

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Endresultate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem
Ösophaguskarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Galina Emilova Ilieva

Aus Targovishte

Datum der Promotion: 09.09.2016

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

Zusammenfassung	1
Abstract	3
1. Einleitung	5
1.1. Epidemiologie	5
1.2. Histologie	5
1.3. Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.4. Lokalisation	7
1.5. Klinik	7
1.6. Diagnostik und Staging	8
1.6.1. Diagnostik.....	8
1.6.2. Staging.....	9
1.6.3. Tumorstadium T nach der TNM-Klassifikation.....	10
1.6.4. Lymphknotenstatus N nach der TNM-Klassifikation.....	10
1.6.5. Metastasenstatus M nach der TNM-Klassifikation.....	11
1.6.6. UICC-Stadien.....	11
1.7. Therapie	12
1.7.1. Therapie des lokal begrenzten Ösophaguskarzinoms.....	12
1.7.2. Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms.....	12
1.7.3. Operationstechniken.....	12
1.7.4. Chemotherapie.....	13
1.7.5. Radiotherapie.....	13
1.7.6. Präoperative Radiochemotherapie.....	14
1.7.7. Perioperative und postoperative (Radio)-Chemotherapie.....	14
1.7.8. Definitive Radiochemotherapie.....	15
1.8. Prognose	15
1.9. Prognostische Faktoren	15
1.10. Zielsetzung der Arbeit	17
2. Methodik	18
2.1. Datenerhebung	18
2.1.1. Patientenkollektiv.....	18
2.1.2. Datenbearbeitung und Datenbank.....	20
2.2. Therapiegruppen	21
2.3. Bestimmung des histomorphologischen Regressionsgrades	22
2.4. Statistische Auswertung	23
2.4.1. Deskriptive Statistik.....	23
2.4.2. Beobachtungszeitraum.....	23
2.4.3. Überlebensstatistik.....	23
2.5. Literaturrecherche	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Patientenkollektiv	26
3.1.1. Alter.....	26
3.1.2. Geschlecht.....	27
3.1.3. Histologischer Typ.....	27

3.1.4. Tumorstadien nach TNM	29
3.1.5. UICC-Stadien	31
3.1.6. Tumorlokalisation	32
3.1.7. Beobachtungszeitraum.....	32
3.1.8. Metastasen	33
3.1.9. Rezidivtumoren	33
3.1.10. Mortalität.....	33
3.1.11. Therapiemodalitäten.....	33
3.1.12. Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie	36
3.2. Überlebensdaten	37
3.2.1. Überleben (univariate Analyse).....	37
3.2.1.1. Überleben im Gesamtkollektiv.....	37
3.2.1.2. Überleben in Abhängigkeit vom Alter	38
3.2.1.3. Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	39
3.2.1.4. Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ.....	40
3.2.1.5. Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	41
3.2.1.6. Überleben in Abhängigkeit vom TNM-Stadium	42
3.2.1.7. Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	45
3.2.1.8. Überleben in Abhängigkeit vom Rezidivtumor	46
3.2.1.9. Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung.....	47
3.2.1.10. Überleben in Abhängigkeit von der Therapieart.....	48
3.2.1.11. Überleben in Abhängigkeit vom Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie	50
3.2.2. Progressionsfreies Überleben (univariate Analyse)	51
3.2.2.1. Progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv.....	51
3.2.2.2. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter	52
3.2.2.3. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	53
3.2.2.4. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ.....	54
3.2.2.5. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	55
3.2.2.6. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	56
3.2.2.7. Progressionsfreies Überleben nach Therapieart.....	57
3.2.2.8. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Regressionsgrad	59
3.2.3. Metastasenfreies Überleben (univariate Analyse)	60
3.2.3.1. Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Tumorlokalisation und Tumorhistologie.....	60
3.2.3.2. Metastasenfreies Überleben nach Therapieart	60
3.2.4. Rezidivfreies Überleben (univariate Analyse)	63
3.2.4.1. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Tumorlokalisation und Tumorhistologie.....	63
3.2.4.2. Rezidivfreies Überleben nach Therapieart	63
3.2.5. Glasgow Prognostical Score.....	65
3.2.6. Prognostische Faktoren (multivariate Analyse).....	66
3.2.6.1. Prognostische Parameter für das Überleben	66
3.2.6.2. Prognostische Parameter für das progressionsfreie Überleben.....	66
3.2.6.3. Prognostische Faktoren für das rezidivfreie und metastasenfreie Überleben....	66
3.2.7. Der Regressionsgrad als Prädiktor nach präoperativer Radiochemotherapie	67

4. Diskussion	68
4.1. Alters- und Geschlechterverteilung	68
4.2. Histologischer Typ	68
4.3. Tumorstadium	70
4.4. Metastasen und Rezidivtumoren	70
4.5. Präoperative Radiochemotherapie	71
4.6. Definitive Radiochemotherapie	73
4.7. Vergleich der präoperativen mit der definitiver Radiochemotherapie	74
4.8. Überleben	75
4.8.1. Überleben nach Radiochemotherapie und Resektion	75
4.8.2. Überleben nach definitiver Radiochemotherapie	76
4.9. Überlebensraten	77
4.9.1. Überlebensraten nach präoperativer Radiochemotherapie.....	77
4.9.2. Überlebensraten nach definitiver Radiochemotherapie	78
4.10. Progressionsfreies Überleben	79
4.10.1. Progressionsfreies Überleben nach Radiochemotherapie und Resektion	79
4.10.2. Progressionsfreies Überleben nach definitiver Radiochemotherapie.....	80
4.11. Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie	82
4.12. Einfluss von Biomarker auf das Überleben und auf das progressionsfreie Überleben	83
4.13. Limitationen der Arbeit	85
5. Fazit	86
6. Literatur	88
Eidesstattliche Versicherung	98
Danksagung	99
Lebenslauf	100

Abkürzungen

1-,2-,3-,5-PÜ	progressionsfreie 1-,2-,3-,5-Jahresüberlebensrate
1-,2-,3-,5-JÜ	1-,2-,3-,5-Jahresüberlebensrate
ACa	Adenokarzinom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA-19-9	Carboanhydrate-Antigen 19-9
Ca-125	Cancer Antigen 12
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRP	C-Reaktives Protein
pCR	komplette pathologische Remission (pathological complete remission)
CT	Computertomographie
CTV	klinischer Tumorzvolumen (clinical tumour volume)
5-FU	5-Fluorouracil
Gy	Gray
GPS	Glasgow Prognostical Score
GTV	makroskopischer Tumorzvolumen (gross tumour volume)
HGD	hochgradige Dysplasie (high grade dysplasia)
HR	Hazard Ratio
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Konfidenzintervall
MPÜ	medianes progressionsfreies Überleben
MÜ	medianes Überleben
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PECa	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissionstomographie
PTV	geplanter Tumorzvolumen (planned tumour volume)
RCT+R	Radiochemotherapie und Resektion
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
SE	Standardabweichung
Tis	Tumor in situ
TNM	Tumor, Nodi, Metastasen-Klassifikation
UICC	Union internationale contre le cancer

Zusammenfassung

Einleitung: Die Prognose der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom ist nach wie vor sehr schlecht.

Zielsetzung: Die primären Endpunkte dieser Arbeit waren das Überleben und das progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv, das in zwei Therapie-Subgruppen analysiert wurde. Das progressionsfreie Überleben wurde zusätzlich in rezidivfreies und metastasenfrees Überleben unterteilt.

Der sekundäre Endpunkt war der histomorphologische Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie.

Methodik: Retrospektiv analysiert wurden die Daten von 139 Patienten mit Ösophaguskarzinom, die an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Charité Mitte und Virchow zwischen Januar 2002 und Dezember 2013 mit kurativem Therapieansatz behandelt wurden. Die Nachsorgedaten wurden bis zum Stichtag 30.11.2014 aktualisiert. Die mediane Beobachtungszeit betrug 14,13 Monate (1,5-120,07 Monate).

Ergebnisse: Das mediane Alter betrug 65,57 Jahre, fast 80 % der Patienten waren Männer. Plattenepithelkarzinom bestand in 82,7 %, Adenokarzinom in 17,3 % der Fälle. 74,8 % der Tumoren waren im Stadium T3, 74,8 % der Patienten hatten zur Diagnosestellung positive Lymphknoten, 73,4 % der Tumoren waren im UICC-Stadium III A, B und C. Die Mortalität zum 30.11.2014 betrug 64,7 %.

Eine komplette pathologische Remission nach präoperativer Radiochemotherapie bestand in 39,28 % der Fälle. Der histomorphologische Regressionsgrad war signifikant für das Überleben ($p=0,021$) und für das progressionsfreie Überleben ($p=0,014$).

Das mediane Überleben im Gesamtkollektiv betrug 19,96 Monate. Das mediane Überleben in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe (RCT+R-Gruppe) betrug 25,43 Monate und 11,13 Monate in der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe (RCT-Gruppe) und unterschied sich signifikant ($p=0,010$). Die 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten betragen in der RCT+R-Gruppe 77,77 %, 56,94 %, 52,77% und 44,44 %, in der RCT-Gruppe 49,25 %, 35,82 %, 29,85 % und 25,37 %.

Das progressionsfreie Überleben betrug 25,6 Monate im Gesamtkollektiv, 26,10 Monate in der RCT+R-Gruppe und 19,7 Monate in der RCT-Gruppe und unterschied sich nicht signifikant ($p=0,459$). Die progressionsfreien 1-,2-,3-, und 5-Jahresüberlebensraten betragen 72,22 %, 61,11 %, 54,16 % und 48,61 % in der RCT+R-Gruppe und 71,64 %, 62,68 %, 56,71 % und 55,22 % in der RCT-Gruppe. Rezidivtumoren wurden in RCT+R-

Gruppe bei 28 (38,88 %), Metastasen bei 25 Patienten diagnostiziert (34,72 %); in der RCT-Gruppe wurden Rezidivtumoren bei 18 (26,86 %), Metastasen bei 23 Patienten festgestellt (34,32 %). Das mediane rezidivfreie und metastasenfrem Überleben in der RCT+R-Gruppe betragen 38,56 und 49,87 Monate, und in der RCT-Gruppe 41,63, bzw. 28,23 Monate.

Schlussfolgerung: Es wurden signifikante Unterschiede im medianen Überleben beider Therapiegruppen festgestellt. Das progressionsfreie Überleben beider Gruppen war vergleichbar. Diese Ergebnisse stimmen mit dem aktuellen Forschungsstand überein.

Abstract

Introduction: The prognosis of patients with locally advanced esophageal carcinoma remains very poor.

Purpose: The primary endpoints of this study were overall survival and progression-free survival in patient collective, divided into two subgroups based on therapy. Progression-free survival was separated into local recurrence- and metastases-free survival.

The secondary endpoint was the histomorphological regression grading following preoperative chemoradiotherapy.

Methods: Retrospective analysis of 139 patients with esophageal carcinoma, treated with a curative intention between January 2002 and December 2013 in the Clinic for Radiotherapy and Radiooncology Charité Mitte and Charité Virchow. Follow-up data was collected until the end date, 30.11.2014. Median follow-up time was 14,13 months (1,5-120,07 months).

Results: Median age was 65,57 years, nearly 80 % patients were men. 82,7 % patients had squamous cell carcinoma, 17,3 % adenocarcinoma. Tumour stage T3 was diagnosed in 74,8 %, 74,8 % of the patients had positive lymph nodes at the time of diagnosis, 73,4 % of the tumours were in UICC stage III A, B and C. The mortality until 30.11.2014 was 64,7 %.

Complete pathological remission following preoperative chemoradiotherapy was seen in 39,28 %. Histomorphological regression grading was a significant parameter for overall survival ($p=0,021$) and progression-free survival ($p=0,014$).

Median overall survival of the entire patients collective was 19,96 months, 25,43 months in the chemoradiotherapy and resection-group (RCT+R-group) and 11,13 months in the definitive chemoradiotherapy-group (RCT-group) and differs significantly ($p=0,010$).

1-,2-,3-, and 5-years survival rates were 77,77 %, 56,94 %, 52,77 % and 44,44 % in the RCT+R-group, and 49,25 %, 35,82 %, 29,85 % and 25,37 % in the RCT-group respectively.

Median progression-free survival was 25,6 months, 26,10 months in the RCT+R-group and 19,7 months in the RCT-group and differs not significantly. 1-,2-,3-, and 5-years progression-free survival rates were 72,22 %, 61,11%, 54,16 % and 48,61 % in the RCT+R-group and 71,64 %, 62,68 %, 56,71 % and 55,22 % in the RCT-group respectively.

Local recurrences occurred in 28 (38,88 %), metastases in 25 patients (34,72 %) in the RCT+R-group; in the RCT-group local recurrences occurred in 18 (26,86 %), metastases in 23 patients (34,32 %). Median recurrence-free and metastases-free survival in the RCT+R-group were 38,56 and 49,87 months, in the RCT-group 41,63 and 28,23 months respectively.

Conclusion: Median overall survival between both therapy groups differs significantly. Median progression-free survival in both therapy groups was similar. These results are consistent with the current state of research.

1. Einleitung

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom haben trotz enormer Entwicklungen und Fortschritte der modernen Medizin nach wie vor eine schlechte Prognose.

Die Mortalität der Erkrankung ist hoch. Es handelt sich um die achthäufigste Tumorerkrankung weltweit und hinsichtlich der Mortalität steht das Ösophaguskarzinom an sechster Stelle der Krebstodesursachen ^{1,2}.

Bei den meisten Patienten wird das Ösophaguskarzinom im Spätstadium diagnostiziert ³. Symptome wie Dysphagie und Gewichtsabnahme werden üblicherweise erst im Stadium des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms beobachtet ^{4,5}. Die Therapie des Ösophaguskarzinoms stellt eine komplexe klinische Herausforderung dar ⁶ und erfordert ein multidisziplinäres Therapiemanagement ^{4,7}. Die meist durchgeführte kurative Therapie ist eine Kombinationstherapie, die aus Radiotherapie, Chemotherapie und chirurgischer Resektion besteht ^{4,7}. Bei nicht resektablen Tumoren, z. B. bei hoch sitzenden Tumoren oder Multimorbidität des Patienten wird eine definitive Radiochemotherapie mit kurativem Ansatz angestrebt ^{7,8}. Bei dem metastasierenden Ösophaguskarzinom wird in der Regel eine palliative Therapie durchgeführt ⁷.

1.1. Epidemiologie

Das Ösophaguskarzinom ist mit einer sehr hohen Mortalität verbunden. In Jahr 2008 wurden weltweit insgesamt 428.300 Neuerkrankungen und 406.800 Sterbefälle registriert ^{1,9}. Die weltweit höchste Inzidenz ist in Süd- und Ostafrika und Ostasien, die niedrigste in West- und Mittelfrika, Zentralamerika und Europa ^{1,9}. In Deutschland lag die Inzidenz im Jahr 2012 bei Frauen bei 2,0 pro 100.000, bei Männern bei 9,0 pro 100.000 Einwohnern ¹⁰. Die Hochrechnung der Neuerkrankungen für das Jahr 2012 betrug bei Frauen 1437 und bei Männern 4986 Erkrankungsfälle ¹⁰.

1.2. Histologie

Die zwei häufigsten histologischen Entitäten sind das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom ^{7,9,11}. Weniger als 1 % bis 2 % aller Ösophaguskarzinome sind Sarkome oder kleinzellige Karzinome. Noch seltener kommen Lymphome, Karzinoide und Melanome vor ¹¹. Das Plattenepithelkarzinom ist weltweit der prädominante histologische Typ, die Inzidenz des Adenokarzinoms steigt jedoch kontinuierlich ^{1,9}.

1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Der Pathogenese beider häufigsten Tumorentitäten, dem Adenokarzinom und dem Plattenepithelkarzinom, liegt der Tabakkonsum als gemeinsamer Risikofaktor zugrunde^{5,12}. Der Hauptrisikofaktor für das Plattenepithelkarzinom ist der Alkoholkonsum, der in Kombination mit Tabakkonsum das Risiko für das Plattenepithelkarzinom steigert^{13,14}. Im sogenannten Ösophaguskarzinom-Gürtel, der den Iran, Kasachstan, China, Taiwan, Singapur u. w. umfasst, werden bis zu über 86 % Plattenepithelkarzinome gesehen, wobei die Pathogenese nicht eindeutig geklärt ist^{1,9}. Die Ursachen für diese hohe Inzidenz könnten nicht nur der Tabak- und Alkoholkonsum, sondern auch eine Mangelernährung mit geringer Obst-, Gemüse- und Vitaminaufnahme und der Konsum heißer Getränke sein^{9,15-17}.

In den westlichen Ländern steigt die Inzidenz des Adenokarzinoms in den letzten Jahren an, was durch die Zunahme der Risikofaktoren Übergewicht und Adipositas und das dadurch erhöhte Risiko für die gastroösophageale Refluxkrankheit zu erklären ist^{1,9,18-20}. Durch die gastroösophageale Refluxkrankheit kann die sogenannte Barrett-Mukosa entstehen, die wiederum einen Boden für die Entstehung des Adenokarzinoms bildet^{4,9}. Weitere Risikofaktoren für das Adenokarzinom sind männliches Geschlecht aufgrund der Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum⁴ sowie der geringe Konsum von Obst und Gemüse²¹. Die Risikofaktoren beider Tumorentitäten sind zum Vergleich in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Risikofaktoren für Plattenepithel- und Adenokarzinom

Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
Alkohol ^{9,13,15,17,18}	gastroösophageale Refluxkrankheit ²¹
Tabakkonsum ^{9,13,15,18}	Tabakkonsum ^{9,21}
heiße Getränke ^{15,16}	Barrett-Mukosa ^{1,9,21}
Achalasie ⁵	geringe Obst- und Gemüseaufnahme ^{4,18}
Mangelernährung ^{9,18}	Adipositas ^{1,9,21}
Verätzung ⁵	Helicobacter pylori-Negativität ^{5,22}
HPV Infektion ⁵	männliches Geschlecht ^{9,21,23}
Tylosis ⁵	

1.4. Lokalisation

Entsprechend der Anatomie des Ösophagus werden die Karzinome nach den drei anatomischen Abschnitten unterteilt. Das zervikale Ösophaguskarzinom befindet sich in Pars cervicalis mit Anfang in der Höhe des Krikoidknorpels bis zur Carina (18-24 cm ab Zahnreihe), das intrathorakale in Pars thoracica von der Carina bis zu den unteren Pulmonalvenen (24-32 cm ab Zahnreihe) und Karzinome im abdominalen Abschnitt bis zum ösophagogastralen Übergang (bis 40 cm ab Zahnreihe) ^{5,24}.

Den aktuellen Leitlinien des American Joint Committee on Cancer (AJCC) zufolge gilt für Karzinome des distalen Drittels mit Mittelpunkt im Ösophagus oder innerhalb der ersten 5 cm vom Magen (Kardia) die Klassifikation für Ösophaguskarzinome, für Tumoren unterhalb der Kardia wird die Klassifikation für Magenkarzinome verwendet ^{5,25,26}. Für die Lokalisation beider histologischen Entitäten ist charakteristisch, dass das Plattenepithelkarzinom vorwiegend im zervikalen und thorakalen Drittel lokalisiert ist, während das Adenokarzinom hauptsächlich im distalen Drittel anzutreffen ist ^{1,5,9,27}. Unter 20 % der Tumoren des gastroösophagealen Übergangs sind Plattenepithelkarzinome. Plattenepithelkarzinome sind meistens differenzierter als Adenokarzinome ²⁷.

1.5. Klinik

Die Leitsymptome des Ösophaguskarzinoms sind Dysphagie, Dyspepsie und Gewichtsverlust, die erst im fortgeschrittenen Stadium auftreten ^{5,12,24}. Die Dysphagie ist anfangs charakterisiert durch eine erschwerte Aufnahme von festen Nahrungsmitteln, später durch erschwerte Flüssigkeitsaufnahme. Sehr häufig besteht ein Alkohol- und/oder Tabakabusus in der Vorgeschichte. Gewichtsverlust wird bei bis zu 90 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom gesehen ^{5,12}. Bei Adenokarzinomen zeigt sich oft eine mit Säureblockern behandelte Refluxerkrankung in der Vorgeschichte sowie Adipositas ⁵.

Odynophagie besteht bei circa 20 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom. Zusätzliche Symptome der Erkrankung können retrosternale oder abdominale Schmerzen, Übelkeit, gastroösophageale Refluxkrankheit oder gastrointestinale Blutungen sein ^{5,12}. Seltene Symptome sind Fatigue Syndrom oder Schluckauf ^{5,28}. Durch eine Tumorinvasion in paratrachealen Lymphknoten oder Nervus laryngeus recurrens bei fortgeschrittener Tumorerkrankung können Symptome wie sekundärer Husten oder Heiserkeit auftreten ^{5,24}. Hinweise für ein bereits metastasierendes

Ösophaguskarzinom können eine Lymphadenopathie in der linken supraklavikulären Grube (Virchow Lymphknoten), Hepatomegalie oder Pleuraerguss sowie Knochenschmerzen bei vorhandenen Knochenmetastasen sein^{5,12}. Atypische Präsentationen sind eine sekundäre Pneumonie durch ösophagotracheale Fisteln oder Hämoptysen durch eine Tumorinvasion in der Aorta⁵.

1.6. Diagnostik und Staging

1.6.1. Diagnostik

Bei dem klinischen Verdacht auf Ösophaguskarzinom, z. B. bei Patienten mit Dysphagie, ist eine Ösophagogastroskopie durchzuführen und eine Biopsie zur histopathologischen Untersuchung zu entnehmen⁵. Die Ösophagogastroskopie erlaubt außerdem die Beurteilung der Tumorausdehnung und ggf. des Vorhandenseins von Barrett-Mukosa. Eine genaue Anamnese der Risikofaktoren, der Vorerkrankungen sowie Voroperationen im Bereich des Halses, Thorax und Abdomen ist zu erheben⁵.

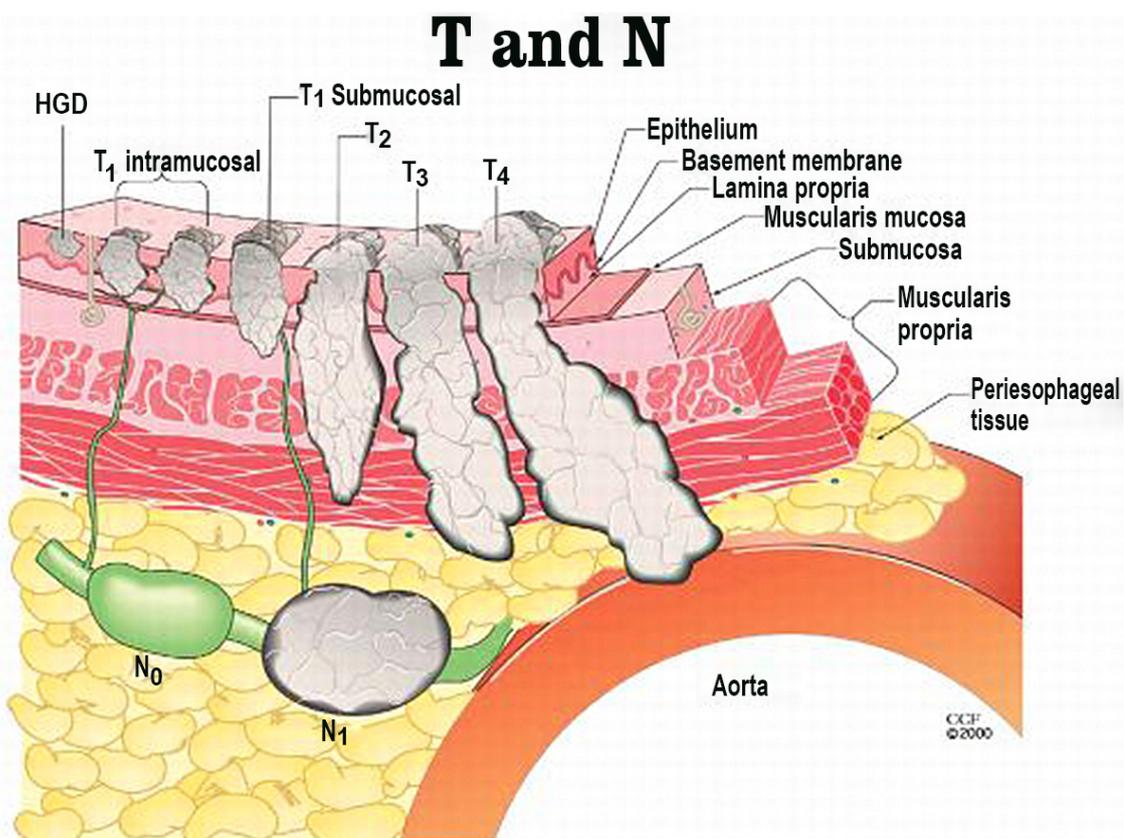
Eine ergänzende Bronchoskopie ist bei Karzinomen im zervikalen und thorakalen Drittel des Ösophagus zum Ausschluss ösophagotrachealer Fisteln zu empfehlen^{5,7}. Bei bestätigter Diagnose sind die Untersuchungen zum genauen Staging vor einer Therapieinitiierung zu erweitern. Dazu gehört die Beurteilung der Tiefe der Tumorinvasion, der befallenen regionären Lymphknoten und des Vorhandenseins von Fernmetastasen^{5,12}. Obligatorisch für das Staging ist die Durchführung von Röntgen Thorax und Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen^{5,12}.

Mittels der Computertomographie können Lungen- oder Lebermetastasen sowie peritoneale Karzinose detektiert werden und die Beurteilung von aortaler oder tracheobronchialer Tumorinvasion wird ermöglicht. Für die Beurteilung der Tumorausdehnung (T-Stadium) und des Lymphknotenstatus (N-Status) eignet sich die endoskopische Sonographie, die in diesem Fall der Computertomographie überlegen ist^{5,12}. Die Endosonographie hat eine sehr hohe Sensitivität, die mit der Nutzung einer Ultraschallsonde weiter erhöht werden kann^{5,12,26}. Die Endosonographie erlaubt eine hochpräzise Beurteilung des T-Stadiums, da die Tumorinvasion in der Ösophaguswand erkennbar ist und dadurch die Unterscheidung vom T1, T2 und T3 Stadium ermöglicht wird²⁶. Das Staging von Tumoren im Stadium T1 und T2 ist dennoch eingeschränkt^{5,11}. Die Rolle der Positronen-Emissionstomographie (PET) zum Staging bei Ösophaguskarzinom wird kontrovers diskutiert. Die Fluorin-F¹⁸-Fluorodesoxyglucose Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) hat eine sehr hohe Sensitivität in der

Beurteilung von Fernmetastasen, aber eine geringere Sensitivität bei der Beurteilung von regionären Lymphknoten und Tumorausdehnung im Vergleich zur Endosonographie. In Kombination mit CT (PET-CT) kann die Sensitivität und Spezifität erhöht werden ^{5,12}. Für die Verwendung als klinische Routineuntersuchung ist die Spezifität der FDG-PET nicht ausreichend ²⁹.

1.6.2. Staging

Die Tumoren des Ösophagus werden entsprechend des American Joint Commiteé on Cancer nach dem TNM-Klassifikationssystem maligner Tumoren klassifiziert, die die Charakteristik vom Primärtumor (T), von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) beinhaltet ¹². In Abbildung 1 sind die T-Stadien mit der Tumorinfiltration in der Ösophaguswand und die N-Stadien der tumorbefallenen lokoregionären Lymphknoten veranschaulicht.



Copyright © 2000-2015 The Cleveland Clinic Foundation. All Rights Reserved.

Abbildung 1. T- und N-Stadien des Ösophaguskarzinoms. HGD- hochgradige Dysplasie
Adaptiert, mit der freundlichen Genehmigung der Cleveland Clinic Foundation ³⁰.

1.6.3. Tumorstadium T nach der TNM-Klassifikation

Mit dem T-Stadium werden die Größe und die Ausbreitung des Primärtumors erfasst. Eine Tumordinfiltration in Lamina propria wird als Stadium T1 klassifiziert, eine Tumordinfiltration in Nachbarstrukturen wird als Stadium T4 bezeichnet. In Tabelle 2 sind die T-Stadien zusammengefasst.

Tabelle 2. T- Primärtumor ³¹

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

1.6.4. Lymphknotenstatus N nach der TNM-Klassifikation

Nach der TNM-Klassifikation werden die tumorbefallenen Lymphknoten in Stadien N0-N3 eingeteilt, wobei N0 keine involvierten Lymphknoten, N3 über 7 befallenen Lymphknoten bedeutet.

Tabelle 3. N- regionäre Lymphknoten ³¹

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionäre Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionäre Lymphknoten

1.6.5. Metastasenstatus M nach der TNM-Klassifikation

Das Ösophaguskarzinom metastasiert bereits in frühen Stadien lymphogen und in fortgeschrittenen Stadien hämatogen, vor allem in der Leber, Knochen und Lunge. Aus diesem Grund haben 20-30 % der Patienten bereits zur Diagnosestellung eine metastasierende Erkrankung. Das Vorhandensein von Fernmetastasen ist essenziell für die Wahl der Therapieoption ¹¹.

Tabelle 4. Metastasenstatus ³¹

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.6.6. UICC-Stadien

Die UICC-Stadien gruppieren die Tumoren nach Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Metastasenstatus in den Stadien 0 bis IV. Tumoren im Stadium Tis-T2, N0-1 werden als lokal begrenzt (UICC 0-II B), im Stadium T3-4 N0-1 als lokal fortgeschritten (UICC II A-III C), im Stadium M1 (UICC IV) als metastasierendes Ösophaguskarzinom bezeichnet ³². Die UICC-Stadien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Stadieneinteilung nach UICC ³¹

UICC Stadium	TNM
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I A	T1 N0 M0
Stadium I B	T2 N0 M0
Stadium II A	T3 N0 M0
Stadium IIB	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIA	T4a N0 M0; T3 N1 M0; T1/T2 N2 M0
Stadium IIIB	T3 N2 M0
Stadium IIIC	T4a N1/N2 M0; T4b Jedes N, M0
Stadium IV	Jedes T, Jedes N, M1

1.7. Therapie

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms ist multidisziplinär und soll individuell entsprechend der Komorbiditäten und Therapiemöglichkeiten bei dem jeweiligen Patienten in einem Tumorboard aus Chirurgen, Radioonkologen, Onkologen, Radiologen, Pathologen und Gastroenterologen festgelegt werden ^{7,33,34}.

1.7.1. Therapie des lokal begrenzten Ösophaguskarzinoms

Eine Operation kann die definitive Therapie für Carcinoma in situ, T1a und T1b und manche T2 Ösophaguskarzinome sein ^{7,11}. Bei Carcinoma in situ ist das am häufigsten durchgeführte Verfahren die endoskopische Mukosaresektion (EMR) ^{5,32}.

Ab Stadium T1b kann eine Ösophagektomie durchgeführt werden ^{7,32}. Bei zervikalen Tumoren ab Stadium T1b wird eine definitive kombinierte Radiochemotherapie empfohlen ⁷. Kontrovers diskutiert wird der Einsatz von präoperativer Radiochemotherapie ³⁵, insbesondere bei Stadium T2 aufgrund von Staging-Schwierigkeiten und limitierter Datenlage ^{11,36}.

1.7.2. Therapie des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ab Stadium T3 oder N1 wird eine präoperative Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation empfohlen ^{4,11}. Die präoperative Radiochemotherapie verbessert die lokale Kontrolle, verringert die 3-Jahresmortalität, verbessert das Downstaging der Tumoren und erhöht die komplette Resektionsrate (R0-Resektion) ^{5,7}. Sie wird in der Regel 8-12 Wochen vor dem Eingriff durchgeführt ^{7,37}. Bei bestehenden Kontraindikationen für eine Operation, z. B. bei zervikalen Tumoren, Multimorbidität des Patienten oder Patientenablehnung der Operation, ist eine definitive Radiotherapie von 45-50,4 Gy Gesamtdosis und definitive Fluoropyrimidin- oder Taxan-basierte Chemotherapie anzustreben ^{5,7,33}.

1.7.3. Operationstechniken

Die häufigsten durchgeführten Operationsverfahren sind die transhiatale Ösophagektomie und die transthorakale Ösophagektomie. Welches Verfahren gewählt wird, hängt von der Tumorausbreitung, Tumorlokalisierung sowie der Erfahrung und Präferenz des Chirurgen ab ^{4,38}. Im Vergleich beider Operationsmethoden gibt es keine Unterschiede im Überleben oder im rezidivfreien Überleben ^{11,38}. Einige Autoren berichten über eine höhere postoperative Morbidität bei dem transthorakalen

Verfahren^{11,35}. Die Resektion bei Plattenepithelkarzinomen umfasst meistens eine subtotale Ösophagektomie mit 2-Feld Lymphadenektomie. Die Ivor-Lewis-Operation mit intrathorakaler Anastomose ist geeignet für die Topographie des Adenokarzinoms³⁵. Die erweiterte Lymphknotenresektion wird kontrovers diskutiert^{4,11,35}. Ein eindeutiger Überlebensvorteil bei der erweiterten Lymphknotenresektion konnte nicht festgestellt werden^{4,11}.

