

Aus der Klinik für Strahlentherapie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark

## **Die definitive und neoadjuvante Radio(chemo)therapie des Ösophaguskarzinoms**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)  
  
vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Josef Zucha  
geboren am: 26.04.1984 in Dortmund

Gutachter/Gutachterin: 1. Prof. Dr. med. Stefan Plontke  
2. Prof. Dr. med. Sabrina Kösling  
3. Prof. Dr. med. Kerstin Lorenz

Eröffnungsdatum: 13.01.2015

Verteidigungsdatum: 01.12.2015

## **Referat**

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms besteht aus verschiedenen Ansätzen. Das Langzeit-Überleben von diesen Patienten ist jedoch gering. Die Behandlungsmodalitäten bestehen aus der definitiven Radio(chemo)therapie (RCT) oder neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCTOP) gefolgt von Operation.

Mittels Daten der Strahlentherapie Halle sollten die Überlebensraten und deren Einflussfaktoren, insbesondere im Vergleich der Behandlungsoptionen, festgestellt werden. Zusätzliches Ziel war die Untersuchung der Nebenwirkungen und Folgesymptome vor und nach Therapie.

Retrospektiv wurden 115 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die zwischen 01/2003 – 12/2009 in der Klinik für Strahlentherapie Halle behandelt wurden, untersucht. Alle erhielten alleinig oder multimodal eine Strahlentherapie. Geeignet waren die, welche vollständige Daten in Bezug auf die Überlebenszeit und klinische Variablen hatten. Die Daten wurden mit der Software Statistica univariat und multivariat ausgewertet. Das Überleben wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Darstellungen verglichen und mit dem Log-Rang-Test überprüft; Signifikanz bei  $p < 0,05$ .

Zur Auswertung standen 104 Patienten (17 Frauen, 87 Männer, Altersmedian: 66 Jahre); 79 Patienten (76%) mit Plattenepithelkarzinom und 19 (18%) mit Adenokarzinom, 57 Patienten (55%) erhielten eine definitive Radiochemotherapie, 20 (19%) eine Radiochemotherapie mit OP, 24 (23%) eine alleinige Radiotherapie (RT) und 3% eine Radiotherapie mit OP. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 8,1 Monate und die 3-Jahresüberlebensrate 12,5%. Das mediane Überleben der Patienten, welche eine neoadjuvante RCT, definitive RCT und alleinige RT erhielten, belief sich so auf 14,3, 8,5 und 3,4 Monate ( $p = 0,0006$ ). Ein Abstand zwischen letztem Bestrahlungstag und OP von größer 6 Wochen führte zu einem längeren Überleben, 21,3 vs. 10,0 Monate ( $p = 0,008$ ). In der multivariaten Analyse hatte die Behandlungsmodalität und die Wahl einer Operation jedoch keinen Einfluss auf das Überleben ( $p > 0,05$ ). Ein niedriges T und eine Chemotherapie hatten hier eine prognostische Relevanz ( $p < 0,05$ ).

In der univariaten Analyse zeigte sich ein Vorteil für die RCTOP gegenüber der definitiven RCT. Anzumerken ist, dass die multivariate Analyse auf eine Patientenselektion der Gruppen deutet, welche die Ergebnisse der RCTOP relativiert. Eine chirurgische Therapie bildete so keinen prognostisch unabhängigen Faktor. Zum Thema werden in den nächsten Jahren weitere randomisierte klinische Studien, mit gründlichen Resonsebeurteilungen und Zuweisungen zu passenden Behandlungsmodalitäten, erwartet.

Zucha, Josef: Die definitive und neoadjuvante Radio(chemo)therapie des Ösophaguskarzinoms, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2014.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Prognostische Überlebenszeit	1
1.3	Histologische und ätiopathogenetische Aspekte	1
1.4	Behandlung	3
1.4.1	Chirurgische Therapie	4
1.4.2	Radiotherapie	5
1.4.3	Radiochemotherapie, definitive und neoadjuvante Modalitäten	5
1.4.4	Chemotherapie	7
<b>2.</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>8</b>
3.1	Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv	8
3.1.1	Einschlusskriterien	9
3.1.2	Ausschlusskriterien	9
3.2	Wichtige Definitionen	9
3.2.1	Begleiterkrankungen	9
3.2.2	Initialer Remissionsgrad	9
3.2.3	Gesamtüberleben	10
3.2.4	Nachsorgeuntersuchung	10
3.3	Klassifikationsschemata	10
3.3.1	TNM-Klassifikation	10
3.3.2	Stadieneinteilung der UICC (Union International Contre le Cancer)	11
3.3.3	Differenzierungsgrad	11
3.3.4	Tumorhistologie	12
3.3.5	Aktivitätsindex nach Karnofsky	12
3.3.6	Folgesymptome	13
3.3.7	Nahrungsaufnahme	13
3.3.8	Body-Mass-Index	13

3.4	Behandlungsmodalitäten	13
3.4.1	Chirurgische Therapie	14
3.4.2	Radiotherapie und Bestrahlungstechnik	14
3.4.3	Radiochemotherapie, definitive und neoadjuvante Modalitäten	16
3.4.4	Chemotherapie	16
3.5	Datenauswertung und statistische Methoden	16
3.6	Erhebungsbogen	17
3.7	Patienten- und Therapiecharakteristika	21
3.7.1	Patientencharakteristika	21
3.7.2	Alters- und Geschlechterverteilung	21
3.7.3	Begleit- und Suchterkrankungen	22
3.7.4	UICC-TNM-Stadium und Histologie bei Primärdiagnose	22
3.7.5	Tumorlokalisierung	24
3.7.6	Gewicht (inkl. Body-Mass-Index) und Karnofsky-Index vor Therapie	25
3.7.7	Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme vor Therapie	26
3.7.8	Behandlungsmodalitäten	27
3.7.9	Strahlentherapie Dosisverteilung	29
3.7.10	Simultane Chemotherapie	31
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1	Nebenwirkungen der Behandlung	31
4.2	Therapieergebnisse: Symptome und Indizes nach Behandlung	33
4.2.1	Gewicht (inkl. Body-Mass-Index) und Karnofsky-Index nach Therapie	33
4.2.2	Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme nach Therapie	34
4.2.3	Initiales Ansprechen und Tumorkontrolle nach Therapie	36
4.3	Überleben	38
4.3.1	Gesamtüberleben	38
4.3.2	Überleben in Abhängigkeit der TNM-Kategorie	39
4.3.3	Überleben in Abhängigkeit der Behandlungsmodalität	41
4.3.4	Überleben in Abhängigkeit von klinischen Symptomen und Indizes	44
4.3.5	Überleben in Abhängigkeit des initialen Ansprechens des Tumors	48
4.4	Prognostische Faktoren (Multivariate Analyse)	51
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>

5.1	Ätiopathogenese	53
5.2	Patientenkollektiv	54
5.2.1	Geschlechterverteilung	54
5.2.2	Altersverteilung	54
5.2.3	Begleit- und Suchterkrankungen	54
5.3	TNM-/UICC-Stadium	55
5.4	Tumorhistologie	56
5.5	Behandlungsergebnisse	56
5.5.1	Behandlungsergebnisse nach Therapiemodalitäten	57
5.5.2	Bedeutung einer chirurgischen Behandlung	60
5.5.3	Bedeutung einer simultanen Chemotherapie	61
5.6	Klinischer Remissionsgrad als Einfluss auf das Überleben	61
5.7	Gesamtdosis der Strahlentherapie	63
5.8	Klinische Ergebnisse der Behandlungsmethoden	63
5.9	Nebenwirkungen	65
5.10	Fehleranalyse	66
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Thesen</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf</b>	
<b>10.</b>	<b>Anhang</b>	<b>85</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AC	Adenokarzinom
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CR	Complete Response
CT	Chemotherapie
DCF	Docetaxel/ Cisplatin/ 5-Fluorouracil
ECF	Epirubicin/ Cisplatin/ 5-Fluorouracil
ED	Einzeldosis
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
FU	Fluorouracil
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
JÜL	Jahresüberleben
k.A.	keine Angabe
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MeV	Megaelektronenvolt
MLU	Martin-Luther-Universität
MR	Minor Response
n	Anzahl
N	Lymphknotenmetastasen
OP	Operation
pCR	Pathologic Complete Response
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie
PLEC	Plattenepithelkarzinom
PR	Partial Response
<i>p</i> - Wert	Signifikanzwert
RCT	Radiochemotherapie
RCTOP	Radiochemotherapie mit OP
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTOP	Radiotherapie mit OP
SD	Stable Disease
T	Größe des Primärtumors
TNM	Klassifikation maligner Tumore
UICC	Union International Contre le Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
vs.	versus

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie**

Die bösartigen Neubildungen nehmen einen hohen Stellenwert in der Bevölkerung und im Gesundheitswesen ein. Nach Erfassungen des Zentrums für Krebsregisterdaten wird die Gesamtzahl an Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 auf rund 477.300 geschätzt (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013). An einem Ösophaguskarzinom erkrankten in Deutschland im Jahre 2010 6.310 Personen, aufgeteilt in 4.890 Männer und 1.420 Frauen. 4.979 Menschen sind im gleichen Jahr an dieser Krebsform verstorben. Nur etwa jede 8. Erkrankung wird gegenwärtig im frühen T1-Stadium erkannt. Laut Prognose werden im Jahre 2014 geschätzt insgesamt 6.900 Personen neu an einem Ösophaguskarzinom erkranken (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013).

## **1.2 Prognostische Überlebenszeit**

Die Prognose von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom ist noch immer ungünstig. Mit durchschnittlichen Fünf-Jahres-Überlebensraten von maximal 22% stellt das Ösophaguskarzinom weiterhin eine der tödlichsten Krebsarten dar (Siegel et al., 2012). Die mediane Überlebenszeit liegt in Deutschland mittlerweile bei ungefähr 12 Monaten (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013).

## **1.3 Histologische und ätiopathogenetische Aspekte**

Histologisch gesehen tritt die Mehrheit der Ösophaguskarzinome als Plattenepithel- oder Adenokarzinom auf; andere Subtypen sind relativ selten (z.B. anaplastische neuroendokrine Karzinome oder maligne mesenchymale Tumore). Während das häufigere ösophageale Plattenepithelkarzinom in allen Segmenthöhen des Ösophagus zu finden ist, ist das Adenokarzinom vornehmlich im distalen Drittel der Speiseröhre lokalisiert. Über die letzten drei Jahrzehnte kam es jedoch in den Industrieländern zu einem Inzidenzanstieg des ösophagealen Adenokarzinoms, weshalb dieser histologische Typ eine immer größere Rolle in der Tumorbehandlung spielt (Devesa et al., 1998).

Als begünstigende Faktoren werden im Wesentlichen beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus die Karzinogene durch Tabakkonsum und Alkoholkonsum angesehen. Hiermit zusammenhängend ist dieser Subtyp häufig mit einem niedrigen sozioökonomischen Status assoziiert (Brown et al., 2001). Darüber hinaus warten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom oft mit manifesten Begleiterkrankungen wie COPD, Leberzirrhose, Kachexie und auch weiteren malignen Begleiterkrankungen auf. Beispielsweise können synchrone Kopf-Hals-Tumoren bei rund 12% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gefunden werden (Fukuzawa et al., 1999). Der soziale und gesundheitliche Hintergrund verhindert in vielen dieser Fälle aggressive therapeutische Ansätze, die für eine dauerhafte Tumorkontrolle nötig wären.

Für das Adenokarzinom wurde kein klarer Zusammenhang zwischen Tabak- und Alkoholkonsum und einer Krebsinduktion gezeigt. Es scheint eher, dass Hauptrisikofaktoren der chronische Reflux von Magen- und Gallensäuren in die Speiseröhre sind. Diese Patienten sind deshalb vielmals durch eine Refluxkrankheit und Adipositas gekennzeichnet. Eine intestinale Metaplasie in Form eines Barrett-Ösophagus gilt als eine akzeptierte Präkanzerose (Solaymani-Dodaran et al., 2004).

Aufgrund des Fehlens von charakteristischen klinischen Symptomen und auch wegen des niedrigen sozioökonomischen Status wird das Ösophaguskarzinom oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. Des Weiteren unterstützen die speziellen anatomischen Umstände an der Speiseröhre einen ungünstigen klinischen Verlauf mit einer frühen Metastasierung durch das nahe lymphatische System und das Fehlen von engen anatomischen Grenzen (keine Serosa) innerhalb des Mediastinums. So bestätigten histopathologische Analysen, dass im T1-Stadium 12% (AC) bis 21% (PLEC) und im T2-Stadium bereits bis zu 60% der Tumore Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Demzufolge befinden sich bei Diagnosestellung schon mehr als 50% der Patienten in einem lokal fortgeschrittenen Stadium mit stattgefundener Lymphknotenmetastasierung (Siewert et al., 2001; Gertler et al., 2014). Im Verlauf der Ösophaguserkrankung entwickeln mehr als 50% der Patienten viszerale Fernmetastasen (Chan et al., 1986). Dazu stellt das häufige Ereignis des lokoregionären Rezidivs einen wichtigen Bestandteil in der Prognose des Ösophaguskarzinoms (Mariette et al., 2003) dar. Parallel bedeutet die systemische Ausbreitung der Tumorerkrankung ein relevantes Risiko.



## 1.4 Behandlung

Da folglich die lokoregionäre und distante Kontrolle wichtige konkurrierende Ansätze in der Behandlung darstellen, gab es in der Vergangenheit besondere Bestrebungen einzelne Behandlungsmodalitäten zu kombinieren. Die wesentlichen Säulen in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms sind Operation, Radiotherapie und Chemotherapie. Gegenstand aktueller Untersuchungen sind die gezielten Therapien mit Inhibitoren der Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR, VEGF) in Ösophaguskarzinomen. Beispielsweise wurde der Einsatz von Tyrosinkinasehemmern wie Sunitinib (Bang et al., 2011) oder Sorafenib (Sun et al., 2010) mit einer Progressionsverzögerung bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs gewertet.

Unter den verschiedenen Behandlungsmodalitäten hat die Radiotherapie den größten Einsatzbereich und nimmt eine zentrale Rolle in multidisziplinären Behandlungskonzepten ein. Historisch gesehen präsentieren die operative Resektion und primäre Radiotherapie die Grundmodalitäten in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms. In umfangreichen unkontrollierten Studien der 1980er Jahre wurden schlechte Resultate mit je beiden Therapieansätzen erzielt (Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 0% und 10%) (Earlam und Cunha-Melo, 1980a, 1980b). Daneben war die Behandlung oft mit wesentlichen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden (operative Mortalität bis zu 50%). Fortschritte in den operativen Methoden und Bestrahlungstechniken haben in den letzten Jahrzehnten zu einer reduzierten behandlungsverbundenen Morbidität und Mortalität geführt.

