Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs in dieser Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Charakteristika Patient*innenkollektiv

Alter, Median (Spannweite)	70 (45 – 87)
männlichen Geschlechts, n (%)	20 (67)
weiblichen Geschlechts, n (%)	10 (33)
Tumorlokalisation, n (%)	
zervikal	8 (27)
thorakal, oberes Drittel	5 (17)
thorakal, mittleres Drittel	7 (23)
thorakal, unteres Drittel / ösophagogastraler Übergang	10 (33)
longitudinale Tumorausdehnung, Median, Spannweite (cm)	5,9 (2,5 – 11,3)
zervikal	6,5 (2,5 – 8,45)
thorakal, oberes Drittel	5,12 (2,6 – 6,1)
thorakal, mittleres Drittel	5 (4,3 – 9,5)
thorakal, unteres Drittel / ösophagogastraler Übergang	7 (3,4 – 11,3)
klinisches T-Stadium, n (%)	
T2	4 (13)
T3	25 (83)
T4	1 (3)
Tumorhistologie, n (%)	
Adenokarzinom, n (%)	6 (20)
Plattenepithelkarzinom, n (%)	24 (80)
Grading, n (%)	
G2	14 (47)
G3	11 (37)
unbekannt	5 (17)

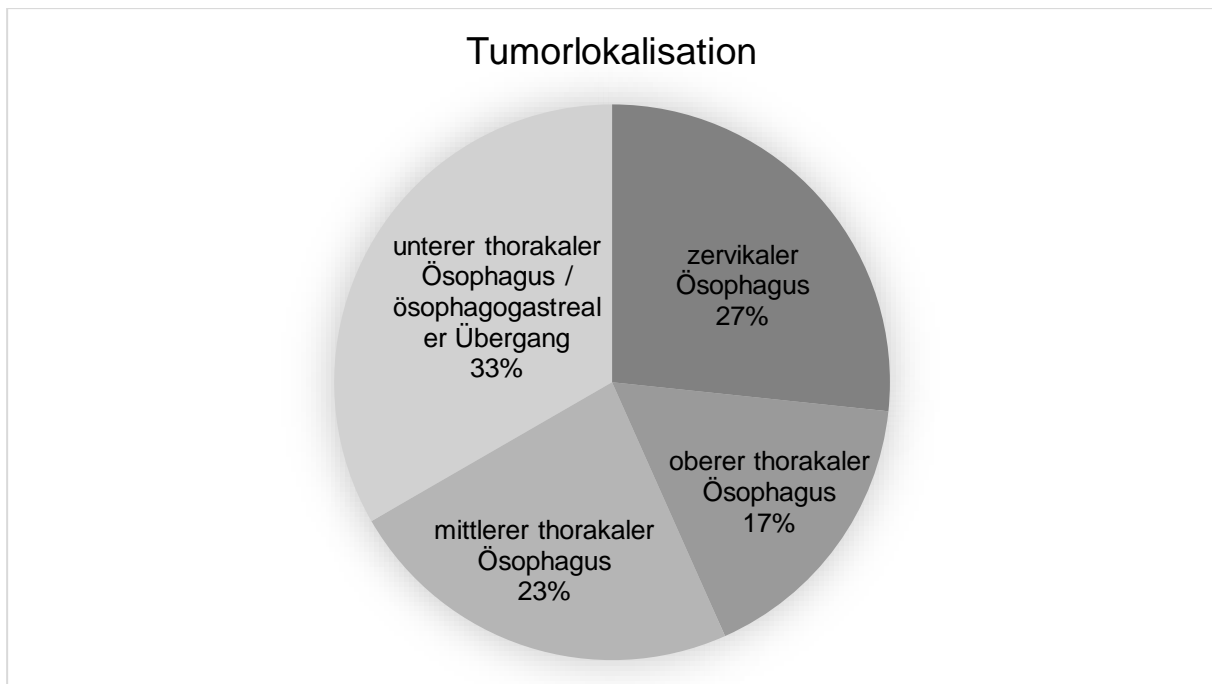


Abbildung 5: Tumorlokalisation Patient*innenkollektiv

2.3 Erfassung der CT-Datensätze

Prätherapeutisch wurde von allen Patient*innen in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, München, mindestens ein Planungs-CT erstellt. Bei dem verwendeten CT handelte es sich um ein Siemens Somatom Emotion 16 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland), die Schichtdicke betrug 3 mm. Alle Patient*innen wurden zur Planungs-CT-Aufnahme in späterer Bestrahlungsposition in Rückenlage immobilisiert. Die generierten CT-Daten wurde mit Hilfe der Software Varian Eclipse 16.01.10 (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) weiterverarbeitet.

2.4 Definition und Konturierung der verwendeten Zielvolumina

Alle Volumina wurden mit Hilfe der Software Varian Eclipse 16.01.10 (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) konturiert.

Das GTV umfasste ausschließlich den Primärtumor, ohne vergrößerte / metastasensuspekte Lymphknoten, der Primärtumor wurde auf jeder relevanten Schicht des Planungs-CTs konturiert. Hierfür wurden zusätzlich zum Planungs-CT die Informationen aus Befunden aller relevanten zur Diagnostik oder zum Staging angefertigten Untersuchungen verwendet.

Die Definition des PTVs erfolgte analog zu den Vorgaben der CROSS-Studie (van Hagen et al., 2012), das GTV wurde um 4 cm in kraniale und kaudale Richtung entlang des Verlaufs des Ösophagus erweitert. Bei einer Tumorf infiltration in den Magen wurde, statt einer Erweiterung

um 4 cm in kaudale Richtung, eine Erweiterung um 3 cm nach kaudal durchgeführt. In radialer Richtung wurde das GTV um 1,5 cm erweitert, wobei die Infiltration von Leber- oder Herzgewebe auf maximal 1 cm beschränkt wurde. Als Risikoorgane wurden die gesamte Lunge, mit beiden Lungenflügeln separat, der gesamte Spinalkanal, und das gesamte Herz konturiert.

2.5 Definition der untersuchten Lymphknotenstationen

Die regionalen zervikalen, thorakalen und abdominellen Lymphabflusswege des Ösophagus wurden in Lymphknotenstationen eingeteilt und in allen relevanten Schichten der Planungs-CTs aller in dieser Studie untersuchten Patient*innen von einer Person konturiert.

Die Einteilung und Konturierung der regionalen Lymphabflusswege des Ösophagus in Lymphknotenstationen erfolgte nach den Vorgaben und Definitionen der achten Edition des *Cancer Staging Manual* der AJCC (Amin et al., 2017), welches an die Klassifikation thorakaler Lymphknoten im Rahmen des Stagings des Lungenkarzinoms der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (Rusch et al., 2009) angelehnt ist.

Nach der AJCC werden die 18 folgenden Gebiete regionaler Lymphknoten des Ösophagus beziehungsweise regionale Lymphknotenstation des Ösophagus unterschieden, die anhand anatomischer Strukturen begrenzt und definiert werden.

1R: *Right lower cervical paratracheal nodes*, 1L: *Left lower cervical paratracheal nodes*, 2R: *Right upper paratracheal nodes*, 2L: *Left upper paratracheal nodes*, 4R: *Right lower paratracheal nodes*, 4L: *Left lower paratracheal nodes*, 7: *Subcarinal nodes*, 8U: *Upper thoracic paraesophageal lymph nodes*, 8M: *Middle thoracic paraesophageal lymph nodes*, 8L: *Lower thoracic paraesophageal lymph nodes*, 9R: *Right Pulmonary ligament nodes*, 9L: *Left Pulmonary ligament nodes*, 15: *Diaphragmatic nodes*, 16: *Paracardial nodes*, 17: *Left gastric nodes*, 18: *Common hepatic nodes*, 19: *Splenic nodes*, 20: *Celiac nodes*

In dieser Studie wurden die Stationen 9R (*Right pulmonary ligament nodes*) und 9L (*Left Pulmonary ligament nodes*) durch die Stationen 10R (*Right Hilar nodes*) und 10L (*Left Hilar nodes*) ersetzt. Die Begrenzungen für die Stationen 10L und 10R erfolgten gemäß den Vorgaben des *Cancer Staging Manuals* der AJCC (Amin et al., 2017). Weiterhin wurden die nicht zu den regionalen Lymphknoten zählenden Stationen SCR (*Right Supraclavicular nodes*) und SCL (*Left Supraclavicular lymph nodes*) hinzugefügt.

Die in dieser Studie verwendeten Lymphknotenstationen waren somit:

1R: *Right lower cervical paratracheal nodes*, 1L: *Left lower cervical paratracheal nodes*, SCR: *Right Supraclavicular nodes*, SCL: *Left Supraclavicular nodes*, 2R: *Right upper paratracheal nodes*, 2L: *Left upper paratracheal nodes*, 4R: *Right lower paratracheal nodes*, 4L: *Left lower paratracheal nodes*, 7: *Subcarinal nodes*, 8U: *Upper thoracic paraesophageal lymph nodes*, 8M: *Middle thoracic paraesophageal lymph nodes*, 8L: *Lower thoracic paraesophageal lymph nodes*, 10R: *Right Hilar nodes*, 10L: *Left Hilar nodes*, 15: *Diaphragmatic nodes*, 16: *Paracardial nodes*, 17: *Left gastric nodes*, 18: *Common hepatic nodes*, 19: *Splenic nodes*, 20: *Celiac nodes*

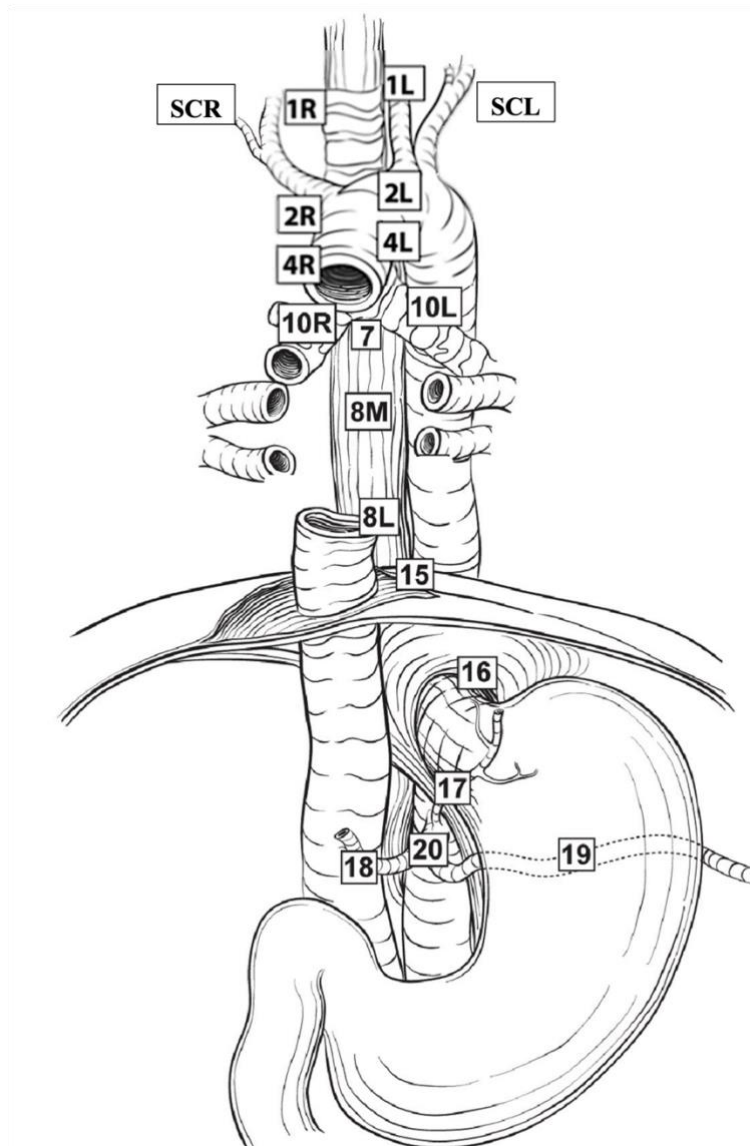


Abbildung 6: Topographische Darstellung der untersuchten Lymphknotenstationen, Coronarebene, 8U durch Trachea verdeckt, nach (Edge et al., 2010)

Die Topografie der untersuchten Lymphknotenstationen ist in Abbildung 6 in der Coronarebene schematisch skizziert. Die Station 8U (*Upper thoracic paraesophageal lymph nodes*) ist in dieser Abbildung durch die Position der Trachea verdeckt.

Da es bei einer koplanaren Bestrahlung zu steilen Dosisabfällen kranial und kaudal des PTV kommt und Areale oberhalb und unterhalb des PTV daher kaum Dosis erhalten, wurden für alle Patient*innen nur Lymphknotenstationen untersucht, welche sich auf Höhe des PTV befanden. Außerdem wurden von jeder untersuchten Lymphknotenstation nur diejenigen Anteile untersucht, welche sich auf Höhe des PTVs befanden. Diese Einschränkung wurde in Kauf genommen, da es anderenfalls zu hohen, durch die individuelle Lage der PTVs ausgelösten, Schwankungen der gemessenen nodalen Strahlung zwischen den eingeschlossenen Patient*innen gekommen wäre. Das Kürzen der Lymphknotenstationen auf die kranio-kaudale Ausdehnung des PTVs machte es uns möglich, vergleichbare Dosisparameter für die untersuchten Bestrahlungstechniken zu erhalten und die tatsächlichen Auswirkungen der jeweiligen Bestrahlungstechnik auf die elektive Dosisbelastung der entsprechenden Lymphabflussregionen zu untersuchen.

2.6 Normalgewebsrestriktion

Für die Berechnung der Bestrahlungspläne wurden aus klinischer Erfahrung und den Empfehlungen der NCCN für die Behandlung des Ösophaguskarzinoms folgende, Normalgewebsrestriktionen (*Constraints*) vorgegeben (National Comprehensive Cancer Network, 2023):

Myelon:

- $D_{\max}: < 45 \text{ Gy}$

Herz:

- $D_{\text{mean}}: < 25 \text{ Gy}$
- $V_{30}: < 30 \%$

Gesamtlunge:

- $D_{\text{mean}}: < 15 \text{ Gy}$
- $V_{20}: < 30 \%$
- $V_{30}: < 15 \%$

Die V_x beschreibt hierbei den Volumenanteil einer Struktur in Prozent, welcher eine Dosis von mindestens $x \text{ Gy}$ ausgesetzt ist (Schlegel et al., 2018, p. 503).

2.7 Berechnung der verwendeten Bestrahlungsplänen

Es wurde für jede, der in diese Studie eingeschlossenen Patient*innen, sowohl ein 3D-CRT-Plan als auch ein VMAT-Plan von einem erfahrenen Medizinphysiker des Klinikums rechts der Isar, München, berechnet. Die Berechnung der Bestrahlungspläne erfolgte analog zur definitiven Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms für eine verschriebene Gesamtdosis von 50 Gy bei einer Einzeldosis von 2,0 Gy. Hierbei wurde angestrebt, sowohl im gesamten PTV eine Dosis von mindestens 95 % der verschriebenen Dosis zu erreichen als auch in keinem Bereich des Planungsvolumen 107 % der verschriebenen Dosis zu überschreiten.

Alle generierten Bestrahlungspläne wurden von einem erfahrenen Strahlentherapeuten hinsichtlich ihrer klinischen Applizierbarkeit geprüft.

2.7.1 3D-CRT

Die Berechnung der 3D-CRT-Pläne wurde unter Verwendung des Bestrahlungsplanungsprogramms Varian Eclipse Treatment Planning System („TPS“) 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) und des Anisotropic Analytical Algorithm („AAA“) 13.026 (Varian medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) für einen Linearbeschleuniger der Marke Varian (Trilogy, Varian medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) durchgeführt. Es wurden keine Vorgaben hinsichtlich der Parameter Photonenenergien, Anzahl und Anordnung der verwendeten Felder, Kollimatorenwinkel und Hinzunahme von Wedge-Filtern gemacht.

2.7.2 VMAT

Die Berechnung der VMAT-Pläne erfolgte für den gleichen Linearbeschleuniger der Marke Varian, der auch bei den 3D-CRT Plänen zur Anwendung kam (Trilogy, Varian medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA). Die Erstellung der VMAT-Pläne erfolgte mit Hilfe des Varian Photon Optimizers 15.1.51 (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) und des Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) 13.026 (Varian medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) unter Verwendung von Kollimatorwinkeln zwischen 15° und 5°.

2.8 Erhobene Dosisparameter / Dosis-Volumen-Histogramme (DVH)

Zur Auswertung wurden Dosisverteilungen der untersuchten Zielvolumina, Risikoorgane und Lymphknotenstationen mit Hilfe sogenannter Dosis-Volumen-Histogrammen („DVH“) visualisiert. Hierbei wird jeder Dosis ein Volumenanteil einer Struktur, welcher dieser Dosis mindestens ausgesetzt ist, zugeordnet (Schlegel et al., 2018, p. 502).

Für die untersuchten Risikoorgane wurden folgende Dosisparameter erhoben:

Myelon:

- D_{\max} (Gy)

Herz

- D_{mean} (Gy)
- V30 (%)

Gesamtlunge:

- D_{mean} (Gy)
- V5 (%)
- V20 (%)
- V30 (%)

Für die untersuchten Nodalstationen wurden folgende Dosisparameter erhoben:

- D_{mean} (Gy)
- EUD (Gy)
- V20 (%)
- V30 (%)
- V40 (%)

2.9 Equivalent uniform dose (EUD)

Weiterhin wurde zur besseren Vergleichbarkeit der in den 3D-CRT- und VMAT-Plänen auftretenden nodalen Strahlenbelastung für jede konturierte Lymphknotenstation die *Equivalent uniform dose* (,EUD') berechnet. Die EUD dient dazu, die biologische Wirkung einer inhomogen verabreichten Dosisverteilung in die biologische Wirkung einer homogen verabreichten Dosisverteilung umzurechnen (Schlegel et al., 2018, p. 503).