1.7.4. Chemotherapie

Die Chemotherapie ist bei dem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom ein Bestandteil der multimodalen Therapie. Bevorzugte Zytostatikakombinationen bei der Therapie des Ösophaguskarzinoms sind Paclitaxel und Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU oder orales Capecitabin^{7,39}. Die Kombination von zwei zytotoxischen Substanzen ist mit geringeren Toxizitäten verbunden⁷. Es existieren auch weitere Chemotherapieregime und deren Auswahl ist von dem Patientenstatus, Komorbiditäten und Medikamenten-Nebenwirkungsprofil abhängig^{7,39}. Häufig sind Modifikationen der Dosis oder die Initiierung einer supportiven Therapie notwendig⁷.

1.7.5. Radiotherapie

Die Rolle der Radiotherapie bei der Therapie des Ösophaguskarzinoms wurde über Jahrzehnte kontrovers diskutiert⁴⁰. Die Radiotherapie ist zu einem Bestandteil des multimodalen Therapiemanagements geworden und kann präoperativ, postoperativ, definitiv oder palliativ eingesetzt werden^{7,39,40}. Generell gilt, dass die Effizienz der Radiotherapie durch ihre Kombination mit Chemotherapie verbessert wird^{12,39}. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt 1,8-2 Gy Tagesdosis bis zu einer Gesamtdosis von 41,4-50,4 Gy bei präoperativer Radiotherapie, 45-50,4 Gy bei postoperativer Radiotherapie⁷ und 50-50,4 Gy bei definitiver Radiotherapie^{7,41}. Bei zervikalen Tumoren kann die definitive Radiotherapie eine Gesamtdosis von bis zu 60-66 Gy erreichen⁷, eine höhere Dosis war nicht mit einer Verbesserung der lokalen Kontrolle oder des Überlebens verbunden⁴¹.

Die Bestrahlung beim Ösophaguskarzinom erfolgt perkutan (external beam radiotherapy). Zur Bestrahlungsplanung werden der Primärtumor und die involvierten regionären Lymphknoten im CT, Endosonographie, Ösophagusbreischluck, ggf. PET-CT identifiziert. Sie werden bei der Bestrahlung in dem makroskopischen Tumolvolumen (GTV, gross tumor volume) erfasst^{5,39,42}. Das klinische Zielvolumen

(CTV, clinical target volume) muss die Areale mit hohem Risiko für mikroskopischen Tumorbefall beinhalten^{39,42}. Das geplante Zielvolumen (PTV, planning target volume) beinhaltet den Tumor selbst mit kaudalen und cephalen Rändern vom 3 cm und radialen Rändern von 1,5 cm Abstand⁴². Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erlaubt eine Reduktion der Bestrahlungsbelastung für normale Strukturen wie Herz und Lunge^{5,7,42}.

Die alleinige Brachytherapie kann palliativ eingesetzt werden, ein Überlebensvorteil der Brachytherapie zusätzlich zur kombinierten Radiochemotherapie konnte nicht bestätigt werden⁷.

1.7.6. Präoperative Radiochemotherapie

Die präoperative Radiochemotherapie gefolgt von einer chirurgischen Resektion ist bei Operabilität die am häufigsten durchgeführte Therapie und ist mit einer besseren Prognose im Vergleich zu anderen Therapieregimen verbunden^{7,33,43}. Bei der präoperativen Radiochemotherapie wird am häufigsten eine Chemotherapie mit Cisplatin und Fluoropyrimidine (5-FU oder orales Capecitabin) oder Paclitaxel und Carboplatin und eine Radiotherapie mit 41,4-50,4 Gy Gesamtdosis empfohlen^{7,11}. In den letzten Jahren werden immer häufiger Carboplatin/Paclitaxel-Regime alternativ zu Cisplatin und 5-Fluorouracil-Regime (5-FU) verwendet, da sie mit geringeren Toxizitäten bei signifikant hohen Tumorregressionsraten verbunden sind^{44,45}.

1.7.7. Perioperative und postoperative (Radio)-Chemotherapie

Eine perioperative Chemotherapie allein wird nur für Adenokarzinome des distalen Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs empfohlen. Bevorzugtes Chemotherapieschema ist das ECF-Schema (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU) oder ECF-Modifikationen (Epirubicin, Oxaliplatin oder Cisplatin und Capecitabin)^{7,39}.

Die alleinige postoperative Chemotherapie wird nur für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs empfohlen^{5,33} oder nach inkompletter chirurgischer Resektion¹². Es gibt keine Evidenz über einen Überlebensvorteil der postoperativen Chemotherapie oder Radiotherapie, wenn kein Residualtumor vorhanden ist¹², bei Plattenepithelkarzinomen und bei Tumoren, die nicht im ösophagogastralen Übergang lokalisiert sind³³. Ein Überlebensvorteil der alleinigen postoperativen Radiotherapie gegenüber chirurgischer Resektion konnte bis jetzt nicht bestätigt werden^{33,46}. Bei der Addition von Radiotherapie zur postoperativen Chemotherapie wird eine signifikante

Verbesserung sowohl des Überlebens als auch des rezidivfreien Überlebens bei Adenokarzinomen beobachtet⁴⁷. Im postoperativen Therapiemodus wird eine Bestrahlung mit 36-38 Gy und Boost bis 50,4 Gy Gesamtdosis empfohlen⁷.

1.7.8. Definitive Radiochemotherapie

Die definitive Radiochemotherapie ist die bevorzugte Therapieoption bei nicht resektablen Tumoren, insbesondere bei zervikalen Tumoren, bei Kontraindikationen für eine Operation oder Patientenentscheidung gegen die Operation^{5,7,33}. Eine kombinierte Radiochemotherapie ist mit besseren Überlebensraten verbunden als die alleinige Radiotherapie bei Adeno- und Plattenepithelkarzinomen im Stadium T1-3 N0-1 M0⁴⁸. Im definitiven Therapiemodus werden Platinverbindungen und Fluoropyrimidine (5-FU oder Capecitabin) und Radiotherapie bis 54 Gy Gesamtdosis empfohlen^{7,41}. Eine höhere Dosis Radiatio zeigte keine Verbesserung des Überlebens, aber höhere Toxizitäten⁴¹.

1.8. Prognose

Die Prognose der Patienten mit Ösophaguskarzinom ist trotz der verbesserten operativen, chemotherapeutischen und radiotherapeutischen Therapiemöglichkeiten weiterhin schlecht⁶. Es wird eine Verbesserung der Prognose im Laufe der Jahre seit der Einführung der präoperativen Radiochemotherapie beobachtet⁴⁹. Viele der Tumoren sind nicht resektabel und sind mit einem hohen postoperativen Komplikationsrisiko sowie schlechte Therapieergebnisse verbunden⁶.

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt in der Literatur im Bereich 15-20 %¹¹. Laut dem National Cancer Institute beträgt die 5-Jahresüberlebensrate derzeit 17,9 %⁵⁰.

1.9. Prognostische Faktoren

Aufgrund der limitierten Prognose der Patienten mit Ösophaguskarzinom werden weiterhin klinischen Parameter erforscht, die eine Korrelation zur Prognose haben können.

Als prognostische Parameter des Therapieerfolgs und des Überlebens der Patienten werden in der Literatur beispielsweise der Lymphknotenstatus oder Lymphknotenmikrometastasen angegeben^{12,51,52}.

Für den Therapieerfolg nach präoperativer Radiochemotherapie ist der Regressionsgrad, der histomorphologisch anhand vorhandener vitaler Tumorzellen

bestimmt wird, ein unabhängiger prognostischer Parameter⁵³. Nach definitiver Radiochemotherapie ist der endoskopische Befund ein zuverlässiger prognostischer Parameter und korreliert mit der Prognose⁵⁴. Der histopathologische Befund nach definitiver Radiochemotherapie zeigt das direkte Ansprechen des Tumors auf die Therapie und kann ein zuverlässiger Prädiktor sein⁵⁵.

Die Histologie des Ösophaguskarzinoms hat ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose- es wird häufig beobachtet, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinom eine schlechtere Prognose als Patienten mit Adenokarzinom haben¹¹.

Weitere Parameter, die mit einer schlechten Prognose verbunden sein können, sind Dysphagie, große Tumoren, bzw. fortgeschrittener Tumorstadium^{11,12,56} und fortgeschrittenes Patientenalter¹². Beispielsweise haben Patienten mit einer Tumorgröße von weniger als 4 cm ein besseres 5-Jahresüberleben als Patienten mit Tumoren größer als 4 cm¹¹. Eine bessere Prognose wird bei Patienten mit Übergewicht im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten nach präoperativer Radiochemotherapie beobachtet⁵⁷, wogegen ein Gewichtsverlust von mehr als 5-10 % mit einer schlechten Prognose verbunden ist¹².

Beim metastasierenden Plattenepithelkarzinom können der Performance Status, der Albuminwert und ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb 3 Monaten Prädiktoren für die Prognose sein⁵⁸.

Die Standardtumormarker wie CA-19-9, Ca-125 oder CEA haben eine niedrige Sensitivität und Spezifität beim Ösophaguskarzinom und sind nicht für die Früherkennung und Diagnose sowie Therapieerfolg oder Überlebenschancen geeignet¹². Weitere prognostische Parameter, deren Aussagekraft und Wertigkeit für die Prognose derzeit erforscht werden, sind insbesondere inflammatorische Biomarker wie das CRP^{59,60}. Es wurde festgestellt, dass das aus CRP und Albumin berechnete Glasgow Prognostical Score (GPS) ein prognostischer Parameter für das Überleben sein kann⁶¹⁻⁶⁴.

Thrombozyten als Bestandteil des inflammatorischen Prozesses haben eine inverse Korrelation zur schlechten Prognose¹¹.

1.10. Zielsetzung der Arbeit

Die primären Endpunkte dieser Arbeit waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv von 139 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom, die in der Zeit vom Januar 2002 bis Dezember 2013 an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie CVK und CCM mit kurativer Intention behandelt wurden.

Aufgrund der insgesamt limitierten Prognose dieser Patienten sind die erhobenen Daten über den Überlebensstatus sowie das progressionsfreie Überleben relevante klinische Parameter für das Verständnis der Erkrankung. Die Daten können ebenfalls orientierend für ein adäquates klinisches Management sein.

Im Sinne einer Erforschung der Korrelationen und Kausalitäten mit Bezug auf die reale Krankenversorgung ist die Fragestellung Versorgungsforschung. Um diese Resultate übersichtlich darstellen zu können, wurden die Patientendaten in zwei Subgruppen in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie geteilt und unter diesem Aspekt wurden die Parameter Überleben und progressionsfreies Überleben nebeneinandergestellt und analysiert.

Als eine notwendige Differenzierung der Progressionsdynamik wurde das rezidivfreie und metastasenfrem Überleben separat berechnet.

Als sekundärer Endpunkt wurde als ein in den letzten Jahren klinisch relevant gewordenen Faktor der histomorphologische Regressionsgrad bestimmt.

Im Kontext der zunehmenden Bedeutung von inflammatorischen Biomarkern für das Ansprechen auf die Therapie, und der damit verbundenen Gesamtprognose, wurden in Rahmen dieser Arbeit bestimmte Entzündungsparameter hinsichtlich ihrer Dynamik im posttherapeutischen Verlauf erhoben, um ihre Korrelation zur Prognose zu untersuchen. Hier wurden folgende Werte erhoben: CRP, Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Albumin, Natrium. Zusätzlich wurde aus der Konstellation von Albumin und CRP ein aus der aktuellen Literatur bekannten Score berechnet (Glasgow Prognostical Score) sowie das posttherapeutische Gewicht erhoben.

Im Anschluss der Auswertung wurden die eigenen Ergebnisse mit der aktuellen Forschungsliteratur verglichen.

2. Methodik

2.1. Datenerhebung

2.1.1. Patientenkollektiv

Zu Beginn der retrospektiven Datenerhebung wurden alle Patienten mit der Diagnose Ösophaguskarzinom in der Periode 1. Januar 2002 bis 31. Dezember 2013 aus der gemeinsamen Datenbank der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité Campus Mitte und Charité Virchow Klinikum herausgesucht.

Es wurden insgesamt 243 Patienten in dieser Periode mit der Diagnose Ösophaguskarzinom gefunden. Im zweiten Schritt wurden die genauen Therapieoptionen und klinischen Verläufe untersucht und nach den Ein- und Ausschlusskriterien, die in Tabelle 6 zusammengefasst sind, geprüft.

Tabelle 6. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Gesicherte Diagnose Ösophaguskarzinom	1. Palliativer Therapieansatz
2. Kurativer Therapieansatz	2. Primärtumor nicht im Ösophagus
3. Therapie Januar 2002-Dezember 2013	4. metastasierende Erkrankung
	3. nichtausreichende Daten

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem gesicherten Ösophaguskarzinom, die in der Periode Januar 2002 bis Dezember 2013 mit kurativem Therapieansatz behandelt wurden. Nach Durchsicht der Patientenakten wurden die Daten von insgesamt 49 Patienten, die mit einem palliativen Therapieansatz behandelt wurden, aus der weiteren Datenerhebung ausgeschlossen. Bei insgesamt 11 Patienten handelte es sich um primär nichtösophageale Karzinome mit Ursprung im Larynx, die aus der weiteren Datenbearbeitung ebenfalls ausgeschlossen wurden. Das nächste Ausschlusskriterium war der unklare Therapieverlauf durch unvollständige Dokumentation, Therapiedurchführung in einer anderen Klinik oder geplanter aber nicht durchgeführter Therapie. Nach diesem Kriterium mussten 30 Patienten ausgeschlossen werden. Es standen somit 153 Fälle mit der Diagnose Ösophaguskarzinom, bei denen eine Therapie mit kurativem Ansatz durchgeführt wurde, zur weiteren Bearbeitung zur Verfügung. Die schrittweise Erhebung der Daten wird in Abbildung 2 dargestellt.

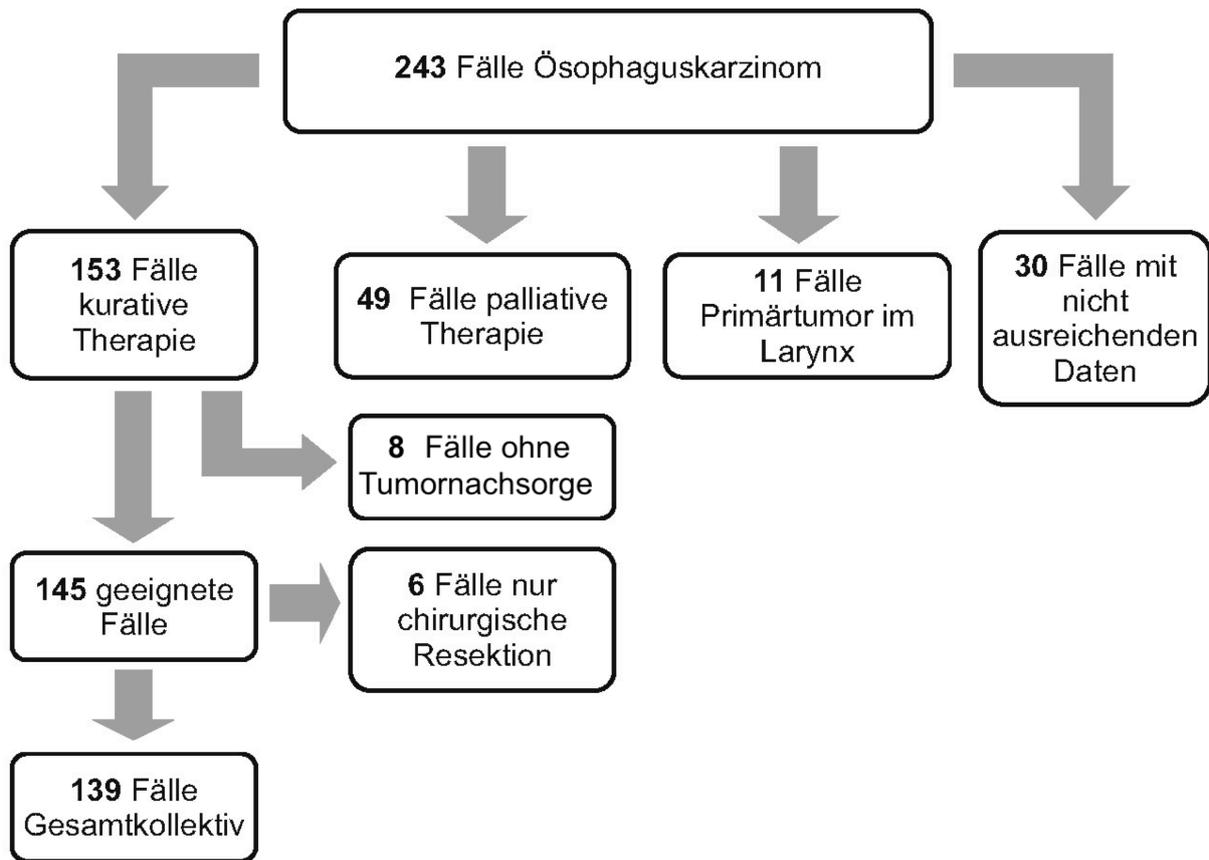


Abbildung 2. Datenerhebung und Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

Im nächsten Schritt wurden die Daten dieser Patienten in der elektronischen Patientendatenbank (SAP) der Charité überprüft und folgende Daten erhoben:

Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Therapiedatum, Sterbedatum, TNM-Stadium, Lokalisation des Tumors (zervikal, thorakal oder abdominal), Therapiemodus (neoadjuvante Radiochemotherapie mit Chemotherapieart und Gesamtdosis der Radiatio, adjuvante Radiochemotherapie, definitive Radiochemotherapie, nur chirurgische Therapie), prä- und posttherapeutische Laborwerte im Verlauf (CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Albumin, Hämoglobin, Natrium), Gewicht im Verlauf, Nachsorgeuntersuchungen, Angaben von Rezidiven und Metastasen und deren Behandlung.

Diese Daten wurden durch die Einsicht der Patientenakten in den Archiven der Strahlenklinik in Charité Virchow und Charité Mitte ergänzt und vervollständigt. Als Nächstes wurden die Patientendaten, insbesondere Daten zur Nachsorge, mittels schriftlicher und telefonischer Anfragen bei den mitbehandelnden niedergelassenen

Ärzten sowie Kliniken ergänzt. Fehlende Sterbedaten wurden durch schriftliche und telefonische Anfragen an Krankenkassen und Meldeämter erhoben.

Bei 8 Patienten wurden unvollständige Daten zur Tumornachsorge sowie Sterbedaten festgestellt, sodass schließlich die Daten von insgesamt 145 Patienten für die weitere Bearbeitung zur Verfügung standen. Die Daten zur Nachsorge wurden bis zum Stichtag 30.11.2014 aktualisiert.

2.1.2. Datenbearbeitung und Datenbank

Für die weitere retrospektive Datenbearbeitung standen die Daten von 145 Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Verfügung.

Für die Datenerhebung und -bearbeitung wurde eine Datenbank im Excel 2008 für iOS erstellt. Die Patientennamen wurden mit Identifikationsnummer codiert. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden nur die Identifikationsnummern für die statistische Auswertung verwendet.

2.2. Therapiegruppen

Zur übersichtlichen Darstellung des Gesamtkollektivs aus 145 Patienten wurde das Kollektiv in Abhängigkeit von der Therapieart in zwei großen Subgruppen unterteilt. Es wurde eine Patientengruppe gebildet, die mit Radiochemotherapie und chirurgischer Resektion behandelt wurde und eine zweite Patientengruppe, die mit definitiver Radiochemotherapie ohne Resektion therapiert wurde.

6 Patienten, bei denen nur eine Operation ohne Radio- oder Chemotherapie durchgeführt wurde, wurden aufgrund der geringen Anzahl und da sie keiner der beiden großen Gruppen zugeordnet werden konnten, aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Das untersuchte Gesamtkollektiv erfasste somit 139 Patienten. Die Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe (RCT+R-Gruppe) besteht aus insgesamt 72 Patienten, 56 von ihnen wurden mit einer präoperativen Radiochemotherapie, 21 mit postoperativer Radiochemotherapie, 7 davon mit prä- und postoperativer Radiochemotherapie und 2 Patienten nur mit postoperativer Radiotherapie behandelt. Die definitive Radiochemotherapie-Gruppe (RCT-Gruppe) besteht aus 67 Patienten, wobei bei 6 Patienten davon nur eine definitive Radiotherapie durchgeführt wurde. Die gebildeten Therapiegruppen sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7. Therapiegruppen für die statistische Analyse

Gruppe	Therapieregime	Anzahl
Radiochemotherapie und Resektion	Präoperativ	56
	Postoperativ (2 nur Radiatio)	21
	Prä- und postoperativ	7
RCT+R-Gruppe		72
Definitive Radiochemotherapie	Definitive Radiotherapie	6
	Definitive Radiochemotherapie	61
RCT-Gruppe		67
Gesamtkollektiv		139

RCT+R- Radiochemotherapie und Resektion; RCT- definitive Radiochemotherapie

2.3. Bestimmung des histomorphologischen Regressionsgrades

Der histomorphologische Regressionsgrad ist ein wichtiger Parameter für die Bewertung des Therapieerfolgs nach präoperativer Radiochemotherapie⁷. Der Regressionsgrad kann nach verschiedenen Klassifikationen beurteilt werden. Der gemeinsame Faktor ist, dass sich die meisten Klassifikationen auf das Vorhandensein residueller vitalen Tumorzellen beziehen^{53,65,66}. Die in der Forschung am häufigsten verwendeten Klassifikationen sind die Klassifikationen nach Schneider et al.⁶⁵, Becker et al.⁵³ und Mandard et al.⁶⁶.

In dieser Kohorte wurden bei der histopathologischen Auswertung des Regressionsgrades nach Radiochemotherapie alle diese drei Klassifikationen uneinheitlich verwendet. Teilweise wurde in den pathologischen Befunden nur eine Beschreibung der Tumorremission oder der Tumornekrose vorgenommen, ohne dass eine Zuordnung zu einer der gängigen Klassifikationen erfolgt ist. Da dies die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt, wurden in dieser Arbeit die pathologischen Befunde und die Klassifikationen zusammengefasst.

Zu diesem Zweck wurden die histomorphologischen Eigenschaften aus den pathologischen Befunden ausgearbeitet, zusammengefasst und anhand der pathologisch diagnostizierten Veränderungen eigens in einer neuen Klassifikation aufgezeichnet. Die Klassifikation wird in 4 Grade aufgeteilt: mit Grad 4 wird eine komplette pathologische Remission (pCR) ohne nachweisbare vitale Tumorzellen bezeichnet, Grad 3 bezeichnet eine hochgradige Regression mit starken regressiven Veränderungen oder eine fast komplette Remission, Grad 2 beschreibt mittelgradige regressive Veränderungen und Grad 1 beinhaltet keine oder geringgradige Regression. Nach dieser Klassifikation werden in dieser Arbeit die Ergebnisse der Tumorregression bei den präoperativ vorbehandelten Patienten (n=56) statistisch ausgewertet.

Tabelle 8. Klassifikation des Regressionsgrades

Regression	Befund	Vergleichbare Klassifikation
Grad 1	keine oder geringgradige Regression	Schneider I ⁶⁵ ; Becker 3 ⁵³ ; Mandard 4/5 ⁶⁶
Grad 2	mittelgradige Regression	Schneider II; Becker 2; Mandard 3
Grad 3	hochgradige Regression	Schneider III; Becker 1b; Mandard 2
Grad 4	komplette Remission	Schneider IV; Becker 1a; Mandard 1

2.4. Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22 für iOS.

2.4.1. Deskriptive Statistik

Mittels deskriptiver Statistikfunktionen wurden die Häufigkeiten und die Verteilung des Alters nach Altersgruppen, Jahresverteilung, Histologie, Geschlecht, Tumorstadien, Lokalisation, Tumorentität, Therapiemodalitäten, Rezidivtumoren, Metastasen und Regressionsgrad berechnet.

2.4.2. Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum wurde definiert als Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum Auftreten eines Ereignisses, im diesen Fall der Tod oder die Tumorprogression.

Alle Patientendaten, bei denen die Tumorthherapie zwischen dem 01.01.2002 und 31.12.2013 durchgeführt wurde und den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden berücksichtigt. Die Nachsorgedaten wurden bis zum Stichtag 30.11.2014 aktualisiert.

Dadurch konnten die Patienten mit einem Therapieanfang bis Ende Dezember 2013 mindestens 11 Monate nachbeobachtet werden.

2.4.3. Überlebensstatistik

Die zu untersuchenden primären Endpunkte dieser Arbeit waren das Überleben und das progressionsfreie Überleben. Zur Veranschaulichung der Progressionsdynamik wurde das progressionsfreie Überleben zusätzlich in rezidivfreies und metastasenfreies Überleben unterteilt.

Das Überleben wurde als Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum Sterbetag, bzw. bis zum letzten bekannten Termin, an dem der Patient noch gelebt hat, definiert und unter der Nutzung der Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier berechnet⁶⁷. Die zensierten Fälle sind die Fälle, bei denen das entsprechende Ereignis (Tod oder Tumorprogression) nicht eingetreten ist oder das Eintreten des Ereignisses nicht bekannt ist („lost to follow up“) ⁶⁷. Für das Überleben nach Therapieart wurden das mediane Überleben sowie die 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten aus den Ergebnissen der Überlebensanalyse kalkuliert⁶⁷. Zum Gruppenvergleich wurde der

nichtparametrische Log-Rank-Test durchgeführt, um das Risiko für das Eintreffen des Ereignisses in den Vergleichsgruppen zu analysieren. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gesetzt⁶⁸, das Konfidenzintervall beträgt 95 %⁶⁹.

Das progressionsfreie Überleben wurde als Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum ersten Auftreten von Metastasen oder Rezidivtumor festgelegt und mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Neben des medianen progressionsfreien Überlebens wurden die progressionsfreien 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten in beiden Therapiegruppen berechnet.

Das metastasenfreie bzw. das rezidivfreie Überleben ist die Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum Auftreten von Metastasen bzw. Rezidivtumoren und wurde separat für jede der beiden Subgruppen analog mit der Kaplan-Meier-Methode errechnet und nebeneinander dargestellt. Für das metastasenfreie und rezidivfreie Überleben wurden jeweils die 1- und 2-Jahresüberlebensraten kalkuliert.

Die Parameter Alter, Geschlecht, Tumorstadium, histologischer Typ, Therapie, GPS, Regressionsgrad wurden in Bezug auf das Überleben und auf das progressionsfreie Überleben gesetzt und univariat mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Bei diesen Parametern wurden jeweils die Mediane und die 1- und 2-Jahresüberlebensraten und die progressionsfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten berechnet. Anschließend wurden die gleichen Parameter multivariat mit dem Cox-Regressionsmodell untersucht. Mittels des Cox-Regressionsmodells, auch proportionales Hazard Modell genannt, kann der Einfluss von Variablen auf das Überleben und auf das progressionsfreie Überleben untersucht und die Stärke der Korrelation bestimmt werden⁶⁹.

Die inflammatorischen Biomarker wurden mittels des Cox-Regressionsmodells multivariat in Korrelation zum Überleben, progressionsfreien, metastasenfreien und rezidivfreien Überleben analysiert.

2.5. Literaturrecherche

Die eigenen Ergebnisse wurden im Anschluss an der statistischen Auswertung mit den Ergebnissen der aktuellen Forschungsliteratur verglichen und ausgewertet. Für die systematische Literaturrecherche in Pubmed wurden die Stichwörter „esophageal carcinoma“, „prognosis“, „prognostical factors“, „outcome“, „neoadjuvant chemoradiotherapy“, „definitive chemoradiotherapy“, „metastases“, „progression-free survival“, „overall survival“, „recurrence“, „tumor regression grading“, „esophageal adenocarcinoma“, „esophageal squamous cell carcinoma“, „inflammatory biomarker“

verwendet. Es wurden englisch- und deutschsprachige Studien mit verfügbarem Volltext berücksichtigt. Die Literaturrecherche erfolgte zu regelmäßigen Zeitpunkten in der Periode November 2014- Dezember 2015. Es wurden alle für die Fragestellung relevanten Studien eingeschlossen. Nach Durchsicht der Arbeiten wurden die zu vergleichenden Parameter Überleben, progressionsfreies Überleben, prognostische Faktoren und komplette pathologische Remission im Kontext der eigenen Ergebnisse herausgearbeitet und analysiert.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Kohorte lag bei 64,92 Jahren, der Altersmedian betrug 65,57 Jahre. Der jüngste Patient war 37,48 Jahre, der älteste 83,27 Patient Jahre alt. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung in 4 Altersgruppen zusammengefasst: Patienten unter 50 Jahre, Patienten zwischen 50-60 Jahre, Patienten zwischen 60-70 Jahre und Patienten über 70 Jahre. In Abbildung 3 wird die Altersverteilung nach Altersgruppen im Gesamtkollektiv dargestellt.

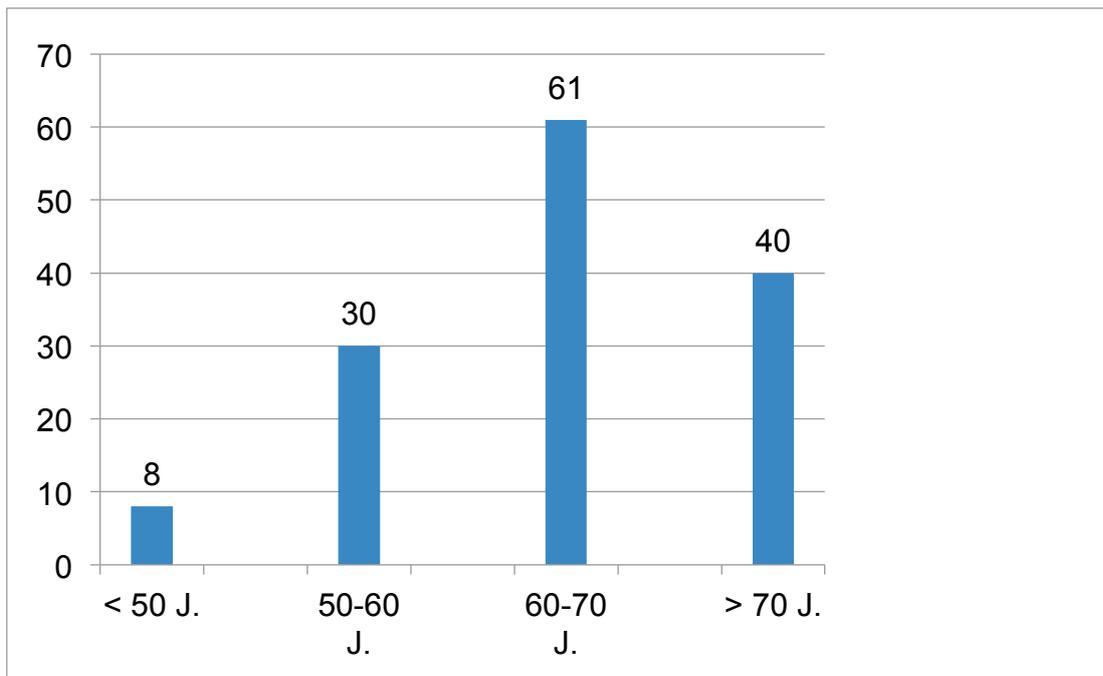


Abbildung 3. Altersverteilung nach Altersgruppen im Gesamtkollektiv

Prozentual betrachtet sind 5,75 % der Patienten unter 50 Jahre, 21,58 % zwischen 50-60 Jahre, 43,88 % der Patienten zur Diagnosestellung zwischen 60-70 Jahre und 28,77 % der Patienten sind über 70 Jahre alt.

3.1.2. Geschlecht

Bei der Auswertung der Geschlechterverteilung wurde festgestellt, dass 79,85 % oder 111 Patienten männlich sind und 20,14 % oder 28 Patienten weiblich sind. Die Geschlechterverteilung wird in Abbildung 4 dargestellt.

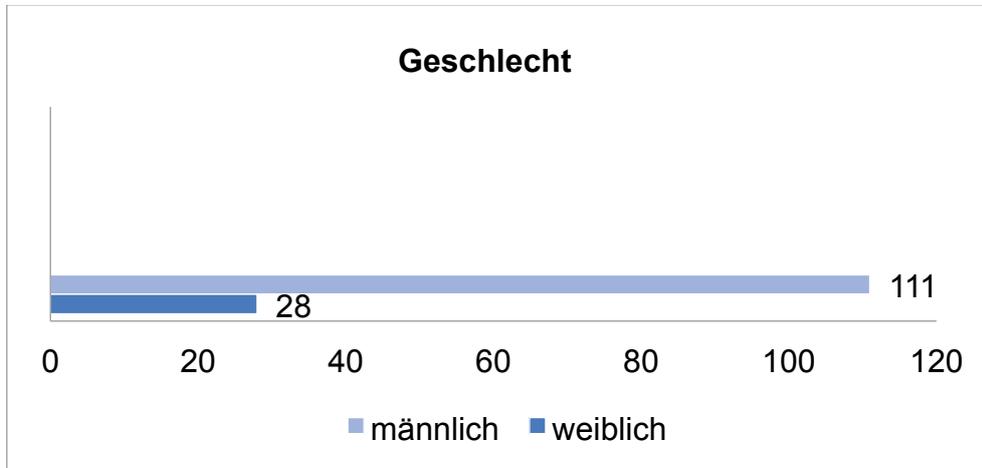


Abbildung 4. Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv (n=139)

3.1.3. Histologischer Typ

3.1.3.1. Histologischer Typ im Gesamtkollektiv

Das Plattenepithelkarzinom ist mit über 82,73 % (115 Fälle) der häufigste histologische Typ in dieser Kohorte, die Prävalenz des Adenokarzinoms liegt bei 17,26 % (24 Fälle). Die Verteilung des histologischen Typs im Gesamtkollektiv wird in Abbildung 5 dargestellt.