Die definitive Radiotherapie wurde vorzugsweise bei Patienten mit einer unresezierbaren lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankung (ab einschließlich Stadium IIa) eingesetzt. Sie bietet in Theorie und Praxis die Vorteile, dass, wie schon angesprochen, die Behandlung einer breiteren, auch morbidieren, Patientengruppe angeboten werden kann. Zweitens bietet sie eine effektive Behandlung der diffus befallenen Gewebe und Lymphbahnen. Zu bedenken ist aber die niedrigere lokale Tumorkontrolle, welche durch die Toleranzdosen der umgebenden nicht befallenen Gewebe, wie Rückenmark, Lunge und Herz, begrenzt ist. Krankheitssymptome lassen sich nicht vergleichbar mit einer Resektion schnell beheben.

Infolgedessen wurde die Chemotherapie (z.B. Cisplatin) als Zusatz zur Radiotherapie eingesetzt, um die lokalen Effekte der Radiotherapie zu unterstützen und eine gewisse distante Kontrolle zu erreichen (Suntharalingam, 2007). Eine randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie (RTOG 85-01) zeigte die Überlegenheit der definitiven Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (Cooper et al., 1999). Aufgrund fol-

genreicher toxischer Effekte dieser kombinierten Behandlung kann sie aber nicht jedem Patienten angeboten werden.

Um eine weitere Verbesserung der meist nicht zufriedenstellenden Ergebnissen der definitiven Behandlungsansätze, wie alleinige Operation, definitiver Radiochemotherapie oder Radiotherapie zu erreichen, wurden in der Vergangenheit zunehmend multimodale Behandlungskonzepte untersucht und angewandt. So stellt die neoadjuvante Radiochemotherapie eine relevante Option für die Tumorstadien II-III dar. Sie verbindet theoretisch die Vorteile mehrere Behandlungsansätze, wie eine höhere Radiosensibilität und distante Kontrolle durch den Zusatz einer systemischen Chemotherapie. Zu den Zytostatika mit gesicherten Ansprechraten und tolerablen Toxizitäten zählen Cisplatin, 5-Fluorouracil, Paclitaxel (oder Docetaxel) und Anthrazycline (Homs, M Y V et al., 2006). Durch eine vorangegangene Radiochemotherapie kann ein Downstaging erzielt werden, welches eine mögliche R0-Resektion realisieren lässt. Die therapieassoziierte Mortalität von komplexen neoadjuvanten Methoden hat jedoch eine erhebliche Bedeutung. Des Weiteren ist die Mortalität der Operation abhängig vom Erfahrungsgrad des durchführenden Zentrums (Reames et al., 2013).

Der schlechte Gesundheitsstatus, welcher bei vielen Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinomen diagnostiziert wird, verhindert oft eine offensive Chemotherapie. Zudem kam eine Cochrane Analyse aus dem Jahre 2006 zu dem Schluss, dass mit Chemotherapie kaum Evidenzen für ein verlängertes und/ oder verbessertes Überleben bei Patienten mit metastasierten Ösophaguskarzinom (Stadium IV) bestehen (Homs, M Y V et al., 2006). Deshalb kommt bei dieser Patientengruppe meist die alleinige Radiotherapie zum Einsatz. In einer relativ kurzen Zeit kann hier mit geringer behandlungsverbundener Morbidität eine effektive Palliation der spezifischen Symptome (wie Dysphagie und Schmerz) erreicht werden (Murray et al., 2012).

#### **1.4.1 Chirurgische Therapie**

Die Tumorsektion stellt eine wesentliche Behandlungsmethode dar. Ziel des Vorgehens ist die Entfernung des Primärtumors im gesunden (R0-Resektion) sowie des regionalen Lymphabflussgebietes.

Tumore im T1- oder T2-Stadium ohne Fernmetastasierung eignen sich für eine primäre Operation. T3- und T4-Stadien sollten wenn, dann primär neoadjuvant chemotherapiert (AC) oder radiochemotherapiert werden (PLEC und AC), um die Chance einer kurativen R0-Resektion zu erhöhen (Wiedmann und Mössner, 2013).

Abhängig von der Tumorlokalisierung, den körperlichen Voraussetzungen des Patienten

sowie dem Therapieziel (kurativ, palliativ) stehen für die chirurgische Resektion von Ösophagustumoren folgende Möglichkeiten vorrangig zur Verfügung (de Boer, A G E M et al., 2002; Hulscher et al., 2002):

- transthorakale Resektion (Ivor-Lewis Ösophagektomie, zwei- oder drei-Feld-Dissektion)
- transhiatale Resektion
- transmediastinale Resektion
- Radikale en-bloc-Resektion

Laut Wiedmann ist in den meisten Fällen die en-bloc-Resektion mit einer zwei-Feld Lymphadenektomie die präferierte Therapie beim Ösophaguskarzinom (Wiedmann und Mössner, 2013).

Eine radikale en-bloc-Resektion beinhaltet die Entfernung von mediastinalen Lymphabflussgebiete sowie die Lymphadenektomie der zöliakalen und thorakalen LK (Berger und Belka, 2009).

Insgesamt besteht die Tumorsektion unter Zielsetzung der vollständigen Tumorentfernung immer in einer subtotalen Ösophagusresektion, wobei die Anastomosierung zwischen verbleibender restlicher Speiseröhre und dem Ösophagusersatzorgan abhängig vom einzuhaltenden Sicherheitsabstand intrathorakal oder zervikal erfolgt (Meyer et al., 2010).

#### **1.4.2 Radiotherapie**

Eine definitive Radiotherapie wird vornehmlich bei Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIA und höher) eingesetzt. Daneben wird sie im Falle von multiplen Komorbiditäten, welche einen chirurgischen Ansatz und eine Chemotherapie von vornherein ausschließen, angewandt.

Vorteile sind eine effektive Behandlung von diffus befallenen Gewebe und Lymphabflussgebieten. Dagegen ist die lokoregionäre Kontrolle durch die Toleranzdosen des umgebenden Gewebes eingeschränkt (z.B. Rückenmark, Lunge und Herz) (Berger und Belka, 2009). Somit hat eine alleinige Radiotherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms eher palliativen Charakter.

#### **1.4.3 Radiochemotherapie, definitive und neoadjuvante Modalitäten**

Bei Patienten mit primär als nicht R0-resektabel eingeschätzten (lokal fortgeschrittenen) Karzinomen ist die Radiochemotherapie eine wirksame und etablierte Behand-

lungsoption. Sie gibt auch bei Patienten mit Ösophaguskarzinom ohne Fernmetastasen mit erhöhtem Operationsrisiko eine kurative Chance.

Die Vorteile einer kombinierten Radiochemotherapie kommen durch die Interaktion zwischen Radiotherapie und Chemotherapie zustande. Hier können beide Behandlungsmodalitäten aktiv gegen zwei verschiedene Tumorzellpopulationen (additiver Effekt) werden, die CT kann wirkungsvoll gegen Mikrometastasen wirken, während die RT eine lokoregionäre Wirkung hat (Tannock, 1996; Hennequin und Favaudon, 2002). Zudem scheint die CT den Effekt der RT in einem Prozess der Strahlensensibilisierung, synergistischer DNA-Schädigung, Zellzyklus-Synchronisierung und Inhibierung der Reparaturmechanismen zu verbessern (Overgaard, 2007).

Eine definitive Radiochemotherapie kommt bei lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen und funktionell inoperablen Patienten in Betracht. Diese funktionelle Inoperabilität kann durch internistische oder andere Begleiterkrankungen gegeben sein. In Studien wurde gezeigt, dass die RCT eine bessere Tumorkontrolle und eine Verbesserung im Überleben erzielt, als mit einer höher dosierten perkutanen Strahlentherapie bis 64 Gy allein (Meyer et al., 2010).

Nach einer Überblickarbeit von Zehentmayr (Zehentmayr et al., 2010) stellt bei der kombinierten Radiochemotherapie eine GD mit 50,4 Gy und konkomitant appliziertes Cisplatin/5-Fluorouracil oder Mitomycin den Standard bei diesem Vorgehen dar. Die GD von 50,4 Gy gilt nach INT 0123-Studie als evidenzbasiert, eine Dosiskalation scheint auf Basis strahlenbiologischer Überlegungen aber als möglich und sinnvoll (Minsky et al., 2002).

Eine neoadjuvante (präoperative) Behandlung bietet in Theorie folgende Vorteile. Sie gewährleistet eine bessere Gefäßversorgung und damit eine bessere Sauerstoffversorgung des Tumors zum Zeitpunkt der Strahlentherapie (Zehentmayr et al., 2010). Im Hinblick auf eine mögliche R0-Resektion ist ein Downstaging bzw. Downsizing des Karzinoms erreichbar. Darüber hinaus bestehen einige klinische Vorteile: Die Patienten haben zum Zeitpunkt der RCT keine spezifischen Probleme durch den chirurgischen Eingriff (z.B. Wundheilungsstörungen, Infektionen). Der sichtbare Tumor erleichtert das definierte Zielvolumen.

Die Nebenwirkungen dieser multimodalen Behandlung schließen eine erhöhte postoperative Mortalität mit ein, so dass die Indikation hierzu eine eindeutige Patientenselektion erfordert (Zoller und Zoller-Köppen, 2002). Patienten mit grenzwertiger Operabilität (erhöhte Multimorbidität), bei denen eine erhöhte Mortalität zu erwarten ist, sollten

besser direkt einer definitiven Radiochemotherapie zugeführt werden (Zehentmayr et al., 2010).

Um die lokoregionäre Tumorkontrolle nach Operation zu verbessern, bietet sich als weitere Modalität die adjuvante (postoperative) Radiochemotherapie an. Hierbei ist aber anzumerken, dass in zurückliegenden Studien vor allem nur ein Nutzen beim distalen Adenokarzinom des Ösophagus zu erkennen war (Berger und Belka, 2009).

#### **1.4.4 Chemotherapie**

Die Chemotherapie stellt in der multimodalen Behandlung eine wichtige Säule dar. Wie schon erwähnt, wird sie als Kombinationspartner simultan mit der Bestrahlung definitiv oder neoadjuvant eingesetzt.

Bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms stellt Cisplatin/5-Fluorouracil einen Standard bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen teil (Ilson, 2008). In Phase III-Studien wurden leichte Vorteile bei den medianen Überlebensraten und initialem Response mit der Zugabe eines dritten Zytostatikums wie Epirubicin (ECF-Schema) oder Docetaxel (DCF-Schema) festgestellt (Ilson, 2008). Zusätzliche Optionen sind die Wirkstofftherapien mit Taxanen (wie Taxol), Irinotecan oder Mitomycin, einzeln oder in Kombinationen.

Gegenstand aktueller Untersuchungen sind unter anderem die EGFR- und die VEGF-gezielten Therapien. Eine Überexpression von EGFR wurde bei 30% - 90% der ösophagealen Tumore detektiert, verbunden mit erhöhter Eindringtiefe, Dedifferenzierung und schlechterer Prognose (Wilkinson et al., 2004; Gibault et al., 2005). VEGF zeigte sich bei 30% - 60% der untersuchten Patienten mit Ösophaguskarzinom überexprimiert (Kleespies et al., 2004). Bei den molekular gezielten Therapien wird versucht, das onkogene Signal vom epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) bzw. des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGF) zu blockieren. Sie greifen auf diese Weise in die Signalkaskade der Zelle ein und hemmen im Wesentlichen die Proliferation. Zu den verwendeten Substanzen gehören monoklonale Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren für EGF-Rezeptoren, monoklonale Antikörper für den VEGF-Liganden, sowie COX-2-Inhibitoren. In mehrere Studien wurde der Einsatz des Tyrosinkinaseinhibitors Erlotinib und Gefitinib untersucht (Janmaat et al., 2006). Weiterhin wird die Kombination von EGFR-gezielten Antikörper in einer Chemotherapie (Leucovorin/5-FU/Irinotecan) mit Cetuximab oder Mastuzumab bewertet (Vanhoefer, 2003; Pinto et al., 2006). In der VEGF-gezielten Therapie wird der Angiogenesehemmer Bevacizu-

mab in Kombination mit Irinotecan und Cisplatin untersucht (Shah et al., 2006). Bei der VEGF-gezielten Therapie wurden bereits Ansprechraten von 65% und eine signifikante mediane Latenzverlängerung bis zur Progression verzeichnet. Ramucirumab (RAM), ein monoklonaler Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor 2, verlängerte in einer noch laufenden prospektiven randomisierten Phase-III-Studie signifikant das Gesamtüberleben bei Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Überganges (Wiedmann und Mössner, 2013).

## **2 Zielstellung**

Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit relevanten Fragen nachgehen, die für die strahlentherapeutische, aber auch mulitdisziplinäre Behandlung des Ösophaguskarzinoms von Bedeutung sind. Anhand der Krankenakten und Behandlungsunterlagen wurden retrospektiv die Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom untersucht. Hierbei sollen insbesondere die Unterschiede der Behandlungsoptionen definitive Radiochemotherapie, neoadjuvante Radio(chemo)therapie und alleiniger Radiotherapie in Überleben und auch bezüglich ihrer Nebenwirkungen bzw. Folgesymptome vor und nach Therapie aufgezeigt werden. Zugleich setzt sich die Arbeit das Ziel, die verschiedenen Behandlungsmodalitäten in Hinblick auf das initiale klinische Ansprechen des Tumors zu werten und Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben in einer multivariaten Analyse zu finden. Ausgewählt wurden Patienten mit einem fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom, die an der Klinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in einem bestimmten Zeitraum behandelt worden sind.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv**

Im Zeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2009 wurden 115 Patienten in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle aufgrund eines Ösophaguskarzinoms unter kurativer oder palliativer Zielsetzung behandelt. Die Behandlungsmodalitäten umfassten hierbei die alleinige Radiotherapie, die Radiochemotherapie, die Kombinationen Radiochemotherapie mit OP und Radiotherapie mit OP. Zu einer retrospektiven Auswertung wurden die Patientenakten aus dem Archiv der

Strahlentherapie untersucht. Unter Berücksichtigung einer möglichst vollständigen Erfassung der Überlebenszeiten und zusätzlich unten dargestellter Auswerteparameter blieben 104 Patienten für die endgültige Auswertung bestehen.