Die in dieser Studie angewendete Formel zu Berechnung der EUD lautete:

$$\text{EUD} = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i^a \right)^{\frac{1}{a}}$$

Wobei N gleich der Anzahl an Voxeln innerhalb der untersuchten Struktur ist, D die Dosis im Voxel i und a ein tumorspezifischer Parameter.

Für $a \rightarrow \infty$ entspricht die EUD damit der Maximaldosis innerhalb der untersuchten Struktur, für $a \rightarrow -\infty$ der Minimaldosis der untersuchten Struktur. Bei $a = 1$ entspricht die EUD dem Mittelwert, also dem D_{mean} . Der Parameter a ermöglicht es somit in der Struktur auftretende Dosisminima beziehungsweise Dosismaxima in der EUD unterschiedlich zu wichten (Schlegel et al., 2018, p. 503).

Da bei der Metastasenkontrolle in einer Struktur auftretende Dosisminima wesentlich relevanter als auftretende Dosismaxima sind, wurde, analog zu einer Arbeit von Ji et al., im Rahmen dieser Studie $a = -5$ angewendet (Ji, Zhao, Yang, Meng, & Wang, 2012).

2.10 Statistische Auswertung

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS Version 27.0.1.0 durchgeführt (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Die ermittelten Parameter zeigten sich als nicht normalverteilt. Für den Vergleich der unter 3D-CRT und VMAT ermittelten Dosisparameter wurde der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben angewendet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Bestrahlungsvolumina

Die kraniokaudale Ausdehnung und Volumina der in dieser Studie eingeschlossenen Tumoren und die daraus resultierenden PTVs sind in Tabelle 3 dargestellt. Das mediane Volumen der bestrahlten Primärtumoren umfasste 31,1 cm³, wobei sich im oberen Thorax befindliche Tumoren, mit einem Median von 13,1 cm³ als am kleinsten darstellten. Im mittleren Thorax gelegene Tumoren und untere thorakale und abdominelle Tumoren folgten (Median: 23,6 cm³ und 37,1 cm³). Die größten Tumoren fanden sich mit einem medianen Volumen von 42 cm³ im Halsbereich. Das mediane Volumen aller resultierender PTVs betrug 329,4 cm³. Im oberen Thorax gelegene Tumoren besaßen, analog zu den kleinsten GTVs, die kleinsten PTVs (Median: 240,1 cm³), darauffolgend mittlere thorakale (Median: 292 cm³), untere thorakale / abdominelle (Median: 347,8 cm³) und zervikale (Median: 351,9 cm³) Tumore.

Tabelle 3: Länge und Volumina der eingeschlossenen Tumoren mit resultierenden PTVs

Tumorlokalisation	Tumorausdehnung, longitudinal in cm Median ± SD (Spannweite)	Volumen GTV in cm ³ Median ± SD (Spannweite)	Volumen PTV in cm ³ Median ± SD (Spannweite)
Zervikal	6,5 ± 1,9 (2,5 – 8,45)	42 ± 17,4 (7,1 – 52,6)	351,9 ± 100,3 (183,5 – 491,6)
Thorakal, oberes Drittel	5,12 ± 1,5 (2,6 – 6,1)	13,1 ± 15,6 (6 – 44,9)	240,1 ± 81,9 (169,2 – 380,8)
Thorakal, mittleres Drittel	5 ± 2,0 (4,3 – 9,5)	23,6 ± 32,1 (8,2 – 101,8)	292 ± 153,8 (182,6 – 639,1)
Thorakal, unteres Drittel / ösophagogastraler Übergang	7 ± 2,7 (3,4 – 11,3)	37,1 ± 74,4 (26,8 – 262,5)	347,8 ± 270,4 (298,8 – 1147,4)
Alle Lokalisationen:	5,9 ± 2,2 (2,5 – 11,3)	31,1 ± 50,2 (6 – 262,5)	329,4 ± 194,2 (169,2 – 1147,4)
GTV: Gross Tumor Volume; PTV: Planning Target Volume; SD: Standardabweichung			

3.2 Bestrahlungspläne

Die für die 3D-konformale Bestrahlung generierten Bestrahlungspläne beinhalteten im Durchschnitt fünf Bestrahlungsfelder (Spanne: vier - acht Felder). Der Großteil der *Monitor Units* wurde von einem *sinister-posterioren* (Gantrywinkel: $\sim 220^\circ$), einem *dexter-posterioren* (Gantrywinkel: $\sim 130^\circ$) und einem *anterioren* Bestrahlungsfeld (Gantrywinkel: $\sim 0^\circ$) abgegeben. Alle VMAT-Pläne wurden als Rotationsbestrahlung (VMAT) mit zwei kompletten, gegenläufigen *Arcs* mit Winkelbereichen zwischen 15° und 5° durchgeführt.

Bezüglich des Energieniveaus der verwendeten Photonen kamen bei vier der 3D-CRT-Bestrahlungsplänen ausschließlich 6-MV Photonen zu Anwendung, während bei 19 3D-CRT-Plänen 15-MV-Photonen verwendet wurden. Bei 7 3D-CRT-Bestrahlungsplänen wurden sowohl 6- als auch 15-MV Photonen genutzt.

In elf der VMAT-Pläne kamen ausschließlich 6-MV-Photonen zum Einsatz, in 19 VMAT-Bestrahlungsplänen ausschließlich 15-MV-Photonen. Bei 21 der 30 eingeschlossenen Patient*innen (70 %) wurden im 3D-CRT und im VMAT-Bestrahlungsplan Photonen derselben Energie genutzt.

Abbildung 7 stellt die Dosisverteilungen zwischen VMAT- (links) und 3D-CRT-Plänen (rechts) mit Hilfe von *Colorwashing* anhand einer Beispielpatient*in dar. Bereiche hoher Dosisbelastung werden in warmen Farben dargestellt, Bereiche niedriger Dosisbelastung in kalten Farben.

3.3 Planparameter

Die in Kapitel 2.6 definierten Normalgewebsrestriktionen konnten bezüglich des Myelons ($D_{\max} \leq 45$ Gy) von allen 3D-CRT- und VMAT-Plänen erfüllt werden. Die Gewebsrestriktionen von Lunge ($D_{\text{mean}} < 15$ Gy, $V_{20} < 30$ %, $V_{30} < 15$ %) und Herz ($D_{\text{mean}} < 25$ Gy, $V_{30} < 30$ %) wurden für beide Bestrahlungstechniken für 29 der 30 in dieser Studie eingeschlossenen Patient*innen eingehalten. Bei einer Patient*in konnten die vorgegebenen *Constraints* sowohl im 3D-CRT- als auch im VMAT-Bestrahlungsplan nicht eingehalten werden. Bei dem generierten 3D-CRT-Plan wurden die gegebenen Vorgaben für das Lungengewebe hinsichtlich der Dosisparameter D_{mean} (21,75 Gy), V_{20} (54,28 %) und V_{30} (17,98 %) und für das Herzgewebe hinsichtlich der Dosisparameter D_{mean} (26,65 Gy) und V_{30} (34,13 %) überschritten, bei dem erstellten VMAT-Plan wurden bezüglich des Lungengewebes D_{mean} (18,70 Gy) und V_{20} (36,63 %), sowie beim Herzgewebe D_{mean} (24,22 Gy) und V_{30} (33,43 %) überschritten.

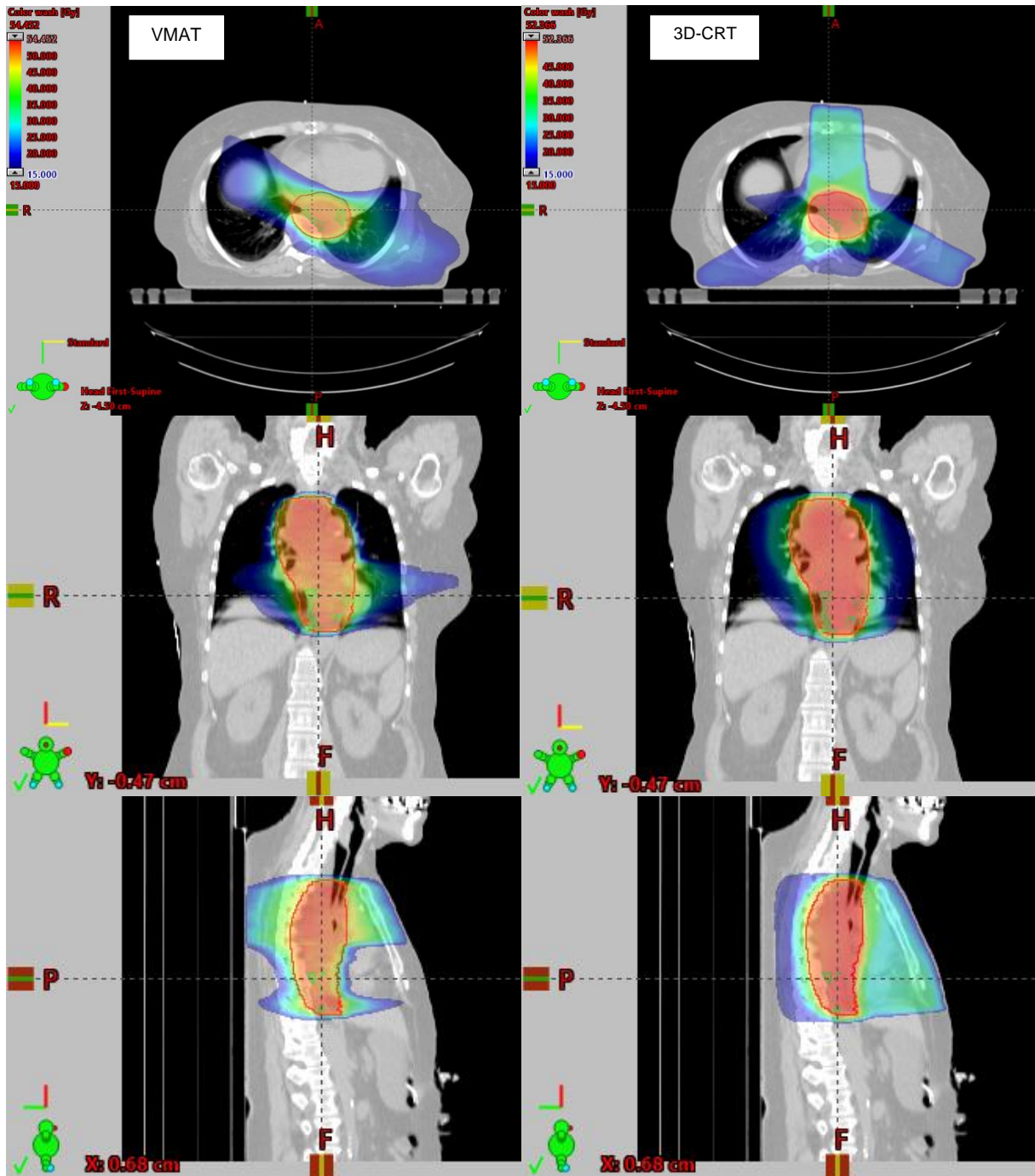


Abbildung 7: Dosisverteilung eines VMAT- (links) und eines 3D-CRT-Plans (rechts) anhand einer Beispielpatient*in. Von oben nach unten: Transversal-, Coronar- und Sagittalebene, rot umrandet: PTV, grün umrandet: Lower thoracic paraesophageal nodes (8L), nach (Peschel et al., 2022)

3.4 Dosisvergleich 3D-CRT und VMAT

3.4.1 Dosisvergleich Risikoorgane

Tabelle 4 zeigt die mediane Strahlenexposition mit Standardabweichung der Risikoorgane Myelon, Lunge und Herz, sowohl unter 3D-CRT, als auch unter VMAT.

Tabelle 4: Belastung der Risikoorgane unter 3D-CRT und VMAT

	3D-CRT Median ± SD	VMAT Median ± SD	p-Wert
Myelon D_{max} (Gy)	35,5 ± 11,9	34 ± 9,6	0,516
Lunge D_{mean} (Gy)	9,6 ± 4,3	8,7 ± 3,9	< 0,001
Lunge V5 (%)	51,3 ± 23,7	50,8 ± 24,8	0,761
Lunge V20 (%)	15,4 ± 8,9	8,9 ± 7,5	< 0,001
Lunge V30 (%)	4 ± 3,5	2,6 ± 2,9	< 0,001
Herz D_{mean} (Gy)	11,7 ± 10,1	9,7 ± 8,2	< 0,001
Herz V30 (%)	9,5 ± 11,4	5,7 ± 9,4	< 0,001

3D-CRT: 3D-konformale Strahlentherapie, D_{max}: Maximaldosis, D_{mean}: mittlere Dosis, SD: Standardabweichung V05 – V30: Volumenanteil, welcher einer Dosis ≥ 5 – 30 Gy ausgesetzt ist, VMAT: Volumetric modulated Arc Therapy

Bezüglich der Maximaldosis des Myelons führte die Wahl der angewendeten Technik zu keinem statistisch signifikanten Unterschied.

Die VMAT zeigte sich bei der Schonung von Lungengewebe gegenüber 3D-CRT hinsichtlich der Parametern D_{mean}, V20 und V30 überlegen (D_{mean}: 9,6 Gy ± 4,3 Gy (3D-CRT) vs. 8,7 Gy ± 3,9 Gy (VMAT), p < 0,001, V20: 15,4 % ± 8,9 % (3D-CRT) vs. 8,9 % ± 7,5 % (VMAT), p < 0,001, V30: 4 % ± 3,5 % (3D-CRT) vs. 2,6 % ± 2,9 % (VMAT), p < 0,001). Die Unterschiede zeigten sich hinsichtlich dieser Parameter jeweils als hochsignifikant (p < 0,001). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3D-CRT- und den VMAT-Plänen hinsichtlich des Parameters V5.

Hinsichtlich der Strahlenbelastung des Herzens war VMAT, analog zum Lungengewebe der 3D-CRT überlegen. Der Unterschied zwischen unter 3D-CRT und unter VMAT gemessenen D_{mean} (11,7 Gy ± 10,1 Gy (3D-CRT) vs. 9,7 Gy ± 8,2 Gy (VMAT), p < 0,001 und V30 (9,5 % ±

11,4 % (3D-CRT) vs. 5,7 % \pm 9,4 % (VMAT), $p < 0,001$) zeigte sich als statistisch hoch signifikant.

3.4.2 Dosisvergleich der untersuchten Lymphknotenstationen

Tabelle 5 - 7 stellen die berechneten Parameter D_{mean} , EUD, V20, V30, und V40 für alle untersuchten Lymphknotenstationen unter 3D-CRT und VMAT, sowie die zugehörigen p-Werte dar. Der neben den Stationsnamen stehende Faktor n beschreibt hierbei die Anzahl der Patient*innen, welche in die Dosisberechnungen der jeweiligen Station eingeschlossen wurden.

Im Vergleich zu 3D-CRT führte die Verwendung von VMAT zu signifikant niedrigeren D_{mean} - und EUD-Werten in neun (1L, SCL, 2L, 2R, 4L, 7, 10L, 8L, 15) der 20 untersuchten Lymphknotenstationen, wohingegen bei den übrigen elf Stationen (1R, SCR, 4R, 10R, 8U, 8M, 16, 17, 18, 19, 20) die Wahl der Technik keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Parameter hatte.

Bezüglich der Volumenparameter V20 - V40 zeigte sich an den subkarinalen Lymphknoten (7) eine statistisch signifikant niedrigere V20, V30 und V40 unter VMAT, an fünf weiteren Nodalstation (SCL, 4L, 8L, 10L,15) waren nur die Volumenparameter V30 und V40 unter VMAT signifikant reduziert. Bei fünf Lymphknotenstationen (2L, 2R, 4R, 8U, 8M) war die Verwendung von VMAT mit einer alleinigen, signifikanten Reduktion des Volumenparameters V40 verbunden. In den im Abdomen gelegenen Stationen 16, 17, 18, 19 und 20 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter V20, V30 oder V40 zwischen 3D-CRT und VMAT, ebenso an den Stationen 1L, 1R, SCR und 10R.

Weiter wurden an den Stationen 1R, SCR, 10R, 16, 17, 18, 19 und 20 keine signifikant unterschiedlichen Dosisparameter hinsichtlich aller untersuchter Parameter (D_{mean} , EUD, V20, V30, V40) beobachtet. Abbildung 8 zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm aller, mit statistisch signifikant unterschiedlichen D_{means} und EUDs versehenen Lymphknotenstationen anhand einer Beispielpatient*in.