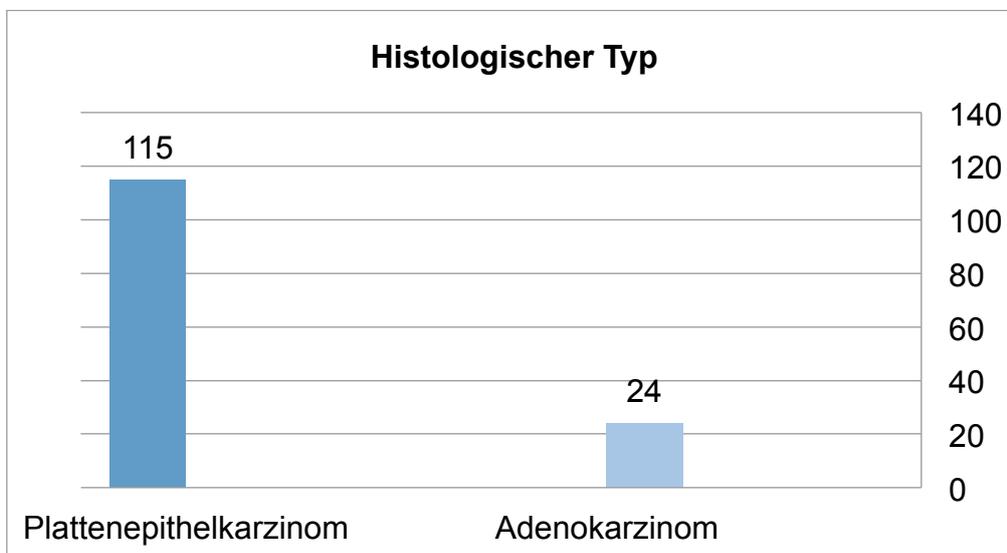


Abbildung 5. Histologischer Typ im Gesamtkollektiv

3.1.3.2. Histologischer Typ nach Jahren

Insgesamt ist zu beobachten, dass seit Jahr 2007 die Anzahl aller Ösophaguskarzinomfälle gestiegen ist. Wenn die Verteilung des histologischen Typs im Laufe der Jahre betrachtet wird, fällt auf, dass zu Anfang des Auswertungszeitraums im Jahr 2002 keine Adenokarzinome diagnostiziert wurden, ab den Jahr 2007 zunehmend Adenokarzinome zu verzeichnen sind und im Jahr 2013 die Prävalenz 6 pro Jahr betrug. Die Prävalenz des Plattenepithelkarzinoms schwankt, dennoch ist sie tendenziell steigend.

Die Verteilung des histologischen Typs nach Jahren wird in Abbildung 6 dargestellt.

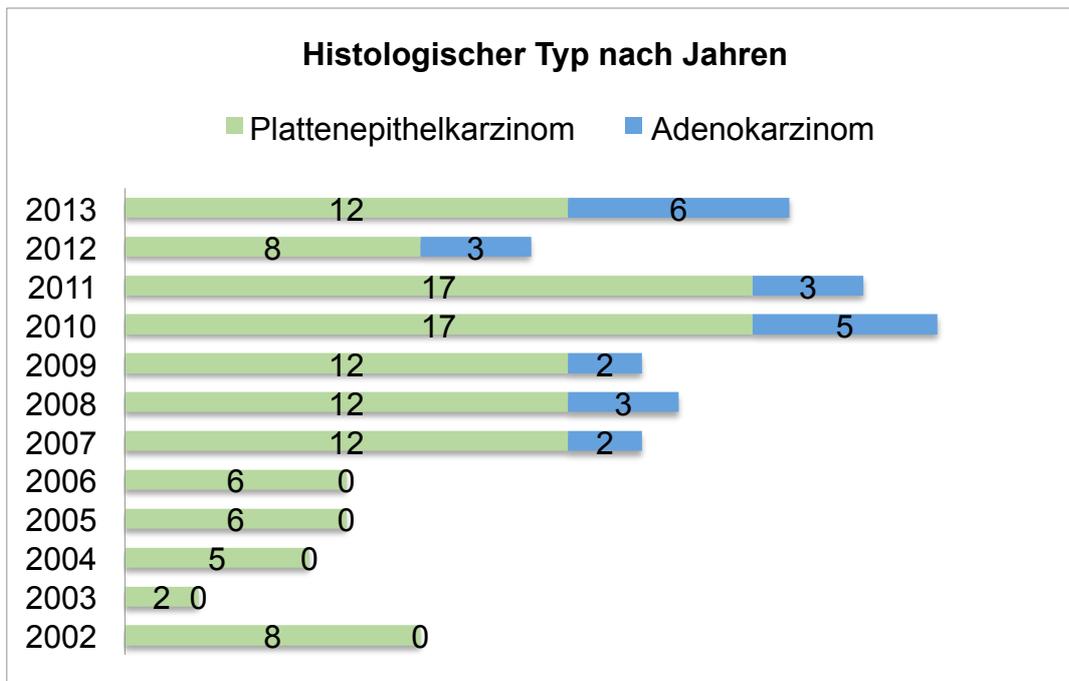


Abbildung 6. Ergebnisse nach Jahren und histologischer Typ im Gesamtkollektiv

In Abbildung 6 ist der Anstieg der diagnostizierten Ösophaguskarzinomfälle ersichtlich. Zusätzlich ist der Anstieg der diagnostizierten Adenokarzinome im Laufe der Jahre zu verzeichnen.

3.1.4. Tumorstadien nach TNM

3.1.4.1. Tumorgröße T

Tumoren im Stadium T3 wurden am häufigsten diagnostiziert (76,97 % oder 107 Patienten), Tumoren im Stadium T2 und T4 in 9,35 % (13 Fälle), Tumoren im Stadium T1 in 2,15 % und in 2,15 % der Fälle war das T-Stadium unbekannt (Abbildung 7).

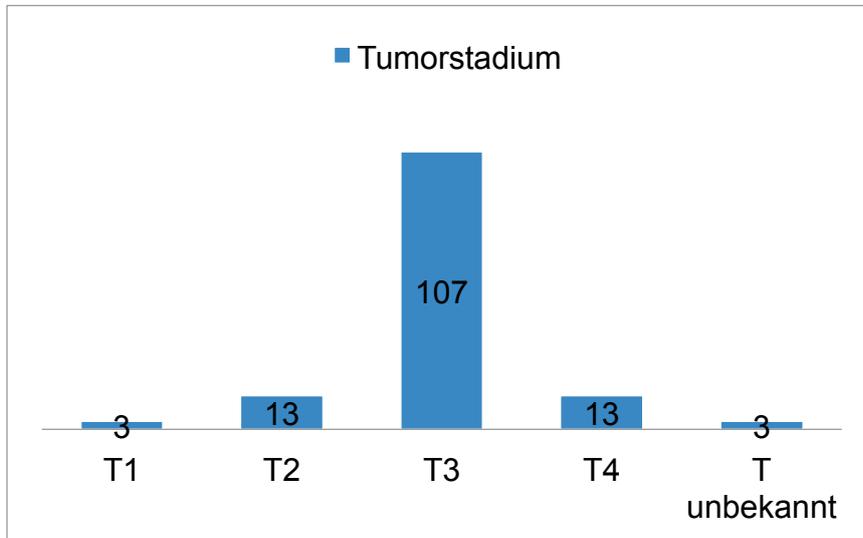


Abbildung 7. T-Stadium im Gesamtkollektiv

Für die weitere statistische Auswertung wurden die Tumorstadien T1 und T2 in einer Gruppe zusammengefasst, Stadium T3 bildet die zweite Gruppe, Stadium T4 die dritte Gruppe und die vierte Gruppe beinhaltet Tumoren mit unbekanntem T-Stadium.

3.1.4.2. Lymphknotenstatus im Gesamtkollektiv

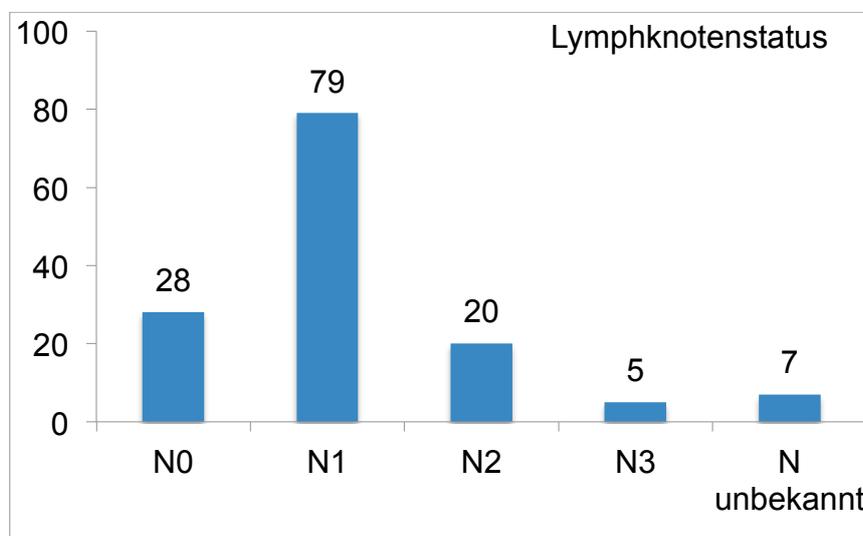


Abbildung 8. Lymphknotenstatus N im Gesamtkollektiv

Aus Abbildung 8 ist ersichtlich, dass bei dem Lymphknotenstatus der N1-Status mit 79 Fällen dominiert (56,83 %), N2 in 14,38 %, N3 in 3,59 % und in 5,03 % war der Lymphknotenstatus nicht bekannt. Nur 28 Patienten (20,14 %) hatten einen N0-Status. Für die weitere statistische Auswertung wurde der Lymphknotenstatus N2 (20 Fälle) und N3 (5 Fälle) in einer Gruppe zusammengefasst. Aus der Verteilung des N-Status lässt sich feststellen, dass 74,82 % der Patienten zur Diagnosestellung bereits tumorbefallene Lymphknoten aufwiesen.

3.1.4.3. Metastasenstatus M im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv war bei 28 Patienten (20,14 %) der Fernmetastasenstatus M unbekannt, bzw. konnten Fernmetastasen bei dem Staging nicht sicher ausgeschlossen werden. 111 Patienten (79,85 %) hatten einen M0 Status. Der Metastasenstatus im Gesamtkollektiv wird in Abbildung 9 veranschaulicht.

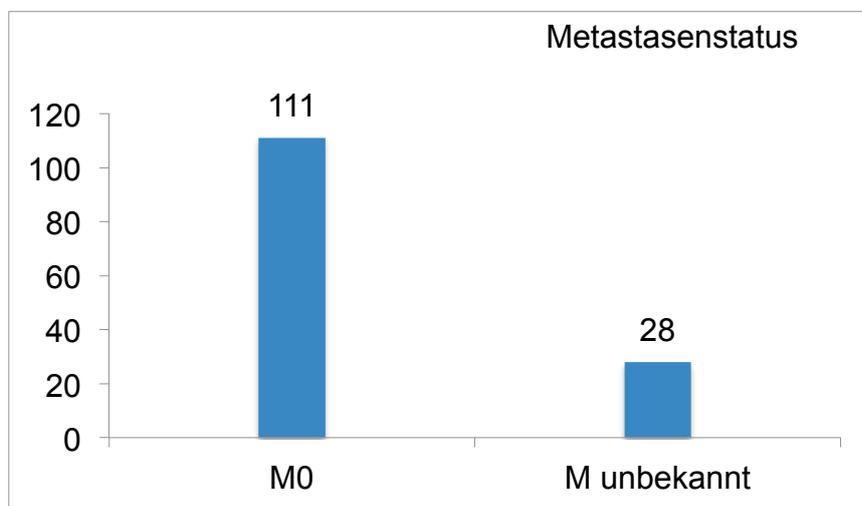


Abbildung 9. Metastasenstatus im Gesamtkollektiv

3.1.5. UICC-Stadien

Die TNM-Stadien wurden in UICC-Stadien gruppiert und in Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9. UICC-Stadien im Gesamtkollektiv

Stadium	Anzahl
Stadium IA	3
Stadium IB	10
Stadium IIA	22
Stadium IIIA	61
Stadium IIIB	28
Stadium IIIC	13

Aufgrund der kleinen Gruppen wurden die UICC-Stadien für die weitere Analyse in 4 Gruppen zusammengefasst: Tumoren in UICC-Stadien I und II werden der ersten Gruppe zugeordnet, Tumoren im UICC-Stadium III A bilden die zweite Gruppe, die dritte Gruppe bilden die Tumoren im Stadium III B und III C, die letzte Gruppe sind die Tumoren mit unbekanntem UICC-Stadium. Die Verteilung der UICC-Stadien ist in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Zusammenfügen der UICC-Stadien im Gesamtkollektiv

Stadium	IA/B und IIA/B	IIIA	IIIB/ IIIC	Nicht bekannt
Anzahl	35	61	41	3
Prozent (%)	25,17	43,88	29,49	2,15

3.1.6. Tumorlokalisation

3.1.6.1. Tumorlokalisation im Gesamtkollektiv

Bei der Tumorlokalisation ist eine gleichmäßige Verteilung der Tumoren im zervikalen, thorakalen und distalen Drittel festzustellen (Tabelle 11).

Tabelle 11. Tumorlokalisation im Gesamtkollektiv

Tumorlokalisation	zervikal	thorakal	abdominal	Gesamt
Anzahl	46	46	47	139
Prozent (%)	33,09	33,09	33,81	100

3.1.6.2. Tumorlokalisation nach histologischer Typ

Die Tumorlokalisation nach histologischem Typ zeigte, dass sich 87,5% der Adenokarzinome im abdominalen und 12,5 % im thorakalen Drittel befinden. 22,6 % der Plattenepithelkarzinome befinden sich im distalen, 40 % im zervikalen und 37,4 % im thorakalen Drittel.

3.1.6.3. Therapie nach Tumorlokalisation

82,6 % der Tumoren im zervikalen Drittel wurden mit einer definitiven Radiochemotherapie, Tumoren im thorakalen und im abdominalen Drittel wurden in 58,69 %, bzw. 78,72 % mit Radiochemotherapie und Resektion behandelt.

3.1.6.4. Therapie nach histologischer Typ

Betrachtet nach Therapieart, wurde bei den Adenokarzinomen in dieser Kohorte eine prä- und postoperative Radiochemotherapie bei 12 Patienten, eine präoperative Radiochemotherapie bei 9 Patienten, nur adjuvante Chemotherapie bei einem Patienten und bei 2 Patienten wurde eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt. 64 Patienten mit Plattenepithelkarzinom (55,65 %) wurden mit einer definitiven Radiochemotherapie, 51 Patienten (44,34 %) mit einer präoperativen Radiochemotherapie behandelt.

3.1.7. Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum wurde definiert als Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum Tod des Patienten, bzw. bis zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem

der Patient noch gelebt hat. Der Beobachtungszeitraum im Gesamtkollektiv liegt im Intervall von 1,5 bis 120,07 Monaten, der Median betrug 14,13 Monate, der Mittelwert betrug 23,88 Monate.

3.1.8. Metastasen

Die Anzahl der diagnostizierten Metastasen bei den Nachsorgeuntersuchungen im gesamten Patientenkollektiv beträgt 48 (34,53 %). Betrachtet nach Therapiegruppe wurden in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe bei 25 Patienten, in der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe bei 23 Patienten Fernmetastasen nach Therapieende diagnostiziert.

3.1.9. Rezidivtumoren

Rezidivtumoren nach Therapieende wurden bei 46 Patienten (33,09 %) festgestellt. In der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe wurden bei 28 Patienten Rezidivtumoren registriert, in der Radiochemotherapie-Gruppe bei 18. Bei 21 Patienten wurden die Rezidivtumoren behandelt, wobei bei 3 Patienten eine Chemotherapie, bei 12 Patienten Radiochemotherapie und bei 6 Patienten Radiatio oder Afterload durchgeführt wurden.

3.1.10. Mortalität

Zum Stichtag 30. November 2014 betrug die Mortalität in diesem Patientenkollektiv 64,74 % (90 Patienten), 49 der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben (35,25 %).

3.1.11. Therapiemodalitäten

3.1.11.1. Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe

Insgesamt haben 72 Patienten (51,79 %) eine präoperative und/oder postoperative Radiochemotherapie erhalten.

3.1.11.1.1. Chemotherapie in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe

Im präoperativen Modus wurden am häufigsten die Therapieregime mit Platin und 5-FU oder Platin- und Taxan-Kombinationen, bei einem Patienten wurde eine Kombination aus 5-FU und Mitomycin verwendet. Die Chemotherapieregime in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe sind in Tabelle 12 abgebildet.

Tabelle 12. Präoperative Chemotherapie

Chemotherapiemodus	Anzahl Patienten
Platin und 5-FU	33
Platin und Taxane	22
Mitomycin und 5-FU	1

Eine prä- und postoperative Radiochemotherapie wurde bei 7 Patienten durchgeführt, dabei wurden Platin und 5-FU-basierte Chemotherapieschemata verwendet. Bei denjenigen, die nur postoperative Radiochemotherapie oder Chemotherapie erhalten haben, wurden Platin und 5-FU-Schemata verwendet, bei einem Patienten Mitomycin, bei einem nur 5-FU und bei 5 Platin und Taxane, bei 2 Patienten wurde nur postoperative Radiatio durchgeführt. Die Chemotherapieschemata sind in Tabelle 13 veranschaulicht.

Tabelle 13. Postoperative Chemotherapie

Chemotherapie	Anzahl Patienten
Platin und 5-FU	14
5-FU	1
Mitomycin	1
Platin und Taxane	5

3.1.11.1.2. Radiotherapie in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe

In der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe wurden 3 verschiedene Dosisstufen Radiotherapie verzeichnet: meistens wurde eine Radiotherapie mit Gesamtdosis von 45 Gy verwendet (51 Fälle), 50,4-54 Gy in 10 Fällen und 54,4-59,4 Gy in 8 Fällen. 2 Patienten haben eine alleinige postoperative Radiatio erhalten.

Tabelle 14. Radiotherapie in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe

Gesamtdosis	Einzelfraktionen	Anzahl Patienten
45 Gy	1,8 Gy	53
50,4-54 Gy	1,8 Gy	10
54,4-59,4 Gy	1,8-2 Gy	8

3.1.11.2. Definitive Radiochemotherapie-Gruppe

Mit definitiver Radiochemotherapie wurden 67 von 139 Patienten behandelt (48,20%).

3.1.11.2.1. Definitive Chemotherapie

Bei der Chemotherapie in der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe wurden meistens auf Platinverbindungen basierte Chemotherapieschemata verwendet, hauptsächlich in Kombination mit 5-FU (46 Fälle), Platin/Taxane-Kombinationen in 8 Fällen, bei 5 Patienten eine alleinige 5-FU-Gabe und bei 2 Mitomycin. 6 Patienten erhielten eine definitive Radiotherapie ohne begleitende Chemotherapie. Die definitiven Chemotherapieschemata verteilen sich wie in Tabelle 15 wiedergegeben.

Tabelle 15. Definitive Chemotherapie

Definitive Chemotherapie	Anzahl Patienten
Platin und 5-FU	46
Platin und Taxane	8
5-FU	5
Mitomycin	2

3.1.11.2.2. Definitive Radiotherapie

Bei der definitiven Radiotherapie wurden Dosisstufen von 45-50 Gy, und 50,4-54 Gy und 54,4-59,4 Gy Gesamtdosis in jeweils 1,8-2 Gy Einzelfraktionen ermittelt. Ein Patient wurde nur mit definitiver Chemotherapie, 6 Patienten nur mit definitiver Radiotherapie behandelt. Die Fallzahlen mit den jeweiligen Radiotherapieregimen werden in Tabelle 16 aufgelistet.

Tabelle 16. Definitive Radiotherapie

Gesamtdosis	Einzelfraktionen	Anzahl Patienten
45-50 Gy	1,8 Gy	9
50,4-54 Gy	1,8 Gy	23
54,4-59,4 Gy	1,8-2 Gy	34

3.1.12. Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie

Bei den präoperativ mit Radiochemotherapie vorbehandelten Patienten wurde der histomorphologische Regressionsgrad anhand des pathologischen Befundes erhoben. Eine komplette pathologische Remission (Grad 4) war bei nahezu 40 % (39,28 %) der Patienten in dieser Kohorte festzustellen. Die Verteilung des Regressionsgrades mit prozentualen Angaben ist in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17. Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie

Regressionsgrad	Anzahl Befunde	In Prozent %
Grad 1 (geringgradige Regression)	6	10,71
Grad 2 (mittelgradige Regression)	10	17,86
Grad 3 (hochgradige Regression)	10	17,86
Grad 4 (komplette pathologische Remission)	22	39,28
Keine Angabe	8	14,28
Gesamt	56	100

Für die statistische Auswertung des Regressionsgrades wurden die Daten in 4 Gruppen zusammengefasst: die erste Gruppe ist die Gruppe mit fehlender pathologischer Befundung, die Regressionsgrade 1/2 bilden die zweite Gruppe, die dritte Gruppe beinhaltet Regressionsgrad 3 und die letzte Gruppe wird vom Regressionsgrad 4 mit kompletter pathologischer Remission gebildet.

3.2. Überlebensdaten

3.2.1. Überleben (univariate Analyse)

3.2.1.1. Überleben im Gesamtkollektiv

Das Überleben wurde als Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum Tod des Patienten, bzw. bis zum letzten bekannten Termin, an dem der Patient noch gelebt hat, definiert.

Das mediane Überleben im Gesamtkollektiv von 139 Patienten betrug 19,96 Monate (95 % KI 15,18-24,74; SE 2,43), der Mittelwert lag bei 41,50 Monaten (95 % KI 32,68-50,31; SE 4,49). Das Überleben im Gesamtkollektiv wird in Abbildung 10 dargestellt.

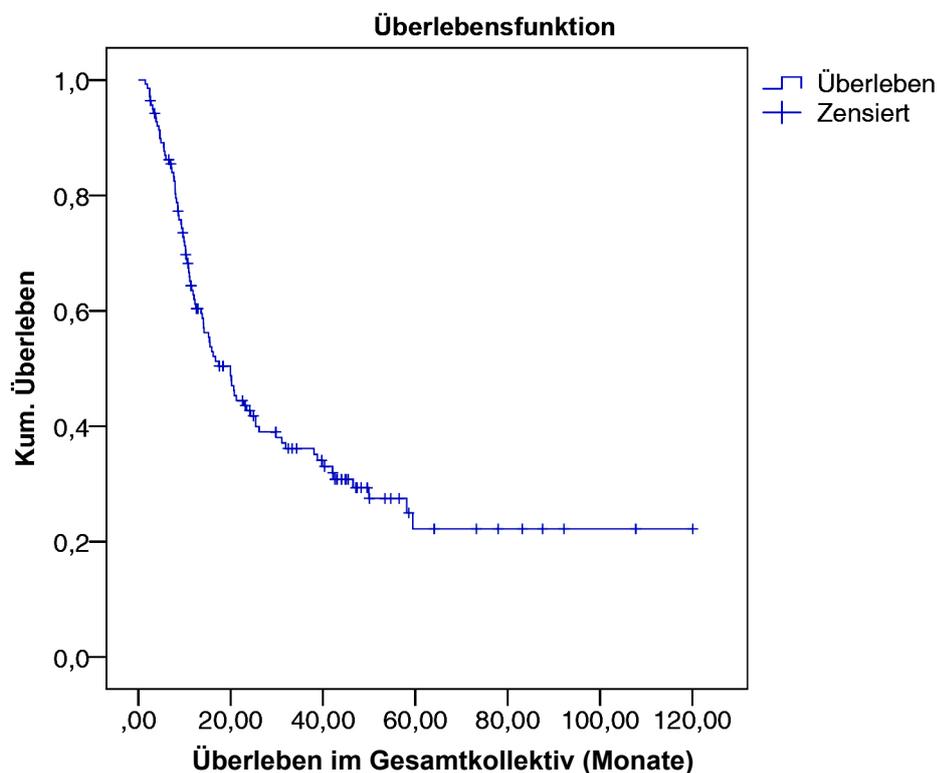


Abbildung 10. Überleben im Gesamtkollektiv

Die 1-Jahresüberlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 64,02 %, die 2-Jahresüberlebensrate 46,76 %, die 3-Jahresüberlebensrate 41,72 % und die 5-Jahresüberlebensrate 35,25 %.

3.2.1.2. Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Der Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit vom Alter im Gesamtkollektiv ergab nichtsignifikante Unterschiede (Log-Rank-Test $p=0,068$). Bei Patienten unter 50 Jahre betrug das mediane Überleben 9,36 Monate (95 % KI 5,71-13,01; SE 1,86), bei Patienten zwischen 50-60 Jahre 21,23 Monate (95 % KI 8,44-34,01; SE 6,52), bei Patienten zwischen 60-70 Jahre 15,53 Monate (95 % KI 9,71-21,34; SE 2,96), bei Patienten älter als 70 Jahre betrug der Median 22,86 Monate (95 % KI 14,98-30,75; SE 2,43).

Die Korrelation der Altersgruppe zum Überleben wird in Abbildung 11 veranschaulicht.

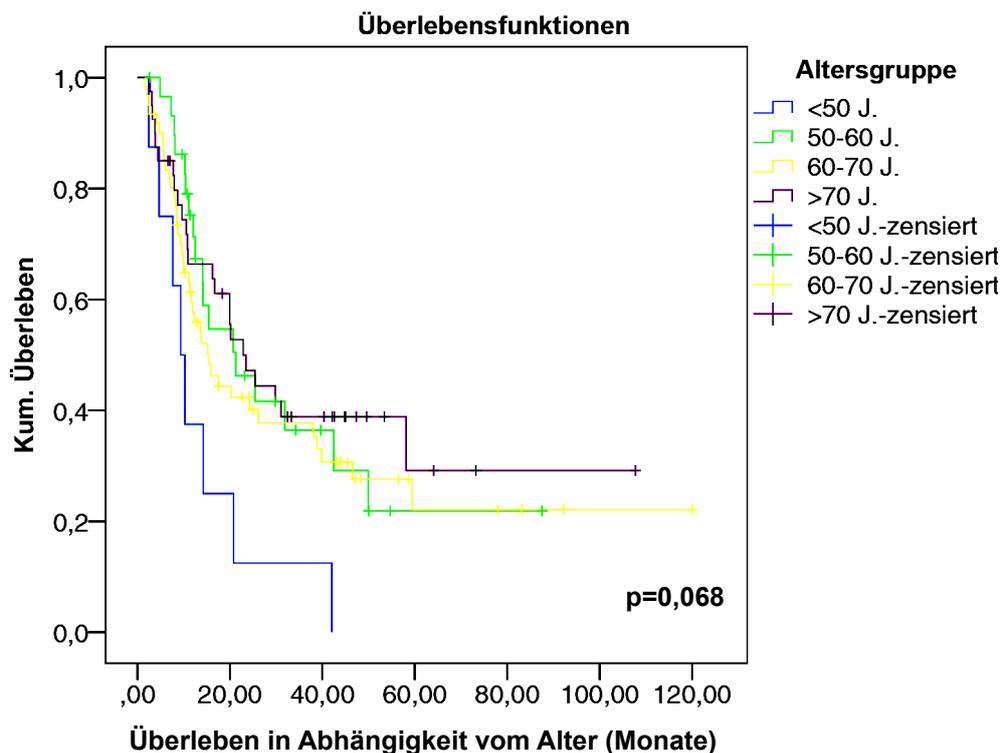


Abbildung 11. Überleben in Abhängigkeit vom Alter im Gesamtkollektiv

Der größte Anteil an Patienten liegt in der Gruppe 60-70 Jahre und zeigt verglichen mit den anderen Altersgruppen ein längeres medianes Überleben. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei den Patienten unter 50 Jahre sind 37,5 % und 12,5 %, bei Patienten zwischen 50-60 Jahre 76,66 % und 53,33 %, bei Patienten zwischen 60-70 Jahre 59,01 % und 45,90 % und bei den Patienten über 70 Jahre 67,50 % und 50,00 %.

3.2.1.3. Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das mediane Überleben bei den weiblichen Patienten im Gesamtkollektiv betrug 11,86 Monate (95 % KI 6,49-17,23; SE 2,74), bei den männlichen Patienten 20,20 Monate (95 % KI 14,01-26,38; SE 3,15). Der Unterschied im Überleben beider Geschlechter war nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,808$).

Das Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Abbildung 12 dargestellt.

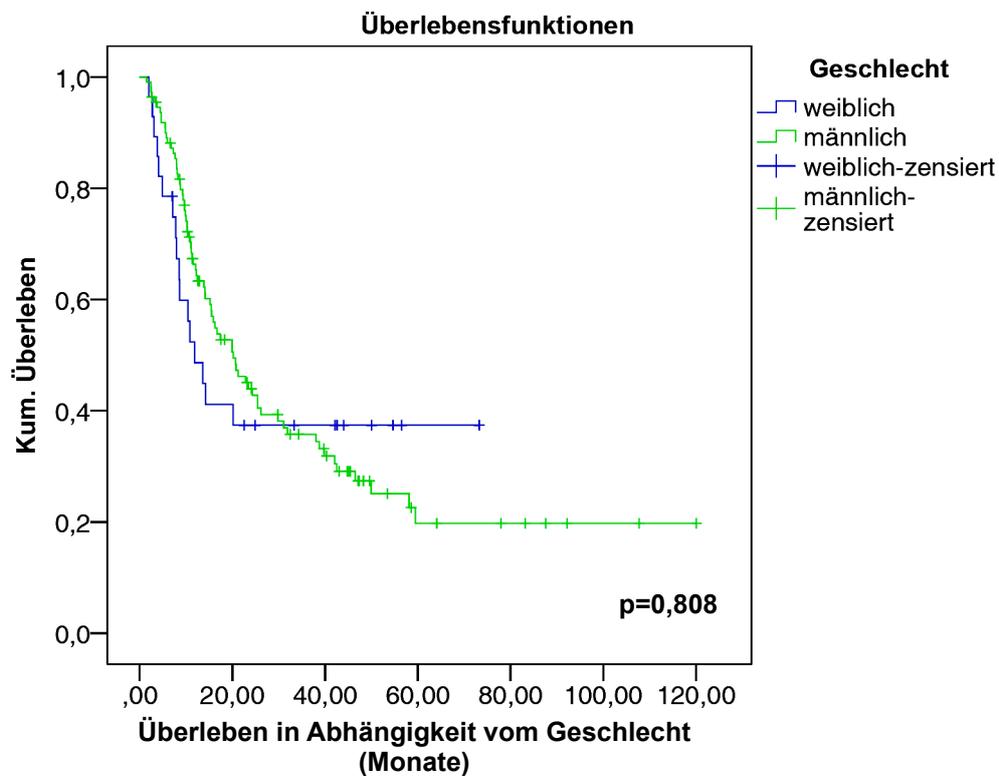


Abbildung 12. Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei den weiblichen Patienten ist das mediane Überleben um 8 Monate kürzer im Vergleich zum medianen Überleben bei den männlichen Patienten. Auch bei den 1- und 2-Jahresüberlebensraten sind bei den weiblichen Patienten schlechtere Ergebnisse zu beobachten: sie lagen bei 50,00 % und 39,28 %, wogegen die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei den männlichen Patienten bei 67,56 % und 48,64 % lagen.

3.2.1.4. Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ

Das mediane Überleben beim Plattenepithelkarzinom betrug 15,43 Monate (95 % KI 9,21-21,65; SE 3,14), beim Adenokarzinom 46,50 Monate (95 % KI 10,18-82,81; SE 18,52). Dieses Ergebnis ist signifikant (Log-Rank-Test $p=0,046$). Der Einfluss des histologischen Typs auf das Überleben wird in Abbildung 13 grafisch präsentiert.