### **3.1.1 Einschlusskriterien**

- Patienten mit Ösophaguskarzinom
- Patienten mit strahlentherapeutischer Behandlung in der Strahlenklinik Halle (der Jahre 2003 bis 2009)

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- Patienten mit unvollständigen Akten bezüglich der Auswerteparameter

## **3.2 Wichtige Definitionen**

Folgende Definition wurden in der Datenerhebung und Auswertung verwendet:

### **3.2.1 Begleiterkrankungen**

Als Begleiterkrankungen wurden chronische Erkrankungen bezeichnet, die der Patient zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns in der Strahlenklinik aufwies. Bei Angabe wurde zur Einschätzung des Nikotinkonsums die Quantifizierung in pack years verwendet. Die Anzahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen (Inhalt ca. 20 Stück) wird mit der Anzahl der Raucherjahre multipliziert (Bellamy und Booker, 2004).

### **3.2.2 Initialer Remissionsgrad**

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden folgende Remissionsgrade angewendet (Seeber, 2007):

- Komplette Remission (CR): Vollständige Rückbildung aller Tumormanifestationen durch zwei zeitlich auseinander liegende Kontrolluntersuchungen
- Partielle Remission (PR): Tumorrückbildung um mehr als 50% des Ausgangsbefundes
- Geringgradige Remission (MR): Tumorrückbildung > 25% und < 50% des Ausgangsbefundes
- Keine Remission (SD): Tumorrückbildung < 25% („stable disease“), gleichbleibend oder Progression  $\leq$  25% zum Ausgangsbefund

### 3.2.3 Gesamtüberleben

Als Überlebenszeit galt die Zeit vom Datum des Beginns der Behandlung in der Strahlenklinik bis zum Todesdatum. Bei noch lebenden Patienten mit unklarem Status wurde das Datum als Endzeitpunkt gewählt, an dem der Patient zuletzt als lebend dokumentiert wurde. Dieses wurde entweder aus den Akten entnommen oder bei den zugehörigen Einwohnermeldeämtern per Einschreiben erfragt.

### 3.2.4 Nachsorgeuntersuchung

Die klinische und apparative Nachsorge fand gemeinsam in den diagnostizierenden und therapierenden Einrichtungen statt. Die Nachuntersuchungen bestanden variabel aus einer klinischen, computertomographischen, endoskopischen und sonographischen Untersuchung. Zusätzlich kamen bei einigen Patienten je nach Vordiagnostik und Fragestellung eine PET/CT oder Skelettszintigraphie zum Einsatz.

Die Patienten wurden im Median erstmals 4,8 Wochen nach Therapieende in einer Kontrolluntersuchung gesehen. Das Minimum lag hier bei 4 Tagen, das Maximum bei 27,7 Wochen.

## 3.3 Klassifikationsschemata

Zur Klassifizierung des Ösophaguskarzinoms wurden die folgenden Schemata angewandt:

### 3.3.1 TNM-Klassifikation

Die Patienten wurden einheitlich nach der TNM-Klassifikation der UICC des Jahres 2002 (6. Auflage) eingeteilt (Wittekind, 2003). Dabei wurde im N-Stadium weiter in N1a-c ramifiziert. Da sich die Behandlung des Patientenkollektivs von Anfang des Jahres 2003 bis Ende des Jahres 2009 erstreckte, kam die aktuelle UICC-Klassifikation von 2010 (7. Auflage) in der Dokumentation noch nicht zur Anwendung.

#### T - Primärtumor

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Infiltriert Lamina propria oder Submukosa

T2 Infiltriert Muscularis propria

T3 Infiltriert Adventitia



T4 Infiltriert Nachbarstrukturen

### **N - Regionäre Lymphknoten**

Nx Können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

N1a Regionäre Lymphknotenmetastasen in 1-3 LK

N1b Regionäre Lymphknotenmetastasen in 4-7 LK

N1c Regionäre Lymphknotenmetastasen in mehr als 7 LK

### **M - Fernmetastasen**

Mx Können nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

M1a Bei Tumoren im oberen Ösophagusdrittel; Metastasen in zervikalen LK  
Bei Tumoren im unteren Ösophagusdrittel: Metastasen in zöliakalen LK

M1b Metastasen in nichtregionären LK oder andere Fernmetastasen

### **3.3.2 Stadieneinteilung der UICC (Union International Contre le Cancer)**

Die Stadiengruppierungen erfolgten nach dem Schema (Wittekind, 2003):

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2, T3	N0	M0
Stadium IIB	T1,T2	N1	M0
Stadium III	T3	N1	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

### **3.3.3 Differenzierungsgrad**

Die Einteilung nach dem Differenzierungsgrad (G = Grading) entsprach den folgenden Richtlinien der UICC (Wittekind, 2003):

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

### 3.3.4 Tumorhistologie

In der Tumorhistologie wurde zwischen drei verschiedenen histologischen Typen unterschieden (Böcker, 1997):

- Plattenepithelkarzinom: hauptsächlich aus Plattenepithel oder aus Schleimhäuten mit der Potenz zu Plattenepithelmetaplasien entstehend
- Adenokarzinom: epitheliale Tumoren mit drüsiger Differenzierung aus Epithel der Schleimhäute sowie in exokrinen und endokrinen Drüsen
- Andere: Anaplastisches neuroendokrines Karzinom, Malignes mesenchymaler Tumor (Sarkom)

### 3.3.5 Aktivitätsindex nach Karnofsky

Der Karnofsky-Index dient als Skala der Quantifizierung der subjektiven Einschränkung des Patienten in Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei malignen Tumoren. Es gilt folgende Definition (Schmoll, 2006):

100%:	Patient zeigt keine Beschwerden, keine Krankheitssymptome.
90%:	Patient zu normaler Aktivität fähig, keine oder geringe Krankheitssymptome.
80%:	Patient zu normaler Aktivität unter Anstrengung fähig, einige Krankheitssymptome.
70%:	Patient zu normaler Aktivität oder aktiver Arbeit nicht fähig, aber selbstversorgend.
60%:	Patient kann sich noch meist selbst versorgen, braucht gelegentlich Hilfe.
50%:	Patient benötigt erhebliche Unterstützung sowie medizinische Pflege.
40%:	Patient benötigt besondere Pflege und Hilfe.
30%:	Patient ist stark behindert, Krankenhausaufnahme ist indiziert.
20%:	Patient ist sehr krank, Krankenhausaufnahme und aktive Therapie.
10%:	Patient ist moribund.

### **3.3.6 Folgesymptome**

Die klinischen Ergebnisse der Behandlungsmodalitäten wurde durch die folgenden Variablen vor und nach Therapie verglichen:

- Schluckbeschwerden
- Schmerzen durch Tumor
- Nahrungsaufnahme
- Body-Mass-Index
- Übelkeit
- Diarrhoe
- Karnofsky-Index

### **3.3.7 Nahrungsaufnahme**

Die Nahrungsaufnahme wurde in der Datenerhebung differenziert nach der möglichen Zufuhr der Nahrungskonsistenz. Hierzu kam die Unterteilung

- Fest
- Breiig
- Flüssig
- Nahrungsaufnahme nicht möglich

zur Anwendung.

### **3.3.8 Body-Mass-Index**

Der Body-Mass-Index (BMI) setzt das Körpergewicht in Beziehung zur Körpergröße und wird berechnet aus Gewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergröße in Meter zu Quadrat. Empfohlen wird ein BMI von 18,5 bis 25,0 kg/m<sup>2</sup> (Schmoll, 2006).

In der Auswertung wurde der BMI zur Überprüfung des Ernährungszustands der Patienten herangezogen. Es erfolgte eine Bestimmung der BMI-Differenz vor und nach Therapie.

## **3.4 Behandlungsmodalitäten**

Die alleinige Operation und primäre Radiotherapie zählten zu den ersten Behandlungsstrategien für Ösophaguskarzinome (Zehentmayr et al., 2010). In den letzten Jahrzehnten setzten sich komplexere multimodale Therapiekonzepte, welche die Einzelmodalität-Behandlungen zum Teil ersetzen, durch (Berger, 2005). Entsprechend dem Stadium bestehen eine Reihe von therapeutischen und technischen Techniken, welche im

folgenden aufgezeigt werden. Die Diskussion des Einzelfalls im Tumorboard ist obligat.

### 3.4.1 Chirurgische Therapie

Von den 104 ausgewerteten Patienten wurden 23 (22%) einer chirurgischen Therapie zugeführt. Der Median des Zeitabstandes nach Radio(chemo)therapie betrug 44 Tage.

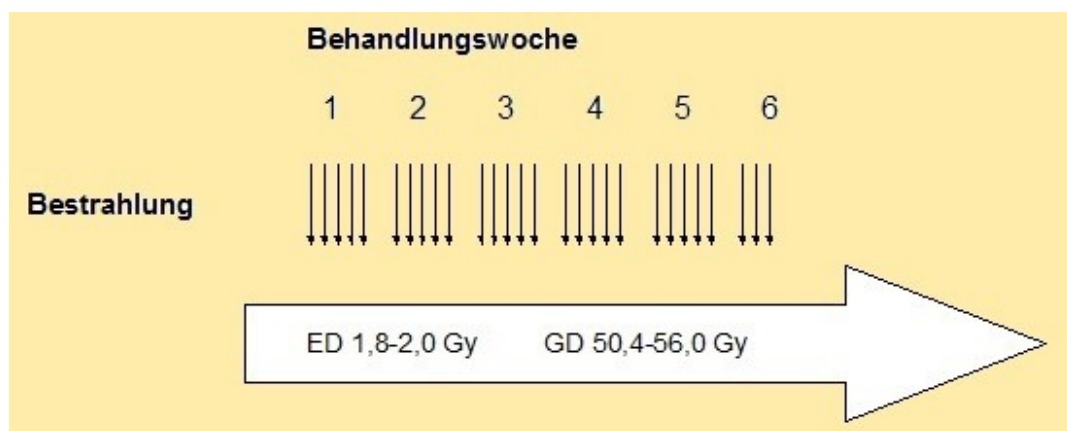
### 3.4.2 Radiotherapie und Bestrahlungstechnik

Die Radiotherapie wurde 3D-konformal durchgeführt. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgte am Therapiesimulator und wurde anschließend mittels CT-Datensatz abgeschlossen. Bei allen Patienten kamen isozentrische Mehrfeldertechniken zur Anwendung. Als Strahlenquelle dienen Linearbeschleuniger der Firma Siemens mit 6 bis 15 MeV Photonenenergie.

Die Bestrahlung erfolgte im gesamten Patientenkollektiv alleinig perkutan und wurde an fünf Tagen die Woche fraktioniert appliziert. Der Median der Einzeldosis betrug dabei 1,8 Gy pro Tag, der Median der Gesamtdosis 50,4 Gy. Das primäre Zielvolumen umschloss den Primärtumor und den paraösophagealen Lymphabfluss. Unter zu Strahlungsbeginn eindeutig palliativer Situationssetzung wurde eine Gesamtdosis (Median) von 30 Gy in Einzeldosen (Median) zu 3 Gy appliziert. Hier erfolgte dann eine alleinige Radiotherapie.

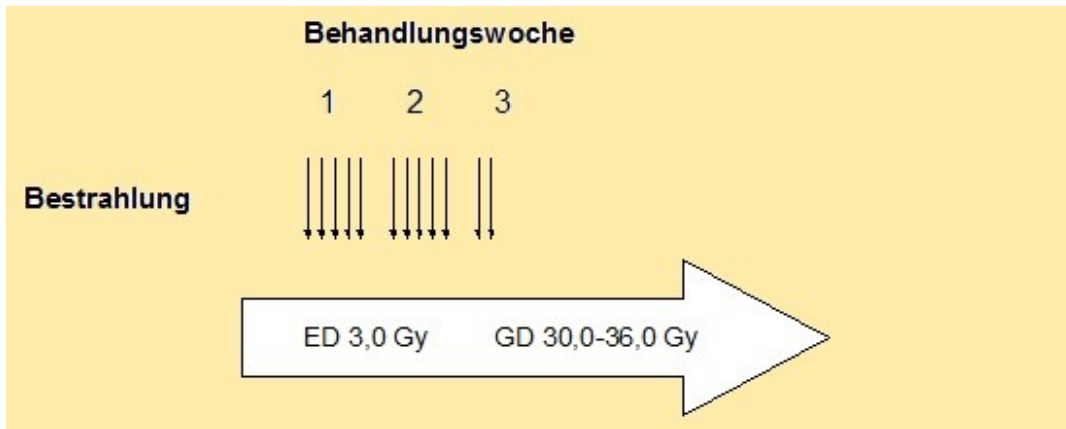
33% (34 der 104 betrachteten Patienten) erhielten im Anschluss eine perkutane Boosttherapie in feldverkleinernder Technik. Bei der Boosttherapie betrug der Median der ED 1,8 Gy pro Tag, der Median der Gesamtdosis 14,4 Gy.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde am häufigsten (n = 79, 76%) die normfraktionierte Bestrahlung mit Einzeldosen zu 1,8-2,0 Gy an fünf Arbeitstagen in der Woche eingesetzt. Die Wochenenden und Feiertage waren bestrahlungsfrei, siehe **Abb. 1**.



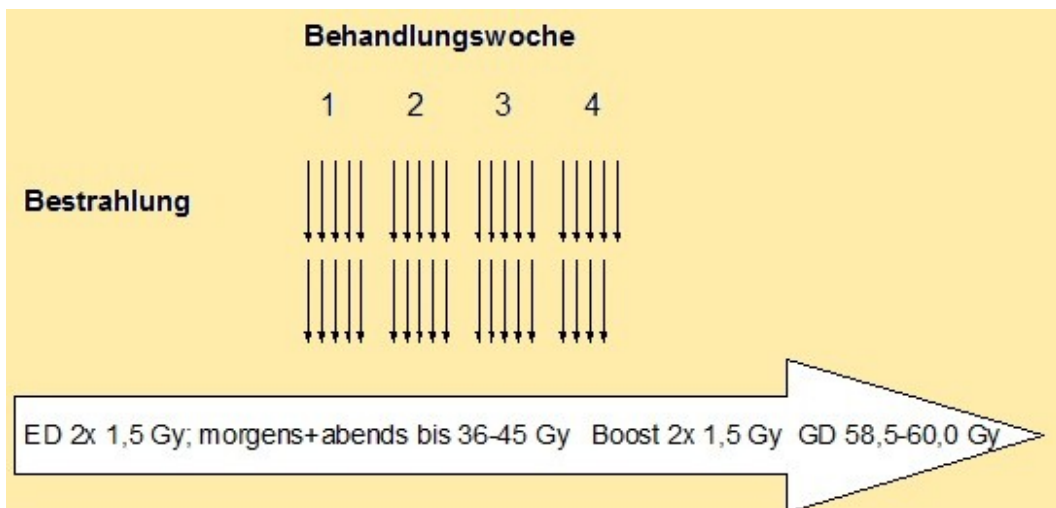
**Abb. 1:** Normfraktioniertes Radiotherapie-Schema

Eine akzelerierte Bestrahlung kam in 22 Fällen (21%) zur Anwendung. Dabei wird mit einer Einzeldosis von 3 Gy an fünf Tagen der Woche bis kumulativ 30-36 Gy bestrahlt, siehe **Abb. 2**.