Tabelle 5: Dosisvergleich zervikale und obere thorakale Nodalstationen

	3D-CRT Median ± SD	VMAT Median ± SD	p- Wert		3D-CRT Median ± SD	VMAT Median ± SD	p- Wert
	1L (n = 14)				1R (n = 14)		
D_{mean}	48,8 ± 6,5	47,2 ± 4,9	0,025		48,7 ± 5,8	48,8 ± 6,4	0,358
EUD	48,4 ± 7,7	45,3 ± 6,4	0,017		48,4 ± 6,7	47,7 ± 7,4	0,326
V20	100 ± 0	100 ± 0	1,000		100 ± 0	100 ± 0,1	1,000
V30	100 ± 15,3	100 ± 7	0,438		100 ± 3,8	100 ± 12,1	0,250
V40	98,7 ± 35,6	86 ± 31,7	0,105		99,9 ± 33,4	95,5 ± 31,9	0,297
	SCL (n = 12)				SCR (n = 12)		
D_{mean}	32,8 ± 9,7	28,1 ± 9,5	<0,001		30,7 ± 9,7	30,3 ± 9,3	0,569
EUD	28,3 ± 10,8	24,4 ± 9,5	0,016		24,1 ± 9,7	26,5 ± 8,4	0,470
V20	97,2 ± 26,5	93,3 ± 26	0,275		88,5 ± 31	99,7 ± 34,5	0,426
V30	67,7 ± 35,3	31,7 ± 35,3	0,007		40,8 ± 36	41,8 ± 32,3	0,966
V40	18,8 ± 31	12,3 ± 27,6	0,001		19,3 ± 29,4	13,2 ± 25,9	0,098
	2L (n = 15)				2R (n = 16)		
D_{mean}	51 ± 1,1	50,1 ± 0,9	<0,001		48,1 ± 5,1	46,7 ± 5,4	0,039
EUD	51 ± 1,2	50 ± 1,3	<0,001		46,5 ± 7	43,2 ± 6,8	0,043
V20	100 ± 0	100 ± 0	1,000		100 ± 3,2	100 ± 0	1,000
V30	100 ± 0	100 ± 0,1	1,000		100 ± 13,2	100 ± 14,5	0,109
V40	100 ± 0,5	100 ± 2,7	0,031		97,2 ± 21	85,2 ± 25,2	0,008
	4L (n = 20)				4R (n = 21)		
D_{mean}	49,1 ± 6,5	48,7 ± 7,2	0,006		39,3 ± 11,1	36 ± 8,8	0,094
EUD	48,9 ± 9	48,3 ± 8,9	0,021		33,6 ± 11,6	30 ± 9,2	0,320
V20	100 ± 8	100 ± 4,3	0,625		99,5 ± 31,1	99,4 ± 17,6	0,173
V30	100 ± 13,8	100 ± 25,6	0,016		84,7 ± 37	80,7 ± 33,5	0,051
V40	99,9 ± 29,9	99,5 ± 30,9	<0,001		57,4 ± 36,5	33,8 ± 34,8	<0,001
	8U (n = 21)				3D-CRT: 3D-conformal radiation therapy, <i>D_{mean}</i> : mittlere Dosis (in Gy), <i>EUD</i> : Equivalent uniform dose (in Gy), <i>n</i> : Anzahl eingeschlossener Patient*innen, <i>SD</i> : Standardabweichung, <i>V20</i> – <i>V40</i> : Volumenanteil, welcher einer Dosis ≥ 20 – 40 Gy ausgesetzt ist (in %), <i>VMAT</i> : Volumetric modulated Arc		
D_{mean}	49,7 ± 1,7	49,9 ± 1,9	0,257				
EUD	49,5 ± 2,2	49,9 ± 4,1	0,615				
V20	100 ± 0	100 ± 0,3	1,000				
V30	100 ± 0,1	100 ± 4,1	0,148				
V40	100 ± 5,8	99,7 ± 7,7	<0,001				

Tabelle 7: Dosisvergleich abdominelle Nodalstationen

	3D-CRT Median ± SD	VMAT Median ± SD	p-Wert		3D-CRT Median ± SD	VMAT Median ± SD	p-Wert
	16 (n = 13)				17 (n = 10)		
D_{mean}	49,3 ± 5,7	49,9 ± 6,1	0,376		47,3 ± 10,4	48,6 ± 11,3	0,084
EUD	48,5 ± 11,6	49,6 ± 10,9	0,893		46,2 ± 11,7	47 ± 12	0,084
V20	100 ± 5	100 ± 5,3	0,813		100 ± 22,4	100 ± 24,2	0,500
V30	100 ± 12,8	100 ± 16,8	0,063		99,8 ± 31,9	100 ± 35,6	0,625
V40	100 ± 21,4	99,7 ± 23,7	0,469		95,5 ± 39,4	93 ± 40,1	0,313
	18 (n = 4)				19 (n = 5)		
D_{mean}	41,5 ± 7,2	38,4 ± 7,3	0,125		44,7 ± 2,9	42,1 ± 4,9	0,625
EUD	40,1 ± 8	30,5 ± 7,2	0,125		43,1 ± 4,4	38,4 ± 7,3	0,438
V20	100 ± 0,7	96,6 ± 7,9	0,125		100 ± 0	100 ± 0	1,000
V30	99,8 ± 21,3	71,2 ± 25,8	0,125		100 ± 2	99,1 ± 4,7	0,250
V40	68,6 ± 43,2	48,6 ± 30,2	0,375		88 ± 10,8	64,5 ± 22,1	0,250
	20 (n = 5)				3D-CRT: 3D-conformal radiation therapy, D_{mean}: mittlere Dosis (in Gy), EUD: Equivalent uniform dose (in Gy), n: Anzahl eingeschlossener Patient*innen, SD: Standardabweichung, V20 – V40: Volumenanteil, welcher einer Dosis ≥ 20 – 40 Gy ausgesetzt ist (in %), VMAT: Volumetric modulated Arc Therapy		
D_{mean}	46,2 ± 3,2	48,6 ± 5,7	0,438				
EUD	46,1 ± 4,6	48,3 ± 6,7	0,188				
V20	100 ± 40,2	100 ± 0	0,500				
V30	100 ± 2,1	100 ± 4,7	1,000				
V40	100 ± 21,4	100 ± 30,9	0,750				

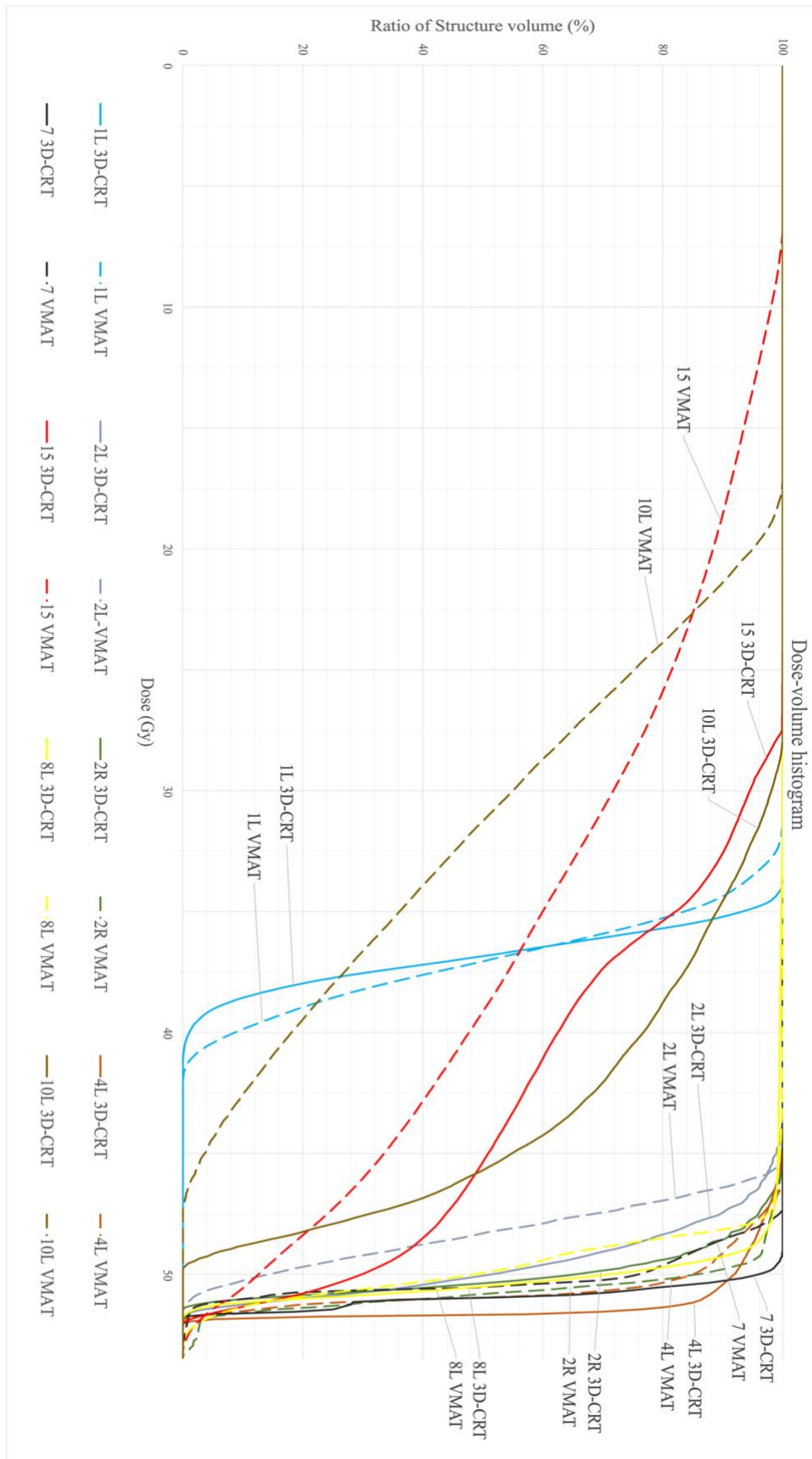


Abbildung 8: Dosis-Volumen-Histogramm einer Beispielpatient*in. mit allen Nodalstationen mit statistisch signifikanten D_{means} und EUDs (ohne SCL), durchgezogene Linie: 3D-CRT, gestrichelte Linie: VMAT, 3D-CRT: 3D-conformal radiation therapy, VMAT: Volumetric modulated Arc Therapy aus (Peschel et al., 2022)

4 Diskussion

In dieser Planungsstudie wurde das Ausmaß der inzidentellen Nodalbestrahlung in Abhängigkeit verschiedener Bestrahlungstechniken bei der definitiven Radio(chemo-)therapie von Ösophaguskarzinomen untersucht. Hierfür wurden anhand der Daten von 30 in der Vergangenheit auf Grund eines Ösophaguskarzinoms strahlentherapeutisch behandelte Patient*innen Bestrahlungspläne für die 3D-CRT und die VMAT berechnet. Die Bestrahlungspläne wurden dosimetrisch untersucht und miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass auch beim Verzicht einer elektiven Nodalbestrahlung die regionalen Lymphabflusswege des Ösophagus relevanten Bestrahlungsdosen ausgesetzt sind. Die Verwendung von VMAT, im Vergleich zu 3D-CRT, führte zu signifikant niedrigeren D_{means} und EUDs in neun der 20 untersuchten Lymphknotenstationen (1L, SCI, 2L, 2R, 4L, 7, 10L, 8L, 15).

Die Prognose von dCRT behandelten Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen ist nach wie vor unzufriedenstellend, das Auftreten von lokoregionären Rezidiven stellt hierbei eine relevante Art der Krankheitsprogression und des Therapieversagens dar (Conroy et al., 2014; Crosby et al., 2013; Versteijne et al., 2015). Das Ziel der dCRT des Ösophaguskarzinoms ist die Vernichtung aller teilungsfähiger Tumorzellen. Die Definition der hierfür optimalen Zielvolumina ist ein therapierelevanter, jedoch bis heute uneinheitlich gehandhabter Aspekt der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms und gegenwärtig nicht abschließend geklärt. Es existieren verschiedene Richtlinien für die Zielvolumendefinition der dCRT von Ösophaguskarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. Eine 2015 erschienene, auf Expertenmeinung basierende Arbeit von Wu et al. (A. J. Wu et al., 2015) sowie die Guidelines des National Comprehensive Cancer Networks (National Comprehensive Cancer Network, 2023) und der National Health Commission of the People's Republic of China (National Health Commission Of The People's Republic Of China, 2019).

Ein besonderes Augenmerk bei der Zielvolumendefinition des Ösophaguskarzinoms liegt dabei auf der Frage der Behandlung der regionalen Lymphabflusswege und Lymphknotenregionen, die makroskopisch nicht tumorbefallen sind (ENI). Eine Infiltration von Lymphknoten ist prinzipiell ab einem Tumordurchbruch der Basalmembran möglich (Siewert et al., 2001; Y. Wang et al., 2018), wobei die Wahrscheinlichkeit für die Lymphknoteninfiltration mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe (Rice et al., 1998), Tumurlänge und Grad der Entartung (Cheng et al., 2013; Huang et al., 2010) steigt. Der ENI liegt dabei die Annahme zugrunde, dass diese Lymphknotenregionen bereits mikroskopisch vom Tumor infiltriert sind beziehungsweise dass die Wahrscheinlichkeit hierfür so hoch ist, dass eine prophylaktische (Mit-)Bestrahlung dieser Lymphknotenregionen gerechtfertigt ist. Das darauf resultierende größere Zielvolumen und die damit einhergehende größere Strahlenbelastung der

umliegenden Risikoorgane und das größere Risiko strahlenassoziierter Nebenwirkungen wird bei der ENI in Kauf genommen. Der konträre Ansatz, also die Beschränkung des Zielvolumens auf den makroskopischen Tumor mit entsprechenden Sicherheitssäumen wird involved field irradiation (,IFI') genannt (Brady et al., 2013).

Im Rahmen der nCRT des Ösophaguskarzinoms schließt sich der Radiochemotherapie eine Ösophagektomie an. Bei dieser Ösophagektomie wird eine Dissektion auch makroskopisch unauffälliger Lymphknoten durchgeführt, wodurch die Anforderung an die lymphogene Kontrolle in der neoadjuvanten Radiochemotherapie geringer sind als in der definitiven. Dadurch wird bei der nCRT des Ösophaguskarzinoms derzeit IFI gegenüber ENI präferiert und ist Therapiestandard (van Hagen et al., 2012; Yang et al., 2018).

Bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms ist die Frage des elektiven Einschlusses makroskopisch nicht involvierter Lymphknoten und Lymphknotenregionen Gegenstand aktueller Forschung und zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt. Historisch wurden bei der Durchführung einer d(C)RT des Ösophagus große Strahlenfelder genutzt, die sich über den Lauf der Zeit und den damit besser werdenden diagnostischen Möglichkeiten in der Detektion von Lymphknotenmetastasen und technischen Möglichkeiten der Therapie stetig verkleinerten.

So wurde in der *RTOG 85-01-Studie* aus dem Jahr 1992, die die Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie demonstrierte, der gesamte Ösophagus, zwischen *Fossa supraclavicularis* und ösophagogastralen Übergang, mit 30 Gy und der Tumor mit einem Sicherheitssaum von 5 cm nach oral und aboral mit einem zusätzlichen Boost von 20 Gy bestrahlt (Herskovic et al., 1992). In der 2002 veröffentlichte *INT0123-Studie*, die eine Dosisescalation bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms untersuchte, wurde ein Zielvolumen, das nur noch dem makroskopischen Tumor mit einer Erweiterung von 5 cm nach oral und aboral und einer Erweiterung nach radial von mindestens 2 cm entsprach, verwendet. Trotzdem wurden in der Studie von Minsky et al. bei zervikal gelegenen Tumoren supraklavikuläre Lymphknoten elektiv mitbestrahlt und somit ein ENI-Konzept angewendet (Minsky et al., 2002). Auch in einer Studie von Versteijne et al., welche das Auftreten von Lokalrezidiven bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms untersuchte, wurde zur Generierung des CTVs das GTV um jeweils 3,5 cm nach kranial und kaudal erweitert und die periösophageale Lymphknoten elektiv in das CTV eingeschlossen (Versteijne et al., 2015). Demgegenüber wurde in der 2013 erschienenen *SCOPE-1 Studie*, in der die Verwendung des monoklonalen Antikörpers *Cetuximab* bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms untersucht wurde, ein IFI Konzept für die Zielvolumendefinition benutzt. Das CTV entsprach hierbei bei Tumoren ohne Beziehung zum ösophagogastralen Übergang einer 2 cm Erweiterung in oraler und aboraler Richtung entlang des Verlaufs des Ösophagus und einer 0,5 cm bis 1 cm Erweiterung nach radial ohne elektive Mitbestrahlung nicht involvierter Lymphknoten (Crosby

et al., 2013). In einer weiteren Phase-III-Studie aus dem Jahr 2019, in der im Rahmen der dCRT die Kombination der Chemotherapeutika *Paclitaxel* und *5-FU* mit *Cisplatin* und *5-FU* bei ausschließlich Plattenepithelkarzinomen verglichen wurde, wurde auch ein IFI Konzept für die Zielvolumendefinition angewendet (Chen et al., 2019).

Die oben im Text vorgestellten Richtlinien für die Zielvolumendefinition bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms behandeln die elektive Mitbestrahlung makroskopisch nicht involvierter Lymphknoten auf verschiedene Weise: Die Guideline der NCCN betrachtet die Wahl einer ENI nach Lage des Tumors als Kann-Entscheidung (englisch: ‚consider‘) mit besonderem Augenmerk auf nodal positiv gestagte Patient*innen. Folgende Lymphknoten werden hierbei gemäß der NCCN nach Tumorage als elektiv zu bestrahlen erachtet:

Bei zervikalen Tumoren: supraklavikuläre Lymphknoten und zervikale Wächterlymphknoten. Bei Tumoren im proximalen Drittel des Ösophagus: paraösophageal gelegene und supraklavikuläre Lymphknoten. Bei Tumoren im mittleren Drittel des Ösophagus: nur paraösophageale Lymphknoten. Bei Tumoren des distal gelegenen Ösophagusdrittels und Tumoren des ösophagogastralen Übergangs paraösophageale, in der kleinen Magenkurvatur gelegen, und zur Milz gehörende Lymphknoten sowie Lymphknoten um den *Trunkus Coeliacus* (National Comprehensive Cancer Network, 2023).