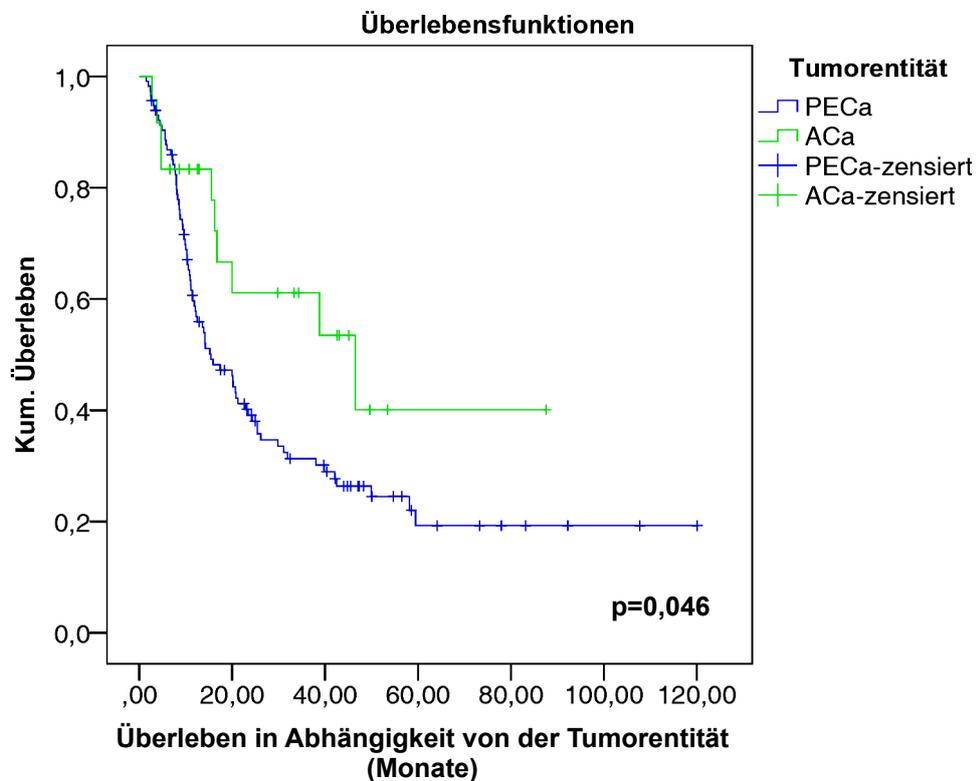


Abbildung 13. Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ

PECa- Plattenepithelkarzinom, ACa-Adenokarzinom

Aus der grafischen Darstellung des Überlebens in Abhängigkeit vom histologischen Typ geht hervor, dass Patienten mit Adenokarzinom ein signifikant längeres Überleben aufweisen als Patienten mit Plattenepithelkarzinom. Im Vergleich der 1- und 2-Jahresüberlebensraten fällt auf, dass bei Plattenepithelkarzinomen sie 60,00 %, bzw. 42,60 % betragen, während sie bei Adenokarzinomen deutlich besser sind und bei 83,33 %, bzw. 66,66 % liegen. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Plattenepithelkarzinom liegt bei absolut 30,43 %, während bei Adenokarzinom sie bei 58,33 % liegt.

3.2.1.5. Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Das mediane Überleben bei Patienten mit Karzinom im zervikalen Drittel beträgt 14,13 Monate (95 % KI 5,08-23,18; SE 4,61), bei Karzinomen im thorakalen Drittel 15,43 Monate (95 % KI 3,64-27,22; SE 6,01) und bei Karzinomen im abdominalen Drittel 22,20 Monate (95 % KI 9,26-31,14; SE 2,43) und unterschieden sich nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,572$). In Abbildung 14 sind diese Ergebnisse grafisch aufgeführt.

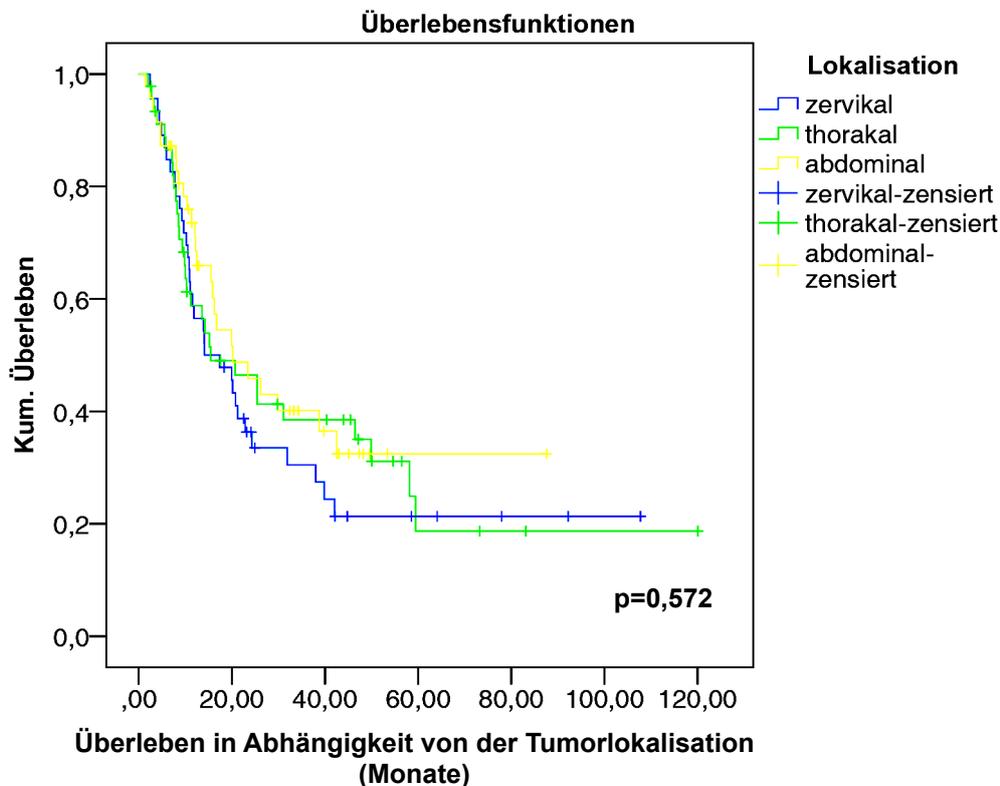


Abbildung 14. Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Das mediane Überleben ist bei zervikalen und thorakalen Tumoren im Vergleich zu Tumoren im abdominalen Drittel kürzer. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten betragen bei Tumoren im zervikalen Drittel 56,52 % und 36,95 %, im thorakalen Drittel 60,86 % und 50,00 %, im abdominalen Drittel 74,46 % und 53,19 %. Bei der Betrachtung der 1- und 2-Jahresüberlebensraten ist zu bemerken, dass sie bei zervikalen Tumoren deutlich schlechter sind als bei Tumoren im thorakalen und abdominalen Drittel.

3.2.1.6. Überleben in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

3.2.1.6.1. T-Stadium

Bei der Analyse des Überlebens in Abhängigkeit vom TNM-Stadium ergab sich, dass das Tumorstadium kein signifikanter Einfluss auf das Überleben hat.

Das mediane Überleben im Tumorstadium 1/2 war 16,70 Monate (95 % KI 8,89-24,50; SE 3,98), im Stadium T3 20,80 Monate (95 % KI 12,33-29,26; SE 4,31), im Stadium T4 14,10 Monate (95 % KI 9,32-18,87; SE 2,43), bei unbekanntem T-Stadium (Tx) 10,93 Monate (95 % KI 2,98-18,88; SE 4,05). Die Unterschiede sind nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,478$).

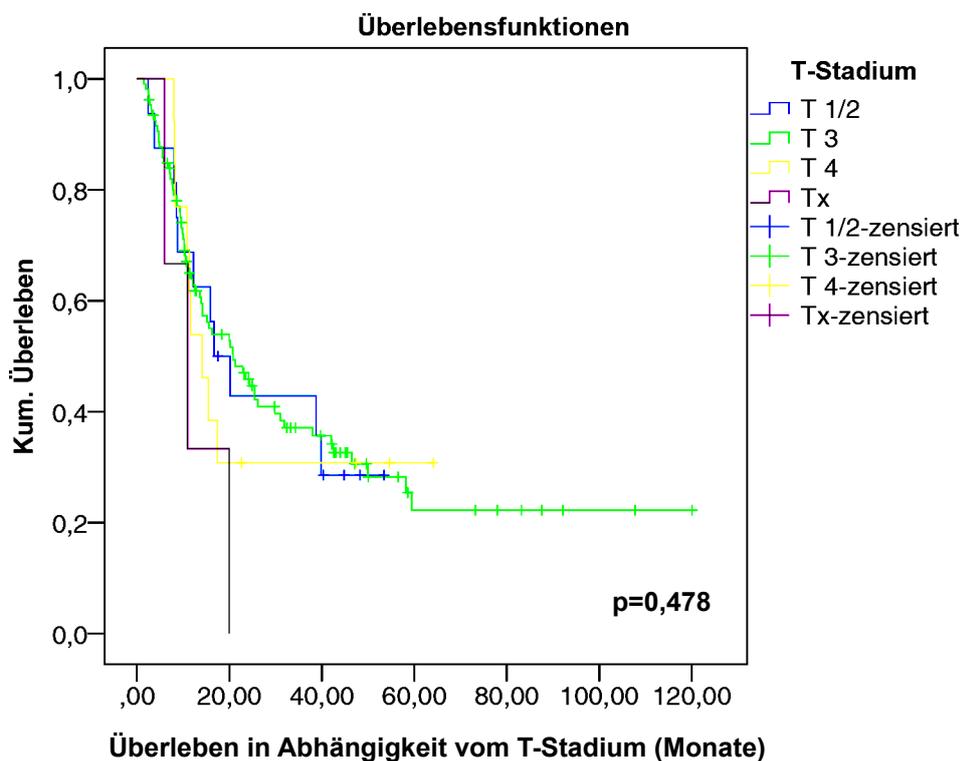


Abbildung 15. Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei Tumoren im Stadium T1/2 betragen 68,75 % und 43,75 %, bei T3-Tumoren 65,42 % und 50,46 %, bei T4-Tumoren 53,84 % und 30,76 % und bei unbekanntem Tumorstadium 33,3 %, die 2-Jahresüberlebensrate wurde nicht erreicht. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten sind bei T1/2 und T3-Tumoren deutlich besser als bei T4-Tumoren.

3.2.1.6.2. N-Stadium

Bei einem Lymphknotenstatus N0 betrug das mediane Überleben 20,80 Monate (95 % KI 14,39-27,20, SE 3,26), bei N1 16,23 Monate (95 % KI 6,40-26,05; SE 5,01), bei N2/3 war der Median 15,53 Monate (95 % KI 6,39-24,66; SE 4,66) und bei unbekanntem Lymphknotenstatus (Nx) 20,16 Monate (95 % KI 0,00-43,86; SE 12,08).

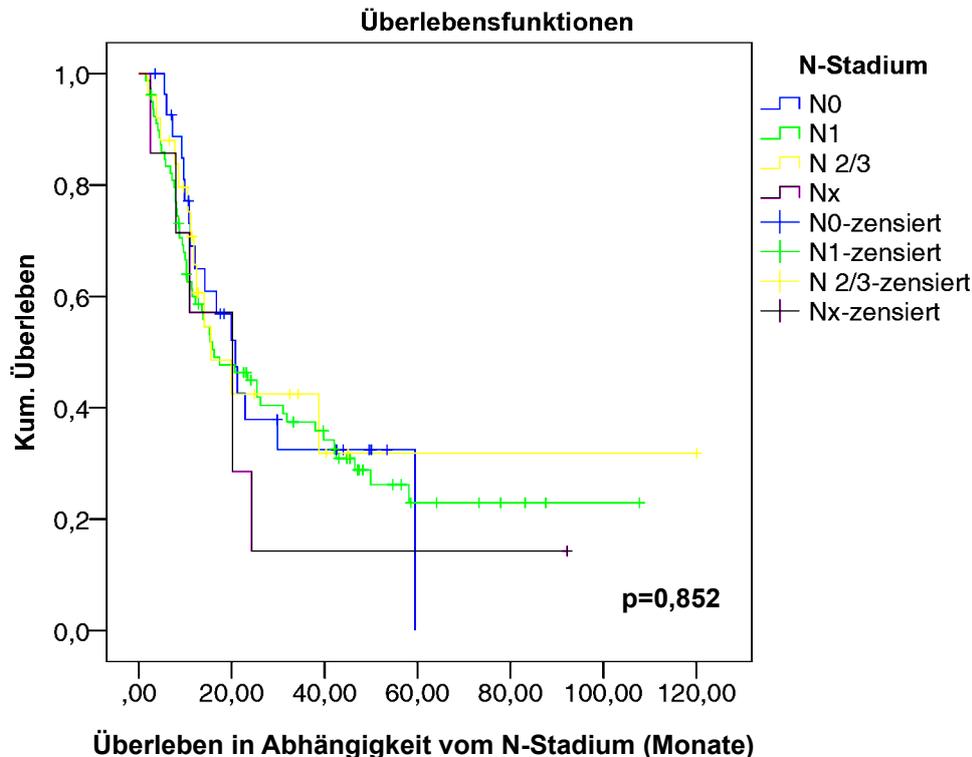


Abbildung 16. Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium

Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede (Log-Rank-Test $p=0,852$). Ausfällig ist, dass bei einem Lymphknotenstatus N0 das mediane Überleben deutlich länger ist als bei einem Lymphknotenstatus N1 oder höher. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei N0 waren 71,42 % und 46,42 %, bei N1 60,75 % und 46,83 %, bei N2/3 68,00 % und 52,00 % und bei unbekanntem N-Status 57,14 % und 28,57 %. Bei der Bewertung der Überlebensraten ist festzustellen, dass sie bei Lymphknotenstatus N1 etwas schlechter sind als bei N2/3.

3.2.1.6.3. M-Stadium

Bei der Bewertung des Überlebens in Abhängigkeit vom M-Stadium wurde festgestellt, dass ein unbekannter initialer M-Status (Mx) signifikant für das Überleben war im Vergleich zum bekannten Fernmetastasenstatus M0 (Log-Rank-Test $p=0,013$). Das mediane Überleben bei unbekanntem Metastasenstatus betrug 12,46 Monate (95 % KI 8,21-16,71; SE 2,16), bei M0 Status 22,86 Monate (95 % KI 14,69-31,04; SE 4,17). In Abbildung ist das Überleben in Abhängigkeit vom M-Status grafisch dargestellt.

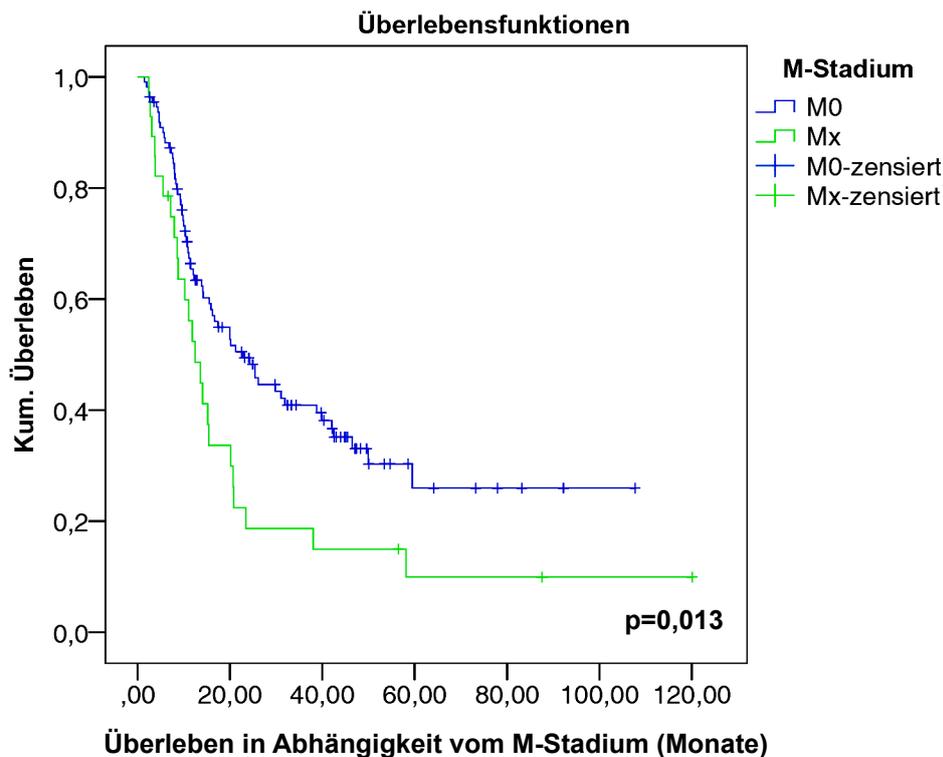


Abbildung 17. Überleben in Abhängigkeit vom M-Stadium

Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten waren bei M0-Status 66,66 % und 53,15 %, bei unbekanntem M-Status 53,57 % und 21,42 %. Der größte Unterschied ist hier erst bei den 2-Jahresüberlebensraten zu verzeichnen, bei unbekanntem M-Status ist die 2-Jahresüberlebensrate um absolut 31,73 % schlechter im Vergleich zu bekanntem M0-Status.

3.2.1.7. Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Die Ergebnisse für die TNM-Stadien wurden in UICC-Stadien gruppiert und grafisch präsentiert (Abbildung 18). Ein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium konnte nicht registriert werden (Log-Rank-Test $p=0,482$). Das mediane Überleben im Stadium I/II betrug 20,80 Monate (95 % KI 14,09-27,50; SE 3,42), im Stadium III A 25,43 Monate (95 % KI 12,83-38,02; SE 6,42) im Stadium III B/C 15,43 Monate (95 % KI 11,48-19,38; SE 2,01) und bei unbekanntem UICC-Stadium 10,93 Monate (95 % KI 2,98-18,88; SE 4,05).

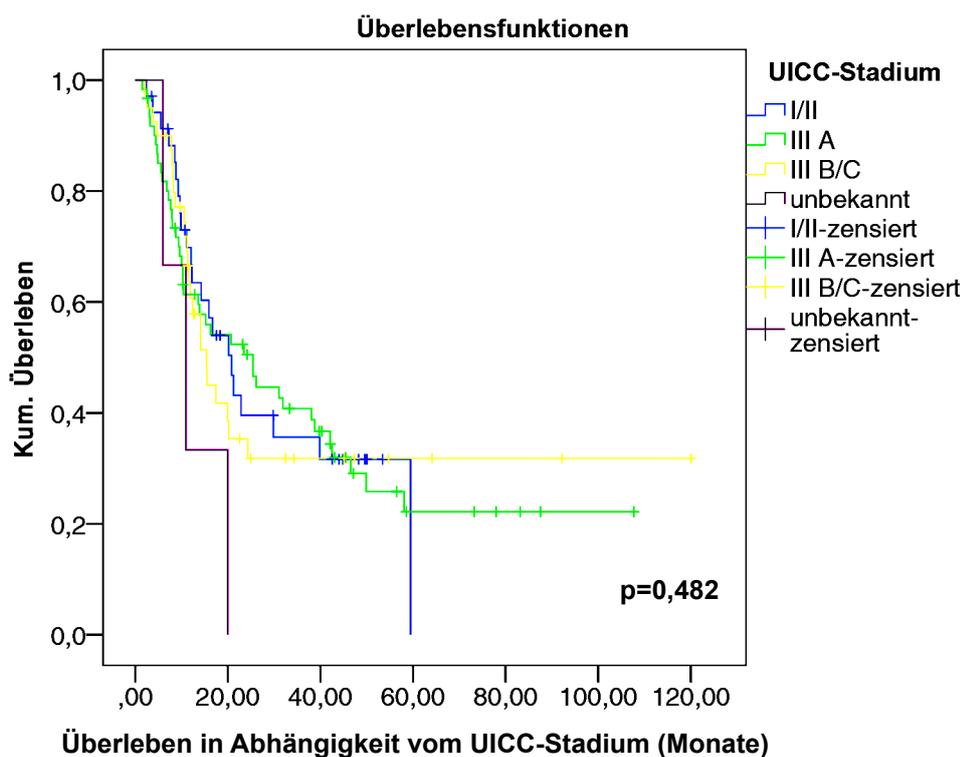


Abbildung 18. Überleben in Abhängigkeit von UICC-Stadium

Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei Tumoren im Stadium UICC I/II betragen 71,42 % und 45,71 %, bei Stadium III A 62,29 % und 52,45 %, bei Stadium III B/C 62,50 % und 42,50 %. Auffällig ist, dass Tumoren im Stadium IIIA ein längeres medianes Überleben und eine bessere 2-Jahresüberlebensrate als Tumoren im Stadium I/II aufweisen.

3.2.1.8. Überleben in Abhängigkeit vom Rezidivtumor

Bei der Analyse des Einflusses des Rezidivtumors auf das Überleben im Gesamtkollektiv wurde ein längeres medianes Überleben ohne Rezidivtumor (20,20 Monate, 95 % KI 4,09-36,10; SE 8,21) im Vergleich zu Patienten mit einem diagnostizierten Rezidiv (16,70 Monate, 95 % KI 10,49-22,90; SE 3,16), Log-Rank-Test $p=0,056$.

In Abbildung 19 ist das Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrezidiv dargestellt.

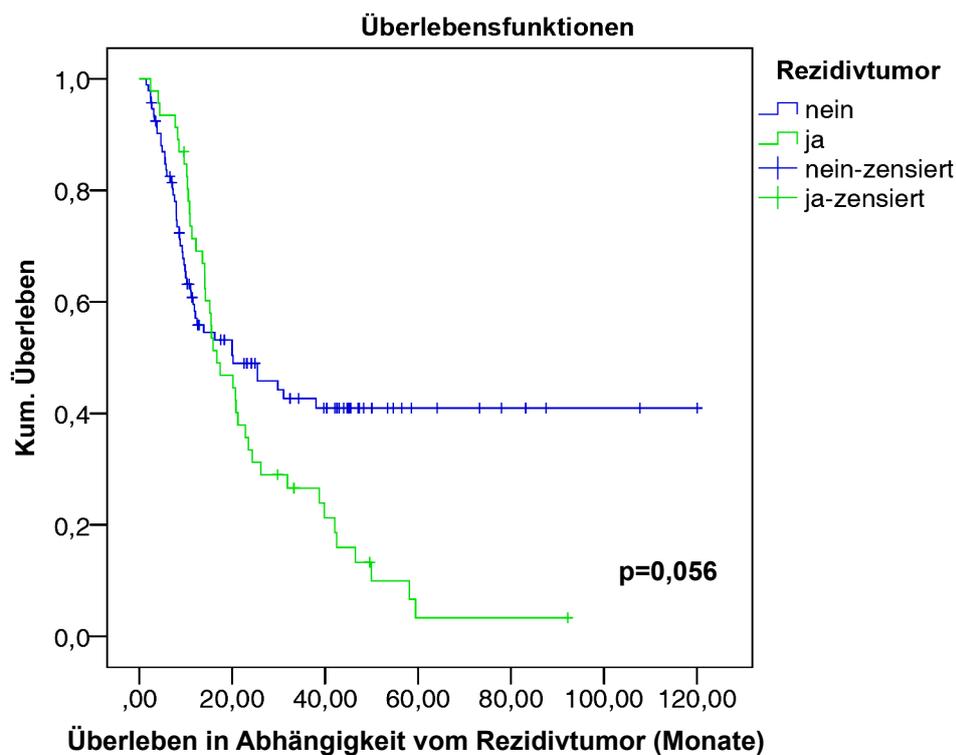


Abbildung 19. Überleben in Abhängigkeit vom Rezidivtumor im Gesamtkollektiv

Patienten, bei denen nach Ende der Therapie ein Rezidivtumor festgestellt wurde, hatten eine um 3,5 Monate kürzeres Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Rezidive. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten betragen ohne Rezidiv 60,21 % und 52,68 %, mit Rezidiv 71,73 % und 34,78 %. Die größten Unterschiede sind jedoch erst bei der 5-Jahresüberlebensrate zu sehen: bei Patienten ohne Rezidiv lebten nach 5 Jahren noch 47,31 % (44 Patienten), mit Rezidiv nur 10,86 % (5 Patienten), die absolute Differenz im 5-Jahresüberleben beträgt somit 36,45 %.

3.2.1.9. Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung

Das mediane Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung im Gesamtkollektiv betrug bei Metastasen 15,90 Monate (95 % KI 6,89-24,90; SE 4,59), ohne Metastasen 20,16 Monate (95 % KI 14,75-25,57; SE 2,76). Nach dem Vergleich mit dem Log-Rank-Test zeigte das Auftreten von Metastasen im Verlauf keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten im Gesamtkollektiv (Log-Rank-Test $p=0,216$). Festzustellen ist die um 4,2 Monaten kürzeres medianes Überleben der Patienten, bei denen Metastasen diagnostiziert wurden. In Abbildung 20 wird das Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung im Gesamtkollektiv abgebildet.

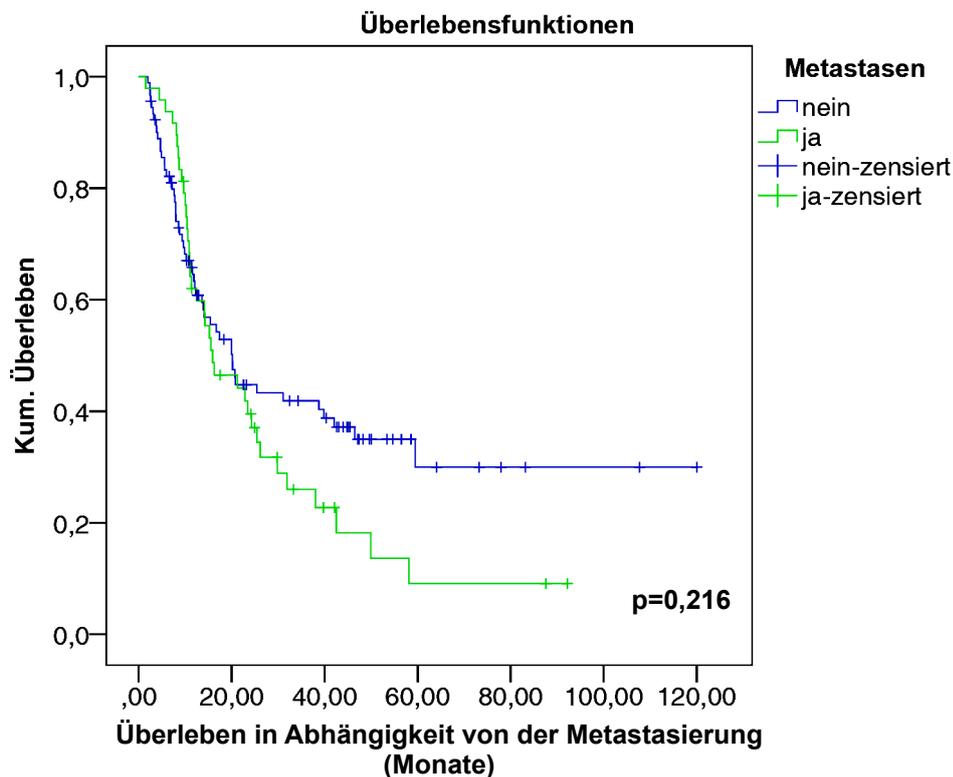


Abbildung 20. Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung im Gesamtkollektiv

Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten betragen bei Patienten ohne Metastasen 64,83 % und 49,45 %, bei diagnostizierten Metastasen 62,50 % und 41,66 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt bei vorhandenen Metastasen nach 2 Jahren rapider ab als bei Patienten ohne Metastasen, nach 5 Jahren lebten 22,91 % der Patienten mit Metastasen und 41,75 % der Patienten ohne Metastasen.

3.2.1.10. Überleben in Abhängigkeit von der Therapieart

3.2.1.10.1. Überleben in Abhängigkeit von der Therapieart

Das mediane Überleben im Gesamtkollektiv lag bei 19,96 Monaten (95 % KI 15,18-24,74), der Mittelwert lag bei 41,50 Monaten (95 % KI 32,68-50,31).

Nach der Separierung der Therapiegruppen umfasst die Radiochemotherapie- und Resektions-Gruppe (RCT+R) 72 Patienten und die Radiochemotherapie-Gruppe (RCT) 67 Patienten. Das mediane Überleben in der RCT+R-Gruppe betrug 25,43 Monaten (95 % KI 7,12-43,76 Monate; SE 9,34), in der RCT-Gruppe 11,13 Monate (95 % KI 7,12-15,13 Monate; SE 2,04). Der Mittelwert in der RCT+R-Gruppe lag bei 43,91 Monaten (95 % KI 32,48-55,34; SE 5,83), in der RCT-Gruppe bei 34,71 Monaten (95 % KI 23,61-45,81 Monate; SE 5,66). Dieses Ergebnis war signifikant (Log-Rank-Test $p=0,010$).

Das Überleben in Monaten nach Therapieart ist in Tabelle 18 zusammengefasst, die Überlebensraten in Tabelle 19 und in Abbildung 21 und 22 die Überlebenskurven, bzw. die Hazard-Funktion dargestellt.

Tabelle 18. Medianes Überleben nach Therapieart

Therapie	Überleben (Monate)	
	Mittelwert	Median
Radiochemotherapie und Resektion	43,91	25,43
Definitive Radiochemotherapie	34,76	11,13

3.2.1.10.2 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapieart

Tabelle 19. 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten nach Therapieart

Überlebensrate	Therapie	
	RCT+R	RCT
1-Jahresüberlebensrate (%)	77,77	49,25
2-Jahresüberlebensrate (%)	56,94	35,82
3-Jahresüberlebensrate (%)	52,77	29,85
5-Jahresüberlebensrate (%)	44,44	25,37

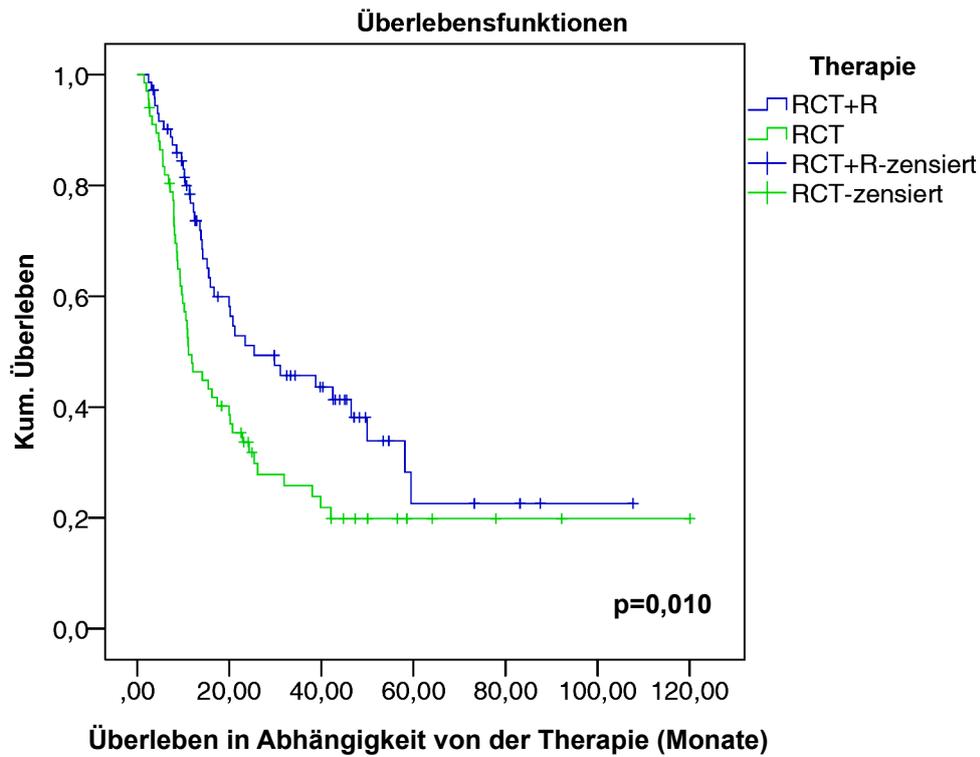


Abbildung 21. Überleben in Abhängigkeit von der Therapie

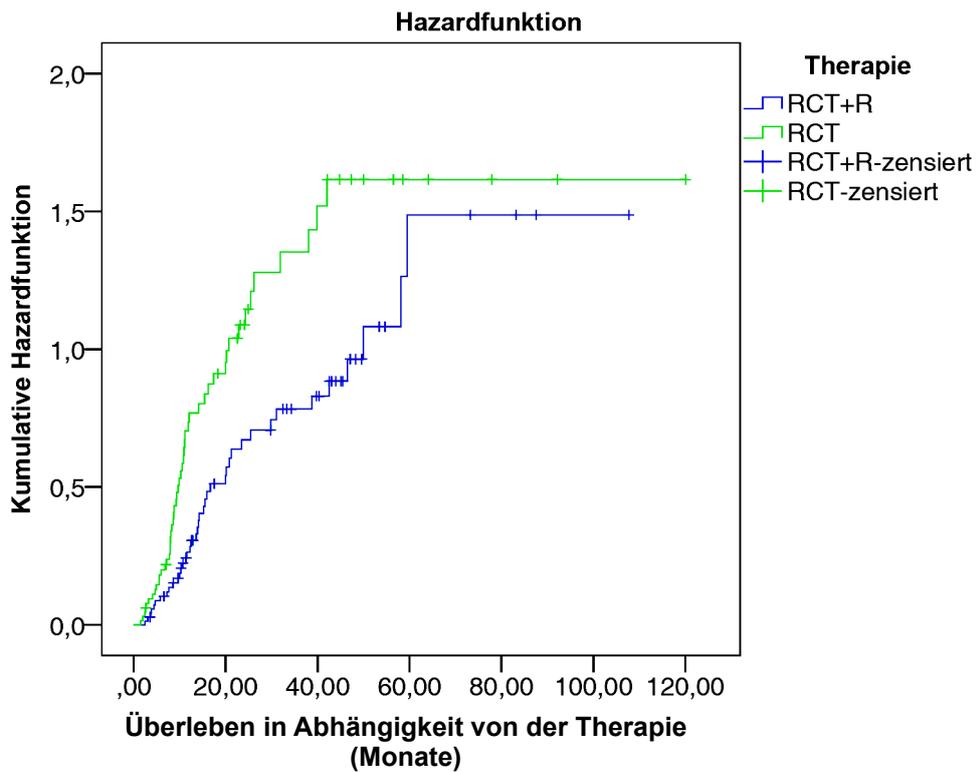


Abbildung 22. Hazard-Funktion für das Überleben in Abhängigkeit von der Therapie

3.2.1.11. Überleben in Abhängigkeit vom Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie

Bei unbekanntem Regressionsgrad betrug das mediane Überleben 21,23 Monate (95 % KI 5,63-36,83; SE 7,96), Mittelwert 24,46 (95 % KI 15,15-33,77; SE 4,71), bei Grad 1/2 13,6 Monate (95 % KI 10,64-16,55; SE 1,50), Mittelwert 22,27 (95 % KI 13,36-31,18; SE 4,54) bei Grad 3 konnte der Median nicht berechnet werden, der Mittelwert war 73,99 (95 % KI 42,92-105,05; SE 15,84), bei kompletter pathologischen Remission (Grad 4) betrug das mediane Überleben 49,93 Monate (95 % KI 39,08-60,78; SE 14,16), der Mittelwert lag bei 47,16 (95 % KI 35,14-59,19; SE 6,13).