**Abb. 2:** Akzeleriertes Radiotherapie-Schema

Mit der akzelerierten hyperfraktionierten Bestrahlung wurden 3 Patienten (3%) behandelt. Es kamen zweimalige Bestrahlungen pro Tag mit Einzeldosen von 1,5 Gy bis zu Gesamtdosen (inklusive Boostbestrahlung) von 51-60 Gy zur Anwendung, **siehe Abb. 3**.



**Abb. 3:** Akzeleriertes hyperfraktioniertes Radiotherapie-Schema

Die Bestrahlungsdauer der hier untersuchten Patientengesamtheit belief sich im Median auf 38 Tage.

### **3.4.3 Radiochemotherapie, definitive und neoadjuvante Modalitäten**

Im betrachteten Patientenkollektiv (n = 104) wurde bei 57 Patienten (55%) eine definitive Radiochemotherapie angewandt. 20 Patienten (19%) kamen einem multimodalen Konzept Radiochemotherapie mit OP zu, aufgeteilt in einer neoadjuvanten (n = 15) und einer adjuvanter Behandlung (n = 5).

Bei 3 Patienten (3%) wurde schließlich eine alleinige Radiotherapie mit OP kombiniert (aufgeteilt in: neoadjuvant: n = 2; adjuvant: n = 1).

### **3.4.4 Chemotherapie**

In der Strahlenklinik der MLU Halle-Wittenberg wurden verwendet: Von den 77 simultan mit einer Chemotherapie Behandelten bekamen 57 Patienten (74%) die Kombination Cisplatin/5-FU. Bei 8 Behandelten (10,4%) wurde Taxol alleinig oder in Kombination mit Cisplatin/5-FU verabreicht. Mitomycin wurde alleinig oder zusätzlich bei 2 Patienten (2,6%) angewandt.

## **3.5 Datenauswertung und statistische Methoden**

Zur retrospektiven Auswertung wurde eine Patientenliste der Jahre 2003 bis 2009 aus der Datenbank Lantis und ein Erhebungsbogen erstellt. Die Patientendaten wurden sodann aus den Patientenakten des Archivs der Strahlentherapie für jeden Patienten in einen zugehörigen Erhebungsbogen eingetragen. Für die Patienten, die nicht regelmäßig an den Nachsorgesprechstunden der Strahlenklinik teilgenommen haben, wurden die Daten über das Klinikinformationssystem ORBIS vervollständigt. Der Überlebensstatus wurde per Anschreiben der entsprechenden Einwohnermeldeämter ermittelt. Dabei bezog sich der Stichtag der Anfrage auf den 15.03.2012.

Die weitere Auswertung des Patientenkollektivs erfolgte am Personalcomputer. Hierfür wurden die gewonnenen Daten nach Variablen numerisch codiert in eine Rohdatenbank des MS Excel-Formats übertragen. Jeder Patient erhielt mit einer Identifikationsnummer ausgestattet. Anschließend wurde die codierte Rohdatenbank mittels der Statistiksoftware Statistica (Fa. StatSoft, Version 12.0) analysiert. Fehlende Werte sind nicht in die Berechnungen mit einbezogen worden.

Es wurde eine univariate und multivariate Analyse der Variablen durchgeführt. Als Endpunkt der Analyse diente die Berechnung der Überlebenszeiten des Patientenkollektivs in Form von Kaplan-Meier-Schätzern. Zur Signifikanzanalyse der Überlebenszeiten kam der Log-Rang-Test zur Anwendung. Zur multivariaten Analyse wurde die Abhängigkeitsstruktur der einzelnen Variablen durch ein Cox-Regressionsmodell bestimmt.



CT-Abdomen	Datum:	Befund (Klartext):
Rö-Thorax	Datum:	Befund (Klartext):
Breischluck	Datum:	Befund (Klartext):
Bronchoskopie	Datum:	kein Trachealbefall Trachealbefall
Sono Abdomen	Datum:	Befund (Klartext):
Skelettszintigraphie	Datum:	keine Skelettmetastasen Skelettmetastasen
PET	Datum:	Befund (Klartext):
Andere Vorstellung Strahlentherapie:	Datum:	Befund (Klartext):TNM-Stadium bei

Mukosaüberschreitung	nein	histologisch bestätigt	nur bildgebend
Trachealbeteiligung	nein	histologisch bestätigt	nur bildgebend
Regionärer LK-Befall	nein	histologisch bestätigt	nur bildgebend

T laut Akte:  
N laut Akte:  
M laut Akte:  
G laut Akte:

Lokalisation Lymphknotenmetastasen:	paraoesophageal zervikal paraaortal	supraclaviculär Truncus coeliacus keine
-------------------------------------	---	---

Fernmetastasen ja nein  
Lokalisation Fernmetastasen (Klartext):

Tumorlokalisierung:	Oberes Drittel Unteres Drittel	Mittleres Drittel Ösophagogastr. Übergang
Ausdehnung:	Länge in cm Ab oberer Zahnreihe (von bis)	Breite in cm Tiefe in cm in cm -

### **Therapie**

Therapiemodalität: RT RCT RCTOP  
adjuvant:  
neoadjuvant:

Operation: nein ja Datum:

Gründe für die Inoperabilität (Klartext):  
Art des Eingriffs: Endoskopische Resektion  
Endoskopische Mukosaresektion  
Radikale Resektion

R-Status: R1 R0  
Mediastinale LK-Dissektion: ja nein

Chemotherapie vor Radiotherapie: ja nein  
Substanzen: 5-FU Mitomycin Cisplatin Taxol



Dosierung: in mg/m<sup>2</sup>/Tag

**Strahlentherapie**

Datum 1.Bestrahlung:  
Datum letzte Bestrahlung:

Radiotherapie: Alleinige Perkutane Afterloading      Perkutane/Afterloading

<b>Hauptserie</b>			<b>Boost</b>		
<u>Zielvolumen</u>			<u>Zielvolumen</u>		
Primärtumor und paraoesophageale LK	ja	nein	Primärtumor und paraoesophageale LK	ja	nein
Rezidivtumor	ja	nein	Rezidivtumor	ja	nein
Zervicaler/supraclaviculärer Lymphabfluß	ja	nein	Zervicaler/supraclaviculärer Lymphabfluß	ja	nein
Truncus coeliacus	ja	nein	Truncus coeliacus	ja	nein
Einzeldosis (Gy):			Einzeldosis (Gy):		
Gesamtdosis (Gy):			Gesamtdosis (Gy):		
Fraktionierung: /Woche			Fraktionierung: /Woche		
CT-Planung ja	nein		CT-Planung ja	nein	
Lagerungshilfen (Klartext):			Lagerungshilfen (Klartext):		
<u>Mehrfelder-Technik</u> Zielvolumen (PTV) (ml):			<u>Mehrfelder-Technik</u> Zielvolumen (Boost) (ml):		
Feldlänge (cm):			Feldlänge (cm):		
Gesamtdosis Rückenmark (Gy):			Gesamtdosis Rückenmark (Gy):		
Photon-Energie (MV):			Photon-Energie (MV):		
Anzahl Felder:			Anzahl Felder:		
Einstrahlwinkel Gantry:			Einstrahlwinkel Gantry:		

Afterloading ja nein

Einzeldosis (Gy):

Anzahl der Sitzungen:

Bestrahlte Länge im Oesophagus: cm

Abweichungen vom geplanten Verlauf: ja nein

Gründe für die Abweichungen vom geplanten Verlauf (Klartext):

andere Technik (Klartext):

Simultane Chemotherapie ja nein

Zyklusanzahl:

Substanzen: 5-FU Mitomycin Cisplatin Taxol

Dosierung:

in mg/m<sup>2</sup>/Tag

Nebenwirkungen (RTOG-Score): Akut Chronisch Keine

Chronische Nebenwirkungen:  
 Ulcerationen: ja nein  
 Fibrosen: ja nein  
 Stenosen: ja nein  
 Pneumonitis: ja nein  
 Kardiotoxizität: ja nein  
 Hämatotoxizität: ja nein

**Therapieergebnisse:**

Patient verstorben: ja Sterbedatum: nein last seen:

Tod tumorbedingt: ja (lokal) ja (Fernmetastasen) nein  
 nicht bekannt

Lokoregionäre Tumorprogress: ja

Nachuntersuchungen dazu:

Gastroskopie	Datum:	Rezidiv	ja	nein
Endosono	Datum:	Rezidiv	ja	nein
CT-Thorax	Datum:	Rezidiv	ja	nein
CT-Abdomen	Datum:	Rezidiv	ja	nein
Rö-Thorax	Datum:	Rezidiv	ja	nein
Breischluck	Datum:	Rezidiv	ja	nein
Sono Abdomen	Datum:	Rezidiv	ja	nein
Skelettszintigraphie	Datum:	Rezidiv	ja	nein
PET-CT	Datum:	Rezidiv	ja	nein

nein

kein lokaler Progress bis Tod/  
last seen:

Fernmetastasen im Verlauf: ja  
 gesichert durch:

Gastroskopie	Datum:	ja	nein
Endosono	Datum:	ja	nein
CT-Thorax	Datum:	ja	nein
CT-Abdomen	Datum:	ja	nein
Rö-Thorax	Datum:	ja	nein
Breischluck	Datum:	ja	nein
Sono Abdomen	Datum:	ja	nein
Skelettszintigraphie	Datum:	ja	nein
PET-CT	Datum:	ja	nein
Andere	Datum:	ja	nein

nein

Remissionsgrad: Komplett Partuell Klein keine

Ausdehnung: Länge in cm Breite in cm Tiefe in cm

Karnofski-Index nach Therapie: %

Gewicht nach Therapie: kg

Folgesymptome:			
Rückbildung der Schluckbeschwerden	ja	nein	
Schmerzen nach Therapie	ja	nein	
Nahrungsaufnahme nach Therapie	fest		breiig
	flüssig		nicht möglich
Übelkeit:	ja	nein	
Diarrhöe (RTOG-Score):	ja	nein	Score

**Zuweisende Einrichtung (Adresse):**

Weiterbehandelnde Einrichtung (Adresse):

### 3.7 Patienten- und Therapiecharakteristika

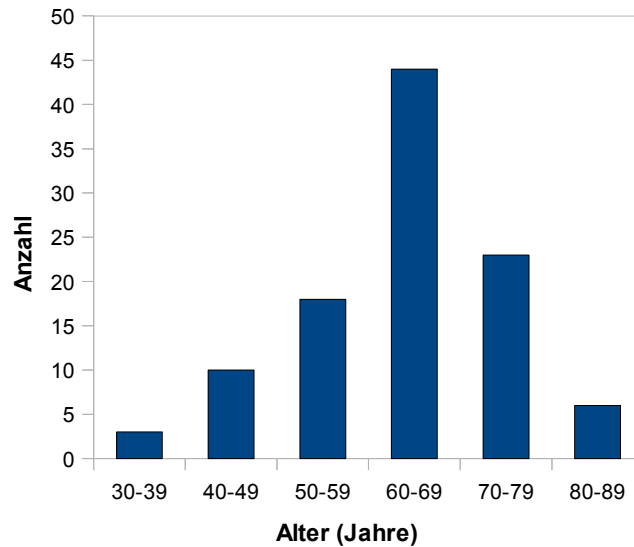
#### 3.7.1 Patientencharakteristika

Die Patienten wurden zwischen dem 01.01.2003 und 31.12.2009 in der Strahlenklinik der MLU Halle-Wittenberg behandelt. Nach Ausschluss blieben zur Auswertung insgesamt 104 Patienten, die wegen eines Ösophaguskarzinoms unter kurativer oder palliativer Zielsetzung alleinig oder in einem multidisziplinären Konzept bestrahlt wurden. Die Überlebensdaten wurden fortlaufend aktualisiert, zuletzt am 15.03.2012. Die mediane Zeit bis zur Nachkontrolle lag bei 4,8 Wochen nach Therapieende in einer Kontrolluntersuchung, bei einem Minimum von 4 Tagen und einem Maximum von 27,7 Wochen.

#### 3.7.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Zum Zeitpunkt Therapiebeginn des Ösophaguskarzinoms war der jüngste Patient 34,7 Jahre und der älteste 88,7 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 63,7 Jahre (Median = 66 Jahre). Der überwiegende Teil, nämlich 85 (81%) der Patienten, war zwischen 50 und 79 Jahre alt.

Die 104 betrachteten Patienten setzten sich aus 17 Frauen und 87 Männern zusammen. Damit entsprach das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich 5:1. Die **Abb. 4** soll die Verteilung der einzelnen Altersklassen im Patientengut veranschaulichen.



**Abb. 4:** Altersklassenverteilung des Patientengutes (n = 104)

### 3.7.3 Begleit- und Suchterkrankungen

Von den 104 untersuchten Patienten wiesen 98 (94,2%) chronische Begleiterkrankungen auf.

65 von 99 Patienten (65,6%), zu denen diesbezügliche Angaben vorlagen, konsumierten regelmäßig Alkohol oder waren in der Vergangenheit alkoholabhängig. 71 Untersuchte (71,0%) waren Nikotinkonsumenten. Der Median des Nikotinkonsums in Packungsjahren belief sich auf 30 Packungsjahre bei 46 dokumentierten Angaben. Eine Kombination der Risikofaktoren Rauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum lag bei 51 von 104 Patienten (49%) vor.

### 3.7.4 UICC-TNM-Stadium und Histologie bei Primärdiagnose

Bei der Mehrzahl der Patienten, 51 von 104 (49%) hierzu, lag ein Karzinom des Stadiums T3 vor. T4-Tumore wurden bei 36 Patienten (34,6%), T2 bei 8 (7,7%) und ein Tis (Carcinoma in situ) bei einem (1%) Patienten diagnostiziert. In 8 Fällen (7,7%) konnte der Primärtumor nicht beurteilt werden.