Wu et al. empfehlen dahingegen (englisch: ‚should‘) für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms, anders als die Guideline der NCCN, die elektive Mitbestrahlung von Lymphknotenregionen, wobei sich das Ausmaß der elektiven Nodalbestrahlung nach der Lage des Primärtumors richtet: Für zervikal und thorakal gelegene Tumore über der Carina sollen die paraösophagealen, paratrachealen und supraklavikulären, und kranial des Aortenbogens, auch die prävasculären Lymphabflusswege großzügig bis zum Krikoid in das CTV integriert werden. Bei kaudal der Carina gelegenen Tumoren sollen nur die paraösophagealen Lymphabflusswege elektiv vom CTV erfasst werden. Für distal im Thorax gelegene Tumoren und AEGs wird das CTV bis unterhalb des *Truncus coeliacus* erweitert, und umschließt die parakardialen Lymphknoten und die Lymphknoten entlang der *A. gastrica sinister* und der *A. hepatis communis*. Die am Milzhilus gelegenen Lymphknoten sollen weiterhin nur bei AEG II Tumoren in das CTV integriert werden (A. J. Wu et al., 2015).

Die Guideline der chinesischen *National Health Commission* favorisiert und empfiehlt ähnlich zur Guideline von Wu et al. die elektive Mitbestrahlung makroskopisch unauffälliger Lymphknoten (englisch: ‚should‘). Bei zervikalen und im oberen thorakalen Segment (zwischen Thoraxeingangsebene und *V. azygos*) gelegenen Tumoren sollen untere zervikale, supraclavikuläre, paratracheale und subkarinale Lymphknoten in das CTV integriert werden, bei Tumoren des mittleren thorakalen Segments zusätzlich zu den oben genannten Lymphknoten auch Teile des paraösophagealen Lymphknoten. Bei Tumoren des unteren thorakalen Ösophagus (ab *V. pulmonalis*) und Adenokarzinomen des ösophagogastralen

Übergangs soll das CTV zusätzlich subkarinale, paraösophageale und parakardiale Lymphknoten, sowie Lymphknoten entlang der *A. gastrica sinister* des *Truncus coeliacus* beinhalten (National Health Commission Of The People's Republic Of China, 2019).

Wie in Kapitel 1.3.4 beschrieben, existieren klinische Studien, welche bei der 3D-konformalen dCRT des Ösophaguskarzinoms das Outcome von ENI- und IFI-Konzepten miteinander vergleichen (Jing et al., 2015; Liu et al., 2014; Ma et al., 2011; Park et al., 2016; Yamashita et al., 2015). Metaanalysen dieser Studien zeigten gleiche Tumorkontrolle und gleiches Gesamtüberleben für ENI und IFI bei einem vermehrten Auftreten strahlenassoziierter Nebenwirkungen unter ENI (X. Wang et al., 2017; H. Zhu et al., 2019). Studien, welche ENI mit IFI unter Verwendung ausschließlich moderner, intensitätsmodulierter Bestrahlungstechniken vergleichen, existieren zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

Eine Studie von Ji et al. aus dem Jahr 2012 belegte, dass in der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms mittels 3D-CRT, bei einer Verschreibungsdosis von 60 Gy auch unter Verzicht auf eine ENI der Großteil der mit einem hohen Risiko für nodale Metastasen belasteten Lymphknotenstationen des Ösophagus einem D_{mean} und einer EUD von > 40 Gy ausgesetzt sind (Ji et al., 2012). Eine Studie von Onozawa et al. konnte feststellen, dass zumindest bei PEKs eine Dosis von 40 Gy ausreichend ist, um bei der dCRT Lymphknotenmetastasen adäquat zu kontrollieren (Onozawa et al., 2009).

In der vorliegenden Studie wurden bei einer Verschreibungsdosis von 50 Gy unter Verwendung beider Bestrahlungstechniken in der Mehrheit der 20 untersuchten Nodalstationen mediane D_{means} und EUDs > 40 Gy ermittelt. Unter 3D-CRT wurden in 15 (75 %) Lymphknotenstationen mediane D_{means} und EUDs > 40 Gy gemessen, unter VMAT in 14 (70 %) Stationen mediane D_{means} und in zwölf (60 %) Stationen mediane EUDs > 40 Gy. Weiter wurde sowohl für die 3D-CRT, als auch für die VMAT an elf (55 %) Lymphknotenstationen mediane D_{means} zwischen 45 Gy und 50 Gy registriert.

In der oben genannten Studie von Ji et al. aus dem Jahr 2012 wurde bei der dCRT die unter IFI auftretende inzidentelle Nodalbestrahlung des Ösophaguskarzinoms anhand von 39 Patient*innen mit thorakalen Ösophaguskarzinomen untersucht, wobei als Bestrahlungstechnik ausschließlich 3D-CRT angewendet wurde. Abweichend von der vorliegenden Arbeit wurde für das Konturieren der untersuchten Lymphknotenstationen in der Studie von Ji et al. die Definitionen der *Japanese Classification of Esophageal Cancer* der *Japan Esophageal Society* verwendet (Japan Esophageal Society, 2017). Weiter wurde in der Studie von Ji et al., abweichend von der Gesamtdosis von 50 Gy in der vorliegenden Studie, eine Gesamtdosis von 60 Gy verwendet.

Ji et al. ermittelten für den Großteil der untersuchten Lymphknotenstationen mediane D_{means} und EUDs > 40 Gy. So wurden für im oberen Thorax gelegene Ösophaguskarzinome bei

sieben untersuchten Lymphknotenstationen nur in den supraklavikulären Lymphknoten (104) und den rechten tracheobronchialen Lymphknoten (106tb-R) eine Lymphknotenstation mit ähnlichen anatomischen Begrenzungen wie die *right lower paratracheal nodes* (4R) mediane D_{means} und EUDs < 40 Gy gemessen. Für im mittleren Thorax gelegene Tumore wurden in acht der 14 (57 %) untersuchten Nodalstationen und für im unteren Thorax gelegene Tumore in sieben der neun (78 %) untersuchten Lymphknotenregionen mediane D_{means} und EUDs > 40 Gy registriert. Es sollte hierbei beachtet werden, dass in der Studie von Ji et al., anders als in der vorliegenden Studie, nicht nur Lymphknotenstationen und Teile von Lymphknotenstationen untersucht wurden, welche sich auf der gleichen Höhe wie das PTV befanden, was eine mögliche Erklärung für die Größe der Spannweite der von Ji et al. ermittelten Dosisparameter wäre (obere thorakale Tumoren, 104_EUD: Median: 15,2 Gy, Minimum: 2,1 Gy, Maximum: 66,2 Gy). Weiterhin könnte die in der Studie von Ji et al. angewendete Untersuchung der gesamten Lymphknotenregionen die Ursache für die, unter Beachtung der unterschiedlichen verschriebenen Gesamtdosen, im Vergleich zu unseren Ergebnissen tendenziell geringeren Dosisparameter sein. So maßen Ji et al. für im mittleren Thorax gelegene Ösophaguskarzinome an den *upper thoracic paraesophageal lymph nodes* (105) eine mediane EUD von nur 3,4 Gy (Minimum: 1,4 Gy, Maximum: 52,8 Gy), wohingegen in der vorliegenden Studie unter 3D-CRT an den *upper thoracic paraesophageal lymph nodes* (8U) eine mediane EUD von 49,5 Gy \pm 2,2 Gy ermittelt wurde.

Unter Beachtung der Unterschiede hinsichtlich der Definitionen der Lymphstationen zwischen der *Japan Esophageal Society*, verwendet von Ji et al. und der AJCC, welche in dieser Studie Anwendung fand und weiterhin berücksichtigend, dass Ji et al. nicht nur Lymphknotenstationen und Teile von Lymphknotenstationen untersuchten, welche sich auf Höhe des PTVs befanden, konnten die Ergebnisse von Ji et al. in ihrer Grundgesamtheit auch für eine verschriebene Gesamtdosis von 50 Gy bestätigt und um die Verwendung von VMAT erweitert werden. Es zeigt sich also, dass bei der definitiven Radio(chemo-)therapie des Ösophaguskarzinoms unter beiden untersuchten Bestrahlungstechniken die regionalen Lymphabflusswege der Speiseröhre zu großen Teilen Strahlenbelastungen ausgesetzt sind, welche größer als 80 % der dem PTV verschriebenen Gesamtdosis sind.

Weiter zeigte sich ein großer Einfluss des radialen Abstands zwischen den untersuchten Lymphknotenstationen und dem Ösophagus auf die Höhe der beobachteten nodalen Dosisverteilungen, wobei die nodale Dosisbelastung unter beiden untersuchten Bestrahlungstechniken mit steigendem Abstand zum Ösophagus abnahm. So wurden in Nodalstationen, die unmittelbar an den Ösophagus angrenzen (8U, 8M, 8L, 2L), Dosen ähnlich der dem PTV verschriebenen Gesamtdosis von 50 Gy gemessen, wohingegen in den supraklavikulären (SCL,SCR) und den hilären Lymphknoten (10L, 10R), Lymphknotenstationen mit dem größten radialen Abstand zum Ösophagus, die geringsten

Dosisverteilungen registriert. Die räumliche Abhängigkeit der gemessenen nodalen Dosisverteilung zum Ösophagus wurde auch in der oben genannten Studie von Ji et al. beschrieben (Ji et al., 2012). Für im oberen Thorax gelegene Ösophaguskarzinome wurden für die, dem Ösophagus anliegenden, *upper thoracic paraesophageal lymph nodes* (105), für eine verschriebene Gesamtdosis von 60 Gy ein medianer EUD von 58 Gy (Spannweite: 9,8 Gy - 65,2 Gy) gemessen. Dahingegen wurde für die supraklavikulären Lymphknoten (104), die Station mit dem größten radialen Abstand zum Ösophagus, eine mediane EUD von nur 15,2 Gy (Spannweite: 2,1 Gy – 66,2 Gy) registriert. Eine offensichtliche Erklärung, für die mit zunehmendem Abstand zum Ösophagus abnehmenden D_{means} und EUDs an Lymphknotenstationen, ist der Abstand der untersuchten Stationen zum PTV beziehungsweise damit einhergehend der Anteil der untersuchten Lymphknotenstationen, welcher sich innerhalb des PTV befindet. Da ein erheblicher Teil der untersuchten Lymphknotenstationen, als Teil der regionalen Lymphabflusswege des Ösophagus, an diesen unmittelbar angrenzt, bewirkte die zur Bildung des PTVs genutzte Erweiterung des GTVs um 1,5 cm in radiale Richtung, dass Teile dieser Lymphknotenstationen vom PTV überlappt wurden und sich so innerhalb des PTVs befanden. Bei einzelnen Patient*innen befanden sich sogar einige der untersuchte Lymphknotenstationen vollständig innerhalb des PTVs (vergleiche Abbildung 7). Diese sich im PTV befindenden Lymphknotenstationen oder Teile von Lymphknotenstationen waren dementsprechend der verschriebenen Gesamtdosis von 50 Gy ausgesetzt. Dieser sich innerhalb des PTVs befindliche Anteil von Nodalstationen nimmt jedoch mit zunehmendem Abstand der untersuchten Nodalstationen zum PTV ab. Es ist daher plausibel, dass in den dem Ösophagus unmittelbar angrenzenden Nodalstationen, welche sich zu großen Teilen im PTV befindenden, D_{means} und EUDs nahe der verschriebenen Gesamtdosis von 50 Gy gemessen wurden, und dass bei Lymphknotenstationen mit einem größeren radialen Abstand zum PTV (SCL und SCR, 10L und 10R) geringere Dosisverteilungen registriert wurden.

Weiter handelte es sich bei zehn der 20 untersuchten Lymphknotenstationen um bilaterale Lymphknotenstationen, Stationen, welche sich sowohl in der rechten als auch in der linken Körperhälfte befinden. Diese bilateralen Lymphknotenstationen waren: Die am Hals gelegenen linken und rechten *lower cervical paratracheal nodes* (1L, 1R) und *supraclavicular nodes* (SCL, SCR), die im Thorax gelegenen linken und rechten *upper* (2L, 2R) und *lower paratracheal nodes* (4L, 4R), und die *hilar nodes* (10L, 10R). Während an den *lower cervical paratracheal nodes* (1L, 1R), den *supraclavicular nodes* (SCL, SCR) und den *hilar nodes* (10L, 10R) vergleichbare mediane D_{means} und EUDs zwischen linker und rechter Körperseite gemessen wurden, zeigten sich an den thorakalen *upper paratracheal nodes* (2L, 2R) und besonders an den *lower paratracheal nodes* (4L, 4R) höhere mediane D_{means} und EUDs an der linken Körperhälfte (4L_EUD (3D-CRT): 48,9 Gy \pm 9 Gy vs. 4R_EUD (3D-CRT): 33,6 Gy \pm 11,6 Gy). Dies konnte gleichermaßen unter 3D-CRT und VMAT beobachtet werden. Auch in

der oben genannten Studie von Ji et al. zeigten sich ähnliche Unterschiede hinsichtlich der Dosisverteilungen bilateraler Nodalstationen (Ji et al., 2012). Bei Ösophaguskarzinomen im oberen Thorax wurde bei einer dem PTV verschriebenen Gesamtdosis von 60 Gy an den *left tracheobronchial lymph nodes* (106tb-L), einer Lymphknotenstation mit ähnlichen anatomischen Begrenzungen wie den *left lower paratracheal nodes* (4L), eine mediane EUD von 47,3 Gy (Minimum: 9,6 Gy, Maximum: 59,3 Gy) gemessen. Dagegen waren die rechten *tracheobronchial lymph nodes* (106tb-R), mit anatomischen Begrenzungen ähnlich der *right lower paratracheal nodes* (4R), nur einer medianen EUD von 36,3 Gy (Minimum: 5,6 Gy Maximum: 59,3 Gy) ausgesetzt. In wesentlich schwächerer Ausprägung zeigte sich in der Studie von Ji et al. dieser Effekt auch für die oben genannten Stationen (106tb-L, 106tb-R) bei im mittleren Thorax gelegenen Ösophaguskarzinomen (106tb-L_EUD: 57,9 Gy vs. 106tb-R_EUD: 54,8 Gy).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Studie von Ji et al. weichen jedoch zumindest teilweise von den Ergebnissen eines im Januar 2020 im Journal *Oncology Letters* erschienenen Artikels von Zhang et al. ab (N. Zhang, Gu, Wang, & Wu, 2020). In der Studie von Zhang et al. wurde ebenfalls die bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms auftretende inzidentelle Nodalstrahlung bei einer dem PTV verschriebenen Gesamtdosis von 60 Gy anhand der Dosisparameter EUD und V40 untersucht. Die Studie von Zhang et al. beinhaltete 15 Patient*innen mit thorakalen Ösophaguskarzinomen, jeweils fünf Patient*innen mit Tumoren des oberen, mittleren und unteren thorakalen Ösophagus, für welche 3D-CRT-, 5-Feld-IMRT- und VMAT-Bestrahlungspläne berechnet und untersucht wurden. Hier überstieg für im oberen Thorax gelegene Ösophaguskarzinome, basierend auf den Daten von fünf eingeschlossenen Patient*innen die mittlere EUD und V40 der *right tracheobronchial lymph nodes* (106tb-R) die gemessene EUD und V40 der *left tracheobronchial lymph nodes* (106tb-L) für alle untersuchten Bestrahlungstechniken (106tb-L_EUD (3D-CRT): 47,5 Gy \pm 2,1 Gy vs. 106tb-R_EUD (3D-CRT): 60, 2 Gy \pm 0.4 Gy). Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Ergebnissen der oben beschriebenen Studie von Ji et al. und der vorliegenden Studie und werden in der Arbeit von Zhang et al. nicht weiter erläutert oder diskutiert. Es sollte an dieser Stelle angemerkt werden, dass die Arbeit von Zhang et al. einige methodische Schwächen aufweist, die die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse erschweren. So wurden keine Angaben zur Generierung der PTVs gemacht und nicht alle für die Berechnung der EUD nötigen Parameter angegeben. Weiterhin finden sich keinerlei Angaben zu den, in der Berechnung der Bestrahlungsplänen verwendeten Normalgewebsrestriktionen.

Eine mögliche Erklärung für die teils unterschiedlichen Dosisverteilungen bilateraler Nodalstationen stellt der oben im Text erläuterte radiale Abstand der untersuchten Nodalstationen zum Ösophagus und damit zum PTV dar. Der Ösophagus liegt im Bereich des Halses und beim Eintritt in den Thorax durch die Thoraxeingangsebene mittig ventral der

Corpora vertebrae und dorsal der Trachea. Der Ösophagus zieht in seinem intrathorakalen Verlauf durch das Mediastinum merklich nach links. Somit befinden sich die im Thorax gelegenen linken paratrachealen Lymphknoten (2L, 4L) näher am Ösophagus als die rechten (2R, 4R), wodurch der Abstand dieser linken Lymphknotenstationen (2L, 4L) zum PTV geringer ist als der der Gegenseite. Damit einhergehend befinden sich somit größere Anteile der in der linken Thoraxhälfte lokalisierten Nodalstationen (2L, 4L) innerhalb des PTVs. Die zentrale Lage des Ösophagus im Hals könnte demgegenüber zu den ähnlichen Dosisverteilung der im Hals gelegenen bilateralen Nodalstationen (1L und 1R, SCL und SCR) geführt haben. Eine mögliche Erklärung für die ähnlichen inzidentellen Dosen der im Thorax gelegenen linken und rechten hilären Lymphknoten (10L, 10R) könnte auch deren anatomischen Lage sein, da sich diese kranial des Herzens befinden und von Lungengewebe umgeben sind. Die gegebenen Normalgewebsrestriktionen der Risikoorgane Herz und Lunge könnten somit einen weiteren Einfluss auf die Dosisverteilungen in diesen Stationen gehabt haben.