Dieses Ergebnis wird in Abbildung 23 grafisch dargestellt.

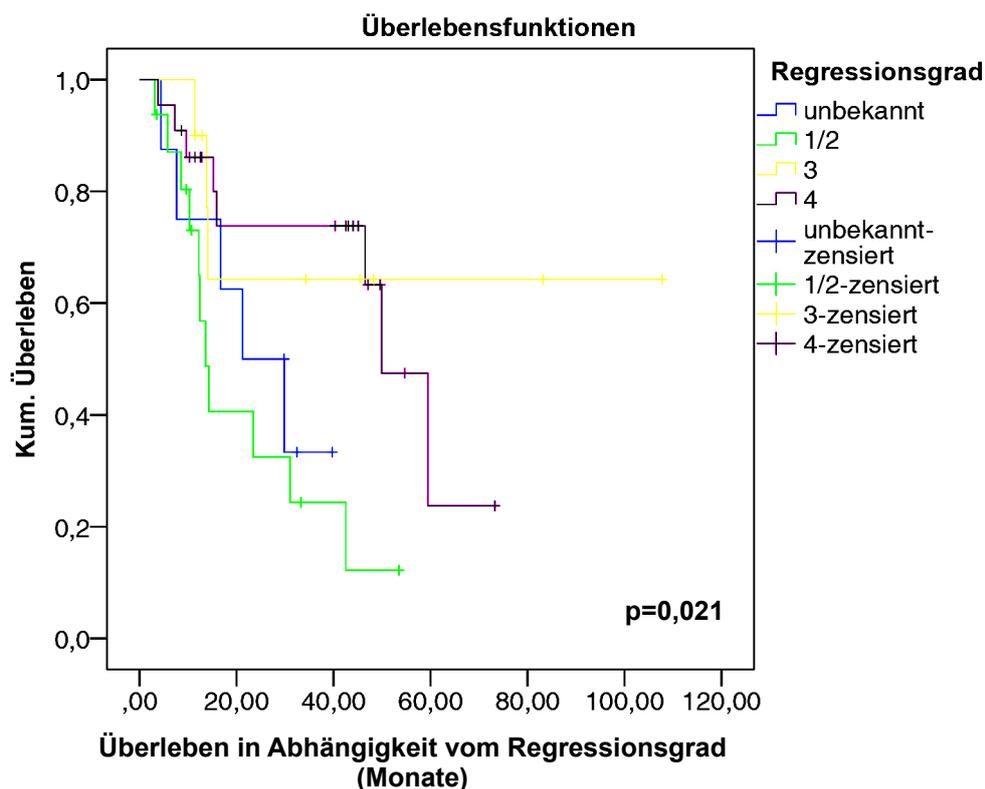


Abbildung 23. Überleben in Abhängigkeit vom Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie

Bei der Beurteilung des Einflusses vom Regressionsgrad auf das Überleben in der präoperativen Radiochemotherapie-Gruppe wurden signifikante Unterschiede festgestellt (Log-Rank Test $p=0,021$). Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten betragen bei unbekanntem Regressionsgrad 75,00 % und 50,00 % (8 Patienten) bei Regressionsgrad 1/2 75,00 % und 43,75 % (16 Patienten), bei Regressionsgrad 3

90,00 % und 70,00 % (10 Patienten) und bei Regressionsgrad 4 86,36 % und 77,27 % (22 Patienten). Zu beachten ist die unterschiedliche Größe der Gruppen, die Gruppe mit Regressionsgrad 4 war die größte. Trotzdem ist aus den Überlebensraten bei einer hochgradigen Regression (Grad 3) und bei kompletter pathologischen Remission (Grad 4) eine deutliche Verbesserung der 2-Jahresüberlebensrate im Vergleich zur geringgradigen Regression festzustellen.

3.2.2. Progressionsfreies Überleben (univariate Analyse)

3.2.2.1. Progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv

Als progressionsfreies Überleben wurde der Zeitraum vom Anfang der Therapie bis zum Auftreten vom Rezidiv oder Metastasen festgelegt. Es wurde jeweils das erste Ereignis berücksichtigt, unabhängig davon, ob es sich um eine Metastase oder um einen Rezidivtumor handelt. Im Gesamtkollektiv betrug das mediane progressionsfreie Überleben 25,6 Monate (95 % KI 16,67-34,53 Monate; SE 4,55), der Mittelwert lag bei 47,48 Monaten (95 % KI 36,81-58,15 Monate; SE 5,44).

Die progressionsfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten im Gesamtkollektiv betragen 71,94 % und 61,87 %. Das progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv wird in Abbildung 24 präsentiert.

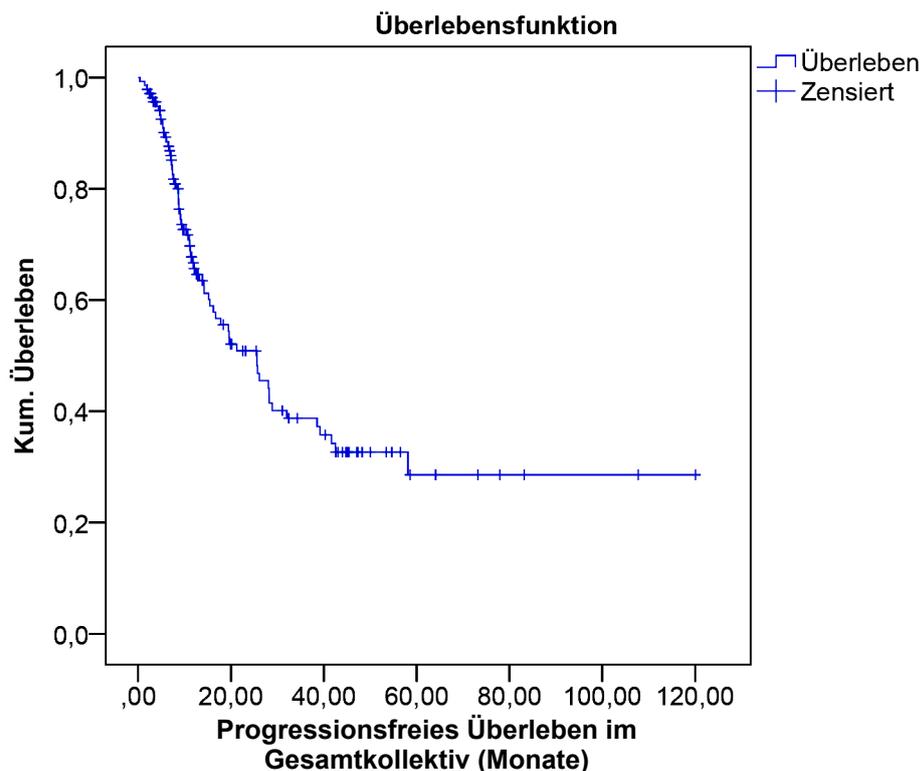


Abbildung 24. Progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv

3.2.2.2. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Patienten unter 50 Jahre hatten ein progressionsfreies Überleben von 14,23 Monaten (95 % KI 4,14-24,32; SE 5,14), ähnlich ist es bei Patienten zwischen 50-60 Jahre (14,20 Monate, 95 % KI 8,57-19,82; SE 2,87). Bei Patienten zwischen 60-70 Jahre beträgt das progressionsfreie Überleben 25,60 Monate (95 % KI 11,13-40,06; SE 7,38) und bei Patienten über 70 Jahre 28,86 Monate (95 % KI 3,85-53,88; SE 12,76). Der Unterschied im progressionsfreien Überleben abhängig von der Altersgruppe ist nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,214$).

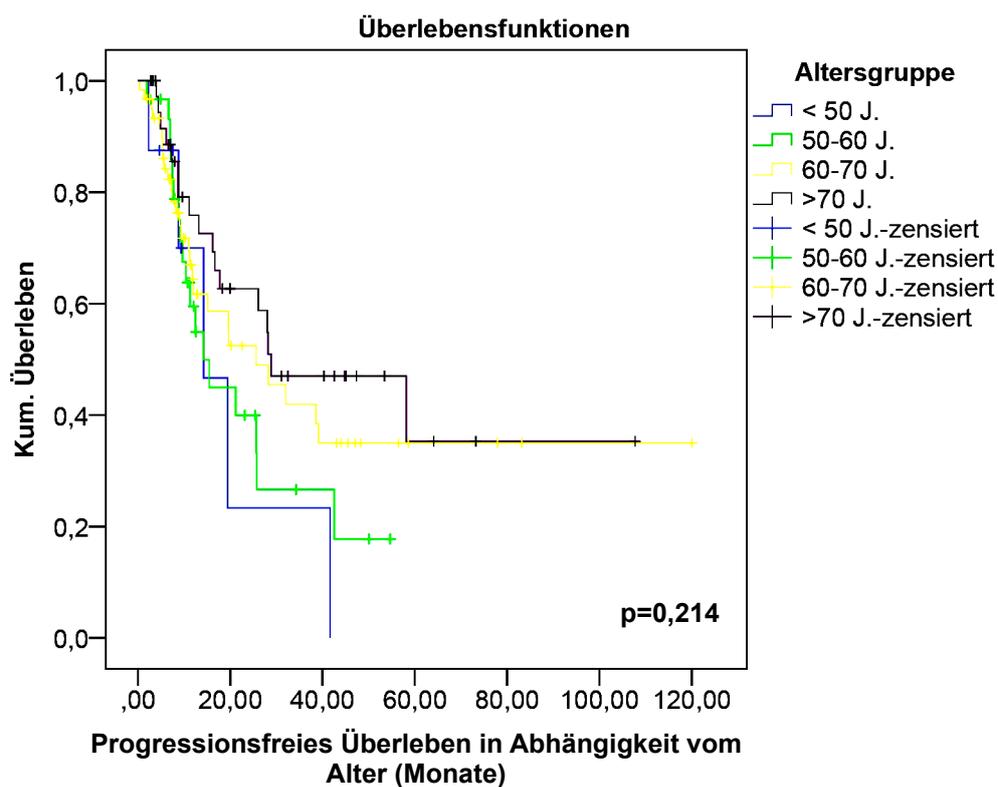


Abbildung 25. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Patienten unter 50 Jahre hatten progressionsfreie 1- und 2-Jahresüberlebensraten von 75,00% und 50,00 %, Patienten zwischen 50-60 Jahre 63,33 % und 50,00 %; Patienten zwischen 60-70 Jahre 70,49 % und 63,93 % und Patienten über 70 Jahre 80,00 % und 70,00 %. Bei dem Vergleich des medianen progressionsfreien Überlebens und bei der Betrachtung des Verlaufs der Kurven ist auffällig, dass jüngere Patienten ein kürzeres progressionsfreies Überleben aufweisen als Patienten über 60 Jahre, was sich besonders bei der progressionsfreien 2-Jahresüberlebensrate beobachten lässt.

3.2.2.3. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte nach dem Vergleich mit dem Log-Rank-Test keine Signifikanz ($p=0,523$). Das mediane progressionsfreie Überleben bei weiblichen Patienten beträgt 26,10 Monate (95 % KI 9,29-42,90; SE 8,57), bei männlichen Patienten 25,60 Monate (95 % KI 15,63-35,56; SE 5,08). Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht ist in Abbildung 26 erfasst.

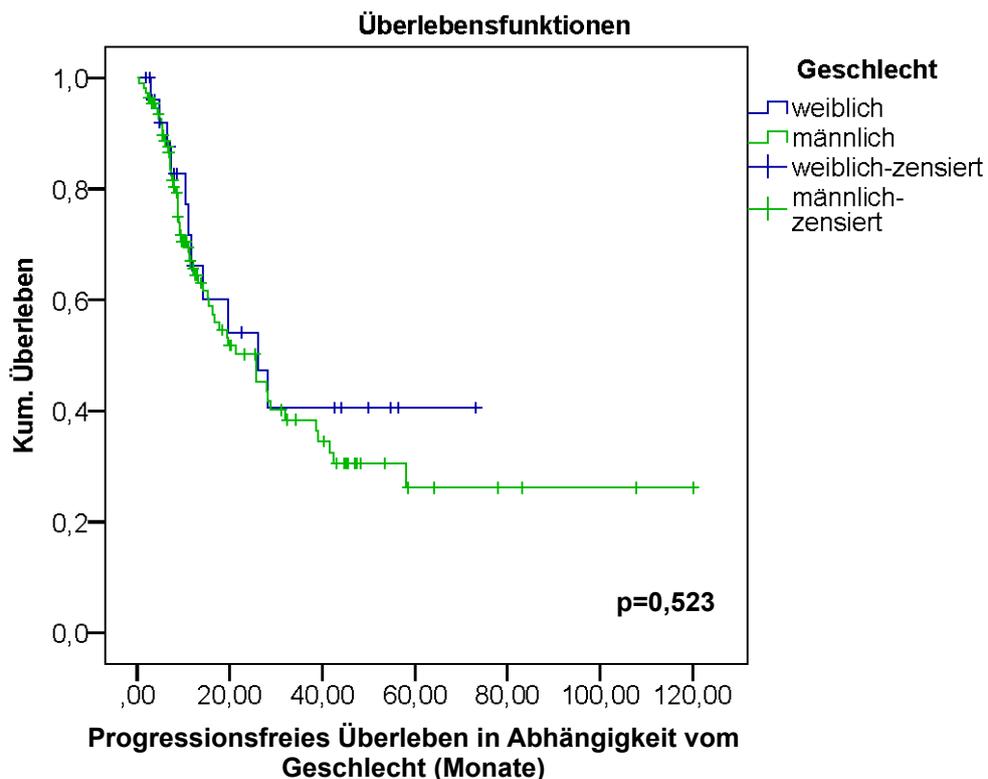


Abbildung 26. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei weiblichen Patienten betragen die progressionsfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten 75,00 % und 67,85 %, bei männlichen Patienten 71,17 % und 60,36 %. Bei den weiblichen Patienten sind das mediane progressionsfreie Überleben und die progressionsfreien Raten etwas besser als bei den männlichen Patienten.

3.2.2.4. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ

Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Tumorphistologie zeigte nach dem Vergleich mit dem Log-Rank-Test keine Signifikanz ($p=0,194$). Das mediane progressionsfreie Überleben beim Plattenepithelkarzinom beträgt 19,70 Monate (95 % KI 10,10-29,29; SE 4,89), beim Adenokarzinom 32,03 Monate (95 % KI 18,17-45,89; SE 7,07). Das Ergebnis wird in Abbildung 27 dargestellt.

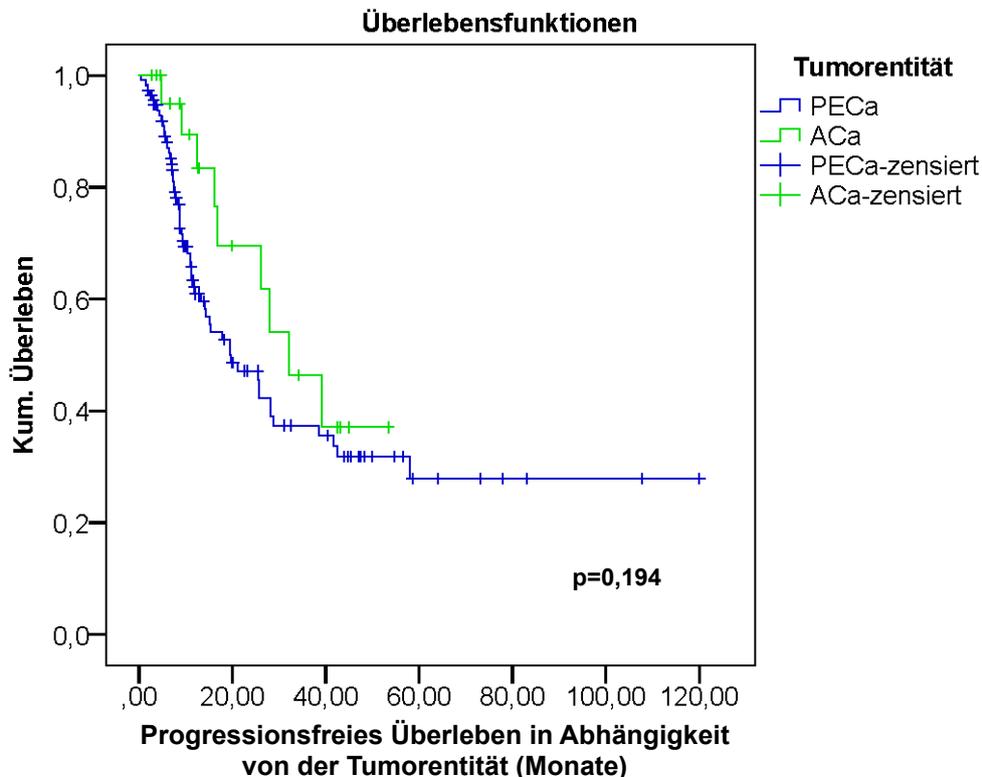


Abbildung 27. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorentität
PECa-Plattenepithelkarzinom, ACa-Adenokarzinom

Auffällig beim progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ ist, dass bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom das progressionsfreie Überleben kürzer ist als bei Patienten mit Adenokarzinom. Die progressionsfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten sind bei Plattenepithelkarzinomen 67,03 % und 59,34 %, bei Adenokarzinomen 91,66 % und 79,16 %. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

3.2.2.5. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Das mediane progressionsfreie Überleben bei Tumoren im zervikalen Drittel beträgt 19,70 Monate (95 % KI 11,13-28,27; SE 4,37), im thorakalen Drittel 38,56 Monate (95 % KI 2,06-75,06; SE 18,62) und im abdominalen Drittel 26,10 Monate (95 % KI 13,57-34,53; SE 6,39). Das progressionsfreie Überleben nach Tumorlokalisierung wird in Abbildung 28 veranschaulicht.

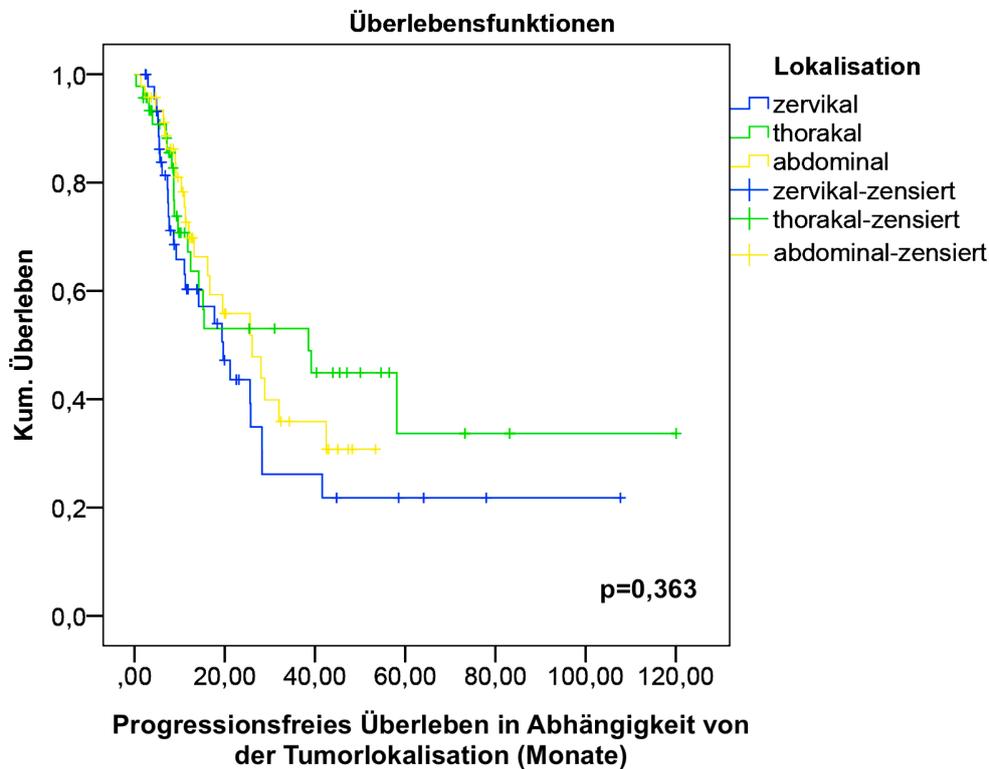


Abbildung 28. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Die progressionsfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten sind bei Tumoren im zervikalen Drittel 65,21 % und 54,34 %, bei Tumoren im thorakalen Drittel 73,91 % und 65,21 % und bei Tumoren im abdominalen Drittel 76,59 % und 65,95%. Tumoren im zervikalen Drittel zeigen ein kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Tumoren im thorakalen und abdominalen Drittel. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,363$). Die progressionsfreien Überlebensraten sind bei Tumoren im abdominalen Drittel am höchsten.

3.2.2.6. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die Parameter Tumorstadium T, Lymphknotenstatus N und Metastasenstatus M waren in der univariaten Analyse nicht signifikant für das progressionsfreie Überleben. Grafisch abgebildet wird nur das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium (Abbildung 29). Tumoren in Stadium nach UICC I/II haben ein medianes progressionsfreies Überleben von 19,43 Monaten, 95 % KI 12,66-26,01; SE 3,45), Tumoren im Stadium III A 28,23 Monaten (95 % KI 24,65-31,81; SE 1,82) und Tumoren im Stadium III B/C ein medianes progressionsfreies Überleben von 15,43 Monaten (95 % KI-). Das Ergebnis ist nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,979$).

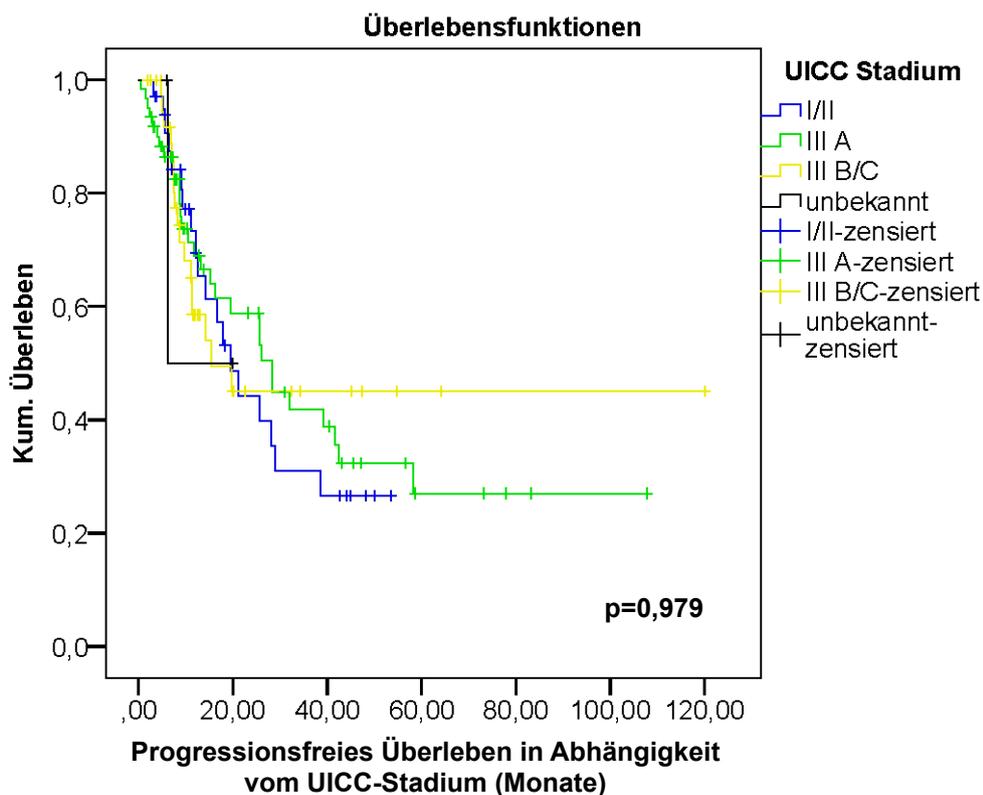


Abbildung 29. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Die progressionsfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei UICC-Stadium I/II lagen bei 77,14 % und 57,14 %, bei UICC-Stadium III A 73,77 % und 67,21 % und bei UICC-Stadium III B/C 65,00 % und 57,50 %. Auffällig ist, dass Tumoren im Stadium III A ein längeres medianes progressionsfreies Überleben als Tumoren in Stadien I/II aufweisen, es ist kein Unterschied bei der progressionsfreien 1-Jahresüberlebensrate festzustellen, aber eine deutlich bessere 2-Jahresüberlebensrate.

3.2.2.7. Progressionsfreies Überleben nach Therapieart

Bei der Analyse des progressionsfreien Überlebens im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 67 Erstereignisse dokumentiert. Im Gesamtkollektiv betrug das mediane progressionsfreie Überleben 25,60 Monate (95 % KI 16,67-34,53; SE 4,55).

Betrachtet nach Therapie-Subgruppen wurden in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe (RCT+R) 37 Erstereignissen, in der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe (RCT) 30 Erstereignissen verzeichnet. Bei 8 Patienten in der RCT+R-Gruppe traten synchron sowohl ein Rezidiv als auch eine Metastase auf.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der RCT+R-Gruppe lag bei 26,10 Monaten (95 % KI 14,35-37,85; SE 5,99) in der definitiven RCT-Gruppe bei 19,70 Monaten (95 % KI 8,03-34,36; SE 5,95). Der Mittelwert lag in der RCT+R Gruppe bei 44,28 Monaten (95 % KI 31,50-57,06; SE 6,52), in der RCT-Gruppe bei 46,26 Monaten (95 % KI 30,21-62,31; SE 8,18). Dieses Ergebnis zeigte keine Signifikanz (Log-Rank-Test $p=0,459$). Das progressionsfreie Überleben und die progressionsfreien Überlebensraten werden in Tabelle 20 und 21 zusammengefasst.

Tabelle 20. Progressionsfreies Überleben nach Therapieart

Therapie	Progressionsfreies Überleben (Monate)	
	Mittelwert	Median
Radiochemotherapie und Resektion	44,28	26,10
Definitive Radiochemotherapie	46,26	19,70

Tabelle 21. Progressionsfreie Überlebensraten

Progressionsfreie Überlebensrate	Therapie	
	RCT+R	RCT
Progressionsfreies 1-Jahresüberleben (%)	72,22	71,64
Progressionsfreies 2-Jahresüberleben (%)	61,11	62,68
Progressionsfreies 3-Jahresüberleben (%)	54,16	56,71
Progressionsfreies 5-Jahresüberleben (%)	48,61	55,22

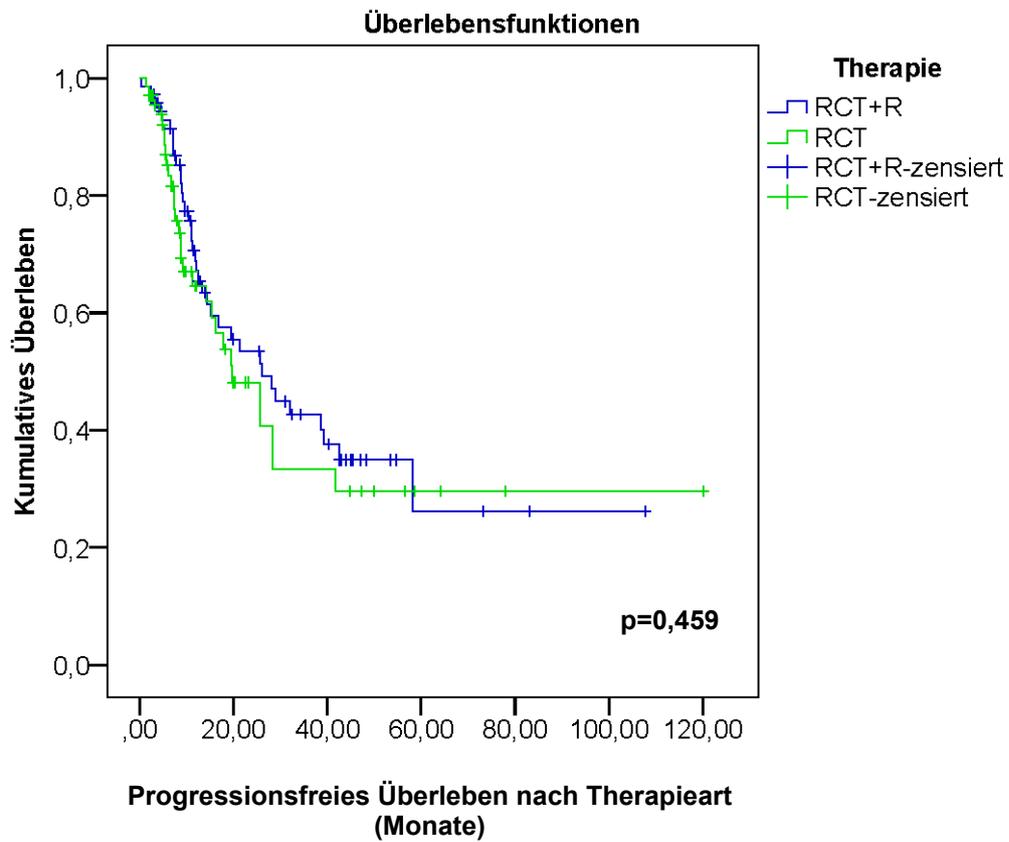


Abbildung 30. Progressionsfreies Überleben nach Therapieart

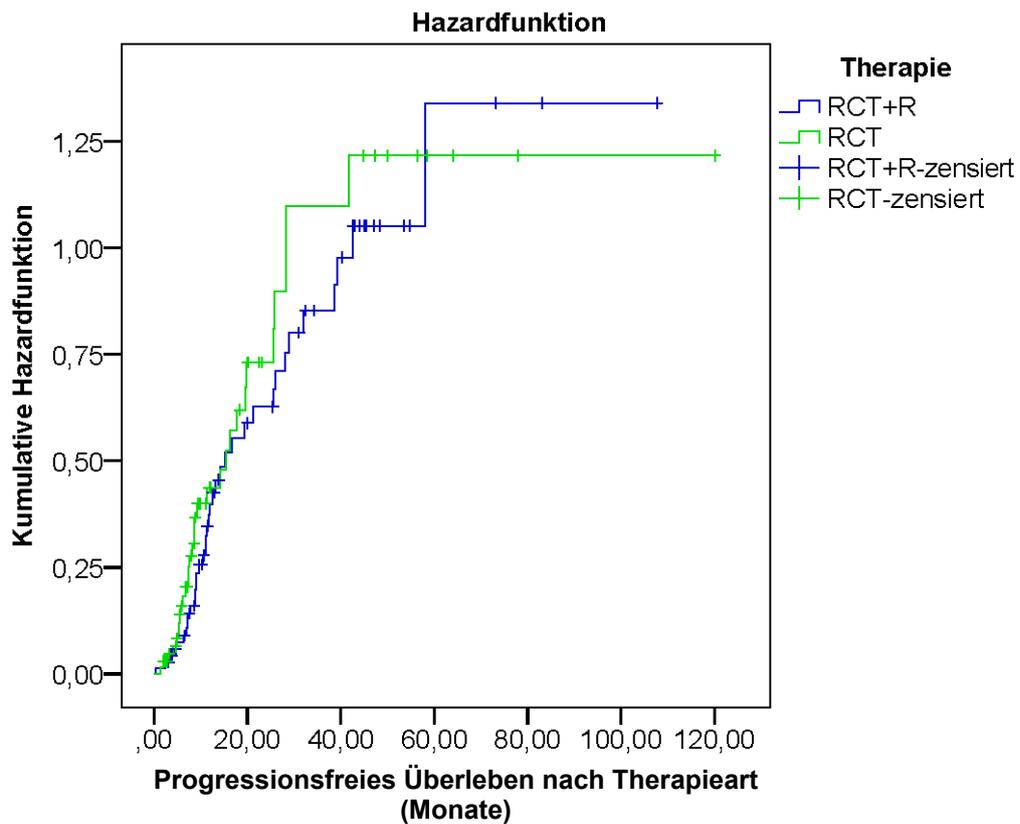


Abbildung 31. Hazard-Funktion für das progressionsfreie Überleben nach Therapieart

3.2.2.8. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Regressionsgrad

Der Einfluss des histomorphologischen Regressionsgrades nach präoperativer Radiochemotherapie auf das progressionsfreie Überleben war signifikant (Log-Rank-Test $p=0,014$). Das mediane progressionsfreie Überleben bei Regressionsgrad 1/2 betrug 12,03 Monate (95 % KI 9,66-14,40; SE 1,20), bei unbekanntem Regressionsgrad 21,23 Monate (95 % KI 9,78-32,68; SE 5,82), für Regressionsgrad 3 und 4 konnten die Mediane nicht erreicht werden. Die Mittelwerte betragen bei Regressionsgrad 1/2 20,45 Monate (95 % KI 11,37-29,52; SE 4,63), bei Grad 3 77,99 Monate (95 % KI 49,83-106,15; SE 14,36) bei Grad 4 51,42 Monate (95 % KI 38,61-64,22; SE 6,53) bei unbekanntem Regressionsgrad 20,58 Monate (95 % KI 14,17- 27,00; SE 3,73). Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Regressionsgrad wird in Abbildung 32 veranschaulicht.