Bei 79 von 104 (76%) auswertbaren Patienten war zum Diagnosezeitpunkt eine regionale Lymphknotenmetastasierung vorhanden.

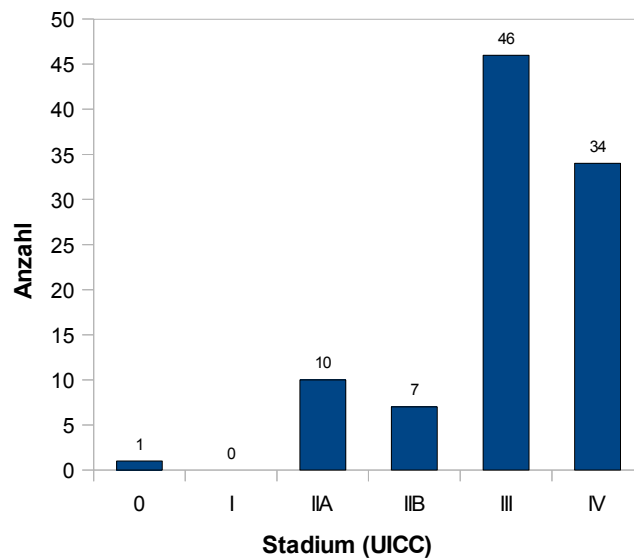
Zu Diagnosestellung waren bei 61 (58,7%) Untersuchten keine Fernmetastasen nach-

weisbar. Bei 34 (32,7%) bestand jedoch die Annahme einer Fernmetastasierung. In 9 Fällen (8,7%) fehlten diesbezügliche Angaben, siehe **Tabelle 1**.

**Tabelle 1:** TNM-Klassifizierung aller Patienten

<b>T-Stadium</b>	<b>Anzahl der Patienten n (%)</b>
Tis	1 (1)
T1	0 (0)
T2	8 (7,7)
T3	51 (49)
T4	36 (34,6)
Tx	8 (7,7)
<b>N-Stadium</b>	
N0	10 (9,6)
N1a	70 (67,3)
N1b	9 (8,7)
N1c	0 (0)
Nx	15 (14,4)
<b>M-Stadium</b>	
M0	61 (58,7)
M1	34 (32,7)
Mx	9 (8,7)

Die Union International Contre le Cancer (UICC) fasst die verschiedenen TNM-Klassifikationen einer Stadieneinteilung zusammen (Definition siehe Seite 8). Diese Einteilung wurde auch für das vorliegende Gesamtkollektiv vorgenommen, siehe **Abb. 5**. Hier zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten dem Stadium III (44,2%) und IV (32,7%) zuzuordnen sind.



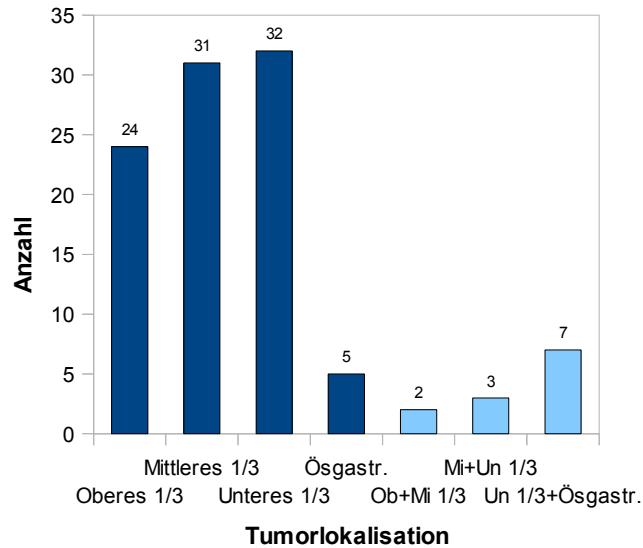
**Abb. 5:** Stadieneinteilung nach UICC (Säulenziffer = Anzahl Patienten)

Die histologischen Untersuchungen ergaben bei 79 Patienten (76%) ein Plattenepithelkarzinom. 19 Patienten (18,3%) wiesen ein Adenokarzinom auf.

6 Untersuchte (5,8%) zeigten andere Tumorarten, wie anaplastische neuroendokrine Karzinome oder maligne mesenchymale Tumore, auf. Der histopathologische Differenzierungsgrad konnte retrospektiv bei 62 Patienten ermittelt werden. Hierbei waren 45 (72,6%) G2 differenziert, 16 (25,8%) als G3 und einer (1,6%) wurden als G4 definiert.

### 3.7.5 Tumorlokalisierung

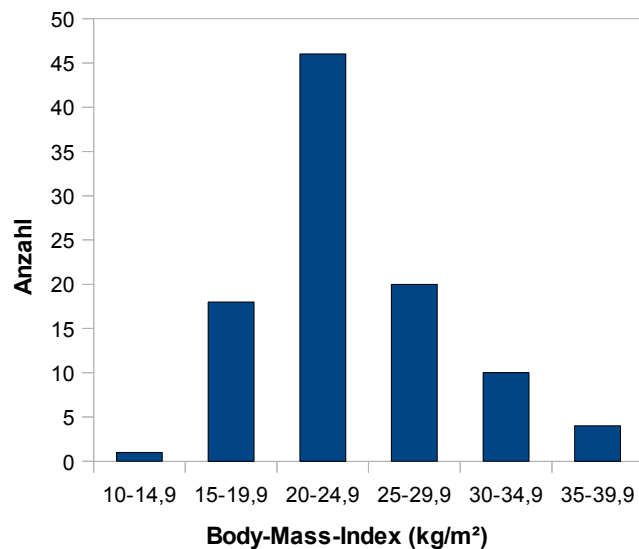
Die häufigste Tumorlokalisierung bezeichnete das untere Drittel des Ösophagus mit 30,8%, gefolgt vom mittleren Drittel mit 29,8% und dem oberem Drittel mit 23,1%. Bei 11,5% der Patienten saß der Primärtumor am ösophagogastralen Übergang bzw. unterem Drittel und ösophagogastralem Übergang. Weitere Tumorsitze waren im oberem-mittleren mit 1,9% und mittlerem-unterem Drittel mit 2,9% gleichermaßen angesiedelt, siehe **Abb. 6**.



**Abb. 6:** Verteilung Tumorlokalisation im Ösophagus (n = 104)

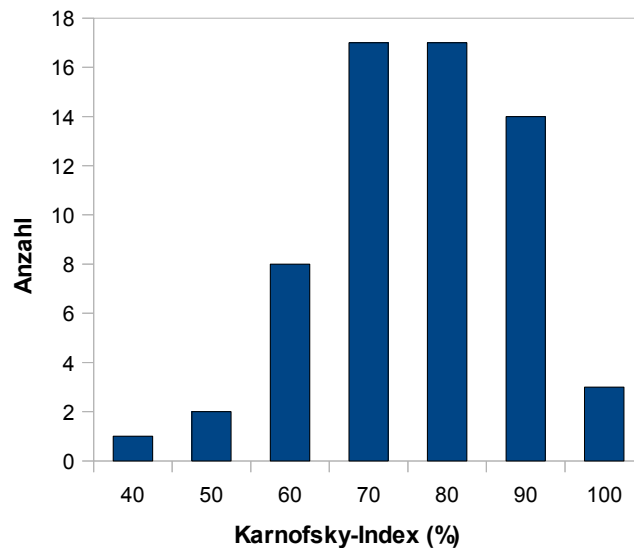
### 3.7.6 Gewicht (inkl. Body-Mass-Index) und Karnofsky-Index vor Therapie

Vor Therapiebeginn wogen die Patienten im Median 70 kg, mit einem Minimum von 40 kg und einem Maximum von 116 kg. Anhand der Akteneinsicht konnte bei 99 Untersuchten der BMI berechnet werden. Der BMI betrug im Median 23,66 kg/m<sup>2</sup> vor entsprechender Therapie. Die Verteilung des BMI-Werte im Kollektiv zeigt **Abb. 7**. In den nachfolgenden Kapiteln wird noch einmal auf dem BMI nach Behandlung eingegangen.



**Abb. 7:** BMI-Klassenverteilung im Patientengut (n = 99)

Der prätherapeutische Karnofsky-Index konnte bei 62 von 104 Untersuchten aus der Akte entnommen werden. Der mediane Karnofsky-Index vor Therapie lag bei 80%, mit einem Minimum von 40% und einem Maximum von 100%. Der Karnofsky-Index vor Therapie verteilte sich wie folgt in **Abb. 8**.



**Abb. 8:** Verteilung der Patienten nach Karnofsky-Index (n = 62)

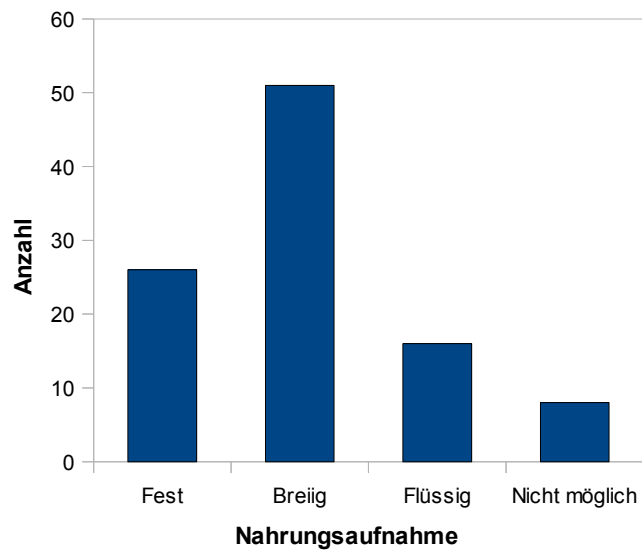
### 3.7.7 Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme vor Therapie

Zu den Symptomen die vor Therapiebeginn auftraten, gehörten:

- Schluckbeschwerden bei 88 Patienten (85,4%)
- Schmerzen im Tumorgebiet bei 47 Patienten (45,6%)
- Blutungen durch Tumor bei 8 Patienten (7,7%)
- Nahrungsaufnahmeeinschränkungen bei 75 Patienten (74,3%)

Die Nahrungsaufnahme per os war bei 26 (25,7%) in fester Form, bei 51 (50,5%) in breiiger Form, bei 16 (15,8%) in flüssiger Form und bei 8 (7,9%) der Patienten gar nicht mehr möglich. Hier konnte zu 101 Untersuchten Angaben zur Nahrungsaufnahme ermittelt werden. **Abb. 9** veranschaulicht die Verteilung der Nahrungsaufnahmemöglichkeiten im Gesamtkollektiv.

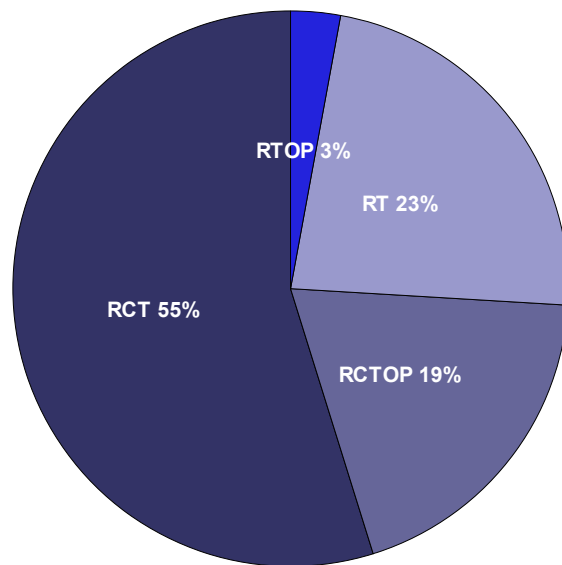




**Abb. 9:** Nahrungsaufnahme vor Therapie (n = 101)

### 3.7.8 Behandlungsmodalitäten

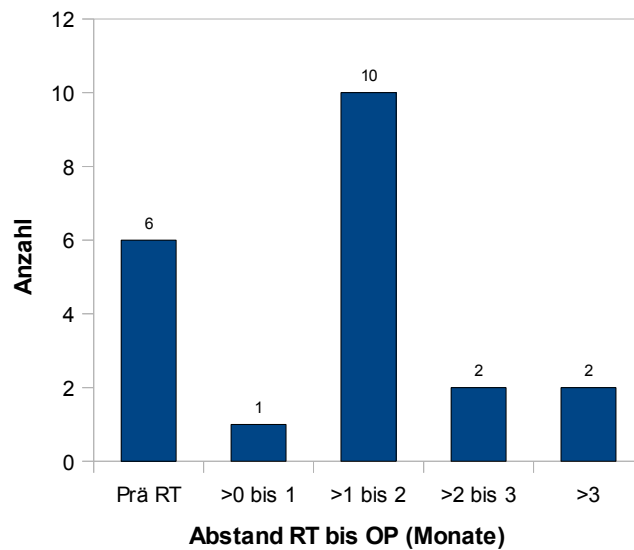
Die folgende Abbildung (**Abb. 10**) soll einen Überblick über die Verteilung der Behandlungsmodalitäten im Patientenkollektiv geben. Der Großteil, nämlich 57 Patienten (55%), wurden einer definitiven Radiochemotherapie zugeführt. 20 Untersuchte (19%) wurden multimodal im Sinne einer RCT kombiniert mit OP, davon 15 im neoadjuvanten und 2 aus den frühen 2000er Jahren im adjuvanten Ansatz, behandelt. 3 ursprünglich operierte Patienten erhielten nach Rezidiv eine Radiochemotherapie. Die meisten Patienten wurden im Sinne des RTOG-Schemas (Herskovic et al., 1992) mit 50,4 Gy in 28 Fraktionen, inklusive zwei Zyklen einer simultanen Chemotherapie (5-Fluorouracil und Cisplatin) behandelt. Bei 24 Patienten (23%) kam eine alleinige Radiotherapie zur Verwendung. Drei Patienten wurden in der Kombination Radiotherapie mit OP therapiert.



**Abb. 10:** Verteilung der Behandlungsmodalitäten im Kollektiv (n = 104)

Bei 16 von 104 Patienten (15,4%) kam es zu Abweichungen in der ursprünglichen Wahl der Behandlungsmodalität. Bei 6 Patienten war ursprünglich eine RCT geplant, wobei von jenen 6 Patienten 5 Personen letztendlich einer alleinigen RT und eine Person einer RCT mit OP zugeführt wurden. 8 Patienten sollten geplant mittels einer multimodalen Therapie im Sinne einer RCT mit OP behandelt werden. Von diesen 8 wurde eine Großteil, 6 Personen schließlich mittels RCT, 2 Untersuchte mit einer RT kombiniert mit OP behandelt.