In dieser Studie war in neun der 20 untersuchten Nodalstationen die Verwendung von VMAT mit signifikant niedrigeren EUDs und D_{means} gegenüber 3D-CRT assoziiert, dies betraf die Stationen 1L, SCL, 2L, 2R, 4L, 7, 10L, 8L und 15, wohingegen sich bei den übrigen elf Nodalstationen (1R, SCR, 4R, 8U, 8M, 10R, 16, 17, 18, 19, 20) keine signifikant unterschiedlichen D_{means} und EUDs zeigten (vergleiche Tabelle 5 - 7). Hinsichtlich der Parameter V20, V30 und V40 kam es in einer (7), sechs (SCL, 4L, 7, 8L, 10L, 15) und 11 Nodalstationen (SCL, 2L, 2R, 4L, 4R, 7, 10L, 8U, 8M, 8L, 15) zu signifikant niedrigeren Werten unter VMAT. Die Verwendung von VMAT war weiterhin bei keiner der untersuchten Lymphknotenstationen und keinem der untersuchten Dosisparameter mit signifikant höheren Dosisverteilungen assoziiert. In acht der 20 untersuchten Lymphknotenlevel (1R, SCR, 10R, 16, 17, 18, 19, 20) wurden hinsichtlich der untersuchten Dosisparameter (D_{mean} , EUD, V20, V30, V40) überhaupt keine signifikanten Abweichungen zwischen den untersuchten Bestrahlungstechniken registriert. Es fällt weiterhin auf, dass sich fünf dieser acht Lymphknotenstationen ohne signifikant unterschiedlichen Dosisparametern auf Höhe des Diaphragmas (16) oder kaudal davon im Abdomen (17, 18, 19, 20) befanden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen in dieser Beziehung zumindest teilweise im Kontrast zu den Ergebnissen der zuvor genannten Studie von Zhang et al. aus dem Jahr 2020. In der Arbeit von Zhang et al. führte bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen des oberen Thorax die Verwendung von VMAT an zwei der sechs untersuchten Nodalstationen zu signifikant geringeren EUDs gegenüber der Verwendung von 3D-CRT. Dies betraf die Stationen *pretracheal lymph nodes* (106pre) und *left tracheobronchial lymph nodes* (106tb-L). Demgegenüber führte in der Studie von Zhang et al. bei Tumorlokalisationen im mittleren Thorax die Verwendung von VMAT an vier der untersuchten Nodalstationen zu signifikant

höheren EUDs gegenüber der Verwendung von 3D-CRT. Dies betraf die *left tracheobronchial lymph nodes* (106tb-L), die *subcarinal lymph nodes* (107) und die bilateralen *recurrent nerve lymph nodes* (106recL,106recR). Bei Ösophaguskarzinomen des unteren Thorax war die Verwendung von VMAT an drei der vier untersuchten Nodalstationen mit signifikant höheren EUDs gegenüber 3D-CRT assoziiert. Dies betraf, bei Tumorlokalisation im unteren Thorax die linken und rechten *pulmonary ligament lymph nodes* (112pul-L, 112pul-R) und die *thoracic paraaortic lymph nodes* (112ao). Zhang et al. erklären die Inkonsistenz ihrer Beobachtungen mit der Position der in den 3D-CRT-Plänen verwendeten Bestrahlungsfelder. So befänden sich, anders als bei im oberen Thorax gelegene Ösophaguskarzinome, bei im mittleren und unteren Thorax gelegenen Ösophaguskarzinomen die Mehrheit der untersuchten Lymphknotenstationen außerhalb der in den 3D-CRT verwendeten Bestrahlungsfelder. Dies ist jedoch insofern nur schwer nachvollziehbar, da bei den 3D-CRT-Pläne der oberen und mittleren thorakalen Ösophaguskarzinomen die gleiche Feldgeometrie verwendet wurde. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse von Zhang et al. beziehungsweise deren Unterschiede zu unseren Ergebnissen ist durch die unzureichenden Erklärungen in der Arbeit von Zhang et al. stark erschwert.

Wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben können bei der IMRT und ihrer Unterform der VMAT im Vergleich zur 3D-CRT steilere Dosisgradienten um die Zielstruktur erzeugt werden und so mögliche sich in Nachbarschaft zur Zielstruktur befindliche Risikoorgane besonders im Hochdosisbereich besser geschützt werden (Schlegel et al., 2018, p. 504). Durch die anatomische Lage des Ösophagus im Thorax, vor dem Rückenmark, neben dem Herz und umgeben von der Lunge sind die Risikoorgane Myelon, Herz, Lunge und der Ösophagus selbst von besonderer Relevanz.

Die Schonung dieser Risikoorgane ist für die Minimalisierung strahlenassoziierter Nebenwirkungen essenziell. Bezüglich des Vorteils einer Verwendung von IMRT bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms existieren Studien verschiedener Qualität:

Planungsstudien zeigen eine höhere Konformität und Homogenität im Zielvolumen bei geringeren Dosen an den Risikoorganen Herz und Lunge zu Gunsten der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT (Chandra et al., 2005; Kole et al., 2012; D. Wang et al., 2011; V. W. Wu et al., 2004; W.-Z. Zhang et al., 2009). Die Verwendung von VMAT führt im Vergleich zu 3D-CRT zu einer überlegenen und verglichen mit IMRT zu einer mindestens gleichwertigen Dosiskonformität, Dosishomogenität und Schonung der Risikoorgane Lunge und Herz (Nicolini et al., 2012; Vivekanandan et al., 2012). In Bezug auf die Schonung der Lunge ist VMAT hinsichtlich der Hochdosisbelastung (V20, V30) der IMRT überlegen und hinsichtlich der Niedrigdosisbelastung (V5 V10) der IMRT unterlegen (C. Y. Lin et al., 2014; Vivekanandan et al., 2012).

Freilich et al. verglichen in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2015 das Outcome von 232 Patient*innen (IMRT: 138, 3D-CRT: 94), die mittels nCRT oder dCRT behandelt wurden, und stellten ein selteneres Auftreten von therapieassoziierten, nicht hämatologischen Grad ≥ 3 Nebenwirkungen (nach *Common Criteria for Adverse Events*) bei der Therapie mittels IMRT gegenüber einer Therapie mit 3D-CRT fest. Ein daraus resultierender Überlebensvorteil zeigte sich jedoch nicht (Freilich et al., 2015). Lin et al. stellten in ihrer retrospektiven Analyse aus den Daten von 676 mittels nCRT oder dCRT behandelten Patient*innen zwar keinen Unterschied bezüglich der tumorassoziierten Todesfälle fest, es zeigten sich jedoch signifikant weniger nicht-tumorassoziierte Todesfälle und ein besseres Gesamtüberleben bei einer Therapie mittels IMRT gegenüber einer Therapie mit 3D-CRT. Von besonderer Relevanz erschien das gehäufte Auftreten kardial bedingter Todesfälle unter 3D-CRT, welches die Autoren auf erhöhte kardiale Strahlenbelastung unter 3D-CRT zurückführten (S. H. Lin et al., 2012). Eine im Jahre 2017 erschienene Metaanalyse, die die IMRT mit der 3D-CRT in der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms bezüglich dosimetrischer Gesichtspunkte, therapieassoziierten Nebenwirkungen und Gesamtüberleben verglich, zeigte dosimetrisch eine geringere Hochdosisbelastung des Herzens und der Lunge bei gleicher Niedrigdosisbelastung und keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Pneumonitiden oder Ösophagitiden. Bezüglich des Gesamtüberlebens war eine Therapie mit IMRT einer Therapie mittels 3D-CRT überlegen (Xu et al., 2017).

Ein möglicher Nachteil der Behandlung mittels IMRT und VMAT ist ein potenziell erhöhtes Risiko für das Auftreten von Zweitmalignomen nach Abschluss der Strahlentherapie. Durch die bei der IMRT verwendeten zahlreichen Bestrahlungswinkel kommt es, im Vergleich zur 3D-CRT, zu einem größeren Anteil an gesundem Gewebe, das einer Strahlung ausgesetzt wird, auch wenn es sich hierbei nur um niedrige Dosen handelt. Da ionisierende Strahlung ohne das Vorhandensein einer Schwellendosis auf gesundes Gewebe eine kanzerogene Wirkung ausübt, kann es durch den Einsatz von IMRT zu einem vermehrten Auftreten von Zweitmalignomen kommen. Auch wenn es sich hierbei eher um theoretische Überlegungen handelt, geben Hall et al. für das Auftreten von Zweitmalignomen nach Strahlentherapie mit IMRT ein Risiko nach zehn Jahren von 1,75 % im Vergleich zu 1 % bei einer Behandlung mittels 3D-CRT an. Bei einem 5-Jahres-Überleben von Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen von nur knapp über 20 % ist die klinische Relevanz dieses Nachteils der IMRT beziehungsweise der VMAT bei der Behandlung von Ösophaguskarzinomen aber von untergeordneter Relevanz (Hall & Wu, 2003).

Zum heutigen Zeitpunkt existieren nach bestem Wissen keine prospektiven Studien, die die Therapie des Ösophaguskarzinoms mittels IMRT oder VMAT mit einer Behandlung mittels 3D-CRT vergleichen, dennoch ist unbestreitbar, dass die 3D-CRT gegenüber der IMRT und der VMAT zunehmend an Bedeutung verliert und zumindest in Industrienationen zum heutigen

Zeitpunkt nicht mehr als Therapiestandard bezeichnet werden kann (Giordano & Wenz, 2019, p. 73; Huh et al., 2019; Shumway et al., 2015; M. Zhang & Wu, 2017).

Die oben ausgeführten Überlegungen und Studienergebnisse stehen im Einklang mit der in der vorliegenden Studie festgestellten, signifikant besseren Schonung der Risikoorgane Lunge und Herz unter VMAT im Vergleich zur 3D-CRT. Diese betraf in dieser Studie beim Risikoorgan Lunge die Dosisparameter D_{mean} , V20, und V30, nicht jedoch die V5 und beim Risikoorgan Herz die Dosisparameter D_{mean} und V30. Die Absenz signifikant unterschiedlicher V5 zwischen 3D-CRT und VMAT kann wie weiter oben im Text beschrieben durch die größere Anzahl an verwendeten Bestrahlungswinkeln unter VMAT und damit einem größeren Anteil an Normalgewebe, welches niedrigen Dosen ausgesetzt ist, erklärt werden. Eine signifikant höhere V5 unter VMAT wäre sogar an dieser Stelle denkbar gewesen, wurde jedoch nicht beobachtet.

Es erscheint somit plausibel, dass in der vorliegenden Studie die Verwendung von VMAT im Vergleich zu 3D-CRT für keine der untersuchten Lymphknotenstation mit einer höheren (inzidentellen) Dosisbelastung assoziiert war. Nichtsdestotrotz zeigten sich die Unterschiede durch die untersuchten Bestrahlungstechniken hinsichtlich der Dosisparameter D_{mean} und EUD nicht an allen untersuchten Lymphknotenstationen als statistisch signifikant. Weiter überstieg der absolute Unterschied zwischen den beiden untersuchten Bestrahlungstechniken hinsichtlich dieser beiden Dosisparameter unter den Lymphknotenstationen mit signifikanten unterschiedlichen D_{means} und EUDs nur an einer Lymphknotenstationen 6 Gy (7 EUD: $44,2 \text{ Gy} \pm 7,2 \text{ Gy}$ (3D-CRT) vs. $38 \text{ Gy} \pm 10,1 \text{ Gy}$ (VMAT), $p < 0,001$). Die durch die Wahl der Bestrahlungstechnik bedingten Unterschiede hinsichtlich der gemessenen D_{means} und EUDs fielen also im Vergleich zur absoluten Dosisbelastung gering aus. Eine mögliche Erklärung für die ermittelten Ergebnisse liefert wieder die anatomischen Positionen des Ösophagus und der untersuchten Lymphknotenstationen. Die meisten der untersuchten und den regionalen Lymphabflusswegen des Ösophagus zugehörigen Lymphknotenstationen grenzen unmittelbar an den Ösophagus an. Durch die zur Generierung des PTVs verwendete Erweiterung des GTVs um 1,5 cm in radiale Richtung befinden sich Teile von oder sogar ganze Lymphknotenstationen innerhalb des PTVs (vergleiche Abbildung 7).

Die teilweise oder komplette Lokalisation von Lymphknotenstationen innerhalb des PTVs bietet nicht nur einen Erklärungsansatz für die weiter oben beschriebene Höhe der gemessenen nodalen Dosisbelastung, sondern stellt auch eine mögliche Ursache für die geringen oder statistisch nicht signifikanten Unterschiede der Bestrahlungstechniken hinsichtlich der untersuchten Dosisparameter dar. Die Vorgaben an 3D-CRT- und VMAT-Bestrahlungspläne erfordern sowohl eine Dosis von mindestens 95 % der verschriebenen Gesamtdosis von 50 Gy im gesamten PTV zu erreichen als auch in keinem Bereich des Planungsvolumen 107 % der verschriebenen Gesamtdosis zu überschreiten. Da die

Dosisbelastung von innerhalb des PTV gelegenen Lymphabflussregionen durch die Bestrahlungstechnik nicht wesentlich beeinflusst werden sollte, ist die Wahl der Bestrahlungstechnik also primär nur für Lymphknotenstationen außerhalb des PTVs von Relevanz. Da die meisten untersuchten zu den regionalen Lymphabflusswegen des Ösophagus gehörenden Lymphknotenstationen dem Ösophagus unmittelbar anliegen, befanden sich relevante Anteile der in dieser Studie untersuchten Lymphabflusswege innerhalb des PTVs. Dies minderte den Einfluss der untersuchten Bestrahlungstechniken auf inzidentell auftretende Nodalbestrahlung in den Lymphabflusswegen des Ösophagus und führte mutmaßlich dazu, dass die sich außerhalb des PTVs befindlichen, verschiedenen Bestrahlungstechniken ausgesetzten Anteile von Lymphknotenstationen nicht ausreichten, um in signifikant unterschiedliche Dosisverteilungen der gesamten Lymphknotenstationen zu resultieren.

Die höhere Konformität unter VMAT und deren Einfluss auf außerhalb des PTVs gelegen Nodalstationen scheint jedoch nicht die einzige relevante Ursache für die von uns gemessenen nodalen Dosisverteilungen zu sein, denn auch in Nodalstationen, welche dem Ösophagus unmittelbar anliegen (1L, 2L, 8L) und die sich somit zu großen Teilen innerhalb des generierten PTVs befinden, wurden zum Teil signifikant unterschiedliche D_{means} und EUDs für die untersuchten Techniken registriert. Diese zwar signifikanten Unterschiede sind jedoch höchstwahrscheinlich vorrangig statistischer Natur und mit großer Wahrscheinlichkeit zu gering, um einen klinisch relevanten Einfluss auf die Tumorkontrolle bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms zu haben.

Weiter zeigten sich an einigen dem Ösophagus nicht unmittelbar anliegenden Nodalstationen keine signifikant unterschiedlichen D_{means} oder EUDs zwischen den untersuchten Bestrahlungstechniken. So wurden an den rechten supraklavikulären (SCR) und den rechten hilären Lymphknoten (10R) hinsichtlich aller untersuchter Dosisparameter (V20, V30, V40, D_{mean} , EUD) überhaupt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Techniken registriert. Dies ist insofern verwunderlich, da es sich bei diesen Stationen um die Stationen mit dem größten radialen Abstand zum Ösophagus handelte, und somit nur geringe Anteile dieser Stationen innerhalb des PTVs positioniert sind. Es wäre also zu erwarten gewesen, dass die höhere Konformität unter VMAT besonders an diesen Stationen zu signifikant niedrigeren Dosisparametern im Vergleich zu 3D-CRT führt, was jedoch nicht beobachtet wurde. Unsere Ergebnisse legen also nahe, dass die Dosiskonformität der Bestrahlungstechnik nicht die einzige relevante Einflussgröße für die Unterschiede der gemessenen inzidentellen Nodalbestrahlung zwischen beiden untersuchten Bestrahlungstechniken ist. Weitere Faktoren, welche die registrierte Nodalbestrahlung in dieser Studie beeinflusst haben könnten, und deren Einfluss auf potentiell auftretende Nodalbestrahlung in der Zukunft weiter untersucht werden sollte, sind zum einen die Lage der

Nodalstationen zu den mit *Constraints* versehenen Risikoorganen beziehungsweise die Schonung der Risikoorgane durch die verschiedenen Bestrahlungstechniken, und zum anderen die Anzahl und die Positionen der bei den verschiedenen Bestrahlungstechniken verwendeten Bestrahlungsfelder.