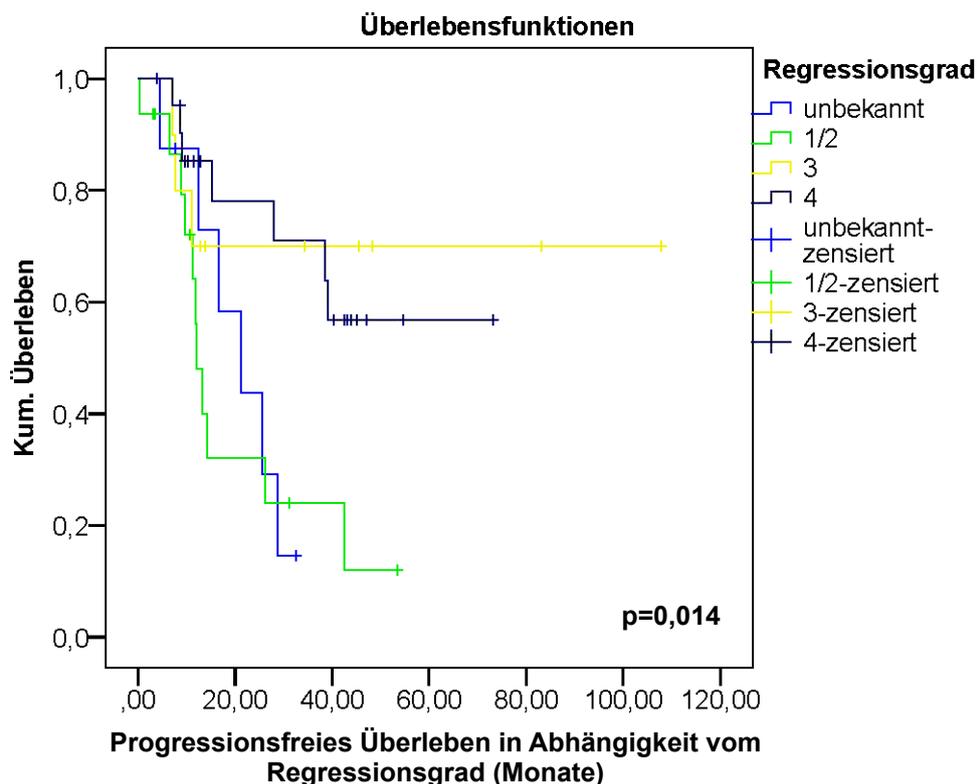


Abbildung 32. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Regressionsgrad

Die progressionsfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten betragen bei einem unbekanntem Regressionsgrad 87,5 % und 50,00 %, bei Grad 1/2 62,5 % und 43,75 %, bei Grad 3 70,00 % nach einem und nach zwei Jahren und bei Grad 4 86,36 %, bzw. 81,81 %. Es sind deutlich bessere Ergebnisse bei einer hochgradiger oder kompletter Tumorregression festzustellen.

3.2.3. Metastasenfreies Überleben (univariate Analyse)

3.2.3.1. Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Tumorlokalisation und Tumorhistologie

Bei der univariaten Analyse mit der Kaplan-Meier-Methode wurden die Parameter Alter, Geschlecht, TNM und UICC-Stadium, Tumorlokalisation und Tumorhistologie auf ihren Einfluss auf das Überleben untersucht, ohne dass eine signifikante Korrelation ermittelt werden konnte. Die Ergebnisse der univariaten Analyse werden lediglich für das metastasenfreie Überleben in Abhängigkeit von der Therapieart grafisch dargestellt.

3.2.3.2. Metastasenfreies Überleben nach Therapieart

Das metastasenfreie Überleben wurde als Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum Auftreten einer Fernmetastase definiert und mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Es wurden in Nachsorgeuntersuchungen bei 48 Patienten (34,53 %) im Verlauf Fernmetastasen diagnostiziert, das mediane metastasenfreie Überleben im Gesamtkollektiv lag bei 28,86 Monaten (95 % KI-). In der RCT+R-Gruppe traten bei 25 Patienten (34,72 %), in der RCT-Gruppe bei 23 Patienten (34,32 %) Metastasen auf.

Das mediane metastasenfreie Überleben lag bei 49,87 Monaten (95 % KI-) in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe und 28,23 Monaten (95 % KI 22,51-33,95; SE 2,91) in der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe und unterscheidet sich nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,416$). Der Mittelwert in der RCT+R-Gruppe lag bei 61,12 Monaten (95 % KI 46,57-75,66; SE 7,42), in der RCT-Gruppe bei 59,11 Monaten (95 % KI 41,26-76,97; SE 9,11). Das mediane metastasenfreie Überleben in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe ist deutlich länger. In Abbildung 33 und 34 sind die Überlebenskurven, bzw. die Hazard Funktion dargestellt. Das metastasenfreie Überleben wird in Tabelle 22, die metastasenfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten in Tabelle 23 dargestellt.

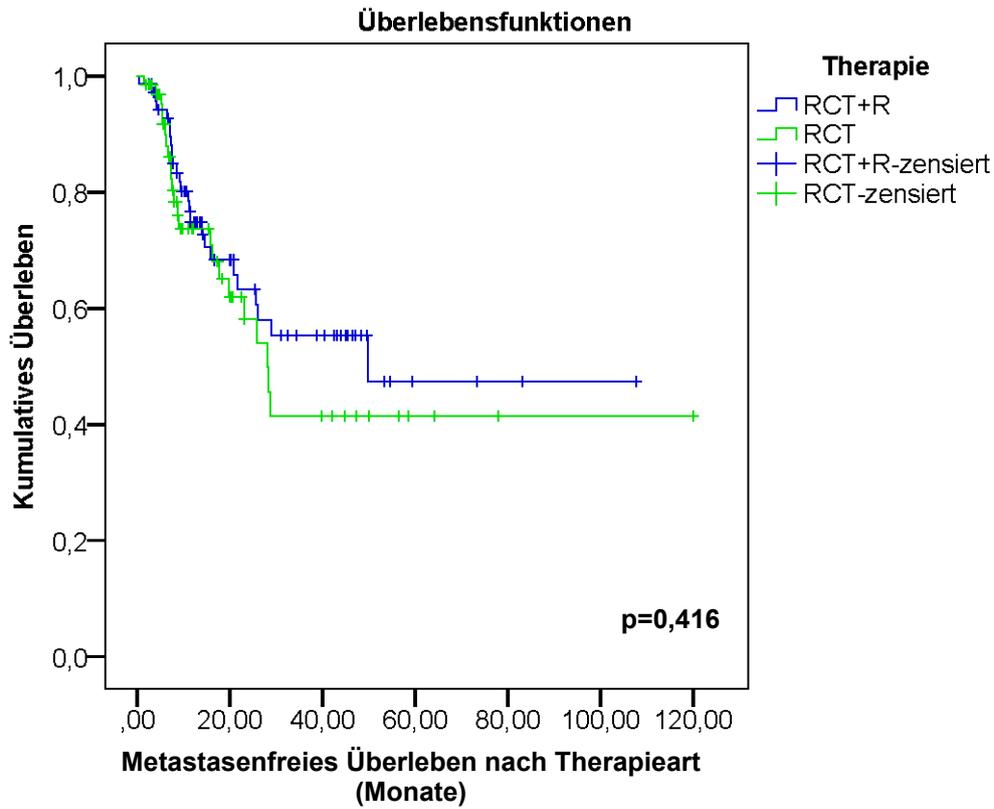


Abbildung 33. Metastasenfreies Überleben nach Therapieart

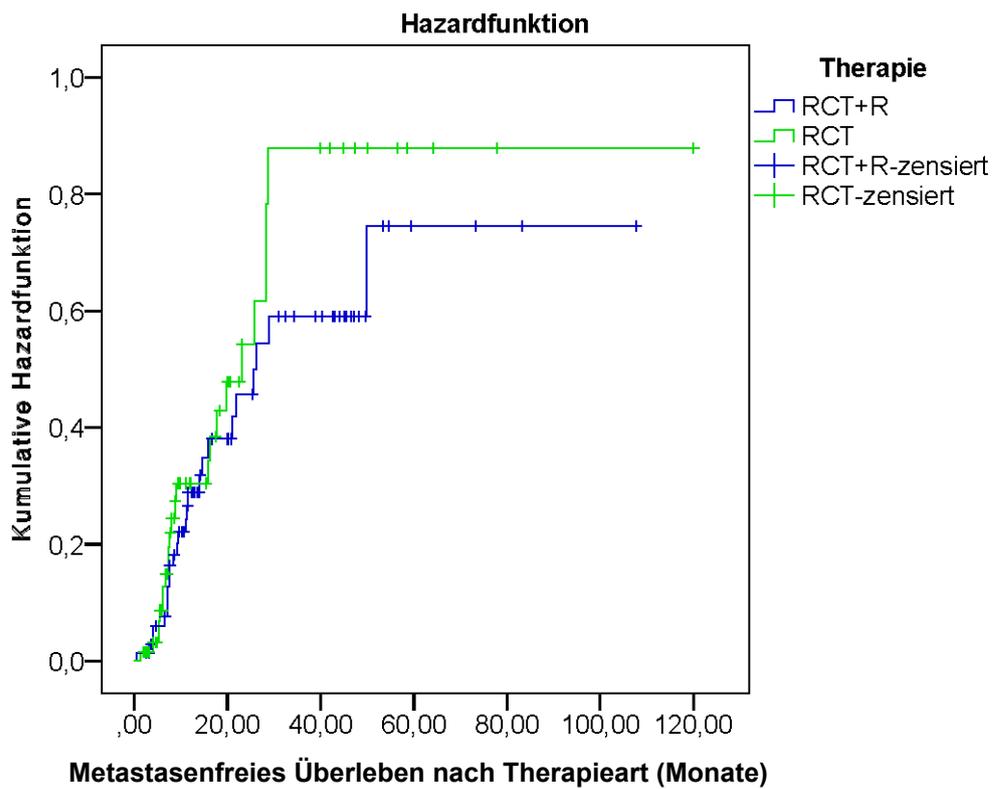


Abbildung 34. Hazard Funktion für das metastasenfrie Überleben

Tabelle 22. Metastasenfreies Überleben nach Therapieart

Therapie	Metastasenfreies Überleben (Monate)	
	Mittelwert	Median
Radiochemotherapie und Resektion	61,12	49,87
Definitive Radiochemotherapie	59,11	28,23

Tabelle 23. Metastasenfreie Überlebensraten

Metastasenfreie Überlebensrate	Therapie	
	RCT+R	RCT
Metastasenfreies 1-Jahresüberleben (%)	77,77	79,10
Metastasenfreies 2-Jahresüberleben (%)	70,83	71,64

3.2.4. Rezidivfreies Überleben (univariate Analyse)

3.2.4.1. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Tumorlokalisation und Tumorhistologie

Bei der univariaten Analyse des Einflusses der Parameter Alter, Geschlecht, TNM und UICC-Stadium, Tumorlokalisation und Tumorhistologie auf das rezidivfreie Überleben konnte keine Signifikanz registriert werden. Grafisch dargestellt wird nur das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Therapieart.

3.2.4.2. Rezidivfreies Überleben nach Therapieart

Das rezidivfreie Überleben wurde als Zeit in Monaten vom Anfang der Therapie bis zum Auftreten von einem lokalen Rezidivtumor definiert. Im Gesamtkollektiv von 139 Patienten wurden insgesamt 46 Lokalrezidive (33,09 %) diagnostiziert, das mediane rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv betrug 39,16 Monate (95 % KI 17,75-60,58, SE 10,92). In der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe wurden 28 Rezidivtumoren (38,88 %) festgestellt, in der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe 18 (26,86 %). Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 38,56 Monaten (95 % KI 21,47-55,65; SE 8,72) und 41,63 Monaten (95 % KI 13,91-69,35; SE 14,14) respektive. Der Mittelwert lag bei 57,72 (95 % KI 44,62-70,82; SE 6,68), und 63,70 Monaten (95 % KI 44,37-83,03; SE 9,86). Nach dem Vergleich mit dem Log-Rank-Test ist dieses Ergebnis nicht signifikant ($p=0,539$). Das rezidivfreie Überleben und die rezidivfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten werden in Tabelle 24 und 25, in den Abbildungen 35 und 36 sind die Überlebenskurven und die Hazardfunktion dargestellt.

Tabelle 24. Rezidivfreies Überleben nach Therapieart

Therapie	Rezidivfreies Überleben (Monate)	
	Mittelwert	Median
Radiochemotherapie und Resektion	57,72	38,57
Definitive Radiochemotherapie	63,70	41,63

Tabelle 25. Rezidivfreie Überlebensraten

Rezidivfreie Überlebensrate	Therapie	
	RCT+R	RCT
Rezidivfreies 1-Jahresüberleben (%)	79,16	88,05
Rezidivfreies 2-Jahresüberleben (%)	68,05	82,08

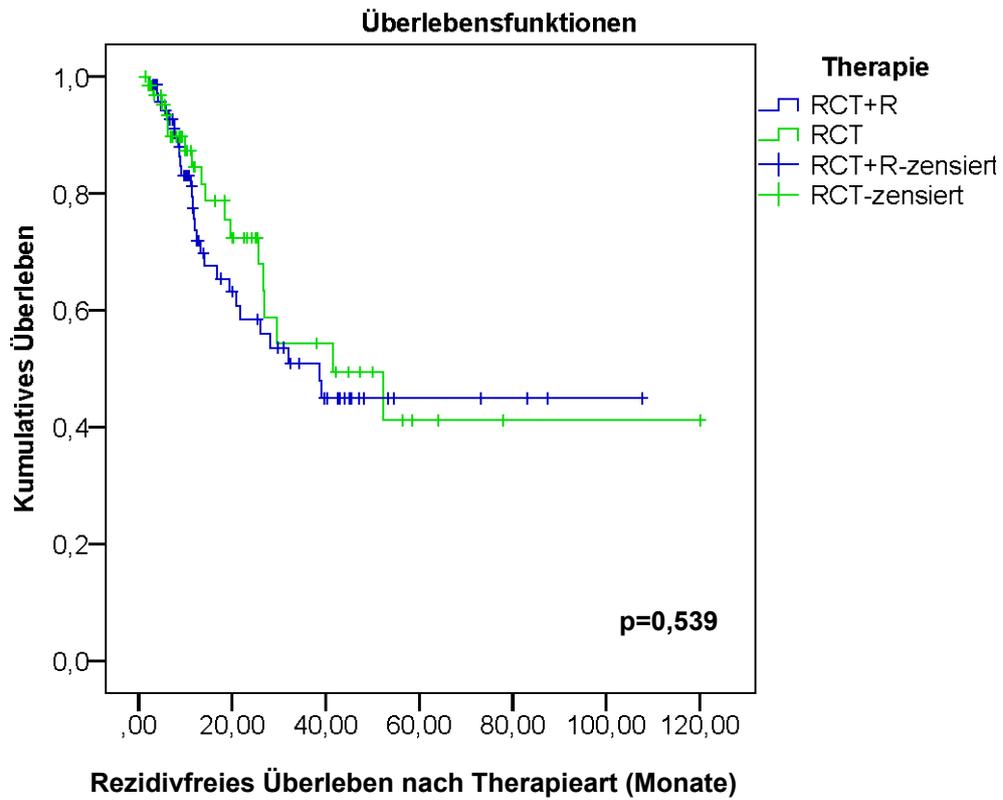


Abbildung 35. Rezidivfreies Überleben nach Therapieart

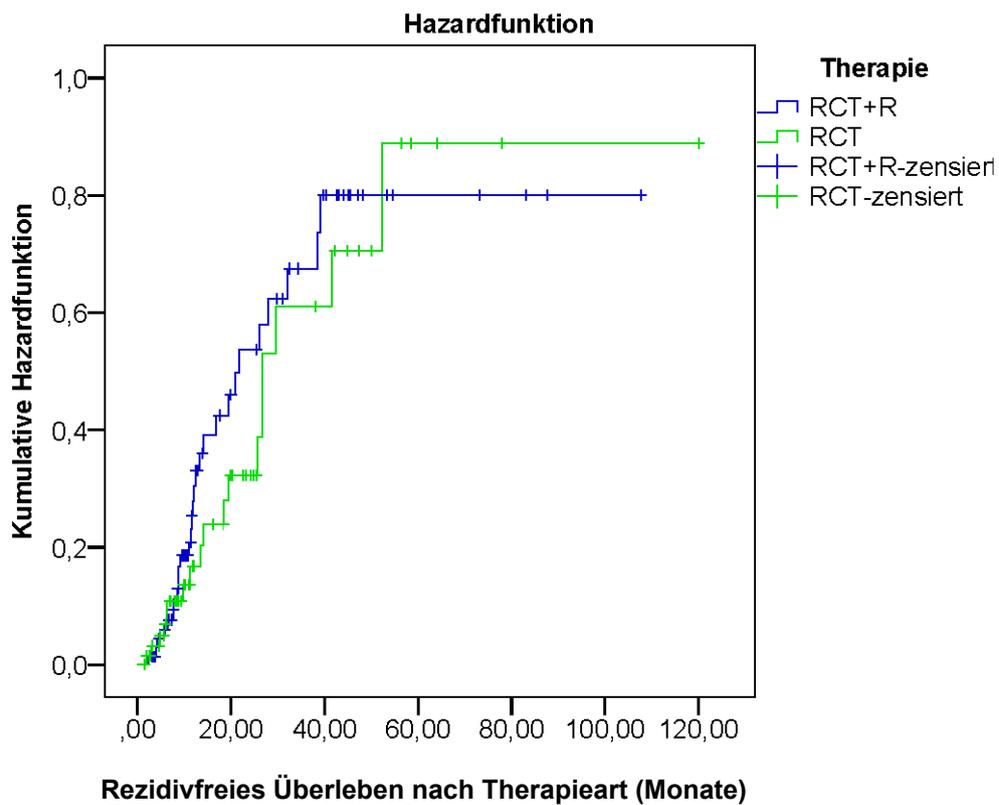


Abbildung 36. Hazard-Funktion für das rezidivfreie Überleben nach Therapieart

3.2.5. Glasgow Prognostical Score

Glasgow prognostical Score (GPS) ist ein Parameter, der aus den Werten für CRP und Albumin errechnet wird. In vielen Arbeiten wurde der GPS als prognostischer Parameter für das Überleben nicht nur bei Ösophaguskarzinom-Patienten, sondern auch bei weiteren Tumorerkrankungen angegeben^{61,62,63}. In dieser Arbeit stützt sich die Berechnung des GPS auf McMillan et al.⁶⁴.

Tabelle 26. Glasgow Prognostical Score nach McMillan et al.⁶⁴

GPS 0	GPS 1	GPS 2
CRP normwertig	CRP>10 mg/l	CRP>10mg/l
Jedes Albumin	Albumin normwertig	Albumin<35mg/l

Der GPS wurde aus den posttherapeutischen Werten für CRP und Albumin errechnet. In der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe konnten die GPS-Werte für 60 von 67 Patienten erhoben werden, in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe bei 67 von 72 Patienten. Insgesamt hatten 90 Patienten einen GPS von 0, GPS von 1 wurde bei 23 Patienten, GPS von 2 bei 13 Patienten festgestellt.

Bei der Analyse des Einflusses von GPS auf das Überleben im Gesamtkollektiv wurde festgestellt, dass ein GPS-Wert von 2 mit wesentlich kürzerem Überleben verbunden ist (16,23 Monate, 95 % KI 1,84-30,62; SE 7,34), während Patienten mit einem Score von 0 ein längeres Überleben aufweisen (20,70 Monate, 95 % KI 11,40-29,99; SE 4,74). Patienten, bei denen ein GPS von 1 ermittelt wurde, haben auch ein deutlich längeres medianes Überleben (19,96 Monate, 95 % KI 13,09-26,83; SE 3,50) im Vergleich zu Patienten mit GPS von 2. Es wurde keine signifikante Korrelation gesehen (Log-Rank-Test $p=0,636$).

Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom GPS zeigte ebenfalls keine Signifikanz an (Log-Rank-Test $p=0,686$). Auffällig ist, dass bei Patienten mit einem GPS von 0 das mediane progressionsfreie Überleben 25,73 Monate beträgt (95 % KI 14,13-37,32; SE 5,91), bei einem GPS von 1 sinkt es auf 19,43 Monaten (95 % KI 2,99-35,87; SE 8,38) und bei GPS von 2 ist es 16,70 Monate (95 % KI 15,85-35,34; SE 0,58).

3.2.6. Prognostische Faktoren (multivariate Analyse)

3.2.6.1. Prognostische Parameter für das Überleben

Zusammenfassend wurden bei der univariaten Analyse mithilfe der Kaplan-Meier-Methode folgende Parameter getestet, die einen Einfluss auf das Überleben haben können: Alter, Geschlecht, TNM-Stadium, UICC-Stadium, Tumorentität und Tumorlokalisierung, Rezidiv und Metastasen im Verlauf und GPS. In der univariaten Analyse waren die Therapie ($p=0,010$), die Tumorentität ($p=0,046$) und der Initiale Metastasenstatus ($p=0,013$) signifikant für das Überleben. Bei der multivariaten Analyse mithilfe der Cox-Regression wurden die gleichen Parameter wie in der univariaten Analyse getestet. Nur die Therapie war signifikant ($p=0,02$, HR 1,835).

Zusätzlich wurden multivariat die erhobenen posttherapeutischen Werte der Biomarker CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Natrium, Hämoglobin, GPS sowie das Gewicht geprüft. Keiner der Parameter war signifikant für das Überleben.

3.2.6.2. Prognostische Parameter für das progressionsfreie Überleben

Zusammenfassend wurden bei der univariaten Analyse des progressionsfreien Überlebens mittels der Kaplan-Meier-Methode die Parameter Alter, Geschlecht, TNM-Stadium, UICC-Stadium, Entität, Lokalisation, Therapieart und GPS. Keiner dieser der Parameter war signifikant in der univariaten oder in der multivariaten Analyse.

Multivariat wurden die posttherapeutischen Werte der Biomarker CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Natrium, Hämoglobin, GPS und das Gewicht mithilfe des Cox-Regressionsmodells analysiert, ohne einen signifikanten Einfluss nachweisen zu können.

3.2.6.3. Prognostische Faktoren für das rezidivfreie und metastasenfreie Überleben

Für das rezidivfreie und metastasenfreie Überleben wurden univariat mittels der Kaplan-Meier-Methode die Parameter Alter, Geschlecht, TNM-Stadium, UICC-Stadium, Entität, Lokalisation und Therapieart getestet. Keiner der Parameter war signifikant in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse mit dem Cox-Regressionsmodell wurden die gleichen Parameter wie in der univariaten Analyse sowie die posttherapeutischen Werte der Biomarker CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Natrium, Hämoglobin, GPS und das Gewicht getestet. In der multivariaten Analyse (mithilfe des vorwärts Likelihood Quotienten) wurde das posttherapeutische Gewicht als signifikanter

prognostischer Parameter für das Auftreten vom Rezidivtumor identifiziert ($p=0,005$; HR 0,968), alle weiteren Parameter waren nicht signifikant.

3.2.7. Der Regressionsgrad als Prädiktor nach präoperativer Radiochemotherapie

Bei präoperativ vorbehandelten Patienten wurde zusätzlich der Regressionsgrad mittels der Kaplan-Meier-Methode univariat getestet. Für das Überleben wurde mittels des Vergleichs mit dem Log-Rank-Test eine Signifikanz von $p=0,021$ berechnet, für das progressionsfreie Überleben ein Signifikanzwert von $p=0,014$ (Kapitel 3.2.1.11. und 3.2.2.8.).

Mithilfe des Cox-Regressionsmodells wurde der Regressionsgrad als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben bestätigt ($p=0,014$; HR 0,733 (95 % KI 0,572-0,939)), aber nicht für das progressionsfreie Überleben ($p=0,716$; HR 1,057 (95 % KI 0,783-1,428)).

4. Diskussion

4.1. Alters- und Geschlechterverteilung

Das mediane Alter der Patienten im Gesamtkollektiv lag bei 65,57 Jahren. Fast 80 % der Patienten waren Männer, 20 % waren Frauen. In den Forschungsergebnissen wird meistens ein medianes Alter über 60 Jahre^{12,70-75}, seltener unter 60 Jahre angegeben^{76,77} und es wird eine höhere Ösophaguskarzinom-Inzidenz bei männlichen Patienten beobachtet, was sich vor allem durch die Risikofaktoren Alkohol- und Tabakkonsum erklären lässt^{12,23}.

4.2. Histologischer Typ

Das Plattenepithelkarzinom stellt weltweit der prädominante histologische Typ dar^{1,2,9}. Diese Beobachtung spiegelt sich in den eigenen Ergebnissen wider- mit über 82 % ist das Plattenepithelkarzinom der histologisch häufigste Typ im untersuchten Gesamtkollektiv. In den eigenen Ergebnissen ist zu beobachten, dass die Prävalenz des Adenokarzinoms im Laufe der Jahre zunimmt. Vom Jahr 2002 bis 2006 wurden keine Adenokarzinome in dieser Kohorte registriert, seit 2007 wurden Adenokarzinome zunehmend diagnostiziert und im Jahr 2013 ist die Prävalenz auf 6 Fälle pro Jahr gestiegen. Besonders in den Industrieländern ist die tendenzielle Inzidenzerhöhung des Adenokarzinoms durch die Zunahme der Risikofaktoren Adipositas und gastroösophageale Refluxkrankheit zu verzeichnen^{9,21}. Der Anstieg der Adenokarzinom-Gesamtinzidenz ist in den eigenen Ergebnissen sichtbar.

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist die Prognose signifikant schlechter im Vergleich zu Patienten mit Adenokarzinom^{12,78}. In der Literatur wird eine 5-Jahresüberlebensrate bei Plattenepithelkarzinom von 15-20 % angegeben⁷⁹. Bei Siewert et al.⁷⁸ liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei resezierten Adenokarzinomen von 42,3 % und 30,3 % bei resezierten Plattenepithelkarzinomen. In den eigenen Ergebnissen wurde die gleiche Tendenz beobachtet: das mediane Überleben war bei Adenokarzinomen signifikant länger als bei Plattenepithelkarzinomen ($p=0,046$). Nach 5 Jahren lebten nur 30,43 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 58,33 % der Patienten mit Adenokarzinom. Auch das progressionsfreie Überleben war bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom nichtsignifikant kürzer im Vergleich zu Patienten mit Adenokarzinom.

Das Ansprechen von Adenokarzinomen auf eine kombinierte Radiochemotherapie wird in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Häufig werden Adenokarzinome des

ösophagogastralen Übergangs wie Magenkarzinome nur mit Chemotherapie behandelt, was durch das schlechtere Ansprechen der Adenokarzinome auf Radiotherapie im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen erklärt wird^{80,81}. Besonders bei definitiver Radiochemotherapie wird ein besseres Ansprechen von Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Adenokarzinomen gesehen⁵⁵. In der untersuchten Kohorte wurden die meisten Adenokarzinome (87 %) mit einer kombinierten prä-/postoperativen Radiochemotherapie behandelt.

Aus der Metaanalyse von Ronellenfitch et al.⁸² aus dem Jahre 2013 hat sich ergeben, dass durch die Addition von Radiotherapie zusätzlich zur präoperativen Chemotherapie bei Adenokarzinomen mit einem Überlebensvorteil zu rechnen ist. Aufgrund grenzwertiger Ergebnisse wurde das Verifizieren durch prospektive Studien empfohlen⁸². In der Metaanalyse von Deng et al.⁸³ aus dem Jahr 2014 und in der Metaanalyse von GebSKI et al.⁸⁴ aus dem Jahr 2007 wurde ein vergleichbarer Überlebensvorteil nach neoadjuvanter Radiochemotherapie für beide histologischen Entitäten gesehen.

Die meisten Studien untersuchen beide histologische Entitäten^{44,71,85}. Studien, die speziell Adenokarzinome untersucht haben, sind die Studien von Walsch et al.⁷⁵, Burmeister et al.⁸⁶ und Zhao et al.⁸⁷. In den Studien von Cao et al.⁸⁸ und Bosset et al.⁸⁹ wurden nur Plattenepithelkarzinome eingeschlossen.

In der Studie von Burmeister et al.⁸⁶ aus dem Jahr 2011 wurden 75 geeignete Patienten in einer Gruppe mit präoperativer Chemotherapie (Cisplatin, 5-FU) und Resektion und eine Gruppe mit begleitender Radiatio von 35 Gy behandelt. Es wurden keine Unterschiede im Überleben oder im progressionsfreien Überleben, aber signifikant hohe R0-Resektionsraten in der Radiochemotherapie-Gruppe beobachtet⁸⁶. Bei Zhao et al.⁸⁷ wurden 76 Patienten mit resektablen Adenokarzinomen eingeschlossen. Die Therapiearme waren entweder nur chirurgische Resektion oder präoperative Radiochemotherapie mit Oxaliplatin und oralem Capecitabin und 45 Gy Radiatio. Das Ansprechen auf die Therapie in der Radiochemotherapie-Gruppe betrug 55,6 %, die R0-Resektionsrate war 100 % in der Radiochemotherapie-Gruppe und 80 % in der chirurgischen Gruppe⁸⁷.

Die Ergebnisse der aktuellen Analysen zeigen eine Verbesserung des Überlebens durch eine kombinierte präoperative Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen des distalen Ösophagus im Vergleich zu einer präoperativen Chemotherapie allein^{32,82,83}.

4.3. Tumorstadium

Ösophaguskarzinom im Stadium T3 war das am häufigsten diagnostizierte Tumorstadium in dieser Kohorte. Nach UICC waren 73,4 % der Tumoren im Stadium III A, B und C. Laut Literaturangaben sind die meisten Tumoren im Stadium T3, bzw. im Stadium nach UICC III A, B und C, was sowohl für Plattenepithelkarzinome als auch für Adenokarzinome gilt¹². Die meisten Studien zur präoperativen und definitiven Radiochemotherapie schließen Stadien T1-T3/4^{41,75,85,89-94} ein und schließen eine metastasierende Erkrankung aus (M0). Nur von Wang et al.⁷¹ und Cao et al.⁸⁸ wurden Patienten mit metastasierender Erkrankung eingeschlossen.

Laut Ma et al.⁹⁵ ist die Tumorgöße ein prognostischer Faktor für das Überleben. Von Gwynne et al.⁹⁶ wurde eine schlechtere Prognose bei fortgeschrittener Erkrankung festgestellt, aber keine Prognoseverschlechterung bei metastasierender Erkrankung. Laut eigenen Ergebnissen war das T-Stadium kein prognostischer Parameter für das Überleben oder für das progressionsfreie Überleben.

Der Lymphknotenstatus gilt ebenfalls als prognostischer Parameter für das Überleben^{51,52}. Da das Ösophaguskarzinom früh lymphogen metastasiert, sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in den meisten Fällen bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden⁷⁶. Im untersuchten Gesamtkollektiv wurde beobachtet, dass ein Lymphknotenstatus N0 in nur 23 % der Fälle bestand, während ein positiver Lymphknotenstatus in 74,8 % der Fälle bestand. Der initiale Lymphknotenstatus zeigte in den eigenen Ergebnissen keine prognostische Aussagekraft für das Überleben oder für das progressionsfreie Überleben.

Ein initialer M1-Status ist mit einer deutlich schlechteren Prognose als M0-Status verbunden⁷¹. Laut eigenen Ergebnissen war der unbekannte initiale M-Status mit einem kürzeren Überleben im Vergleich zu bekanntem M0 Status verbunden ($p=0,013$), hatte aber keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. In der multivariaten Analyse konnte der initiale Metastasenstatus nicht als unabhängiger prognostischer Parameter für das Überleben bestätigt werden.

4.4. Metastasen und Rezidivtumoren

Im Rahmen der Tumornachsorge der Patienten in dieser Kohorte wurden bei 48 Patienten Metastasen (34,5 %) und bei 46 Patienten Rezidivtumoren diagnostiziert (33,09 %). Die Autoren geben Rezidivraten von 24-28 % an^{97,98}. Von Rohatgi et al.⁹⁹ wird eine Rezidivrate von 7-14 % aufgeführt. Von Bedenne et al.⁹⁰ wurde eine 2-

Jahresrezidivrate von 66,4 % bei präoperativer Radiochemotherapie und 57 % bei definitiver Radiochemotherapie angegeben. Mit über 33 % liegt die Rezidivrate im untersuchten Gesamtkollektiv über diese aus der Literatur ermittelten Spanne.