Bei den 21 operierten Patienten ergab sich ein medianer Abstand von 44 Tagen zwischen dem letzten Bestrahlungstag und Operationstag. Die Mehrzahl, hier 10 Untersuchte (47,6%), wurde innerhalb von ein bis zwei Monaten nach RT operiert. Folgende Darstellung (**Abb. 11**) gibt einen Überblick über die Abstände zwischen Strahlentherapie und OP bei entsprechend multimodal behandelten Patienten im Patientengut.



**Abb. 11:** Verteilung der Behandelten nach Abstand letzter Bestrahlungstag zu chirurgischer Behandlung des Ösophagus-CA in Monaten (n = 21)

Von den 6 Patienten, die vor der Strahlentherapie operiert wurden (Prä RT), wiesen vier Personen ein Rezidiv, welches nachbestrahlt wurde, auf. Die Abstände nach Operation bis zur Strahlentherapie beliefen sich hier auf 4; 6,5; 9 und 12 Monate. Bei den übrigen zwei Patienten ist nach Erstdiagnose operiert und 4 bzw. 12 Wochen nach Resektion bestrahlt (inklusive simultaner Chemotherapie) worden.

### 3.7.9 Strahlentherapie Dosisverteilung

Die Patienten (n = 104) wurden ausschließlich perkutan bestrahlt. Bei 34 Patienten (32,7%) wurde eine Boostbestrahlung durchgeführt. Die Dosisverteilung im untersuchten Patientengut gliederte sich folgendermaßen:

**Tabelle 2:** Dosisverteilung im untersuchten Patientenkollektiv (n = 104)

Gesamtdosis (Gy)	Dosis (Gy) bei		Anzahl der Patienten
	Hauptserie	Boostbestrahlung	
8	8	-	1
20	20	-	1
21	21	-	1
27	27	-	1
30	30	-	5
32	32	-	1
32,4	32,4	-	1
36	36	-	5
37	37	-	1
39	39	-	1
40	40	-	2
42	42	-	3
44	44	-	1
45	45	-	9
48,6	48,6	-	1
50	50	-	7
50	44	6	1
50,4	45	5,4	1
50,4	50,4	-	24
51	36	15	1
51	39	12	1
54	54	-	1
55,8	50,4	5,4	1
56	50	6	2
56	56	-	1
57,6	45	12,6	1
58	46	12	1
58,5	36	22,5	1
59,2	50,2	9	1
59,4	45	14,4	4
59,4	50,4	9	3
59,4	59,4	-	1
60	45	15	2
60	50	10	1
60,4	50,4	10	2
61,2	50,4	10,8	1
63	45	18	3
63	48,6	14,4	1
64,8	50,4	14,4	2
66,6	50,4	16,2	1
69,6	51,6	18	1
70	50	20	1

In Klassen zusammengefasst ergaben sich folgende Gesamtdosen:

**Tabelle 3:** Gesamtdosenklassen im untersuchten Patientenkollektiv (n = 104)

Gesamtdosis (Gy)	n	(%)
0 - <30	4	(3,9)
30 - <40	14	(13,5)
40 - <50	16	(15,4)
50 - <51	33	(31,7)
51 - <60	21	(20,2)
60 - <71	16	(15,4)

Die Einzeldosen betragen bei der Mehrzahl, nämlich 59 Patienten (56,7%), 1,8 Gy. 20 Untersuchte (19,2%) erhielten als ED 1,9 - 2,0 Gy. Weitere 20 Patienten (19,2%) hatten eine ED von 3 Gy und 2 Patienten (1,9%) erhielten 4 Gy als ED. Die Bestrahlung wurde fünf mal die Woche durchgeführt.

### 3.7.10 Simultane Chemotherapie

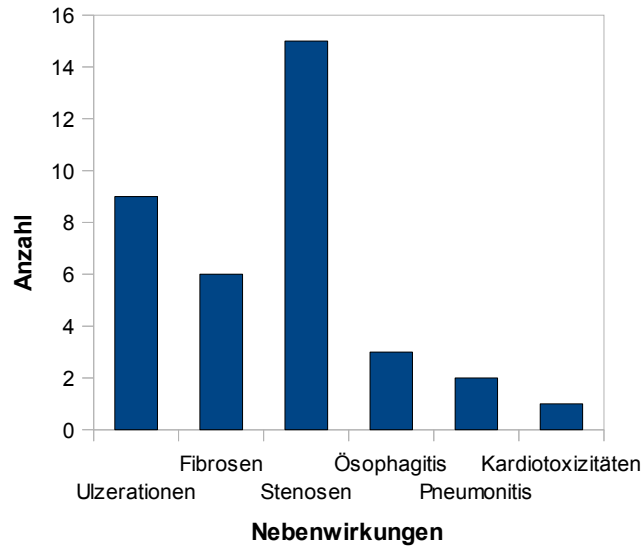
In 76 Fällen (73%) wurde eine simultane Chemotherapie durchgeführt. Näheres zu den verwendeten Chemotherapeutika siehe S. 17, Kap. 3.4.4 Chemotherapie.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Nebenwirkungen der Behandlung

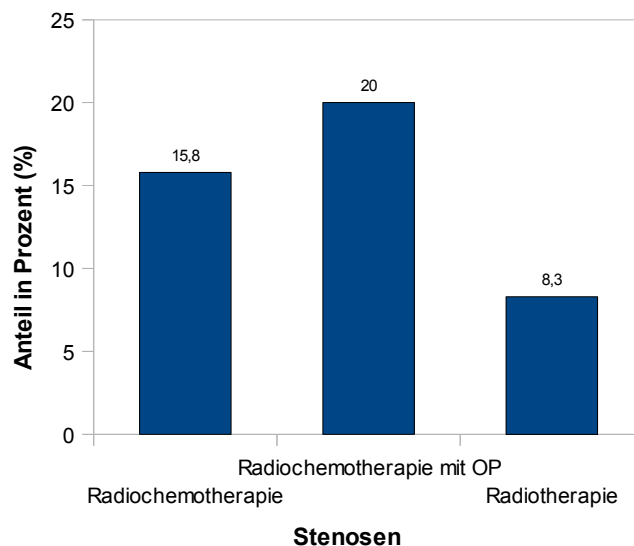
Die untersuchten Patienten zeigten nach entsprechenden Behandlungen verschiedene Nebenwirkungen, die in **Abb. 12** genauer dargestellt sind.

Bei den chronischen Nebenwirkungen kam die Stenose der Speiseröhre mit 14,4% bei 15 Patienten am häufigsten vor. Weiterhin traten in 9 Fällen (8,7%) Ulzerationen der Speiseröhre auf. Ösophagitiden wurden bei 3 Patienten (2,9%) beschrieben. Pneumonitiden zeigten sich bei 2 Untersuchten (1,9%).



**Abb. 12:** Chronische Nebenwirkungen der Therapie im Patientengut (n = 104)

Aufgeteilt auf die einzelnen Behandlungsarme zeigte sich in Bezug auf die häufigste Nebenwirkung (Stenose), dass die Radiochemotherapie kombiniert mit OP diese Nebenwirkung relativ häufig (4 von 20; 20%) begleitet. In der definitiven Radiochemotherapie geht ein Patientenanteil von 15,8% (9 von 57) mit dieser Nebenwirkung einher. In der alleinigen Radiotherapie zeigten sich in 2 von 24 Fällen (8,3%) eine Stenose, siehe **Abb. 13**. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,531$ ).

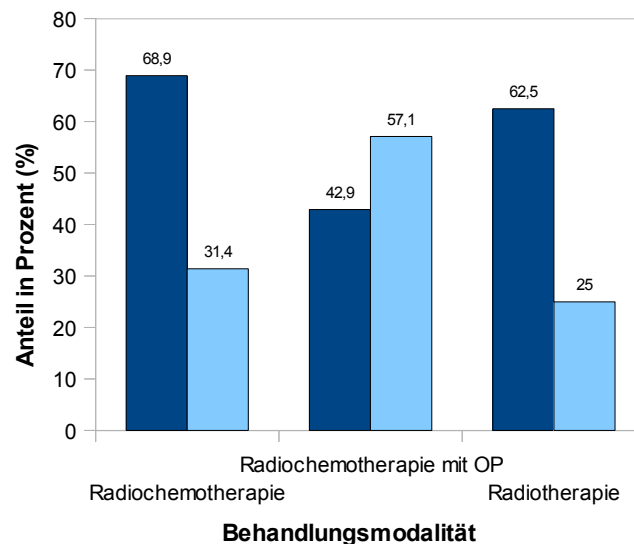


**Abb. 13:** Verteilung der Nebenwirkung Stenose des Ösophagus in Prozentanteilen der Behandlungsarme (RCT: n = 57; RCTOP: n = 20; RT: n = 24)

## 4.2 Therapieergebnisse: Symptome und Indizes nach Behandlung

### 4.2.1 Gewicht (inkl. Body-Mass-Index) und Karnofsky-Index nach Therapie

Nach erfolgter Therapie wogen die Patienten im Median 66 kg, mit einem Minimum von 39 kg und einem Maximum von 111 kg. Anhand der Akteneinsicht konnte bei 52 Untersuchten der BMI berechnet werden. Der BMI betrug im Median 22,21 kg/m<sup>2</sup> nach Therapie. Bei insgesamt 18 von 52 Untersuchten (34,6%) nahm der BMI nach Behandlung zu, bei 33 Untersuchten (63,5%) ab. Im Median nahm der BMI absolut um 0,97 kg/m<sup>2</sup> ab. Die Entwicklung des BMIs vor und nach Therapie bezogen auf die Behandlungsarme im Kollektiv zeigt **Abb. 14**.



**Abb. 14:** Verteilung der Veränderung der BMIs nach Behandlungsarmen in Prozentanteilen (RCT: n = 35; RCTOP: n = 7; RT: n = 8),  
dunkelblau = BMI nach Therapie abgenommen  
hellblau = BMI nach Therapie zugenommen

Wie zu erkennen, nimmt der BMI in der Radiochemotherapie mit OP nach Anteil am ehesten zu (RCTOP vs. RCT vs. RT: 57,1% vs. 31,4% vs. 25%,  $p = 0,125$ ). Der Unterschied in den Gruppen war jedoch nicht als signifikant anzusehen.

Der posttherapeutische Karnofsky-Index konnte bei 63 von 104 Untersuchten aus der Akte entnommen werden. Der mediane Karnofsky-Index nach Therapie lag bei 80%, mit einem Minimum von 50% und einem Maximum von 100%. Verglichen mit dem prä-

therapeutischen Aktivitätsindex sank der durchschnittliche Indexwert von 76,3% auf 74,8%, siehe **Tab. 4**.

**Tabelle 4:** Karnofsky-Index vor und nach Therapie

Karnofsky-Index	100	90	80	70	60	50	40	30	n
vor Therapie	3	14	17	17	8	2	1	0	62
nach Therapie	1	13	18	18	9	4	0	0	63

#### 4.2.2 Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme nach Therapie

Zu den Symptomen die nach Therapieende auftraten, gehörten:

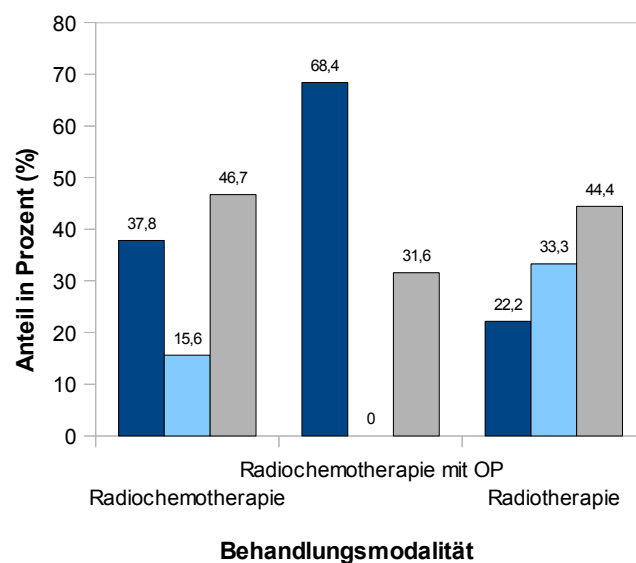
- Schmerzen im Tumorgebiet bei 30 Patienten (33,3%)
- Nahrungsaufnahmeeinschränkungen bei 36 Patienten (41,9%)
- Übelkeit bei 16 Patienten (17,6%)
- Diarrhö bei 6 Patienten (6,7%)

Die Schluckbeschwerden besserten sich in 54 Fällen (56,3%). Bei 40 Untersuchten (41,7%) verschlechterte sich das Schluckvermögen. In 2 Fällen (2,1%) bestand keine Änderung im Vergleich zu den Schluckbeschwerden vor Therapie. Aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmodalitäten war zu erkennen, dass sich in der Gruppe Radiochemotherapie mit OP 16 von 19 Untersuchten (84,2%) verbesserten, 2 (10,5%) verschlechterten und ein Untersucher (5,3%) keinen Unterschied zeigte. In der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie wiesen 29 von 54 Patienten (53,7%) eine Verbesserung der Schluckfunktion auf, 25 Patienten (46,3%) verschlechterten sich. In der Gruppe der alleinigen Radiotherapie verschlechterten sich 13 von 21 Patienten (61,9%), 7 (33,3%) verbesserten sich und 1 Patient (4,8%) zeigte keine Änderung der Schluckfunktion. Dieser Unterschied in den Gruppen war signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,007$ ).

Die Nahrungsaufnahme verbesserte sich retrospektiv in 36 Fällen (42,9%) nach Behandlung. Kein Unterschied zeigte sich bei 35 Patienten (41,7%). Bei 13 Patienten (15,5%) verschlechterte sich die Nahrungsaufnahme. Bezüglich der verschiedenen Behandlungsmodalitäten zeigte sich bei der Nahrungsaufnahme, dass in der Gruppe Radiochemotherapie 17 von 45 Patienten (37,8%) eine Verbesserung, 7 Patienten (15,6%) eine Verschlechterung und 21 (46,7%) keine Änderung bei der Nahrungsauf-



nahme aufwiesen. Die Gruppe Radiochemotherapie mit OP wies bei dieser Symptomatik im Vergleich am häufigsten eine signifikante Verbesserung auf (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,015$ ). Hier verzeichneten 13 von 19 Patienten (68,4%) eine Verbesserung, kein Patient erlitt eine Verschlechterung und 6 Patienten (31,6%) wiesen diesbezüglich keine Änderung auf. Bei der Modalität Radiotherapie verbesserten sich 4 von 18 Patienten (22,2%), 6 Patienten (33,3%) verschlechterten sich und 8 Patienten (44,4%) zeigten keinen Unterschied. In der Gruppe Radiotherapie mit OP konnten für diese Auswertung nur zwei gültige Werte analysiert werden. 2 Patienten (100%) zeigten demnach eine Verbesserung in der Nahrungsaufnahme, siehe **Abb. 15**.