An den im Abdomen (17, 18, 19, 20) oder auf Höhe des Diaphragmas (16) gelegenen Lymphknotenstationen konnten hinsichtlich keiner der untersuchten Dosisparameter (D_{mean} , EUD, V20, V30, V40) signifikante Unterschiede zwischen den Bestrahlungstechniken 3D-CRT und VMAT ermittelt werden. Hierfür sind zwei Erklärungsansätze naheliegend: Erstens zeigte sich beim Konturieren der Lymphknotenstationen und der Bestrahlungsvolumina eine große Variabilität der Magenpositionen und -anatomien zwischen den einzelnen Patient*innen, was zu einer starken Variation der gemessenen Nodalbestrahlung zwischen den einzelnen Patient*innen geführt hat (vergleiche Tabelle 7). Zweitens war durch den, in der Methodik dieser Arbeit beschriebenen, ausschließlichen Einschluss von Lymphknotenstationen und Teilen von Lymphknotenstationen, welche sich auf Höhe des PTVs befanden, die Anzahl der bei diesen Lymphknotenstationen eingeschlossenen Patient*innen unter allen untersuchten Lymphknotenstationen am geringsten (18: $n = 4$; 19: $n = 5$; 20: $n = 5$), was die statistischen Möglichkeiten zur Detektion signifikanter Unterschiede zwischen den untersuchten Bestrahlungstechniken senkte.

Die weiter oben im Text beschriebene Studie von Ji et al. aus dem Jahr 2012, in der inzidentell auftretende nodale Dosisverteilungen bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms unter 3D-CRT untersucht wurde, fand heraus, dass bei einer verschriebenen Gesamtdosis von 60 Gy der Großteil der mit einem hohen Risiko für nodale Metastasen belasteten Lymphknotenregionen einem medianen D_{mean} und einer medianen EUD > 40 Gy ausgesetzt ist (Ji et al., 2012).

Eine Studie von Versteijne et al. aus dem Jahr 2015 untersuchte das Auftreten von Rezidiven nach dCRT des Ösophaguskarzinoms mit einer Dosis von 50,4 Gy à 1,8 Gy in Kombination mit den Chemotherapeutika *Carboplatin* / *Paclitaxel* anhand einer Gruppe von 184 Patient*innen (PEK: 52 %, AK: 44 %, Andere: 4 %), in der nach einer durchschnittlichen Folgeuntersuchungszeit von 22,8 Monaten 76 (41 %) der Patient*innen lokoregionäre Rezidive entwickelten (Versteijne et al., 2015). Bei den lokoregionären Rezidiven handelte es sich bei 57 % um alleinige Rezidive der Primärtumorregion, bei 14 % um alleinige lymphogene Rezidive und bei 29 % der registrierten lokoregionären Rezidive um lymphogene und Rezidive der Primärtumorregion. Es fiel auf, dass sich unter den Patient*innen mit alleinigen lymphogenen Rezidiven im Vergleich zu den Patient*innen mit Rezidiven des bestrahlten Primärtumors nur eine Patient*in mit einem lymphogenen Rezidiv innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes befand. Daraus schlussfolgerten Versteijne et al., dass es Unterschiede zwischen der Strahlensensitivität des Primärtumors und der Strahlensensitivität lymphogener

Metastasen geben müsse und dass im Vergleich zum Primärtumor eine geringere Strahlendosis notwendig sei, um lymphogene Mikrometastasen adäquat zu kontrollieren.

Weiterhin wurden in einer Studie von Onozawa et al. aus dem Jahr 2009 zur Evaluation von ENI 102 Patient*innen mit PEKs des Ösophagus mittels dCRT mit Cisplatin / 5-FU behandelt (Onozawa et al., 2009). Hierzu wurden bei allen Patient*innen die tiefen zervikalen, die periösophagealen, die mediastinalen und die perigastrischen Lymphknoten und zusätzlich bei oberen thorakalen Tumoren die supraklavikulären und bei unteren thorakalen Tumoren die *coeliacalen* Lymphknoten elektiv mit einer Dosis von 40 Gy bestrahlt. Weiterhin wurde die Primärtumorregion und makroskopisch involvierte Lymphknoten mit einem zusätzlichen Boost von 20 Gy versehen. Bei dieser Studie kam es innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraums von 41 Monaten unter den 60 Patient*innen mit einer kompletten Remission zu zehn Fällen von Rezidiven in der Primärtumorregion und nur in einem Fall zu einem lymphogenen Rezidiv, was, wie die Ergebnisse der Studie von Versteijne et al. auf eine geringere zu Kontrolle lymphogener Mikrometastasen nötige Strahlendosis hindeutet, im Vergleich zur Strahlendosis, welche für die Kontrolle des Primärtumors notwendig ist.

Ji et al. schlussfolgerten aus ihren Beobachtungen, dass diese unter 3D-CRT auftretende inzidentelle Nodalbestrahlung die Ursache für die in den Metaanalysen von Wang et al. und Zhu et al. ermittelten gleichen Lokalrezidivraten und Gesamtüberlebensraten zwischen ENI und IFI sein könnten beziehungsweise dass auch bei dem Verzicht auf die elektive Mitbestrahlung makroskopisch nicht involvierter Lymphknotenregionen, diese Lymphknotenregionen einer zur adäquaten Tumorkontrolle ausreichenden (inzidentellen) Strahlendosis ausgesetzt sind.

Die vorliegende Studie ging der Frage nach, ob es auch bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie zu erheblicher inzidenteller nodaler Strahlenbelastung kommt. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen einen Beitrag in der Diskussion für oder gegen die elektive Mitbestrahlung makroskopisch nicht involvierter Lymphknoten bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms mittels IMRT oder VMAT leisten. Die vorliegende Studie kann Anhaltspunkte liefern, ob und inwieweit die Ergebnisse der oben beschriebenen Metaanalysen, welche den Verzicht einer elektiven Mitbestrahlung makroskopisch nicht involvierter Lymphknoten bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms unter 3D-CRT präferierten, auch auf eine dCRT mittels VMAT oder IMRT anwendbar sind.

Erstens konnte die vorliegende Studie zeigen, dass sowohl unter 3D-CRT als auch unter VMAT, auch unter einer Gesamtdosis von 50 Gy der Großteil der regionalen Lymphknotenregionen einem D_{mean} und einer EUD > 40 Gy ausgesetzt sind. Unter 3D-CRT zeigten sich an 15 der 20 untersuchten Lymphknotenstationen mediane D_{means} und EUDs > 40 Gy. Nur an den rechten unteren thorakalen paratrachealen Lymphknoten (4R), den bilateralen hilären Lymphknoten (10L, 10R) und den definitionsgemäß nicht zu den regionalen

Lymphknoten des Ösophagus gehörenden linken und rechten supraklavikulären Lymphknoten wurden mediane D_{means} und EUDs < 40 Gy detektiert. Unter VMAT wurde an 14 der 20 untersuchten Lymphknotenstationen ein medianer $D_{mean} > 40$ Gy und an 13 der untersuchten Lymphknotenstationen ein medianer EUD > 40 Gy ermittelt. Es wurde somit zusätzlich zu den unter 3D-CRT mit einem medianen D_{mean} und einer medianen EUD < 40 Gy assoziierten Stationen (SCL, SCR, 4R, 10L,10R) an den um die *A. hepatitis communis* gruppierten Lymphknoten unter VMAT ein $D_{mean} < 40$ Gy registriert. Bezüglich des Parameters EUD wurden unter VMAT an den bilateralen supraklavikulären (SCL,SCR), den rechten unteren thorakalen paratrachealen (4R), den bilateralen hilären (10L,10R), den subkarinalen (7), den um die *A. hepatitis communis* gelegenen (18) und den um die *A. splenica* (19) gelegenen Lymphknoten mediane EUDs < 40 Gy gemessen.

Zweitens wurden hinsichtlich der Parameter D_{mean} und EUD in neun der 20 untersuchten Lymphknotenstationen (1L, SCL, 2L, 2R, 4L, 7, 10L, 8L, 15) signifikant geringere Dosisverteilungen unter VMAT, im Vergleich zu 3D-CRT detektiert. Dahingegen ließen sich für elf Nodalstation (1R, SCR, 4R, 8U, 8M, 10R, 16, 17, 18, 19, 20) keine statistisch signifikant unterschiedlichen D_{means} und EUDs feststellen. Unter den neun Stationen mit signifikant unterschiedlichen D_{means} überstieg der durch die Wahl der Technik ausgelöste Unterschied der medianen D_{means} an sieben Stationen 1 Gy (1L, SCL, 2R, 7, 8L, 10L, 15), an zwei Stationen 3 Gy (SCL, 10L) und an nur einer Station 4 Gy (SCL). Der an neun Stationen als statistisch signifikant beobachtete Unterschied der medianen EUDs zwischen den untersuchten Bestrahlungstechniken überstieg an sechs Stationen 1 Gy (1L, SCL, 2R, 7, 10L, 15), an zwei Stationen 5 Gy (7, 15) und nur an einer Station 6 Gy (7). Es konnte somit gezeigt werden, dass die Wahl der Bestrahlungstechnik einen Einfluss auf die bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms auftretende inzidenteller Nodalbestrahlung hat und dass die regionalen Lymphknoten des Ösophagus unter VMAT im Vergleich zu 3D-CRT zumindest partiell weniger belastet werden. Mutmaßlich durch die Lokalisation der untersuchten Lymphknotenstationen und die Feldgeometrie der generierten Bestrahlungspläne variierte der Einfluss der gewählten Bestrahlungstechnik beziehungsweise die Verringerung der inzidentellen Nodalbestrahlung unter VMAT im Vergleich zu 3D-CRT im Ausmaß zwischen den untersuchten Lymphknotenstationen. Dennoch waren die durch die Wahl der Technik ausgelösten Unterschiede der inzidentellen Nodalbestrahlung im Verhältnis zur absoluten Höhe der auftretenden inzidentellen nodalen Dosisverteilungen eher gering, in acht der 20 untersuchten Lymphknotenstationen konnte weiter hinsichtlich aller untersuchter Dosisparameter (D_{mean} , EUD, V20, V30, V40) keinerlei statistisch signifikanter Dosisunterschied zwischen 3D-CRT und VMAT festgestellt werden.

Folgt man aus Mangel an Studien, welche ENI mit IFI bei der dCRT des Ösophagus unter IMRT oder VMAT direkt vergleichen, der Idee und Argumentation von Ji et al., dass die unter

3D-CRT auftretende inzidentelle Nodalbestrahlung die Ursache für gleiche Lokalrezidiv- und Gesamtüberlebensraten zwischen ENI und IFI bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms ist, und versucht, diese auf die Therapie mit VMAT oder sogar IMRT zu übertragen, erscheint es erstens durch die Höhe der unter beiden Bestrahlungstechniken auftretenden inzidentellen Nodalbestrahlung, und zweitens durch den geringen Unterschiede zwischen den untersuchten Bestrahlungstechnik als wahrscheinlich, dass die Unterschiede zwischen den untersuchten Bestrahlungstechniken hinsichtlich inzidentell auftretender Nodalbestrahlung zu gering sind, um einen therapierelevanten Einfluss auf Tumorkontrollraten und Überleben zu haben. Die Ergebnisse der oben genannten Metaanalysen, welche in der 3D-konformalen Strahlentherapie ENI- mit IFI- Konzepte vergleichen und IFI präferieren, sollten somit auch auf die Therapie mit VMAT, vielleicht sogar mit IMRT anwendbar sein. Es könnte also auch unter VMAT und vermutlich auch unter IMRT keine Unterschiede zwischen ENI und IFI hinsichtlich Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben geben, weshalb auch bei Verwendung von VMAT und IMRT bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms auf den elektiven Einschluss mikroskopisch nicht involvierter Lymphknoten verzichtet werden sollte, also ‚involved field irradiation‘ gegenüber ‚elective nodal irradiation‘ zu präferieren ist.

Nichtsdestotrotz sind wir uns darüber im Klaren, dass die Möglichkeit des Transfers dosimetrischer Ergebnisse auf die Praxis begrenzt und mit Risiken verbunden ist. Es ist offenkundig, dass die Relevanz der in dieser Arbeit veröffentlichten Ergebnisse auch auf der Absenz retrospektiver oder besser prospektiver Studien beruht, die ENI und IFI bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms unter Verwendung moderner Bestrahlungstechniken vergleichen. Diese Vergleichsstudien werden jedoch dringend in der Diskussion um die optimale Größe von Bestrahlungsvolumina bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms benötigt.

Weiter sind durch den dosimetrischen Charakter dieser Studie bei der Interpretation ihrer Ergebnisse einige Limitationen zu beachten:

Auch wenn die für die Konturierung der untersuchten Lymphknotenstationen verwendeten anatomischen Definitionen der AJCC auf in der Vergangenheit bei Resektionen beobachteten Verteilungsmustern von Lymphknotenmetastasen basieren, ist die Bedeutung für die einzelne Patient*in immer begrenzt.

Es war weiter nicht möglich, in allen untersuchten Lymphknotenstationen statistisch signifikante Unterschiede der gewählten Bestrahlungstechnik zu registrieren. Da die durch die Wahl der Bestrahlungstechnik ausgelösten Unterschiede der untersuchten Dosisparameter relativ klein waren, ist es möglich, dass eine höhere Anzahl an eingeschlossenen Patient*innen nötig gewesen wäre, um in allen untersuchten Lymphknotenstationen durch die gewählte Bestrahlungstechnik auftretende Unterschiede als statistisch signifikant zu detektieren.

In dieser Studie wurden nur Lymphknotenstationen oder Teile von Lymphknotenstationen untersucht, die sich auf Höhe des PTVs befanden. Aussagen über kranial oder kaudal des PTVs auftretende inzidentelle Nodalbestrahlung und über den Einfluss der gewählten Bestrahlungstechnik auf diese, sind somit von begrenzter Gültigkeit. Bei beiden untersuchten Bestrahlungstechniken handelt es sich um eine koplanare Bestrahlung, die erzeugten Photonen treffen also senkrecht zur Longitudinalachse der Patient*in auf die Patient*in. Aus diesem Grund gibt es, zumindest auf Grundlage theoretischer Überlegungen, keinen Anhalt dafür, dass sich der Einfluss der gewählten Bestrahlungstechnik auf die inzidentelle Nodalbestrahlung kranial oder kaudal des PTVs von der auf Höhe des PTVs auftretenden inzidentellen Nodalbestrahlung unterscheidet.

Zusätzlich sollte bedacht werden, dass makroskopisch vergrößerte Lymphknoten in dieser Studie im Sinne einer N0-Situation nicht in das GTV integriert wurden. Bei Integration dieser von Tumorgewebe infiltrierten Lymphknoten wäre es zu einer Vergrößerung des GTVs und damit des PTVs gekommen, was spekulativ zu einer höheren inzidentellen Dosisbelastung geführt hätte. Unsere Ergebnisse hinsichtlich auftretender inzidenteller Nodalbestrahlung sind somit konservativer Natur. Es ist anzunehmen, dass die in der Praxis auftretenden inzidentellen nodalen Dosisverteilungen unabhängig von der verwendeten Bestrahlungstechnik bei nodal positiven Patient*innen höher sind.

Abschließend sollte nicht unerwähnt bleiben, dass unsere dosimetrischen Untersuchungen unter VMAT, einer Unterform der IMRT, durchgeführt wurden. Auch wenn IMRT und VMAT hinsichtlich Dosiskonformität und Risikoorganschonung wahrscheinlich als mindestens gleichwertig angesehen werden können, ist es nicht vollständig klar, ob und inwieweit unsere Ergebnisse auch auf die IMRT und weitere Unterformen dieser anwendbar sind.