Von Rohatgi et al.⁹⁹ wird eine Metastasenrate von 14-33 % und geringere Metastasenraten sowie ein längeres metastasenfreies Überleben bei kompletter oder bei einer Tumorremission über 50 % registriert. Von Wadhwa et al.¹⁰⁰ eine Metastasenrate von 36,3 % und von Lou et al.⁹⁷ wird eine Fernmetastasenrate von 55 % angegeben⁹⁷. Das eigene Ergebnis liegt mit 34,5 % in diesem Bereich.

Bei dem Auftreten von Metastasen oder Rezidivtumoren wurde in der eigenen Arbeit ein nichtsignifikant kürzeres Überleben festgestellt.

4.5. Präoperative Radiochemotherapie

Bei der präoperativen Radiotherapie variiert die Gesamtdosis in der Literatur von 35 Gy⁹³ bis 50,4 Gy⁸⁵. In den eigenen Ergebnissen wurden Gesamtdosen von 45-59 Gy im präoperativen und postoperativen Therapiemodus festgestellt, die meisten Patienten haben eine Gesamtdosis von 45 Gy erhalten (70,08 %). Die in den Studien am häufigsten verwendeten Chemotherapie-Konzepte sind mit Cisplatin und 5-FU mit begleitender Radiotherapie. In der Studie von Walsch et al.⁷⁵, Burmeister et al.⁹³, Tepper et al.⁸⁵, Mariette et al.⁹¹, Cao et al.⁸⁸ und Okumura et al.⁹⁴ wurden jeweils präoperative Chemotherapie-Regime mit Cisplatin und 5-FU mit begleitender Radiotherapie gegenüber Therapie mit chirurgischer Resektion allein verglichen. Studien mit großer Patientenzahl sind die Studien von Walsch et al.⁷⁵ aus dem Jahr 1994, Burmeister et al.⁹³ aus dem Jahr 2005 und Mariette et al.⁹¹ aus dem Jahr 2014. Bei Walsch et al.⁷⁵ wurden 113 geeignete Patienten behandelt. In der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe war das mediane Überleben signifikant länger als in der chirurgischen Gruppe (16 bzw. 11 Monate, p=0,01). Im Vergleich des 3-Jahresüberlebens wurde ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der präoperativen Radiochemotherapie beobachtet⁷⁵.

In der Studie von Burmeister et al.⁹³ aus dem Jahr 2005 wurden je 128 Patienten pro Gruppe randomisiert. Das mediane Überleben betrug 22,2 Monate in der Radiochemotherapie-Gruppe und 19,3 Monate in der chirurgischen Gruppe, das progressionsfreie Überleben betrug 16, bzw. 12 Monate und unterschieden sich nicht signifikant. Bei Patienten mit einer kompletten pathologischen Remission war das

progressionsfreie Überleben deutlich länger (26,2 Monate). Plattenepithelkarzinome zeigten ein besseres Ansprechen auf präoperative Radiochemotherapie⁹³.

Von Mariette et al.⁹¹ wurden insgesamt 195 Patienten eingeschlossen. Das mediane Überleben war 31,8 Monate in der Radiochemotherapie-Gruppe und 41,2 Monate in der chirurgischen Gruppe; das progressionsfreie Überleben betrug 27,8 Monate, bzw. 26,7 Monate ohne signifikante Unterschiede zwischen beide Therapiearme⁹¹.

Trotz der Heterogenität der Forschungsergebnisse wird insgesamt eine Verbesserung des Überlebens⁴, des progressionsfreien Überlebens⁸⁹ sowie eine Reduzierung der Lymphknotenmetastasen⁵¹ bei präoperativer Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen chirurgischen Resektion beobachtet.

Die Verbesserung des Überlebens durch präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie wird in Metaanalysen bestätigt⁸⁰, z.B. in der Metaanalyse von GebSKI et al.⁸⁴ aus dem Jahr 2007 sowie von Jin et al.⁸⁰ aus dem Jahr 2009 und von Deng et al.⁸³ aus dem Jahr 2014.

In den letzten Jahren werden häufiger Behandlungsregime mit Paclitaxel und Carboplatin alternativ zu Cisplatin und 5-FU verwendet^{44,45,92,101}. Der Grund ist die Wirksamkeit beim Plattenepithelkarzinom, besonders im Stadium II-III¹⁰¹. Es werden Ergebnisse mit hohen pathologischen Remissionsraten, vollständiger Resektion sowie akzeptabler Mortalität und Morbidität beobachtet^{45,101}. Regime mit Paclitaxel und Carboplatin zeigen außerdem geringere Toxizitäten als Cisplatin und 5-FU Regime, aber nichtsignifikante Unterschiede im Langzeitüberleben^{44,45,102,103}.

In der großen CROSS-Studie⁴⁴ wurden insgesamt 368 Patienten eingeschlossen, die entweder mit präoperativer Radiochemotherapie (Carboplatin, Paclitaxel, 41,4 Gy) oder nur mit chirurgischer Resektion therapiert wurden. Das mediane Überleben in der Radiochemotherapie-Gruppe betrug 49,4 Monate und war signifikant länger ($p=0,003$) als in der chirurgischen Gruppe (24 Monate). Das progressionsfreie Überleben in der Radiochemotherapie-Gruppe wurde nicht erreicht und betrug 24,2 Monate der chirurgischen Gruppe⁴⁴.

Eine Chemotherapie mit Paclitaxel allein kann bei Kontraindikationen für eine Kombinationschemotherapie als Option verwendet werden, hat aber eine limitierte Aktivität bei Ösophaguskarzinom¹⁰⁴. Weitere Chemotherapie-Regime wie beispielsweise Oxaliplatin zusätzlich zur Cisplatin und 5-FU wurden in der Studie von Lorenzen et al.¹⁰⁵ untersucht. Es wurden gute Ergebnisse hinsichtlich der

pathologischen Tumorremission und gute R0-Resektionsraten festgestellt, aber kein Überlebensvorteil.

Insgesamt wird beobachtet, dass die präoperative Radiochemotherapie mit einer Verbesserung des Überlebens und der lokalen Kontrolle sowie mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine R0-Resektion verbunden ist ¹⁰⁶.

Ein Überlebensvorteil von einer präoperativen Radiochemotherapie wird nur bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Therapie gesehen ⁸⁰, wogegen Patienten mit schlechtem Therapieansprechen (sogenannte Non-Responder) eine schlechtere Prognose haben ^{80,83}.

4.6. Definitive Radiochemotherapie

Im untersuchten Kollektiv wurden im definitiven Radiochemotherapiemodus am häufigsten Platin und 5-FU-basierte Chemotherapie verabreicht. In den meisten Studien zur definitiven Radiochemotherapie wurden ebenfalls Regime mit Platin und 5-FU verwendet ^{41,48}. Stahl et al. ⁷⁷ verwendeten zusätzlich Etoposid zur Platin und 5-FU. Choong et al. ¹⁰⁷ verabreichten Cisplatin und Docetaxel, wobei die Ergebnisse der Therapie vergleichbar mit Cisplatin und 5-FU Regime waren. Von Conroy et al. ⁷³ wurde Cisplatin und 5-FU-Regime mit FOLFOX-Regime (Oxaliplatin, Leukovorin, Fluorouracil-Bolus und -Infusion) verglichen.

Im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen für die Gesamtdosis der Radiotherapie im definitiven Radiochemotherapiemodus (54-59 Gy), wurden in den Studien geringere Dosen Radiatio verwendet, meistens 50,4 Gy oder 54 Gy ^{41,48,71,74-77,108}.

In der RTOG 85-01-Studie ⁴⁸ aus dem Jahr 1999 wurden insgesamt 129 Patienten mit einer definitiven Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU und einer Bestrahlung von 50 Gy oder nur mit Radiatio mit 64 Gy behandelt. Die 5-Jahresüberlebensrate bei der Radiochemotherapie-Gruppe betrug 26 %, in der Radiotherapie-Gruppe 0 % ^{48,109}. Der Überlebensvorteil der Radiochemotherapie-Gruppe kann durch den radiosensibilisierenden Effekt von Cisplatin und 5-FU erklärt werden ¹⁰⁹.

In der Nachfolgestudie INT 0123 ⁴¹ aus dem Jahr 2002 wurden 218 geeignete Patienten in zwei Gruppen randomisiert und entweder mit definitiver Radiochemotherapie mit Cisplatin, 5-FU und 50 Gy (Standarddosis-Gruppe) oder mit Hochdosis-Radiatio von 64,8 Gy behandelt. Es gab keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben (18 Monate in der Standarddosis-Gruppe, 13 Monate in der Hochdosis-Gruppe). Auch die 2-Jahresüberlebensraten und das rezidivfreie Überleben unterschieden sich nicht

signifikant, es wurden aber erhöhte Akut- und Spättoxizitäten bei höherer Dosis Radiatio beobachtet^{41,109}.

In der Studie von Conroy et al.⁷³ aus dem Jahr 2014 wurden 267 Patienten in zwei Gruppen randomisiert und zwei definitive Radiochemotherapie-Konzepte verglichen: Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU oder Chemotherapie mit FOLFOX (Oxaliplatin, Leukovorin, Fluorouracil-Bolus und -Infusion) mit jeweils 50 Gy Radiatio. Sowohl das Überleben als auch das progressionsfreie Überleben waren in beiden Gruppen vergleichbar: das mediane Überleben betrug in der FOLFOX-Gruppe 20,2 Monate und 17,5 Monate in der Cisplatin und 5-FU-Gruppe, das progressionsfreie Überleben betrug 9,7, bzw. 9,4 Monate⁷³.

4.7. Vergleich der präoperativen mit der definitiver Radiochemotherapie

Wenige Studien vergleichen die definitive Radiochemotherapie mit der präoperativen Radiochemotherapie. Das kann dadurch erklärt werden, dass sich die Indikationen für eine präoperative, bzw. definitive Radiochemotherapie gegenseitig aufheben und eine präoperative Radiochemotherapie bei Operabilität bevorzugt wird. Die definitive Radiochemotherapie wiederum ist bei Inoperabilität insbesondere bei hoch sitzenden Tumoren, Komorbiditäten oder Ablehnung des Patienten gegen die Operation indiziert⁷. Studien, die präoperative Chemotherapie mit definitiver Radiochemotherapie vergleichen sind die Studien von Wang et al.⁷¹, Stahl et al.⁷⁷, Bedenne et al.⁹⁰ und Choong et al.¹⁰⁷.

Bei der Studie von Stahl et al.⁷⁷ aus dem Jahr 2005 wurden je 86 Patienten pro Arm randomisiert. Therapieregime waren entweder eine präoperative Radiochemotherapie mit Induktionschemotherapie mit 5-FU, Leukovorin, Etoposid und Cisplatin, gefolgt von einer begleitenden Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid mit 40 Gy Radiatio und Resektion, oder gleiche Chemotherapie mit Radiatio bis 65 Gy ohne chirurgische Resektion. Das mediane Überleben betrug 16,4 Monate mit Resektion und 14,9 Monate ohne Resektion, das 2-Jahresüberleben war ähnlich in beiden Gruppen (39,9 % bzw. 35,4 %), das rezidivfreie 2-Jahresüberleben war signifikant besser in der chirurgischen Gruppe (64,3 % bzw. 40,7 %).

Von Bedenne et al.⁹⁰ wurden insgesamt 259 Patienten entweder mit Cisplatin und 5-FU und 30 Gy Radiatio mit nachfolgender Resektion oder gleicher Chemotherapie und Radiatio bis 46 Gy behandelt. Das mediane Überleben war 17,7 Monate in der chirurgischen und 19,3 Monate in der definitiven Gruppe. Die rezidivfreien 2-

Jahresüberlebensraten betragen 66,4 % bzw. 57 % ($p=0,001$). Die 3-Monatsmortalität war in der chirurgischen Gruppe signifikant höher (9,3 bzw. 0,8 %, $p=0,02$)⁹⁰.

In der Metaanalyse von Kranzfelder et al.¹¹⁰ aus dem Jahr 2011 wurden präoperative und definitive Radiochemotherapie verglichen. Die definitive Radiochemotherapie zeigte keinen größeren Überlebensvorteil im Vergleich zu neoadjuvante Therapiekonzepte, aber die therapieassoziierten Mortalitätsraten waren niedriger als bei Therapiekonzepten mit chirurgischer Resektion¹¹⁰.

4.8. Überleben

4.8.1. Überleben nach Radiochemotherapie und Resektion

Die eigenen Ergebnisse zum medianen Überleben und die Daten aus den Vergleichsstudien werden in Tabelle 27 für die präoperative Radiochemotherapie dargestellt.

Tabelle 27. Überleben nach präoperativer Radiochemotherapie und Resektion

Studie	n	Therapie	MÜ Monate
Walsch, 1996 ⁷⁵	113	Cisplatin, 5-FU; 40 Gy	16
Bosset, 1997 ⁸⁹	282	Cisplatin; 37 Gy	18,6
Burmeister, 2005 ⁹³	256	Cisplatin, 5-FU; 35 Gy	22,2
Tepper, 2008 ⁸⁵	56	Cisplatin, 5-FU; 50,4 Gy	53,8
Mariette, 2014 ⁹¹	195	Cisplatin, 5-FU; 45 Gy	31,8
van Hagen, 2012 ⁴⁴	368	Carboplatin, Paclitaxel; 41,4 Gy	49,4
van de Schoot, 2008 ¹⁰¹	50	Carboplatin, Paclitaxel, 5-FU; 45 Gy	44
Wang, 2007 ⁷¹	50	Carboplatin, Paclitaxel, 45 Gy	44
Bedenne, 2007 ⁹⁰	259	Cisplatin, 5-FU, 30 Gy	17,7
Stahl, 2005 ⁷⁷	172	5-FU, Etoposid, Cisplatin; 40 Gy	16,4
Eigene Arbeit	72	Platin, 5-FU; Platin, Taxane; 45 Gy	25,43

MÜ: medianes Überleben

Das mediane Überleben nach präoperativer Radiochemotherapie variiert in der Literatur von 16 Monaten⁷⁵ bis 53,8 Monaten⁸⁵, das durchschnittliche Überleben beträgt 35 Monate. In den eigenen Ergebnissen liegt das mediane Überleben bei 25,43 Monaten und liegt somit im unteren Bereich der aus der Literatur ermittelten Überlebenszeitspanne.

4.8.2. Überleben nach definitiver Radiochemotherapie

Bei der definitiven Radiochemotherapie liegt das mediane Überleben in der Spanne von 13 Monaten in der Hochdosis-Gruppe bei der INT 0123-Studie⁴¹ bis maximal 44 Monaten⁷¹. Das mediane Überleben in den eigenen Ergebnissen betrug 11,13 Monate und liefert somit ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zu den Forschungsergebnissen. Die Ergebnisse werden diese in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28. Überleben nach definitiver Radiochemotherapie

Studie	n	Therapie	MÜ Monate
INT 0123, 2002 ⁴¹	218	Cisplatin, 5-FU; 50 Gy	18
		Cisplatin, 5-FU; 64,8 Gy	13
Wang, 2007 ⁷¹	50	Carboplatin, Paclitaxel, 50,4 Gy	44
Conroy, 2014 ⁷³	267	FOLFOX; 50 Gy	20,2
		Cisplatin, 5-FU; 50 Gy	17,5
Crosby, 2013 ⁷⁴	258	Cisplatin, Capecitabin; 50 Gy	25,4
Brunner, 2008 ⁷⁶	50	Cisplatin, 5-FU; 50,4 Gy	15,6
Jeremic, 1998 ¹⁰⁸	28	Cisplatin, 5-FU; 54 Gy	26
Stahl, 2005 ⁷⁷	172	5-FU, Etoposid, Cisplatin; 65 Gy	14,9
Bedenne, 2007 ⁹⁰	259	4 Cisplatin, 5-FU, 46 Gy	19,3
Eigene Arbeit	67	Platin, 5-FU; Platin, Taxane, 54-59 Gy	11,13

FOLFOX: Oxaliplatin, Leukovorin, Fluorouracil-Bolus und -Infusion; MÜ- medianes Überleben

Das mediane Überleben nach präoperativer Radiochemotherapie im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie ist laut Studienergebnissen ähnlich^{12,90}. Von Chen et al.⁷² wurde ein besseres medianes Überleben nach präoperativer Radiochemotherapie gesehen im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie.

In den eigenen Ergebnissen zeigte sich in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe ein signifikant längeres medianes Überleben im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie-Gruppe (Log-Rank-Test $p=0,010$). Ein Grund für diesen Unterschied kann in der unterschiedlichen Lokalisation und der dadurch unterschiedlichen Behandlungsart gesehen werden. Bei zervikalen Tumoren wird eine definitive Radiochemotherapie empfohlen⁷. Mit definitiver Radiochemotherapie wurden über 82 % der zervikalen Tumoren in diesem Kollektiv behandelt. Zervikale Tumoren manifestieren sich erst spät und haben eine sehr schlechte Prognose. Die 2-

Jahresüberlebensrate bei zervikalen Tumoren liegt bei 24-47,6 %¹¹¹. Eine Radiotherapie allein zeigte bei zervikalen Tumoren keine guten Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität und der Tumorkontrolle¹¹².

In den eigenen Ergebnissen wurde zwischen beiden Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt. Dennoch muss betont werden, dass das Ziel dieser Arbeit nicht darin bestand, die Überlegenheit der einen oder der anderen Therapieart nachzuweisen. Vielmehr sollten die Überlebensdaten im Gesamtkollektiv untersucht werden. Die Gruppierung des Gesamtkollektivs erfolgte zwecks Verbesserung der Übersichtlichkeit der Ergebnisse.

4.9. Überlebensraten

Die 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten aus den eigenen Ergebnissen und die Daten aus Vergleichsstudien werden in Tabelle 29 (Kapitel 4.9.1) für die präoperative Radiochemotherapie und in Tabelle 30 (Kapitel 4.9.2.) für die definitive Radiochemotherapie angegeben.

4.9.1. Überlebensraten nach präoperativer Radiochemotherapie

Tabelle 29. 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten (präoperative Radiochemotherapie)

Studie	1-JÜ %	2-JÜ %	3-JÜ %	5-JÜ %
Walsch, 1996 ⁷⁵	52	37	32	-
Tepper, 2008 ⁸⁵	-	-	-	39
Cao, 2009 ⁸⁸	-	-	73,3	-
Mariette, 2014 ⁹¹	-	-	47,5	41,1
Okumura, 2014 ⁹⁴	-	-	76	-
van Hagen, 2012 ⁴⁴	82	67	58	47
van de Schoot, 2008 ¹⁰¹	-	-	55,6	47,8
Wang, 2007 ⁷¹	-	-	60	-
Bedenne, 2007 ⁹⁰	-	33,6	-	-
Stahl, 2005 ⁷⁷	-	39,9	31,3	-
Eigene Arbeit	77,77	56,94	52,77	44,44

1-,2-,3-,5-JÜ: 1-,2-,3-,5-Jahresüberlebensrate

Aus den verfügbaren Daten der 1-Jahresüberlebensraten kann insgesamt beobachtet werden, dass sie im Bereich von 52 %⁷⁵ bis 82 %⁴⁴ liegen und die eigenen Ergebnisse

mit 77,77 % im mittleren Bereich dieser Spanne liegen. Ein ähnliches Ergebnis kann für die 2-Jahresüberlebensraten registriert werden- die Literaturangaben dazu sind im Bereich von 33,6 %⁹⁰ bis 67 %⁴⁴, die eigenen Ergebnisse liegen mit 56,94 % im mittleren bis oberen Bereich. Bei den 3-Jahresüberlebensraten ist festzustellen, dass die Überlebensratenspanne in der Literatur sehr breit ist (31,3 %⁷⁷-76 %⁹⁴). Mit einer 3-Jahresüberlebensrate von 52,77 % liegen die eigenen Ergebnisse im mittleren Bereich. Die 5-Jahresüberlebensrate in den eigenen Ergebnissen beträgt 44,44 % und ist ebenfalls mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichbar: die Überlebensratenspanne liegt zwischen 39 %⁸⁵ und 47,8 %¹⁰¹.

4.9.2. Überlebensraten nach definitiver Radiochemotherapie

Tabelle 30. 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten (definitive Radiochemotherapie)

Studie	1-JÜ %	2-JÜ %	3-JÜ %	5-JÜ %
RTOG 85-01, 1999 ⁴⁸	-	-	-	26
INT 0123, 2002 ⁴¹	-	31-40	-	-
Crosby, 2013 ⁷⁴	-	56	-	-
Brunner, 2008 ⁷⁶	61	29	18	-
Jeremic, 1998 ¹⁰⁸	75	54	39	29
Stahl, 2005 ⁷⁷	-	35,4	24,4	-
Wang, 2007 ⁷¹	-	-	60	-
Bedenne, 2007 ⁹⁰	-	39,8	-	-
Conroy , 2014 ⁷³	-	-	19,9-26,9	-
Eigene Ergebnisse	49,25	35,82	29,85	25,37

1-,2-,3-,5-JÜ: 1-,2-,3-,5-Jahresüberlebensrate

Die 1-Jahresüberlebensrate nach definitiver Radiochemotherapie wurde nur in wenigen Studien präzise angegeben, bei Brunner et al.⁷⁶ beträgt sie 61 %, bei Jeremic et al.¹⁰⁸ 75 % das eigene Ergebnis liegt bei 49,25 % und ist im Vergleich deutlich schlechter. Die 2-Jahresüberlebensraten in der Forschung liegen zwischen 29 %⁷⁶ und 56 %⁷⁴, die eigenen Ergebnisse liegen mit 35,82 % in der Mitte. Für die 3-Jahresüberlebensraten wurden Werte von 18 %⁷⁶ bis 60 %⁷¹ ermittelt und das entsprechende eigene Ergebnis liegt mit 29,85 % in diesem Bereich. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt in der RTOG 85-01-Studie⁴⁸ 26 %, bei Jeremic et al.¹⁰⁸

29 %. Das eigene Ergebnis für die 5-Jahresüberlebensrate ist 25,37 % und liegt somit im unteren Bereich. Zusammenfassend kann beobachtet werden, dass die Überlebensraten aus den eigenen Ergebnissen nach definitiver Radiochemotherapie, bis auf die 1-Jahresüberlebensrate, die in den eigenen Ergebnissen deutlich schlechter ausfällt, vergleichbar mit den Überlebensraten in der Literatur sind.

4.10. Progressionsfreies Überleben

4.10.1. Progressionsfreies Überleben nach Radiochemotherapie und Resektion

Das mediane progressionsfreie Überleben nach präoperativer Radiochemotherapie in der Forschung liegt im Bereich von 16 Monaten⁹³ bis 50 Monaten¹⁰¹. Das mediane progressionsfreie Überleben in den eigenen Ergebnissen beträgt 26,10 Monate und liegt somit unter dem Durchschnitt. Im Gesamtkollektiv wurden in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe bei 46 Patienten Rezidivtumoren und bei 48 Patienten Metastasen diagnostiziert. Deng et al.⁸³ zeigte eine Verbesserung des rezidivfreien und des metastasenfreien Überlebens nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur chirurgischen Resektion allein. In der Literatur wird über ein längeres progressionsfreies Intervall bei Resektabilität berichtet¹⁰².

Tabelle 31. Progressionsfreies Überleben (präoperative Radiochemotherapie)

Studie	MPÜ (Monate)	1-PÜ %	2-PÜ %	3-PÜ %	5-PÜ %
Tepper, 2008 ⁸⁵	41,6	-	-	-	-
Mariette, 2014 ⁹¹	27,8	-	-	-	35,6
van de Schoot, 2008 ¹⁰¹	50	-	-	52,2	41,8
Stahl, 2005 ⁷⁷	-	-	64,3	-	-
Burmeister, 2005 ⁹³	16	-	-	-	-
Bedenne, 2007 ⁹⁰	-	-	66,4	-	-
Eigene Arbeit	26,10	72,22	61,11	54,16	48,61

MPÜ: medianes progressionsfreies Überleben; 1-,2-,3-,5-PÜ: 1-,2-,3-,5- progressionsfreies Überleben

Für das progressionsfreie 1-Jahresüberleben nach präoperativer Radiochemotherapie wurden keine Literaturangaben gefunden. Das eigene Ergebnis liegt bei 72,22%. Bei den progressionsfreien 2-Jahresüberlebensraten liegt das eigene Ergebnis mit 61,11 % im unteren Bereich (64,3 % bei Stahl et al.⁷⁷, 66,4 % bei Bedenne et al.⁹⁰). Die progressionsfreie 3-Jahresüberlebensrate beträgt in den eigenen Ergebnissen 54,16 %,

bei van de Schoot et al.¹⁰¹ ist ein ähnliches Ergebnis festzustellen (52,2 %). Die progressionsfreien 5-Jahresüberlebensraten befinden sich im Wertebereich von 35,6 %⁹¹ bis 41,8 %¹⁰¹, das eigene Ergebnis liegt im oberen Bereich (48,61 %).

4.10.2. Progressionsfreies Überleben nach definitiver Radiochemotherapie

Das mediane progressionsfreie Überleben und die progressionsfreien Überlebensraten nach definitiver Radiochemotherapie und die entsprechenden Forschungsergebnisse werden in Tabelle 32 zusammengefasst.

Tabelle 32. Progressionsfreies Überleben (definitive Radiochemotherapie)

Studie	MPÜ (Monate)	1- PÜ %	2-PÜ %	3-PÜ %	5-PÜ %
Stahl, 2005 ⁷⁷	-	-	41	-	-
Brunner, 2008 ⁷⁶	15,6	58	33	17	-
Crosby, 2013 ⁷⁴	21,6	-	-	-	-
Conroy, 2014 ⁷³	9,4-9,7	-	-	17,4-18,2	-
Jeremic, 1998 ¹⁰⁸	22	64	43	36	29
Bedenne, 2007 ⁹⁰	-	-	57	-	-
Stahl, 2005 ⁷⁷	-	-	40,7	-	-
INT 0123, 2002 ⁴¹	-	-	52-56	-	-
Eigene Arbeit	19,7	71,64	62,68	56,71	55,22

MPÜ: medianes progressionsfreies Überleben; 1-,2-,3-,5-PÜ: 1-,2-,3-,5-progressionsfreies Überleben

Bei der Analyse des medianen progressionsfreien Überlebens nach definitiver Radiochemotherapie konnte gesehen werden, dass das eigene Ergebnis mit einem Median von 19,7 Monaten im mittleren Bereich des progressionsfreien Zeitintervalls aus der Literatur liegt. Das mediane progressionsfreie Überleben variiert in der Literatur von 9,4 Monaten⁷³ bis 22 Monaten¹⁰⁸. Hier ist anzumerken, dass im untersuchten Kollektiv nach 12 Monaten bereits 53 % der Patienten der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe verstorben waren.

Nach definitiver Radiochemotherapie liegen die progressionsfreien 1-Jahresüberlebensraten aus der Literatur im Bereich von 58 %⁷⁶ bis 64 %¹⁰⁸, das eigene Ergebnis für diesen Zeitpunkt ist 71,64 % und liegt über diesen Wertebereich. Auch bei der Analyse der progressionsfreien 2-, 3-, und 5-Jahresüberlebensraten fällt

interessanterweise auf, dass die eigenen Ergebnisse besser im Vergleich zu den Forschungsergebnissen sind.

Das mediane progressionsfreie Überleben unterschied sich im untersuchten Kollektiv in beiden Therapiearmen nicht signifikant, aber in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe war das mediane progressionsfreie Überleben mehr als 6 Monate länger als in der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe (26,10 bzw. 19,7 Monate). In der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe scheinen die progressionsfreien Raten wiederum besser zu sein, was insbesondere bei der progressionsfreien 5-Jahresüberlebensrate beobachtet werden kann (55,2 % in der RCT-Gruppe, 48,6 % in der RCT+R-Gruppe).

Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur bezüglich des rezidivfreien und metastasenfremen Überlebens war erschwert, da meistens nur das progressionsfreie Überleben angegeben wurde. Von Crosby et al.⁷⁴ wird nach definitiver Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU ein medianes metastasenfrees Überleben von 25,4 Monaten und ein medianes rezidivfreies Überleben von 21,6 Monaten angegeben. Von Rohatgi et al.⁹⁹ wurden bei einer kompletten pathologischen Remission nach präoperativer Radiochemotherapie bessere Ergebnisse für das rezidivfreie und für das metastasenfrees Überleben festgestellt.

Bei Stahl et al.⁷⁷ war das rezidivfreie 2-Jahresüberleben signifikant besser in der chirurgischen Gruppe im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie-Gruppe (64,3 % bzw. 40,7 %). Die eigenen Ergebnisse für das rezidivfreie 2-Jahresüberleben in der Radiochemotherapie und Resektions-Gruppe und in der Radiochemotherapie-Gruppe betragen 68,05 % und 82,08% und unterscheiden sich nicht signifikant.

Bei Jeremic et al.¹⁰⁸ wurde ein medianes metastasenfrees Überleben von 34 Monaten nach definitiver Radiochemotherapie gesehen, das eigene Ergebnis beträgt 28,23 Monate.

4.11. Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie

In dieser Arbeit wurde eine komplette pathologische Remission in fast 40% der Fälle registriert. In den Forschungsergebnissen variiert die komplette pathologische Remissionsrate von 17 %¹¹³ bis maximal 64 %¹⁰⁵, wobei eine komplette Remissionsrate zwischen 20-35 % am häufigsten aufgeführt wird.

Dieses Ergebnis ist ein wichtiges Kriterium für den Erfolg der Therapie und die Prognose nach präoperativer Radiochemotherapie und ist ein Prädiktor für das Überleben und für das progressionsfreie Überleben¹¹⁴. Laut eigenen Ergebnissen ist der Regressionsgrad ein signifikanter prognostischer Parameter für das Überleben und für das progressionsfreie Überleben nach einer präoperativen Radiochemotherapie.

In Tabelle 33 werden die Studienergebnisse und die eigenen Ergebnisse zusammengefasst. Bei der Anzahl werden die jeweiligen ausgewerteten pathologischen Befunde angegeben.

Tabelle 33. Komplette pathologische Remission (pCR)

Studie	n	Radiochemotherapie	pCR
van Hagen, 2012 ⁴⁴	161	Paclitaxel, Carboplatin; 41,4 Gy	29 %
van de Schoot, 2008 ¹⁰¹	47	Paclitaxel, Carboplatin, 5-FU;45 Gy	38 %
Lorenzen, 2008 ¹⁰⁵	25	Oxaliplatin, 5-FU; 45 Gy	64 %
Okumura, 2014 ⁹⁴	20	Cisplatin, 5-FU; 40 Gy	44 %
Mariette, 2014 ⁹¹	76	Cisplatin, 5-FU; 45 Gy	33,3 %
Platz, 2013 ⁴⁵	16	Paclitaxel, Carboplatin; 50,4 Gy	38 %
Tepper, 2008 ⁸⁵	25	Cisplatin, 5-FU; 50,4 Gy	40 %
Barbour, 2008 ¹¹³	131	Cisplatin, 5-FU; 45 Gy	17 %
Walsch, 1996 ⁷⁵	52	Cisplatin, 5-FU; 40 Gy	25 %
Cao, 2009 ⁸⁸	118	Cisplatin, 5-FU, Mitomycin, 45 Gy	22,9 %
Bosset,1997 ⁸⁹	112	Cisplatin; 37 Gy	26 %
Burmeister, 2005 ⁹³	256	Cisplatin, 5-FU;35 Gy	31
Wang, 2007 ⁷¹	50	Paclitaxel/Carboplatin; 45 Gy	26%
Eigene Arbeit	56	Platin, 5-FU; Platin, Taxane;45 Gy	39,28 %

Der histopathologische Regressionsgrad wurde bisher nur für präoperativ vorbehandelte Patienten angegeben. In neueren Studienergebnissen wird der

Regressionsgrad auch bei Patienten nach definitiver Radiochemotherapie bestimmt, nachdem posttherapeutisch eine Biopsie entnommen wurde ¹¹⁵. Laut Lin und Wang et al. ¹¹⁵ kann der Regressionsgrad nach definitiver Radiochemotherapie ebenfalls ein prognostischer Marker für das Überleben sein. Aufgrund der Perforationsgefahr als mögliche Komplikation nach Radiotherapie ¹¹⁶ stellt die routinemäßige Biopsieentnahme nach Radiotherapie noch keine Standarddiagnostik dar ¹¹⁵.

In dieser Arbeit konnte der Regressionsgrad nach definitiver Radiochemotherapie nicht bestimmt werden, da die dafür notwendigen Biopsien nicht entnommen wurden. In diesem Punkt könnte sich eine posttherapeutische Biopsieentnahme mit histopathologischer Auswertung des Regressionsgrades nach definitiver Radiochemotherapie empfehlen, um den Regressionsgrad als möglichen Indikator für die lokale Kontrolle nach definitiver Radiochemotherapie eruieren zu können.

4.12. Einfluss von Biomarker auf das Überleben und auf das progressionsfreie Überleben

Im Rahmen dieser Arbeit wurden posttherapeutische Biomarker bezüglich ihres Einflusses auf die Prognose untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Werte der Biomarker CRP, Albumin, Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Natrium sowie das Gewicht erhoben. Durch den retrospektiven Charakter der Arbeit konnten diese Werte nicht für alle Patienten erhoben werden und die Zeitpunkte der Werte bezogen auf das jeweilige Therapieende unterscheiden sich in den einzelnen Fällen. Für das Überleben, für das progressionsfreie Überleben sowie für das metastasenfrem Überleben konnten keine Biomarker als unabhängige prognostische Faktoren bestätigt werden. Für das rezidivfreie Überleben wurde das posttherapeutische Gewicht als möglicher Prädiktor ermittelt. Dadurch, dass die Fallzahl zu gering ist, ist dessen Aussagekraft nicht ausreichend.