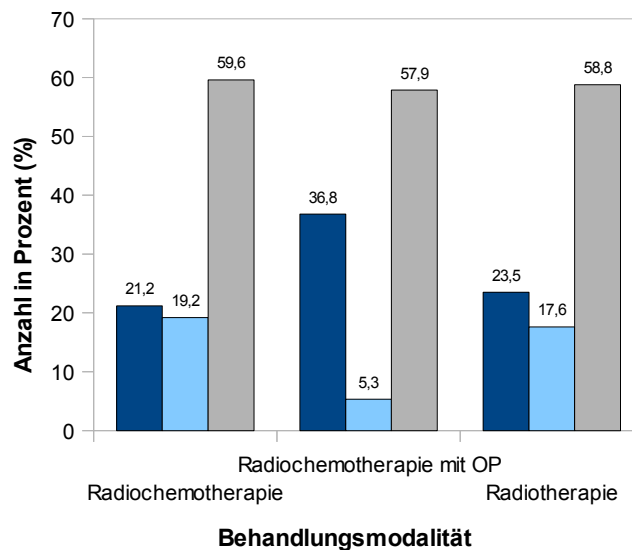


**Abb. 15:** Nahrungsaufnahmeentwicklung nach Behandlungsarmen (RCT:  $n = 45$ ; RCTOP:  $n = 19$ ; RT:  $n = 18$ ),  
dunkelblau = verbesserte Nahrungsaufnahme  
hellblau = verschlechterte Nahrungsaufnahme  
grau = keine Änderung

Bei der Schmerzangabe gaben in den Nachkontrollen insgesamt 30 von 90 auswertbaren Patienten (33,3%) einen Schmerz im Tumorgebiet an.

Am häufigsten gaben, nach Behandlungsarmen aufgeteilt, in der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie 19 von 52 Patienten (36,5%) einen Schmerz an. Bei den mit einer Radiochemotherapie mit OP Behandelten wiesen 5 von 19 Patienten (26,3%) Schmerzen auf. In der Radiotherapie-Gruppe gaben 5 von 17 Untersuchten (29,4%) Schmerzen an. In **Abb. 16** sind die Schmerzverbesserung bzw. -verschlechterung nach The-

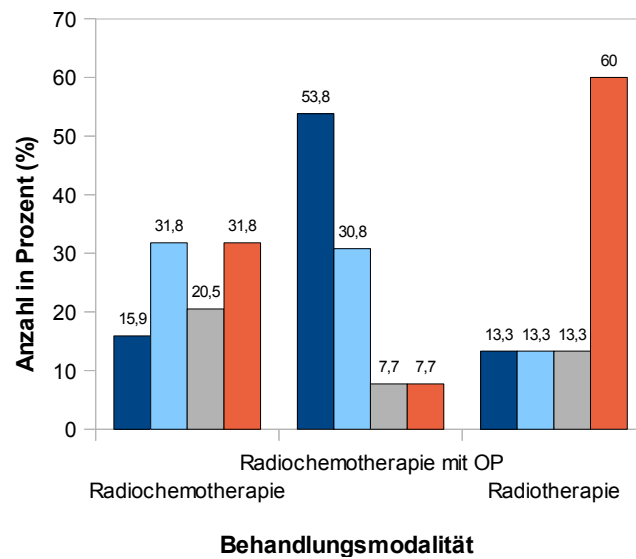
rapie nach den Behandlungsmodalitäten gegenübergestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war hier aber nicht signifikant ( $p = 0,534$ ).



**Abb. 16:** Schmerzangabe im Tumorgebiet nach Behandlungsarmen in Prozentanteilen (RCT:  $n = 52$ ; RCTOP:  $n = 19$ ; RT:  $n = 17$ ),  
 dunkelblau = nach Therapie geringer  
 hellblau = nach Therapie höher  
 grau = keine Änderung

#### 4.2.3 Initiales Ansprechen und Tumorkontrolle nach Therapie

Die Patienten wurden im Median 4,8 Wochen nach Therapieende in einer Kontrolluntersuchung gesehen. **Abb. 17** zeigt die Verteilung des Ansprechens der Ösophaguskarzinome in den entsprechenden Behandlungsarmen. Es zeigt sich, dass in der Behandlungsgruppe der Radiochemotherapie mit OP die höchsten Ansprechraten erreicht wurden. 85% dieser Patienten hatten eine komplette oder partielle Remission. In der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie zeigten hingegen 48% der Patienten eine komplette oder partiellen Remission. Dieses Ergebnis zeigte nach Analyse einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,017$ ). In der Gruppe der alleinigen Radiotherapie wurden komplette oder partielle Remissionen in 27% der Fälle beobachtet, siehe **Abb. 17**.



**Abb. 17:** Initiale Remission nach Behandlungsarmen in Prozentanteilen (RCT: n = 44; RCTOP: n = 13; RT: n = 15),  
 dunkelblau = komplette Remission  
 hellblau = partielle Remission  
 grau = geringgradige Remission  
 hellrot = keine Remission

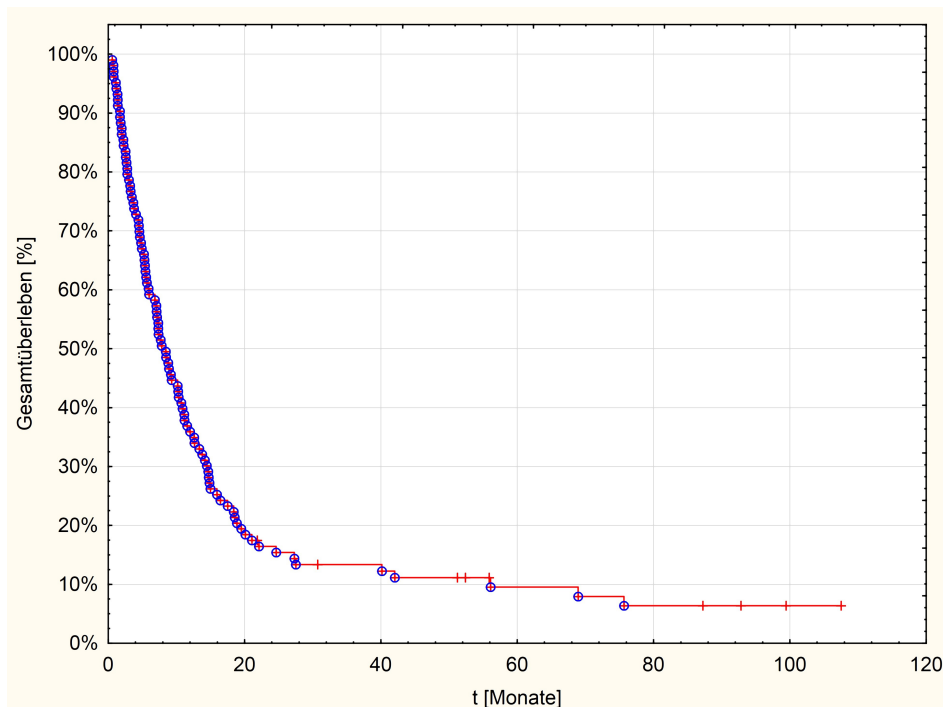
Im Verlauf zeigten insgesamt 36 von 76 Patienten (47,4%) eine neu aufgetretene Fernmetastasierung. Aufgeteilt nach Behandlungsarmen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,687$ ). In der definitiven Radiochemotherapie-Gruppe zeigten diesbezüglich 21 von 43 Patienten (48,8%) eine neu diagnostizierte Fernmetastasierung. Bei der Gruppe Radiochemotherapie mit OP wurde bei 7 von 16 Patienten (43,8%) eine neue Fernmetastasierung festgestellt. Die mit einer alleinigen Radiotherapie Behandelten zeigten in 35,7% (5 von 14 Patienten) eine neue Fernmetastasierung des Ösophaguskarzinoms.

## 4.3 Überleben

### 4.3.1 Gesamtüberleben

Die letzte Aktualisierung der Überlebensdaten erfolgte am 15.03.2012. Zu diesem Zeitpunkt waren 94 von 104 (90,4%) Patienten verstorben. 10 von 104 (9,6%) Patienten wurden noch als lebend erfasst. Dabei zeigten 2 von diesen 10 (20%) zum Stichtag Überlebenden ein Rezidiv und ein Untersucher (10%) eine Fernmetastasierung auf. So waren 7 von 10 (70%) dieser bis dahin Überlebenden als tumorfrei und deswegen als potenziell vom Tumor geheilt einzustufen.

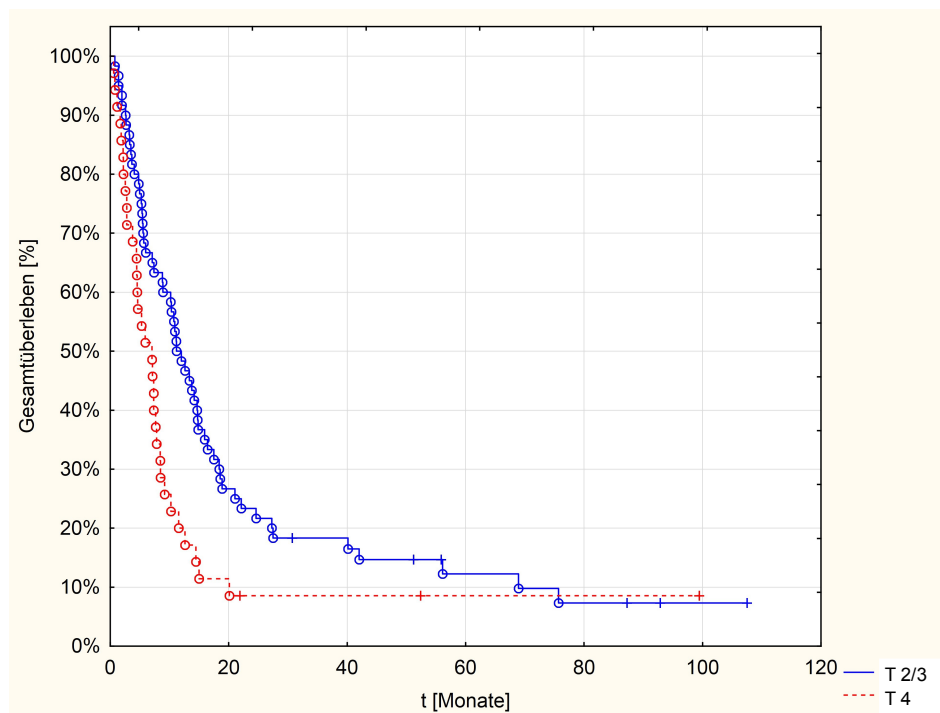
Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs ist in **Abb. 18** dargestellt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 8,1 Monate. Das untere Quartil (25% Perzentil) betrug 3,6 Monaten und das obere Quartil (75% Perzentil) 16,1 Monate. Ein Jahr nach Therapieende lebten noch 35,9% der Patienten, nach zwei Jahren 15,5%, nach drei Jahren 12,5% und 11% nach vier Jahren. Nach fünf Jahren betrug die Gesamtüberlebensewahrscheinlichkeit 9%.



**Abb. 18:** Überlebenswahrscheinlichkeit für das Gesamtkollektiv (n = 104)

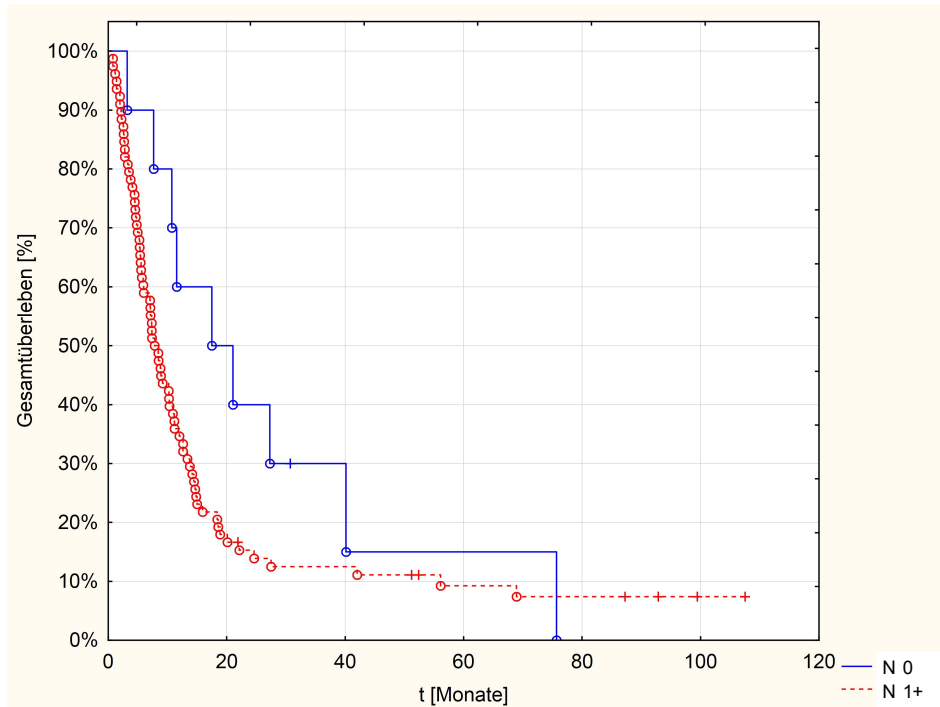
### 4.3.2 Überleben in Abhängigkeit der TNM-Kategorie

Das Gesamtüberleben nach einem Jahr (1-JÜL) und drei Jahren (3-JÜL) war im T2-3-Stadium besser als bei Patienten mit Tumoren im T4-Stadium (49,7% und 17,4% vs. 19,8% und 16,7%; Log-Rang-Test  $p = 0,024$ ). Das mediane Überleben betrug 11,2 gegenüber 6,5 Monaten (T2/3 vs. T4). Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ist in der **Abb. 19** dargestellt.