5 Zusammenfassung

Abschließend soll ein Resümee dieser Arbeit und dieses Forschungsprojektes erfolgen. Bei Inoperabilität oder Ablehnung einer operativen Versorgung durch die Patient*in stellt bei nicht metastasierten Ösophaguskarzinom oder AEGs I und II die dCRT die Therapie der Wahl dar, wobei die Patient*innenprognose unter anderem durch das Auftreten lokoregionärer Rezidive nach wie vor nicht zufriedenstellend ist. Die Definition optimaler Zielvolumina bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms ist Gegenstand aktueller Forschung und speziell die Frage der Integration (ENI) oder nicht-Integration (IFI) makroskopisch tumorfreier Lymphabflusswege ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt. Metaanalysen, die eine ENI mit einer IFI bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms vergleichen, zeigen keine Unterschiede hinsichtlich der Tumorkontrolle oder des Gesamtüberlebens, jedoch eine Überlegenheit IFIs bezüglich des Auftretens strahlenassoziierter Nebenwirkungen. Dabei ist zu beachten, dass ein Großteil der in diesen Studien untersuchten Patient*innen mittels 3D-CRT therapiert wurden, was zumindest in Industrienationen nicht mehr als Therapiestandard bezeichnet werden kann. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren nach bestem Wissen weder retrospektive noch prospektive Studien, die für die definitive Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms die Ergebnisse von ENI- und IFI-Konzepten unter Verwendung moderner Strahlentherapietechniken miteinander vergleichen. Eine mögliche Ursache für die Gleichwertigkeit von IFI und ENI scheint die auch unter IFI auftretende inzidentelle Dosisbelastung der formal nicht gezielt in das PTV eingeschlossenen Lymphabflusswege zu sein. Da die IMRT im Vergleich zur 3D-CRT mit einer höheren Dosiskonformität assoziiert ist, stellt sich die Frage, inwieweit es auch bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie zu einer inzidentellen Nodalbestrahlung kommt. Um dieser Frage nachzugehen, wurde in der vorliegenden Planungsstudie das Ausmaß inzidentell auftretenden Nodalbestrahlung bei der dCRT des Ösophaguskarzinoms unter den Bestrahlungstechniken 3D-CRT und VMAT anhand von 30 Patient*innen untersucht und verglichen. Hierfür wurden für alle in diese Studie eingeschlossenen Patient*innen jeweils ein 3D-CRT- und ein VMAT-Bestrahlungsplan berechnet. Weiter wurden 20 Lymphknotenstationen nach den Vorgaben der AJCC definiert, konturiert und anhand der dosimetrischen Parameter D_{mean} , EUD, V20, V30 und V40 untersucht. Die VMAT-Bestrahlungspläne zeigten sich hinsichtlich der Schonung der Risikoorgane Lunge und Herz signifikant überlegen, dies betraf bei der Lunge die Dosisparameter D_{mean} , V20 und V30 und beim Herzen die Parameter D_{mean} und V30. Bezüglich der dem Myelon applizierten Maximaldosis und dem Parameter V5 der Lunge zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Bestrahlungstechniken. Für beide untersuchten Bestrahlungstechniken wurde eine hohe inzidentelle Nodalbestrahlung gemessen, so waren unter 3D-CRT 15 der 20 untersuchten Lymphknotenstationen einem mediane D_{mean} und einer medianen EUD > 40 Gy ausgesetzt, unter VMAT war dies bei 14

(D_{mean}) und 13 (EUD) der 20 Stationen der Fall. Weiter führte gegenüber 3D-CRT die Verwendung von VMAT in neun der 20 untersuchten Lymphknotenstationen zu signifikant geringeren D_{means} und EUDs, wobei die absolute Differenz dieser Werte nur an einer Station 6 Gy überstieg. In elf der untersuchten Lymphknotenstation konnten dem gegenüber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Techniken bezüglich dieser Parameter festgestellt werden. Hinsichtlich der Parameter V20, V30 und V40 kam es in einer, sechs und elf Nodalstationen zu signifikant höheren Dosisverteilungen unter 3D-CRT, an acht der untersuchten Nodalstationen konnten dem gegenüber überhaupt keine signifikant unterschiedlichen Dosisparameter registriert werden, wobei sich fünf dieser acht Stationen auf Höhe oder kaudal des Diaphragmas im Abdomen befanden. Weiter war an keiner der untersuchten Lymphknotenstationen VMAT mit einer signifikant höheren Dosisverteilung hinsichtlich aller untersuchter Dosisparameter, assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass es sowohl unter 3D-CRT, als auch unter VMAT zu einer hohen inzidentellen Dosisbelastung der regionalen Lymphabflusswege des Ösophagus kommt und VMAT partiell mit geringerer inzidenteller Strahlenbelastung assoziiert war. Dabei wurde der Einfluss der untersuchten Bestrahlungstechnik beziehungsweise die Verringerung der inzidentellen Nodalbestrahlung unter VMAT mutmaßlich durch die Lokalisation der untersuchten Lymphknotenstationen und die Feldgeometrie der generierten Bestrahlungspläne beeinflusst. Auch wenn die Verwendung von VMAT im Vergleich zur 3D-CRT mit geringeren nodalen Dosisverteilungen assoziiert war, ist anzunehmen, dass diese geringere Nodalbestrahlung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben hat. Grund hierfür ist zum einen die unter beiden untersuchten Bestrahlungstechniken auftretende hohe, zur Kontrolle lymphogener Mikrometastasen potenziell ausreichende Strahlenbelastung der regionalen Lymphabflusswege, und zum anderen der relativ geringe Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungstechniken im Verhältnis zur absolut auftretenden inzidentellen Nodalbestrahlung unter beiden Techniken. Die vorliegende Arbeit bietet somit Hinweise darauf, dass Metaanalysen, welche ENI und IFI bei der dCRT unter 3D-CRT vergleichen und ENI präferieren, auch auf die dCRT des Ösophaguskarzinoms mittels VMAT, oder sogar IMRT anwendbar sind. Dennoch sind zur abschließenden Klärung der Frage, ob ENI oder IFI bei der intensitätsmodulierten dCRT des Ösophaguskarzinoms zu präferieren ist, retrospektive oder besser prospektive Studien nötig, in denen beide Therapiekonzepte direkt miteinander verglichen werden.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- Adamson, D., Byrne, A., Porter, C., Blazeby, J., Griffiths, G., Nelson, A., Sewell, B., Jones, M., Svobodova, M., Fitzsimmons, D., Nixon, L., Fitzgibbon, J., Thomas, S., Millin, A., Crosby, T., Staffurth, J., & Hurt, C. (2021). Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 6(4), 292-303. doi:10.1016/s2468-1253(21)00004-2
- Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., Kasper, S., Kopp, H. G., Mayer, F., Haag, G. M., Luley, K., Lindig, U., Schmiegel, W., Pohl, M., Stoehlmacher, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., Trojan, J., Koenigsmann, M., Martens, U. M., Thuss-Patience, P., Egger, M., Block, A., Heinemann, V., Illerhaus, G., Moehler, M., Schenk, M., Kullmann, F., Behringer, D. M., Heike, M., Pink, D., Teschendorf, C., Lühr, C., Bernhard, H., Schuch, G., Rethwisch, V., von Weikersthal, L. F., Hartmann, J. T., Kneba, M., Daum, S., Schulmann, K., Weniger, J., Belle, S., Gaiser, T., Oduncu, F. S., Güntner, M., Hozaeel, W., Reichart, A., Jäger, E., Kraus, T., Mönig, S., Bechstein, W. O., Schuler, M., Schmalenberg, H., & Hofheinz, R. D. (2019). 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*, 393(10184), 1948-1957. doi:10.1016/s0140-6736(18)32557-1
- Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Guren, M. G., & Bjordal, K. (2013). Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. *Acta Oncol*, 52(4), 679-690. doi:10.3109/0284186x.2012.731521
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual*: Springer Cham.
- Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J., & Forman, D. (2015). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*, 64(3), 381-387. doi:10.1136/gutjnl-2014-308124
- Aumüller, G., Aust, G., Conrad, A., Engele, J., Kirsch, J., & Maio, G. (2020). *Duale Reihe Anatomie*: Thieme.

- Brady, L., Yaeger, T., Reiff, J., Class, R., & Mose, S. (2013). *Encyclopedia of radiation oncology*: Springer Heidelberg Dordrecht London New York.
- Brotons, M. L., Bolca, C., Fréchette, E., & Deslauriers, J. (2012). Anatomy and physiology of the thoracic lymphatic system. *Thorac Surg Clin*, 22(2), 139-153. doi:10.1016/j.thorsurg.2011.12.002
- Buskens, C. J., Ten Kate, F. J., Obertop, H., Izbicki, J. R., & van Lanschot, J. J. (2008). Analysis of micrometastatic disease in histologically negative lymph nodes of patients with adenocarcinoma of the distal esophagus or gastric cardia. *Dis Esophagus*, 21(6), 488-495. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00805.x
- 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., Chang, J. Y., Jeter, M. D., Mohan, R., Cox, J. D., & Komaki, R. (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. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.10.017>
- Chen, Y., Tong, Y., Yang, C., Gan, Y., Sun, H., Bi, H., Cao, S., Yin, X., & Lu, Z. (2015). Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*, 15, 449. doi:10.1186/s12885-015-1185-1
- Chen, Y., Ye, J., Zhu, Z., Zhao, W., Zhou, J., Wu, C., Tang, H., Fan, M., Li, L., Lin, Q., Xia, Y., Li, Y., Li, J., Jia, H., Lu, S., Zhang, Z., & Zhao, K. (2019). Comparing Paclitaxel Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Fluorouracil in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 37(20), 1695-1703. doi:10.1200/jco.18.02122
- Cheng, J., Kong, L., Huang, W., Li, B., Li, H., Wang, Z., Zhang, J., Zhou, T., & Sun, H. (2013). Explore the radiotherapeutic clinical target volume delineation for thoracic esophageal squamous cell carcinoma from the pattern of lymphatic metastases. *J Thorac Oncol*, 8(3), 359-365. doi:10.1097/JTO.0b013e31827e1f6d
- Collard, J. M., Otte, J. B., Fiasse, R., Laterre, P. F., De Kock, M., Longueville, J., Glineur, D., Romagnoli, R., Reynaert, M., & Kestens, P. J. (2001). Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg*, 234(1), 25-32. doi:10.1097/00000658-200107000-00005
- Conroy, T., Galais, M. P., Raoul, J. L., Bouché, O., Gourgou-Bourgade, S., Douillard, J. Y., Etienne, P. L., Boige, V., Martel-Lafay, I., Michel, P., Llacer-Moscardo, C., François, E., Créhange, G., Abdelghani, M. B., Juzyna, B., Bedenne, L., & Adenis, A. (2014). Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients

- with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*, 15(3), 305-314. doi:10.1016/s1470-2045(14)70028-2
- Cooper, J. S., Guo, M. D., Herskovic, A., Macdonald, J. S., Martenson, J. A., Jr., Al-Sarraf, M., Byhardt, R., Russell, A. H., Beitler, J. J., Spencer, S., Asbell, S. O., Graham, M. V., & Leichman, L. L. (1999). Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama*, 281(17), 1623-1627. doi:10.1001/jama.281.17.1623
- Crosby, T., Hurt, C. N., Falk, S., Gollins, S., Mukherjee, S., Staffurth, J., Ray, R., Bashir, N., Bridgewater, J. A., Geh, J. I., Cunningham, D., Blazeby, J., Roy, R., Maughan, T., & Griffiths, G. (2013). Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 14(7), 627-637. doi:10.1016/s1470-2045(13)70136-0
- Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langle, R. E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y. J., & Participants, M. T. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355(1), 11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
- Daly, J. M., Fry, W. A., Little, A. G., Winchester, D. P., McKee, R. F., Stewart, A. K., & Fremgen, A. M. (2000). Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*, 190(5), 562-572; discussion 572-563. doi:10.1016/s1072-7515(00)00238-6
- Edge, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., Fritz, A. G., Green, F. L., & Trotti, A. (2010). *AJCC Cancer Staging Manual* (7 ed.): Springer New York, NY.
- Enzinger, P. C., & Mayer, R. J. (2003). Esophageal cancer. *N Engl J Med*, 349(23), 2241-2252. doi:10.1056/NEJMra035010
- Freilich, J., Hoffe, S. E., Almhanna, K., Dinwoodie, W., Yue, B., Fulp, W., Meredith, K. L., & Shridhar, R. (2015). Comparative outcomes for three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiation therapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus*, 28(4), 352-357. doi:10.1111/dote.12203
- Giordano, F., & Wenz, F. (2019). *Strahlentherapie kompakt* (3 ed.): Elsevier GmbH, Deutschland.
- Gkika, E., Gauler, T., Eberhardt, W., Stahl, M., Stuschke, M., & Pöttgen, C. (2014). Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus*, 27(7), 678-684. doi:10.1111/dote.12146

- Gupta, R., Mariano, L. C., Nethan, S. T., Kedar, A., Sinha, D. N., Warnakulasuriya, S., Monteiro, L., Sharma, S., Gupta, S., Singh, S., & Straif, K. (2022). Risk Reversal of Oral, Pharyngeal and Oesophageal Cancers after Cessation of Betel Quid Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Glob Health*, 88(1), 5. doi:10.5334/aogh.3643
- Hall, E. J., & Wu, C. S. (2003). Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(1), 83-88. doi:10.1016/s0360-3016(03)00073-7
- Herskovic, A., Martz, K., al-Sarraf, M., Leichman, L., Brindle, J., Vaitkevicius, V., Cooper, J., Byhardt, R., Davis, L., & Emami, B. (1992). Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 326(24), 1593-1598. doi:10.1056/nejm199206113262403
- Hodapp, N. (2012). Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(1), 97-100. doi:10.1007/s00066-011-0015-x
- Hosch, S. B., Stoecklein, N. H., Pichlmeier, U., Rehders, A., Scheunemann, P., Niendorf, A., Knoefel, W. T., & Izbicki, J. R. (2001). Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance. *J Clin Oncol*, 19(7), 1970-1975. doi:10.1200/jco.2001.19.7.1970
- Huang, W., Li, B., Gong, H., Yu, J., Sun, H., Zhou, T., Zhang, Z., & Liu, X. (2010). Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A report of 1077 cases. *Radiother Oncol*, 95(2), 229-233. doi:10.1016/j.radonc.2010.01.006
- Huh, S. J., Park, W., & Choi, D. H. (2019). Recent trends in intensity-modulated radiation therapy use in Korea. *Radiat Oncol J*, 37(4), 249-253. doi:10.3857/roj.2019.00577
- Hulshof, M. C. C. M., Geijsen, D., Rozema, T., Oppedijk, V., Buijsen, J., Neelis, K. J., Nuyttens, J., Sangen, M. V. D., Jeene, P., Reinders, J., Henegouwen, M. I. v. B., Hooft, J. E. v., Laarhoven, H. W. M. V., & Gaast, A. V. D. (2020). A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(4_suppl), 281-281. doi:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.281
- Ishihara, R., Iishi, H., Uedo, N., Takeuchi, Y., Yamamoto, S., Yamada, T., Masuda, E., Higashino, K., Kato, M., Narahara, H., & Tatsuta, M. (2008). Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc*, 68(6), 1066-1072. doi:10.1016/j.gie.2008.03.1114

- Islami, F., Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Jenab, M., Scotti, L., Rota, M., Corrao, G., Garavello, W., Schüz, J., Straif, K., Negri, E., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2011). Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, *129*(10), 2473-2484. doi:<https://doi.org/10.1002/ijc.25885>
- Japan Esophageal Society. (2017). Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus*, *14*(1), 1-36. doi:10.1007/s10388-016-0551-7
- Ji, K., Zhao, L., Yang, C., Meng, M., & Wang, P. (2012). Three-dimensional conformal radiation for esophageal squamous cell carcinoma with involved-field irradiation may deliver considerable doses of incidental nodal irradiation. *Radiat Oncol*, *7*, 200. doi:10.1186/1748-717x-7-200
- Jing, W., Zhu, H., Guo, H., Zhang, Y., Shi, F., Han, A., Li, M., Kong, L., & Yu, J. (2015). Feasibility of Elective Nodal Irradiation (ENI) and Involved Field Irradiation (IFI) in Radiotherapy for the Elderly Patients (Aged ≥ 70 Years) with Esophageal Squamous Cell Cancer: A Retrospective Analysis from a Single Institute. *PLoS One*, *10*(12), e0143007. doi:10.1371/journal.pone.0143007
- Jones, D. (1994). ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Medical Physics*, *21*(6), 833-834. doi:<https://doi.org/10.1118/1.597396>
- Kole, T. P., Aghayere, O., Kwah, J., Yorke, E. D., & Goodman, K. A. (2012). Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *83*(5), 1580-1586. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.053
- Leeuwenburgh, I., Scholten, P., Alderliesten, J., Tilanus, H. W., Looman, C. W., Steijerberg, E. W., & Kuipers, E. J. (2010). Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*, *105*(10), 2144-2149. doi:10.1038/ajg.2010.263
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (2022). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.1. *Registernummer: 021/023OL*. Retrieved from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>
- Lerut, T., Nafteux, P., Moons, J., Coosemans, W., Decker, G., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., & Ectors, N. (2004). Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half

- esophageal carcinoma. *Ann Surg*, 240(6), 962-972; discussion 972-964. doi:10.1097/01.sla.0000145925.70409.d7
- Li, T., Yisikandaer, A., Zhang, X., Wang, X., Ma, Y., Chen, L., Lu, B., Chen, H., Yang, J., Lv, J., & Lang, J. (2015). Involved-Field Irradiation vs Elective Nodal Irradiation for Locally Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Comparative Interim Analysis of Clinical Outcomes and Toxicities (NCT01551589, CSWOG 003). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 93(3), S3-S4. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.015
- 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. *Dis Esophagus*, 27(6), 585-590. doi:10.1111/dote.12144
- Lin, S. H., Wang, L., Myles, B., Thall, P. F., Hofstetter, W. L., Swisher, S. G., Ajani, J. A., Cox, J. D., Komaki, R., & Liao, Z. (2012). Propensity Score-based Comparison of Long-term Outcomes With 3-Dimensional Conformal Radiotherapy vs Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 84(5), 1078-1085. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.02.015>
- Liu, M., Zhao, K., Chen, Y., & Jiang, G. L. (2014). Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol*, 9, 232. doi:10.1186/s13014-014-0232-4
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie*: Georg Thieme Verlag Stuttgart , New York.
- Ma, J. B., Song, Y. P., Yu, J. M., Zhou, W., Cheng, E. C., Zhang, X. Q., & Kong, L. (2011). Feasibility of involved-field conformal radiotherapy for cervical and upper-thoracic esophageal cancer. *Onkologie*, 34(11), 599-604. doi:10.1159/000334194
- Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Ten Haken, R. K., Constone, L. S., Eisbruch, A., Bentzen, S. M., Nam, J., & Deasy, J. O. (2010). Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3 Suppl), S10-19. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- Matzinger, O., Gerber, E., Bernstein, Z., Maingon, P., Haustermans, K., Bosset, J. F., Gulyban, A., Poortmans, P., Collette, L., & Kuten, A. (2009). EORTC-ROG expert opinion: Radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiotherapy and Oncology*, 92(2), 164-175. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.03.018>