In der Forschung werden in den letzten Jahren immer häufiger Biomarker, die eine prädiktive Aussagekraft für die Prognose von Karzinompatienten und insbesondere von Ösophaguskarzinom-Patienten haben könnten, untersucht. Das erklärt sich durch die limitierte Prognose der Erkrankung, die späte Diagnose und die Schwierigkeit, den Erkrankungsfortschritt früh zu erkennen. Insbesondere für inflammatorische Marker wie das CRP oder das aus Albumin und CRP errechnete GPS wurden viele Ergebnisse berichtet, laut denen diese Faktoren mit der Prognose korrelieren.

Das CRP wurde in den Studien von Zingg et al. ¹¹⁷, Lukaszewitz et al. ¹¹⁸, Crumley et al. ⁶⁰, Deans et al. ¹¹⁹ und Shimada et al. ⁵⁹ als Prädiktor angegeben.

Der Einfluss vom Glasgow Prognostical Score (GPS) auf die Prognose wurde in den Studien von Crumley et al. ¹²⁰, Kobayashi et al. ⁶¹, Proctor et al. ⁶² und Partridge et al. ⁶³ untersucht. Die Studien von Kobayashi et al. ⁶¹ und Crumley et al. ¹²⁰ beziehen sich auf das Ösophaguskarzinom. Proctor et al. ⁶² und Partridge et al. ⁶³ untersuchten die Korrelation vom GPS auf die Prognose bei Tumorerkrankungen ohne eine Spezifikation der Tumorart. Wang et al. ¹²¹, Krzystek-Korpaca et al. ¹²² und Crumley et al. ¹²³ haben zusätzlich zum CRP das Albumin als Prädiktor für die Prognose ermittelt.

In den eigenen Ergebnissen konnte bei einem Glasgow Prognostical Score von 0 ein tendenziell längeres Überleben und progressionsfreies Überleben im Vergleich zu einem GPS von 2 registriert werden, ohne eine Signifikanz feststellen zu können.

In Tabelle 34 sind die Arbeiten zusammengefasst, die Biomarker in Korrelation zur Prognose analysieren.

Tabelle 34. Prognostische Faktoren

Studie	n	Therapie	Prädiktor
Zingg, 2010 ¹¹⁷	474	postoperativ RCT	CRP
Lukaszewitz-Zajac, 2012 ¹¹⁸	53	postoperativ	CRP
Wang, 2009 ¹²¹	123	posttherapeutisch (RT)	CRP, Albumin
Crumley, 2006 ⁶⁰	120		CRP
Crumley, 2010 ¹²³	217	postoperativ	CRP, Albumin
Krzystek-Korpaca, 2008 ¹²²	96	prätherapeutisch	CRP, Albumin, Transferrin
Shimada, 2003 ⁵⁹	35	postoperativ	CRP
Guillem, 2005 ¹²⁴	67	posttherapeutisch RCT	CRP
Nozoe, 2003 ¹²⁵	37	perioperativ	CRP
Kobayashi, 2010 ⁶¹	65	prätherapeutisch	GPS
Crumley, 2006 ¹²⁰	258	prätherapeutisch	GPS
Proctor, 2011 ⁶²	8759	Zufällig	GPS
Partridge, 2012 ⁶³	296	posttherapeutisch	GPS
Eigene Ergebnisse	139	posttherapeutisch	-

Die prognostische Rolle des Gewichts und des Gewichtsverlustes bei Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde von mehreren Autoren beschrieben^{12,57,126,127}. In den eigenen Ergebnissen wurde nur bei dem rezidivfreien Überleben eine mögliche Korrelation von Gewicht und Prognose beobachtet.

Hämatologische Abnormalitäten wie beispielsweise Anämie, Thrombozytose und Leukozytose werden häufig bei Tumorpatienten beobachtet^{11,128}. Eine Anämie bei Ösophaguskarzinom wurde von Qui et al.¹²⁸ als ein Faktor für die schlechte Prognose ermittelt und könnte ein Prädiktor für die Tumorprogression sein. Ein Zusammenhang vom Albuminwert und Prognose wurde von Krzystek-Korpaca et al.¹²² und Wang et al.¹²¹ festgestellt.

In dieser Arbeit konnten die erhobenen Biomarker nicht als prognostische Faktoren für das Überleben identifiziert werden.

4.13. Limitationen der Arbeit

Die Limitationen der Arbeit sind durch den retrospektiven Charakter der Datenerhebung bestimmt. Es bestanden Schwierigkeiten bei der Datenerhebung aufgrund unvollständiger oder nicht ausreichender Dokumentation besonders bei länger zurückliegenden Daten. Auch die genauen Todesursachen konnten bei den meisten Patienten nicht erhoben werden, wodurch eine Unterscheidung von krankheitsspezifischen und nichtkrankheitsspezifischen Todesursachen nicht möglich war.

In der Arbeit wurden die Multimorbiditäten oder Zweittumorerkrankungen der Patienten nicht berücksichtigt. Dies erlaubt wiederum einen Überblick auf das Überleben der Gesamtkohorte ohne Selektion der Patienten aufgrund von Vorerkrankungen.

Zu den Stärken der retrospektiven Arbeit gehört der lange Nachbeobachtungszeitraum, in diesem Fall mindestens 11 Monate bei den Patienten mit einem Therapieanfang bis Ende 2013 und bei einem früheren Therapieanfang eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit. Das ermöglicht eine Aussage über die absolute Mortalität bis zum Ende der Datenerhebung und das Beobachten von Tumorprogression.

5. Fazit

Die primären Endpunkte dieser Arbeit waren das Überleben und das progressionsfreie Überleben bei 139 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Charité Mitte und Virchow therapiert wurden. Die Berechnung dieser Parameter erfolgte unter dem Aspekt der durchgeführten Therapie in zwei Subgruppen: Patienten, die mit einer Radiochemotherapie und Resektion (RCT+R) behandelt wurden und Patienten, die mit einer definitiven Radiochemotherapie ohne Resektion (RCT) behandelt wurden.

Der Beobachtungszeitraum lag im Intervall 1,5-120 Monaten, der Median lag bei 14,13 und der Mittelwert bei 23,88 Monaten. Die Mortalität bis zum Ende der Datenerhebung am 30.11.2014 betrug 64,7 %.

Das mediane Überleben im Gesamtkollektiv war 19,96 Monate, 25,43 Monate in der RCT+R-Gruppe, bzw. 11,13 Monate in der RCT-Gruppe und unterschied sich signifikant ($p=0,010$). Die 1-,2-,3- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen in der RCT+R-Gruppe 77,77 %, 56,94 %, 52,77 % und 44,44 %, in der RCT-Gruppe 49,25 %, 35,82 %, 29,85 % und 25,37 %. Die Therapieart ($p=0,01$), der initiale Metastasenstatus ($p=0,013$) und die Tumorentität ($p=0,046$) waren in der univariaten Analyse signifikant. Bei der multivariaten Analyse wurden die gleichen Parameter überprüft, nur die Therapie war signifikant für das Überleben ($p=0,02$, HR 1,835).

Der zweite primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Im Gesamtkollektiv betrug das mediane progressionsfreie Überleben 25,6 Monate, in der RCT+R-Gruppe 26,1 Monate und 19,7 Monate in der RCT-Gruppe und unterschieden sich nicht signifikant (Log-Rank-Test $p=0,459$). Die progressionsfreien 1-,2-,3-, und 5-Jahresüberlebensraten betrugen 72,22 %, 61,11 %, 54,16 % und 48,61 % in der RCT+R-Gruppe und 71,64 %, 62,68 %, 56,71 % und 55,22 % in der RCT-Gruppe.

Metastasen in Nachsorgeuntersuchungen wurden bei insgesamt 48 Patienten (34,5 %) diagnostiziert, bei 46 Patienten Rezidivtumoren (33,09 %). Das mediane rezidivfreie Überleben im Gesamtkollektiv betrug 39,16 Monate, 38,56 Monate in der RCT+R-Gruppe und 41,63 Monate in der RCT-Gruppe. Die rezidivfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten betrugen 79,16 % und 68,05 % in der RCT+R-Gruppe und 88,05 % und 82,08 % in der RCT-Gruppe. Das mediane metastasenfreie Überleben lag bei 28,86 Monaten im Gesamtkollektiv, 49,87 Monaten in der RCT+R-Gruppe und 28,23 Monaten in der RCT-Gruppe. Die metastasenfreien 1- und 2-Jahresüberlebensraten betrugen 77,77 % und 70,83 % in der RCT+R-Gruppe, bzw.

79,10 % und 71,64 % in der RCT-Gruppe. Das rezidivfreie und das metastasenfrie Überleben unterschieden sich nicht signifikant.

Der sekundäre Endpunkt war der histomorphologische Regressionsgrad bei Patienten, die eine präoperative Radiochemotherapie erhalten haben. Eine komplette pathologische Remission wurde bei 39,28 % der Befunde festgestellt. Der Regressionsgrad zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,014$) und auf das Überleben ($p=0,021$). Mittels des Cox-Regressionsmodells konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Überleben bestätigt werden ($p=0,014$).

Die eigenen Ergebnisse liefern einen Überblick über die relevanten klinischen Parameter Überleben und progressionsfreies Überleben im Gesamtkollektiv.

Die Ergebnisse für diese Parameter bestätigen den nach wie vor bestehenden Forschungsbedarf. Aufgrund der limitierten Prognose der Patienten mit Ösophaguskarzinom sind weitere prospektive Studien zur Verbesserung des Therapiemanagements notwendig.

Ein weiterer Aspekt ist die Notwendigkeit eines adäquaten Stagings. Im untersuchten Kollektiv konnten bei 28 Patienten initiale Fernmetastasen bei dem Staging nicht ausgeschlossen werden, was durch eine ergänzende Diagnostik mit dem FDG-PET wahrscheinlich möglich gewesen wäre. Da der Fernmetastasenstatus entscheidend für die Therapieoption ist, können durch eine frühe Erkennung von Fernmetastasen die Indikationen der kurativen oder palliativen Therapieoption überdacht werden.

Die Notwendigkeit von Früherkennungsprogrammen sowie Nachsorgeprogrammen zur Erkennung vom Tumorprogress ist eine weitere wichtige Konsequenz für die klinische Praxis.

Der histomorphologische Regressionsgrad nach präoperativer Radiochemotherapie hat sich als ein zuverlässiger Parameter für die Bestimmung des Therapieerfolgs etabliert. Es könnte sich empfehlen, dass auch nach einer definitiven Radiochemotherapie eine posttherapeutische Biopsie zur Bestimmung des Regressionsgrades entnommen wird, um ihn als Indikator für das Therapieansprechen zu eruieren. Auch in dieser Hinsicht sind prospektive Studien nötig.

Aufgrund der schnellen Krankheitsprogression und der sehr hohen Mortalität beim Ösophaguskarzinom stellt die Erforschung prognostischer Parameter weiterhin ein wichtiger Aspekt dar.

6. Literatur

- 1 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1893-907.
- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-86.
- 3 McHembe MD, Rambau PF, Chalya PL, Jaka H, Koy M, Mahalu W. Endoscopic and clinicopathological patterns of esophageal cancer in Tanzania: experiences from two tertiary health institutions. *World J Surg Oncol.* 2013;11:257.
- 4 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381:400-12.
- 5 Posner MC, Minsky BD, Ilson DH. Cancer of the Esophagus. In: DeVita, VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology.* 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011: 887-923.
- 6 Gluszek S, Kot M, Kotucha B, Stepień R, Koziel D. Cancer of the oesophagus and gastroesophageal junction- a difficult clinical problem. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;18(5):349-54. DOI: 10.5114/wo.2014.43494. Epub 2014 Sep 23.
- 7 NCCN®. Esophageal and GE Junction Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2015. Verfügbar über: http://www.nccn.org/professionals/%20physician_gls/f_guidelines.asp#site (letzter Zugriff 09.12.2015).
- 8 Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(6):330-5.
- 9 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward EM, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
- 10 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Dezember 2014, Lübeck, 2015. Verfügbar über: <http://www.gekid.de> (letzter Zugriff 09.12.2015).
- 11 Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointestinal Oncol.* 2014;6(5):112-20.
- 12 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(23): 2241-52.
- 13 Toh Y, Oki E, Ohgaki K, Sakamoto Y, Ito S, Egashira A, Saeki H, Kakeji Y, Morita M, Sakaguchi Y, Okamura T, Maehara Y. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(2):135-44.
- 14 Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):599-612.
- 15 Wu M, Liu A-M, Kampman E, Zhang Z-F, Veer Pv, Wu D-L, Wang P-H, Wang J. Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high-low-risk areas of Jiangsu

Province, China: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2009;124:1907-13.

16 Islami F, Boffetta P, Ren J-S, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk-A systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125:491-524.

17 Tran GD, Sun X-D, Abnet CC, Fan J-H, Dawsey SM, Dong Z-W, Mark SD, Qiao Y-L, Taylor PR. Prospective Study of Risk Factors for Esophageal and Gastric Cancers in the Linxian General Population Trial Cohort in China. *Int J Cancer*. 2005;113:456-63.

18 Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JF. Population Attributable Risks of Esophageal and Gastric Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(18):1404-13.

19 El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):17-26.

20 Post PN, Siersema PD, Van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(1):17-22.

21 Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, Voderholzer W, Sonnenberg A, Rosch T, Baumgart DC. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(2):200-7.

22 Lu CL, Lang HC, Luo JC, Liu CC, Lin HC, Chang FY, Lee SD. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. *Cancer Causes Control*. 2010;21(2):269-74.

23 Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer*. 2009;101(5):855-9.

24 Messmann H. *Klinische Gastroenterologie*. Georg Thieme Verlag; 2012:S.136-210.

25 Summary of Changes. Understanding the Changes from the Sixth to the Seventh Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Verfügbar über: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCCSummaryofChanges.pdf> (letzter Zugriff 09.12.2015).

26 Hong SJ, Kim TJ, Nam KB, Lee IS, ChulYang H, Cho S, Kim K, Lee SJK. New TNM Staging System for Esophageal Cancer: What Chest Radiologists Need to Know. *RadioGraphics*. 2014;34(6):1722-2014.

27 Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus*. 2008;21(4):322-7.

28 Gibbs J, Rajput A, Chadha K, Douglas W, Hill H, Nwogu C, Nava H, Sabel M. The changing profile of esophageal cancer presentation and its implication for diagnosis. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(6):620-6.

29 Bollschweiler E, Holscher AH, Schmidt M, Warnecke-Eberz U. Neoadjuvant treatment for advanced esophageal cancer: response assessment before surgery and how to predict response to chemoradiation before starting treatment. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(3):221-30.

- 30 Absi A, Adelstein DJ, Rice T. Esophageal Cancer. Cleveland Clinic Center for continuing Education. Figure 2. Verfügbar über: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/esophageal-cancer/Default.htm> (letzter Zugriff 09.12.2015)
- 31 Wittekind C, Meyer H-J: TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2010.63-68.
- 32 Graf D, Vallbohmer D, Knoefel WT, Budach W, Haussinger D. [Multimodal treatment of esophageal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(42):2141-7.
- 33 Jang R, Darling G, Wong RKS. Multimodality Approaches for the Curative Treatment of Esophageal Cancer. *JNCCN.* 2015;13(2):229-38.
- 34 van Hagen P, Spaander MC, van der Gaast A, van Rij CM, Tilanus HW, van Lanschot JJ, Wijnhoven BP, Rotterdam Oesophageal Tumour Study G. Impact of a multidisciplinary tumour board meeting for upper-GI malignancies on clinical decision making: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(2):214-9.
- 35 Crehange G, Bonnetain F, Peignaux K, Truc G, Blanchard N, Rat P, Chauffert B, Ghiringhelli F, Maingon P. Preoperative radiochemotherapy for resectable localised oesophageal cancer: a controversial strategy. *Crit Rev OncolHematol.* 2010;75(3):235-42.
- 36 Sancheti M, Fernandez F. Management of T2 esophageal cancer. *Surg Clin North Am.* 2012;92(5):1169-78.
- 37 Chiu CH, Chao YK, Chang HK, Tseng CK, Chan SC, Liu YH, Chen WH. Interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for esophageal squamous cell carcinoma: does delayed surgery impact outcome? *Ann Surg Oncol.* 2013;20(13):4245-51.
- 38 Davies AR, Sandhu H, Pillai A, Sinha P, Mattsson F, Forshaw MJ, Gossage JA, Lagergren J, Allum WH, Mason RC. Surgical resection strategy and the influence of radicality on outcomes in oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2014;101(5):511-7.
- 39 Mawhinney MR, Glasgow RE. Current treatment options for the management of esophageal cancer. *Cancer Manag Res.* 2012;4:367-77.
- 40 Tai P, Yu E. Esophageal cancer management controversies: Radiation oncology point of view. *World J Gastrointestinal Oncol.* 2014;6(8):263-74.
- 41 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenso J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. 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. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1167-74.
- 42 Falk S. Upper gastrointestinal tract. In: Hoskin P. External Beam Therapy [monograph on the Internet]. Oxford: OUP Oxford; 2012. [cited October 23, 2015]. Available from: eBook Collection (EBSCOhost):125-44.
- 43 Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, Krasna MJ, Kachnic L, Haller DG, Willet CG, John MJ, Minsky BD, Owen JB. Outcome results of the 1996-1999 patterns of care survey of the national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2325-31.
- 44 van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot J, Steyerberg E, van Berge Henegouwen M, Wijnhoven BPL, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA,

- Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers G-J, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJS, van Dekken H, van der Sagen MJC, T. Rozema, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative Therapie of esophagel or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;336(22):2074-84.
- 45 Platz TA, Nurkin SJ, Fong MK, Groman A, Flaherty L, Malhotra U, Levea CM, Yendamuri S, Warren GW, Nava HR, May KS. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal/gastroesophageal carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(2):137-43.
- 46 Almhanna K, Shridhar R, Meredith K. Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Esophageal Cancer: Is There a Standard of Care? *Cancer Control*. 2014;20(2):89-96.
- 47 Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, Hundahl S, Estes N, Stemmermann G, Haller D, Ajani J, Gunderson L, Jessup M, Martenson J. Chemoradiotherapy after surgery compared alone for adenocarcinoma of the stomach or gastrointestinal junction. *N Engl J Med*. 345(10):725-9.
- 48 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer. Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *JAMA*. 1999;281(17):1623-7.
- 49 Talsma AK, Damhuis RA, Steyerberg EW, Rosman C, van Lanschot JJ, Wijnhoven BP. Determinants of improved survival after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2015;102(6):668-75.
- 50 SEER Cancer Statistics Factsheets: Esophageal Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Verfügbar über: <http://seer.cancer.gov/staffacts/html/esoph.html> (letzter Zugriff 03.12.2015).
- 51 Castoro C, Scarpa M, Cagol M, Ruol A, Cavallin F, Alfieri R, Zanchettin G, Rugge M, Ancona E. Nodal metastasis from locally advanced esophageal cancer: how neoadjuvant therapy modifies their frequency and distribution. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3743-54.
- 52 Cho JW, Choi SC, Jang JY, Shin SK, Choi KD, Lee JH, Kim SG, Sung JK, Jeon SW, Choi IJ, Kim GH, Jee SR, Lee WS, Jung HY, Korean ESDSG. Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma: An Endoscopist's View. *Clin Endosc*. 2014;47(6):523-9.
- 53 Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Bottcher K, Siewert JR, Hofler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521-30.
- 54 Lim JT, Truong PT, Berthelet E, Pai H, Joe H, Wai E, Larsson S, Kader HA, Weirnerman B, Wilson K, Olivotto IA. Endoscopic response predicts for survival and organ preservation after primary chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2003; 57(5):1328-35.
- 55 Wu AJ, Goodman KA. Clinical tools to predict outcomes in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation: are we there yet? *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(1):53-9.
- 56 Wijnhoven BP, Tran KT, Esterman A, Watson DI, Tilanus HW. An evaluation of prognostic factors and tumor staging of resected carcinoma of the esophagus. *Ann Surg*. 2007;245(5):717-25.

- 57 Scarpa M, Cagol M, Bettini S, Alfieri R, Carraro A, Cavallin F, Trevellin E, Saadeh LM, Ruol A, Vettor R, Ancona E, Castoro C. Overweight patients operated on for cancer of the esophagus survive longer than normal-weight patients. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(2):218-27.
- 58 Jung HA, Adenis A, Lee J, Park SH, Maeng CH, Park S, Ahn HK, Shim YM, Penel N, Im YH. Nomogram to predict treatment outcome of fluoropyrimidine/platinum-based chemotherapy in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2013;45(4):285-94.
- 59 Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, Sugaya M, Miyazawa Y, Hayashi H, Miyazaki S, Ochiai T. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2003;83(4):248-52.
- 60 Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, Going JJ, Shearer CJ, Stuart RC. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(11):1568-71.
- 61 Kobayashi T, Teruya M, Kishiki T, Kaneko S, Endo D, Takenaka Y, Miki K, Kobayashi K, Morita K. Inflammation-based prognostic score and number of lymph node metastases are independent prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg*. 2010;27(3):232-7.
- 62 Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2633-41.
- 63 Partridge M, Fallon M, Bray C, McMillan D, Brown D, Laird B. Prognostication in advanced cancer: a study examining an inflammation-based score. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44(2):161-7.
- 64 McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):534-40.
- 65 Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, Kocher M, Bongartz R, Bollschweiler E, Schaefer H, Thiele J, Dienes HP, Mueller RP, Hoelscher AH. Histomorphologic Tumor Regression and Lymph Node Metastases Determine Prognosis Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2005;242(5):684-92.
- 66 Mandard A-M, Dalibard F, Mandard J-C, Marnay J, Henry-Amar M, Pefiot J-F, Roussel A, Jacob J-H, Segol P, Samama G, Ollivier J-M, Bonvalot S, Gignoux M. Pathologic Assessment of Tumor Regression after Preoperative Chemoradiotherapy of Esophageal Carcinoma. *Cancer*. 1994;73(11).
- 67 Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e36-8.
- 68 Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: log rank test]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e39-41.
- 69 Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e42-4.
- 70 Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-606.

- 71 Wang H, Ryu J, Gandara D, Bold RJ, Urayama S, Tanaka M, Follette ZGD, Narayan S, Lau D. A Phase II Study of Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation with or without Surgery for Esophageal Cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(2):153-7.
- 72 Chen MF, Yang YH, Lai CH, Chen PC, Chen WC. Outcome of patients with esophageal cancer: a nationwide analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):3023-30.
- 73 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 MB, Juzyna B, Bedenne L, Adenis A. 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.* 2014;15(3):305-14.
- 74 Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, Ray R, Bashir N, Bridgewater JA, Geh JI, Cunningham D, Blazeby J, Roy R, Maughan T, Griffiths G. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):627-37.
- 75 Walsch T, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennesy T. A comparison of multimodal therapy and surgery. *N Engl J Med.* 1996;335(7):462-7.
- 76 Brunner TB, Rupp A, Melzner W, Grabenbauer GG, Sauer R. Esophageal cancer. A prospective phase II study of concomitant-boost external-beam chemoradiation with a top-up endoluminal boost. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(1):15-22.
- 77 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2310-7.
- 78 Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic Tumor Type Is an Independent Prognostic Parameter in Esophageal Cancer: Lessons From More Than 1,000 Consecutive Resections at a Single Center in the Western World. *Ann Surg.* 2003;243(3):360-9.
- 79 Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, Goto T, Amanuma Y, Muto M. Recent Advances from Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology.* 2015.
- 80 Badakhshi H. Neoadjuvante Konzepte in der multimodalen Therapie von gastrointestinalen Tumoren. *J Gastroenterol Hepatol Erkr.* 2012;10(3):14-9.
- 81 Moorcraft SY, Smyth EC, Cunningham D. Adjuvant or neoadjuvant therapy for operable esophagogastric cancer? *Gastric cancer.* 2015;18(1):1-10.
- 82 Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3149-58.
- 83 Deng J, Wang C, Liu F, Liu Y, Zhao K. Meta-analysis of postoperative efficacy in patients receiving chemoradiotherapy followed by surgery for resectable esophageal carcinoma. *Diagnostic Pathology.* 2014;9:151.
- 84 GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-

analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):226-34.

85 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1086-92.

86 Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC, Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(3):354-60.

87 Zhao Q, Li Y, Wang J, Zhang J, Qiao X, Tan B, Tian Y, Shi G, Xu Q, Li R, Liu Y, Yang P. Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at Gastroesophageal Junction. *AJMS.* 2015;349(6):472-6.

88 Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus.* 2009;22(6):477-81.

89 Bosset J, Gignoux M, Tribulet J, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier J, Pava J, Mercier M, Sahmoud T. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997;337(3).

90 Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Biquet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1160-8.

91 Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Robb WB, Le Brun-Ly V, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L, Seitz JF. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2416-22.

92 van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI, Muller K, Steyerberg EW, van Dekken H, Wijnhoven BP, Tilanus HW, Richel DJ, Busch OR, Bartelsman JF, Koning CC, Offerhaus GJ, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg.* 2008;8:21.

93 Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(9):659-68.

94 Okumura H, Uchikado Y, Omoto I, Kita Y, Sasaki K, Arigami T, Uenosono Y, Matsushita D, Hiraki Y, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. The usefulness of neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer with multiple lymph-node metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):2845-9.

95 Ma M-Q, Yu Z-T, Tang P, Jiang H-J, Zhao X-J, Zhang J-G, Qu D-W, Jin Q-W, Zhang X-Z. Is tumor length a prognostic indicator for esophageal squamous cell carcinoma? A single larger study among Chinese patients. *Int J Exp Pathol.* 2015;8(5): 5008-16.

96 Gwynne S, Hurt C, Evans M, Holden C, Vout L, Crosby T. Definitive chemoradiation for

oesophageal cancer--a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Clin Oncol*. 2011;23(3):182-8.

97 Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, Rizk NP. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol*. 2013;8(12):1558-62.

98 Ordu AD, Nieder C, Geinitz H, Kup PG, Deymann LF, Scherer V, Combs SE, Fakhrian K. Radio(chemo)therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : Long-term outcome. *Strahlenther Onkol*. 2014.

99 Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh G, Vaporciyan A, Lynch PM, Rice DC, Roth JA, Ajani JA. Failure Patterns Correlate with the Proportion of Residual Carcinoma after Preoperative Chemoradiotherapy for Carcinoma of the Esophagus. *Cancer*. 2005;104(7):1349-55.

100 Wadhwa R, Taketa T, Correa AM, Sudo K, Campagna MC, Blum MA, Komaki R, Skinner H, Lee JH, Bhutani MS, Weston B, Maru DM, Rice DC, Swisher S, Hofstetter WL, Ajani JA. Incidence of brain metastases after trimodality therapy in patients with esophageal or gastroesophageal cancer: implications for screening and surveillance. *Oncology*. 2013;85(4):204-7.

101 van de Schoot L, Romme EA, van der Sangen MJ, Creemers GJ, van Lijnschoten G, van Driel OJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA. A highly active and tolerable neoadjuvant regimen combining paclitaxel, carboplatin, 5-FU, and radiation therapy in patients with stage II and III esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):88-95.

102 Lin CC, Hsu CH, Cheng JC, Wang HP, Lee JM, Yeh KH, Yang CH, Lin JT, Cheng AL, Lee YC. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(1):93-8.

103 Blom RL, Sosef MN, Nap M, Lammering G, van den Berkmortel F, Hulshof MC, Meijer SL, Wilmink HW, van Berge Henegouwen MI. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2014;27:380-387.

104 Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(5):898-902.

105 Lorenzen S, Brucher B, Zimmermann F, Geinitz H, Riera J, Schuster T, Roethling N, Hofler H, Ott K, Peschel C, Siewert JR, Molls M, Lordick F. Neoadjuvant continuous infusion of weekly 5-fluorouracil and escalating doses of oxaliplatin plus concurrent radiation in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: results of a phase I/II trial. *Br J Cancer*. 2008;99(7):1020-6.

106 Duan XF, Tang P, Yu ZT. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: an in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med*. 2014;11(3):191-201.

107 Choong NW, Mauer AM, Haraf DC, Ferguson MK, Sandler AB, Kesler KA, Fishkin PA, Ansari RH, Wade J, 3rd, Krauss SA, Sciortino DF, Posner MC, Kocherginsky M, Hoffman PC, Szeto L, Vokes EE. Long-term outcome of a phase II study of docetaxel-based multimodality chemoradiotherapy for locally advanced carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Med Oncol*. 2011;28 Suppl 1:S152-61.

- 108 Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Matovis Z, Milicic B, Milisavjevic S, Nikolic N. Accelerated Hyperfractionate Radiation therapy and concurrent 5-Flourouracil/Cisplatin Chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a phase II study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1998;40(5):1061-6.
- 109 Badakhshi H, Seehofer D. Radiochemotherapie bei Tumoren des Ösophagus und des Magens. *TumorDiagn u Ther.* 2013;34:202-205.
- 110 Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg.* 2011;98(6):768-83.
- 111 Suzuki G, Yamazaki H, Ogo E, Abe T, Eto H, Muraki K, Hattori C, Umeno H, Nakashima T, Tanaka T, Nakamura S, Yoshida K. Multimodal Approach for Cervical Esophageal Carcinoma: Role of Neoadjuvant Chemotherapy. *Anticancer research.* 2014;34:1989-92.
- 112 Triboulet J-P, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical Management of Carcinoma of the Hypopharynx and Cervical Esophagus. *Arch Surg.* 2001;136:1164-70.
- 113 Barbour AP, Jones M, Gonen M, Gotley DC, Thomas J, Thomson DB, Burmeister B, Smithers BM. Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: importance of treatment response. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2894-902.
- 114 Rizvi FH, Syed AA, Khattak S, Rizvi SS, Kazmi SA, Khan MQ. Complete pathological response after neoadjuvant treatment in locally advanced esophageal cancer predicts long term survival: a retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2014;12(6):621-5.
- 115 Lin SH, Wang J, Allen PK, Correa AM, Maru DM, Swisher SG, Hofstetter WL, Liao Z, Ajani JA. A nomogram that predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation also predicts survival outcomes after definitive chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(1):45-52.
- 116 Chen HY, Ma XM, Ye M, Hou YL, Xie HY, Bai YR. Esophageal perforation during or after conformal radiotherapy for esophageal carcinoma. *J Radiat Res.* 2014;55(5):940-7.
- 117 Zingg U, Forberger J, Rajcic B, Langton C, Jamieson GG. Association of C-reactive protein levels and long-term survival after neoadjuvant therapy and esophagectomy for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(3):462-9.
- 118 Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kozlowski M, Niklinski J, Laudanski J, Siewko M, Szmitkowski M. Comparative evaluation of serum C-reactive protein (CRP) levels in the different histological subtypes of esophageal cancer (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus). *J Clin Lab Anal.* 2012;26(2):73-81.
- 119 Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(1):63-9.
- 120 Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, McDonald AC, Stuart RC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(5):637-41.
- 121 Wang CY, Hsieh MJ, Chiu YC, Li SH, Huang HW, Fang FM, Huang YJ. Higher serum C-reactive protein concentration and hypoalbuminemia are poor prognostic indicators in patients with esophageal cancer undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):270-5.

- 122 Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Blachut K, Kustrzeba Wojcicka I, Terlecki G, Gamian A. Acute-phase response proteins are related to cachexia and accelerated angiogenesis in gastroesophageal cancers. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(3):359-64.
- 123 Crumley AB, Stuart RC, McKernan M, McMillan DC. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg*. 2010;34(10):2393-8.
- 124 Guillem P, Triboulet JP. Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2005;8:146-50.
- 125 Nozoe T, Korenaga D, Futatsugi M, Saeki H, Maehara Y, Sugimachi K. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus-significance as a tumor marker. *Cancer Letters*. 2003;192(1):89-95.
- 126 Di Fiore A, Lecleire S, Gangloff A, Rigal O, Benyoucef A, Blondin V, Sefrioui D, Quiesse M, Iwanicki-Caron I, Michel P, Di Fiore F. Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Dig Liver Dis*. 2014;46(3):270-5.
- 127 Wu J, Huang C, Xiao H, Tang Q, Cai W. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. *Nutrition*. 2013;29(11-12):1310-4.
- 128 Qiu MZ, Xu RH, Ruan DY, Li ZH, Luo HY, Teng KY, Wang ZQ, Li YH, Jiang WQ. Incidence of anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in patients with solid tumors in China. *Tumour Biol*. 2010;31(6):633-41.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Galina Emilova Ilieva, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Klinische Endresultate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Harun Badakhshi bedanke ich mich für die Überlassung des Themas, für die Betreuung in jeder Phase der Arbeit, für seine stetige Motivation und Geduld sowie wertvolle praktische Ratschläge.

Meiner Familie danke ich für die moralische Unterstützung und Motivation. Ein ganz besonderer Dank geht an meiner Schwester Tonya Kolarova für die Unterstützung bei der Größenanpassung und Qualitätsverbesserung der Grafiken.

Meinem Partner Matthias Parschauer danke ich für die moralische Unterstützung, fürs Zuhören und Korrekturlesen.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.