- McColl, K. E. L. (2019). What is causing the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in the West and will it also happen in the East? *Journal of Gastroenterology*, *54*(8), 669-673. doi:10.1007/s00535-019-01593-7
- Minsky, B. D., Pajak, T. F., Ginsberg, R. J., Pisansky, T. M., Martenson, J., Komaki, R., Okawara, G., Rosenthal, S. A., & Kelsen, D. P. (2002). INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(5), 1167-1174. doi:10.1200/jco.2002.20.5.1167
- Mohan, R., & Bortfeld, T. (2006). The Potential and Limitations of IMRT: A Physicist's Point of View. In T. Bortfeld, R. Schmidt-Ullrich, W. De Neve, & D. E. Wazer (Eds.), *Image-Guided IMRT* (pp. 11-18). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Morgan-Fletcher, S. L. (1999). Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50),. *British Journal of Radiology*, *74*, 294-294.
- Morton, L. M., Gilbert, E. S., Hall, P., Andersson, M., Joensuu, H., Vaalavirta, L., Dores, G. M., Stovall, M., Holowaty, E. J., Lynch, C. F., Curtis, R. E., Smith, S. A., Kleinerman, R. A., Kaijser, M., Storm, H. H., Pukkala, E., Weathers, R. E., Linet, M. S., Rajaraman, P., Fraumeni, J. F., Jr., Brown, L. M., van Leeuwen, F. E., Fossa, S. D., Johannesen, T. B., Langmark, F., Lamart, S., Travis, L. B., & Aleman, B. M. P. (2012). Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors. *Ann Oncol*, *23*(12), 3081-3091. doi:10.1093/annonc/mds144
- National Comprehensive Cancer Network. (2023). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2023). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf on 07.04.2023
- National Health Commission Of The People's Republic Of China. (2019). Chinese guidelines for diagnosis and treatment of esophageal carcinoma 2018 (English version). *Chin J Cancer Res*, *31*(2), 223-258. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.01
- Nicolini, G., Ghosh-Laskar, S., Shrivastava, S. K., Banerjee, S., Chaudhary, S., Agarwal, J. P., Munshi, A., Clivio, A., Fogliata, A., Mancosu, P., Vanetti, E., & Cozzi, L. (2012). Volumetric modulation arc radiotherapy with flattening filter-free beams compared with static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for advanced esophageal cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *84*(2), 553-560. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.041
- O'Connor, J. B., Falk, G. W., & Richter, J. E. (1999). The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus

- Registry. *Am J Gastroenterol*, 94(8), 2037-2042. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01275.x
- O'Sullivan, B., & Union for International Cancer, C. (2015). *UICC manual of clinical oncology* (9th ed.): Wiley-Blackwell.
- Ojala, K., Sorri, M., Jokinen, K., & Kairaluoma, M. (1982). Symptoms of carcinoma of the oesophagus. *Med J Aust*, 1(9), 384-385. doi:10.5694/j.1326-5377.1982.tb132373.x
- Okonta, K. E., Tettey, M., & Abubakar, U. (2012). In patients with corrosive oesophageal stricture for surgery, is oesophagectomy rather than bypass necessary to reduce the risk of oesophageal malignancy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15(4), 713-715. doi:10.1093/icvts/ivs320
- Onozawa, M., Nihei, K., Ishikura, S., Minashi, K., Yano, T., Muto, M., Ohtsu, A., & Ogino, T. (2009). Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol*, 92(2), 266-269. doi:10.1016/j.radonc.2008.09.025
- Park, J. H., Kim, W. C., & Kim, H. J. (2016). Comparison of the treatment results of involved-field and elective nodal irradiation in locally advanced esophageal cancer. *Esophagus*, 13(4), 361-368. doi:10.1007/s10388-016-0545-5
- Pech, O., Bollschweiler, E., Manner, H., Leers, J., Ell, C., & Hölscher, A. H. (2011). Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*, 254(1), 67-72. doi:10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6
- Peschel, D. P., Düsberg, M., Peeken, J. C., Kaiser, J. C., Borm, K. J., Sommer, K., Combs, S. E., & Münch, S. (2022). Incidental nodal irradiation in patients with esophageal cancer undergoing (chemo)radiation with 3D-CRT or VMAT. *Scientific Reports*, 12(1), 22333. doi:10.1038/s41598-022-26641-w
- Prabhu, A., Obi, K. O., & Rubenstein, J. H. (2014). The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 109(6), 822-827. doi:10.1038/ajg.2014.71
- Prasad, G. A., Wu, T. T., Wigle, D. A., Buttar, N. S., Wongkeesong, L. M., Dunagan, K. T., Lutzke, L. S., Borkenhagen, L. S., & Wang, K. K. (2009). Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 137(3), 815-823. doi:10.1053/j.gastro.2009.05.059
- Reiser, M., Kuhn, F.-P., & Debus, J. (2017). *Duale Reihe Radiologie* (4. ed.): Georg Thieme Verlag KG.

- Rice, T. W., Zuccaro, G., Jr., Adelstein, D. J., Rybicki, L. A., Blackstone, E. H., & Goldblum, J. R. (1998). Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac Surg*, 65(3), 787-792. doi:10.1016/s0003-4975(97)01387-8
- Riede, U. N., & Werner, M. (2017). *Allgemeine und Spezielle Pathologie*: Springer Berlin Heidelberg.
- Robert Koch-Institut, & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018* (13 ed.): Robert Koch-Institut.
- Rusch, V. W., Asamura, H., Watanabe, H., Giroux, D. J., Rami-Porta, R., & Goldstraw, P. (2009). The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(5), 568-577. doi:<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
- Schlegel, W., Karger, C., Jäkel, O., & Bachert, P. (2018). *Medizinische Physik : Grundlagen Bildgebung Therapie Technik*: Springer-Verlag GmbH, Berlin.
- Shaheen, N. J., Crosby, M. A., Bozyski, E. M., & Sandler, R. S. (2000). Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology*, 119(2), 333-338. doi:10.1053/gast.2000.9302
- Shumway, D. A., Griffith, K. A., Pierce, L. J., Feng, M., Moran, J. M., Stenmark, M. H., Jagsi, R., & Hayman, J. A. (2015). Wide Variation in the Diffusion of a New Technology: Practice-Based Trends in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Use in the State of Michigan, With Implications for IMRT Use Nationally. *J Oncol Pract*, 11(3), e373-379. doi:10.1200/jop.2014.002568
- Siewert, J. R., Stein, H. J., Feith, M., Bruecher, B. L., Bartels, H., & Fink, U. (2001). Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*, 234(3), 360-367; discussion 368-369. doi:10.1097/0000658-200109000-00010
- Stahl, M., Al-Batram, S.-E., Borner, M., Gockel, I., Grenacher, L., Hass, H., Köberle, D., Möhler, M., Porschen, R., Pritzkeleit, R., Rumpold, H., Stuschke, M., & Sinn, M. (2022). Ösophaguskarzinom. April 2022. Retrieved from https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guide_line/html/index.html am 27.06.2022
- Stöver, I., & Feyer, P. (2018). *Praxismanual Strahlentherapie* (2. ed.): Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Tepper, J., Krasna, M. J., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Reed, C. E., Goldberg, R., Kiel, K., Willett, C., Sugarbaker, D., & Mayer, R. (2008). Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*, 26(7), 1086-1092. doi:10.1200/jco.2007.12.9593
- Thomas, M., Mortensen, H. R., Hoffmann, L., Møller, D. S., Troost, E. G. C., Muijs, C. T., Berbee, M., Bütof, R., Nicholas, O., Radhakrishna, G., Defraene, G., Nafteux, P., Nordsmark, M., & Haustermans, K. (2021). Proposal for the delineation of neoadjuvant target volumes in oesophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 156, 102-112. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.032>
- Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C., & Negri, E. (2013). A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 24(3), 609-617. doi:10.1093/annonc/mds244
- van Blankenstein, M., Looman, C. W., Siersema, P. D., Kuipers, E. J., & Coebergh, J. W. (2007). Trends in the incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia in the Netherlands 1989-2003. *Br J Cancer*, 96(11), 1767-1771. doi:10.1038/sj.bjc.6603798
- van Hagen, P., Hulshof, M. C., van Lanschot, J. J., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. A., Hospers, G. A., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J., Busch, O. R., ten Kate, F. J., Creemers, G. J., Punt, C. J., Plukker, J. T., Verheul, H. M., Spillenaar Bilgen, E. J., van Dekken, H., van der Slangen, M. J., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., van der Gaast, A., & Group, C. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 366(22), 2074-2084. doi:10.1056/NEJMoa1112088
- van Vliet, E. P., Heijenbrok-Kal, M. H., Hunink, M. G., Kuipers, E. J., & Siersema, P. D. (2008). Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 98(3), 547-557. doi:10.1038/sj.bjc.6604200
- Verstegen, M. H., Harker, M., van de Water, C., van Dieren, J., Hugen, N., Nagtegaal, I. D., Rosman, C., & van der Post, R. S. (2020). Metastatic pattern in esophageal and gastric cancer: Influenced by site and histology. *World J Gastroenterol*, 26(39), 6037-6046. doi:10.3748/wjg.v26.i39.6037

- Versteijne, E., van Laarhoven, H. W., van Hooft, J. E., van Os, R. M., Geijsen, E. D., van Berge Henegouwen, M. I., & Hulshof, M. C. (2015). Definitive chemoradiation for patients with inoperable and/or unresectable esophageal cancer: locoregional recurrence pattern. *Dis Esophagus*, 28(5), 453-459. doi:10.1111/dote.12215
- Vivekanandan, N., Sriram, P., Kumar, S. A., Bhuvaneshwari, N., & Saranya, K. (2012). Volumetric modulated arc radiotherapy for esophageal cancer. *Med Dosim*, 37(1), 108-113. doi:10.1016/j.meddos.2011.01.008
- Wang, D., Yang, Y., Zhu, J., Li, B., Chen, J., & Yin, Y. (2011). 3D-conformal RT, fixed-field IMRT and RapidArc, which one is better for esophageal carcinoma treated with elective nodal irradiation. *Technol Cancer Res Treat*, 10(5), 487-494. doi:10.7785/tcrt.2012.500225
- Wang, X., Miao, C., Chen, Z., Li, W., Yuan, S., Yu, J., & Hu, X. (2017). Can involved-field irradiation replace elective nodal irradiation in chemoradiotherapy for esophageal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 10, 2087-2095. doi:10.2147/ott.S130285
- Wang, Y., Zhu, L., Xia, W., & Wang, F. (2018). Anatomy of lymphatic drainage of the esophagus and lymph node metastasis of thoracic esophageal cancer. *Cancer Manag Res*, 10, 6295-6303. doi:10.2147/cmar.S182436
- Wannenmacher, M., Wenz, F., & Debus, J. (2013). *Strahlentherapie* (2. ed.): Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- Werner-Wasik, M., Yu, X., Marks, L. B., & Schultheiss, T. E. (2004). Normal-tissue toxicities of thoracic radiation therapy: esophagus, lung, and spinal cord as organs at risk. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 18(1), 131-160. doi:[https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(03\)00150-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00150-3)
- Wittekind, C. (2016). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren (8. Auflage)*: John Wiley & Sons.
- Wong, M. C. S., Hamilton, W., Whiteman, D. C., Jiang, J. Y., Qiao, Y., Fung, F. D. H., Wang, H. H. X., Chiu, P. W. Y., Ng, E. K. W., Wu, J. C. Y., Yu, J., Chan, F. K. L., & Sung, J. J. Y. (2018). Global Incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries. *Scientific Reports*, 8(1), 4522. doi:10.1038/s41598-018-19819-8
- Wu, A. J., Bosch, W. R., Chang, D. T., Hong, T. S., Jabbour, S. K., Kleinberg, L. R., Mamon, H. J., Thomas, C. R., Jr., & Goodman, K. A. (2015). Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92(4), 911-920. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.03.030

- Wu, V. W., Sham, J. S., & Kwong, D. L. (2004). Inverse planning in three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy of mid-thoracic oesophageal cancer. *Br J Radiol*, 77(919), 568-572. doi:10.1259/bjr/19972578
- Xu, D., Li, G., Li, H., & Jia, F. (2017). Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(31), e7685-e7685. doi:10.1097/MD.00000000000007685
- Yamashita, H., Takenaka, R., Omori, M., Imae, T., Okuma, K., Ohtomo, K., & Nakagawa, K. (2015). Involved-field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) in combination with concurrent chemotherapy for 239 esophageal cancers: a single institutional retrospective study. *Radiat Oncol*, 10, 171. doi:10.1186/s13014-015-0482-9
- Yang, H., Liu, H., Chen, Y., Zhu, C., Fang, W., Yu, Z., Mao, W., Xiang, J., Han, Y., Chen, Z., Yang, H., Wang, J., Pang, Q., Zheng, X., Yang, H., Li, T., Lordick, F., D'Journo, X. B., Cerfolio, R. J., Korst, R. J., Novoa, N. M., Swanson, S. J., Brunelli, A., Ismail, M., Fernando, H. C., Zhang, X., Li, Q., Wang, G., Chen, B., Mao, T., Kong, M., Guo, X., Lin, T., Liu, M., & Fu, J. (2018). Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 36(27), 2796-2803. doi:10.1200/jco.2018.79.1483
- Ychou, M., Boige, V., Pignon, J. P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J. M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., & Rougier, P. (2011). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 29(13), 1715-1721. doi:10.1200/jco.2010.33.0597
- Zhang, M., & Wu, A. J. (2017). Radiation techniques for esophageal cancer. *Chin Clin Oncol*, 6(5), 45. doi:10.21037/cco.2017.06.33
- Zhang, N., Gu, M., Wang, J., & Wu, S. (2020). Comparison of nodal irradiation dose using radiotherapy for patients with thoracic esophageal cancer. *Oncol Lett*, 19(1), 1042-1050. doi:10.3892/ol.2019.11178
- Zhang, W.-Z., Chen, Z.-J., Li, D.-R., Lin, Z.-X., Li, D.-S., & Chen, C.-Z. (2009). Dosimetric comparison between intensity-modulated radiotherapy and conformal radiotherapy for upper thoracic esophageal carcinoma. *Chinese journal of cancer*, 28(11), 1127-1131.
- Zhu, H., Pan, W., Chen, Y., Chen, H., Zuo, Y., & Sun, X. (2019). What Is the Optimal Radiotherapy Target Size for Non-Operable Esophageal Cancer? A Meta-Analysis. *Oncol Res Treat*, 42(9), 470-479. doi:10.1159/000501594

Zhu, S., Shen, W., Liu, Z., Li, J., & Su, J. (2015). Comparative study failure model esophageal carcinoma with elective nodal regional and involved field irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 115, S342. doi:10.1016/S0167-8140(15)40689-9

Zilles, K., & Tillmann, B. (2011). *Anatomie*: Springer Berlin Heidelberg.

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Menschliche Speiseröhre in Transversalschnitt (Hämatoxylin-Eosin-Färbung), aus (Zilles & Tillmann, 2011, p. 445)	7
Abbildung 2: Hierarchische Zielvolumendefinition und relative Beziehung von GTV, CTV, ITV und PTV, aus (Schlegel et al., 2018, p. 489).....	16
Abbildung 3: Dosisverteilung im Wasserphantom von einem (links) und sieben (rechts) Photonenfeldern, aus (Schlegel, Karger, Jäkel, & Bachert, 2018, p. 492).	18
Abbildung 4: Vergleich der 3D-konformalen Strahlentherapie mit IMRT an einer konkaven Tumorgeometrie. Links: 3D-konformale Strahlentherapie mit offenen Feldern im Tumorbereich, rechts: Verwendung von intensitätsmodulierten Feldern, aus (Mohan & Bortfeld, 2006).....	19
Abbildung 5: Tumorlokalisierung Patient*innenkollektiv	26
Abbildung 6: Topographische Darstellung der untersuchten Lymphknotenstationen, Coronarebene, 8U durch Trachea verdeckt, nach (Edge et al., 2010)	28
Abbildung 7: Dosisverteilung eines VMAT- (links) und eines 3D-CRT-Plans (rechts) anhand einer Beispielpatient*in. Von oben nach unten: Transversal-, Coronar- und Sagitalebene, rot umrandet: PTV, grün umrandet: Lower thoracic paraesophageal nodes (8L), nach (Peschel et al., 2022)	35
Abbildung 8: Dosis-Volumen-Histogramm einer Beispielpatient*in. mit allen Nodalstationen mit statistisch signifikanten D_{means} und EUDs (ohne SCL), durchgezogene Linie: 3D-CRT, gestrichelte Linie: VMAT, 3D-CRT: 3D-conformal radiation therapy, VMAT: Volumetric modulated Arc Therapy aus (Peschel et al., 2022)	41

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Ausbreitung des Primärtumors und Fehlen oder Vorhandensein von regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen des Ösophaguskarzinoms nach TNM-Klassifikation Maligner Tumoren, Achte Auflage (Wittekind, 2016, p. 71)	13
Tabelle 2: Charakteristika Patient*innenkollektiv	25
Tabelle 3: Länge und Volumina der eingeschlossenen Tumoren mit resultierenden PTVs... ..	33
Tabelle 4: Belastung der Risikoorgane unter 3D-CRT und VMAT.....	36
Tabelle 5: Dosisvergleich zervikale und obere thorakale Nodalstationen	38
Tabelle 6: Dosisvergleich mittlere und untere thorakale Nodalstationen	39
Tabelle 7: Dosisvergleich abdominelle Nodalstationen.....	40

6.5 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt hierbei meiner Doktormutter Frau Univ. Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs, die es mir ermöglicht hat, in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, zu promovieren und zu arbeiten.

Dem Medizinphysiker Herrn Mathias Düsberg, M. Sc., der die Berechnungen der Bestrahlungspläne durchführte.

Meinem ersten Mentor, Herrn Dr. rer. nat. Jan Christian Kaiser, der mir stets mit wissenschaftlichem Rat zur Seite stand und in außerordentlichem Maße meinem zweiten Mentor, Herrn PD Dr. med. Stefan Münch, der als unmittelbarer Ansprechpartner dieses Projekt und mich exzellent betreute.

Abschließend gilt mein Dank Frau Imke Seip, Direktionssekretärin der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, ohne deren Hilfe bei unzähligen organisatorischen Aufgaben das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.