**Abb. 19:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von dem T-Stadium (n = 96)

Das Überleben nach N-Stadium zeigt die **Abb. 20**. Nach Analyse ( $p = 0,084$ ) ergab sich ein statistischer Trend im Überlebenszeiteinfluss. Ein niedriges N-Stadium resultierte in einer verlängerten Überlebenszeit. Im N0-Stadium betrug die mediane Überlebenszeit 17,5 Monate, im N1+-Stadium 7,8 Monate. Das 1-JÜL und 3-JÜL waren für das N0-Stadium 70,0% und 29,6%, für das N1+-Stadium 35,1% und 11,8%.



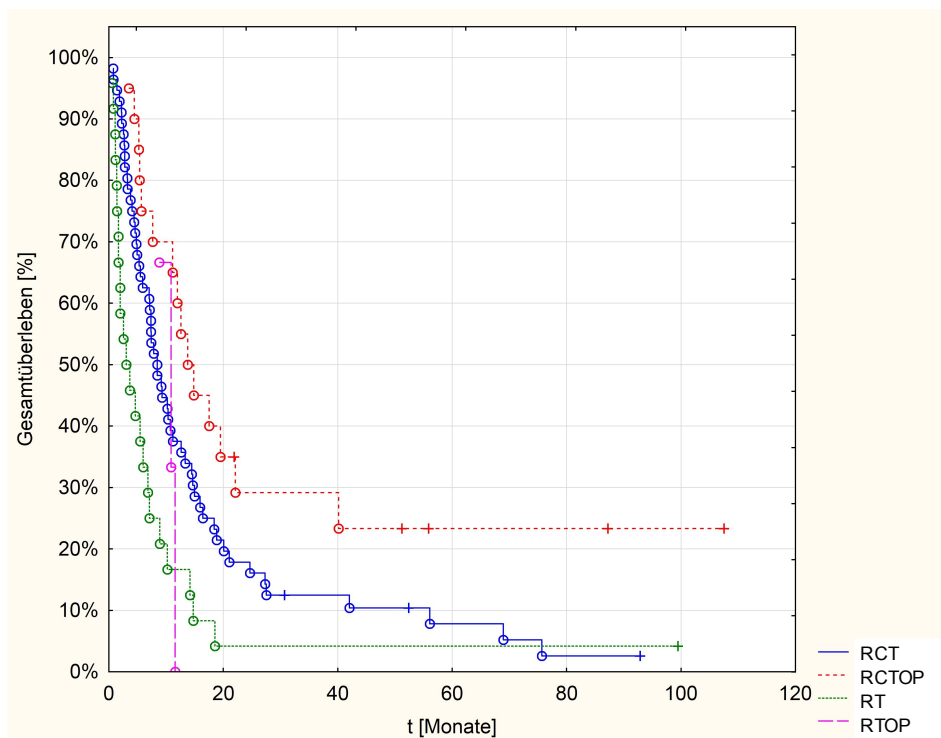
**Abb. 20:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von dem N-Stadium (n = 89)

Bezüglich des M-Stadiums zeichnete sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,123$ ) ab. Die mediane Überlebenszeit für zu Therapiebeginn fernmetastasierte Tumoren (M1) belief sich auf 10,0 Monate und auf 19,8 Monate im M0-Stadium.

Der histologische Tumortyp (PLEC vs. Adeno-CA: 7,3 vs. 10,9 Monate mediane Überlebenszeit, Log-Rang-Test  $p = 0,741$ ) und die Tumorart (Primärtumor vs. Rezdiv: 8,7 vs. 9,2 Monate, Log-Rang-Test  $p = 0,819$ ) hatten in dieser Untersuchung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, wobei anzumerken ist, dass von den 104 untersuchten Patienten 98 einen Primärtumor aufwiesen und die Gruppen damit nach Anzahl ungleich verteilt waren.

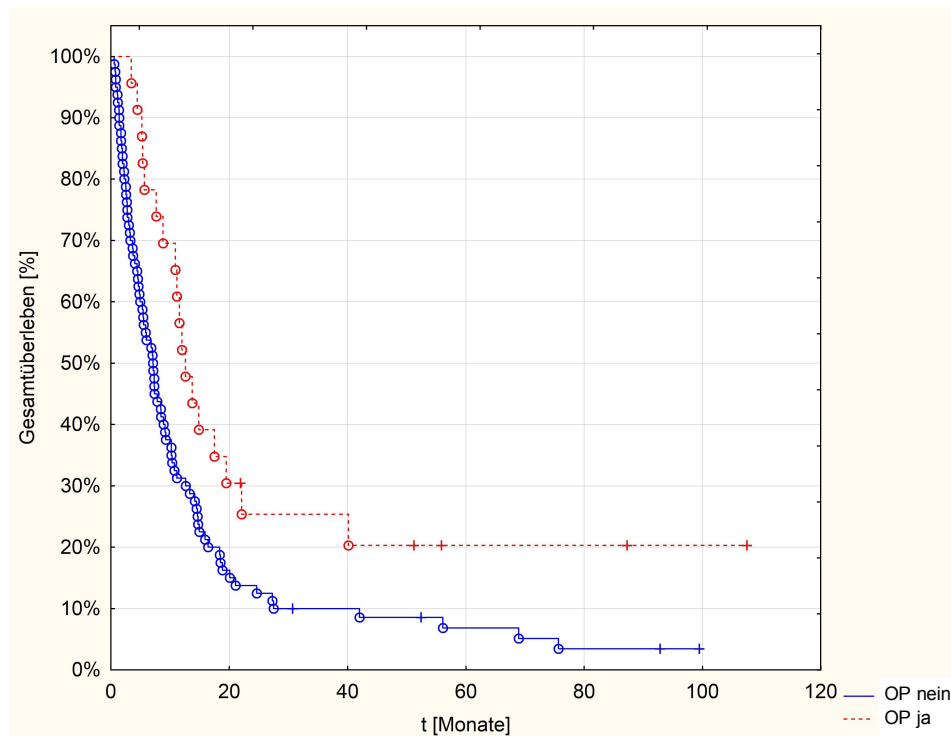
### 4.3.3 Überleben in Abhängigkeit der Behandlungsmodalität

Der Großteil, nämlich 57 Patienten (55%) wurden mittels definitiver Radiochemotherapie therapiert. 20 Untersuchte (19%) wurden multimodal im Sinne einer Radiochemotherapie kombiniert mit OP, davon 15 im neoadjuvanten und 2 aus den frühen 2000er Jahren im adjuvanten Ansatz, behandelt. 3 ursprünglich operierte Patienten erhielten nach Rezidiv eine Radiochemotherapie. Bei 24 Patienten (23%) kam eine alleinige Radiotherapie zur Verwendung. Drei Patienten wurden in der Kombination Radiotherapie mit OP therapiert. In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Gruppe der Radiochemotherapie mit OP im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie (5-JÜL: RCTOP vs. RCT: 23,5% vs. 7,6%, Log-Rang-Test  $p = 0,0006$ ). Die alleinige Radiotherapie wies ein 5-JÜL von 4,5% auf. Im Median überlebten die Gruppe der RCTOP mit 14,3 Monaten am längsten, der RCT mit 8,5, der RT mit 3,4 und der RTOP mit 10,9 Monate. Die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenschancen betrugen für die Gruppe RCTOP 70,0% und 27,8%, für die RCT 40,0% und 17,9%, für die RT 16,5% und 4,1%. **Abb. 21** gibt einen Überblick über die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Behandlungsmodalität.



**Abb. 21:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Behandlungsmodalität (n = 104)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit davon, ob eine chirurgische Behandlung des Ösophaguskarzinoms durchgeführt wurde, zeigt die **Abb. 22**. Dieses Ergebnis zeigte einen signifikanten Unterschied (Log-Rang-Test  $p = 0,006$ ).

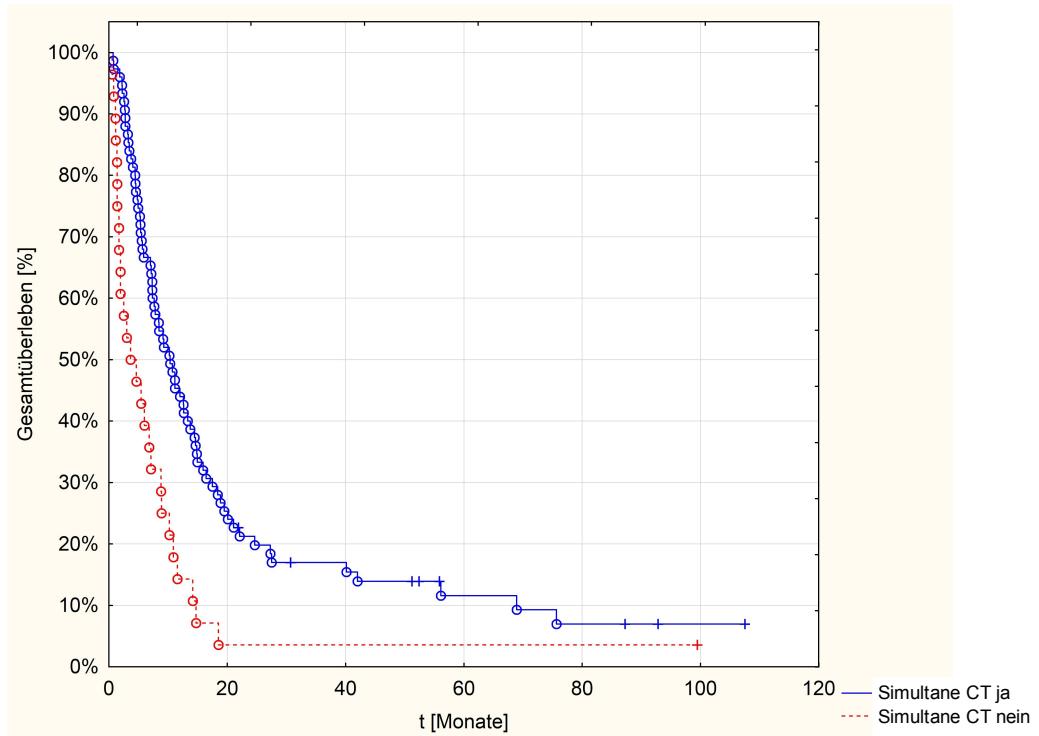


**Abb. 22:** Überlebenswahrscheinlichkeit bei durchgeführter gegen nicht durchgeführte chirurgische Behandlung (n = 104)

Im Median überlebte die Gruppe, bei der eine Operation des Ösophaguskarzinoms durchgeführt wurde, mit 12,3 Monaten länger als die Gruppe, bei der keine Operation des Ösophaguskarzinoms durchgeführt wurde, hier nämlich 7,1 Monate.

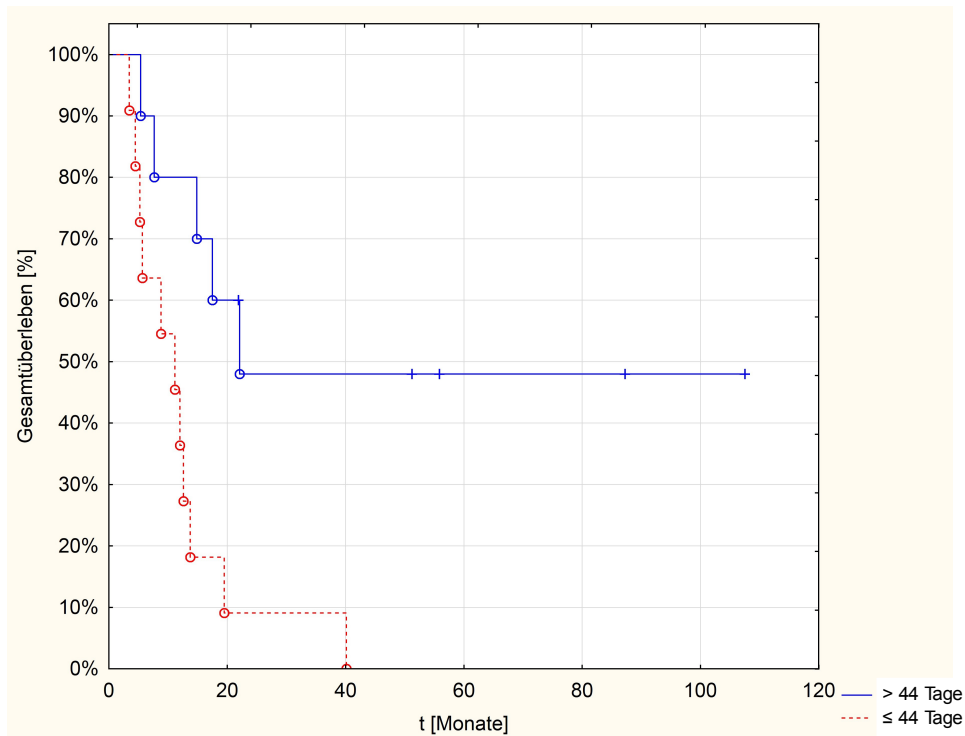
Des Weiteren zeigt die **Abb. 23** die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit einer simultan durchgeführten Chemotherapie. Von den 77 simultan mit einer Chemotherapie Behandelten bekamen 57 Patienten (74%) die Kombination Cisplatin/5-FU. Bei 8 Behandelten (10,4%) wurde Taxol allein oder in Kombination mit Cisplatin/5-FU verabreicht. Mitomycin wurde allein oder zusätzlich bei 2 Patienten (2,6%) angewandt. Im Median überlebte diejenigen, die eine simultane Chemotherapie zur Bestrahlung erhielten, mit 10,3 Monaten signifikant länger als die Gruppe ohne simultane Chemotherapie (simultane Chemotherapie vs. keine simultane Chemotherapie: 10,3 vs. 3,7 Monate, Log-Rang-Test  $p = 0,005$ ).





**Abb. 23:** Überlebenswahrscheinlichkeit bei durchgeführter gegen nicht durchgeführte simultane Chemotherapie (n = 104)

Im Median lag der Abstand zwischen der Bestrahlung (letzter Tag der Bestrahlung) und der chirurgischen Behandlung (Operation des Ösophaguskarzinoms) bei 44 Tagen. Die entsprechend Behandelten, die über diesem Median lagen, also einen größeren Abstand als 44 Tage zur Operation hatten, überlebten länger. Dieses Ergebnis war signifikant (Gruppe über Median vs. Gruppe unter Median: 21,3 vs. 10,0 Monate, Log-Rang-Test  $p = 0,008$ ), siehe **Abb. 24**.



**Abb. 24:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit Abstand Strahlentherapie (letzter Tag) zur chirurgischen Behandlung des Ösophaguskarzinoms (n = 21)

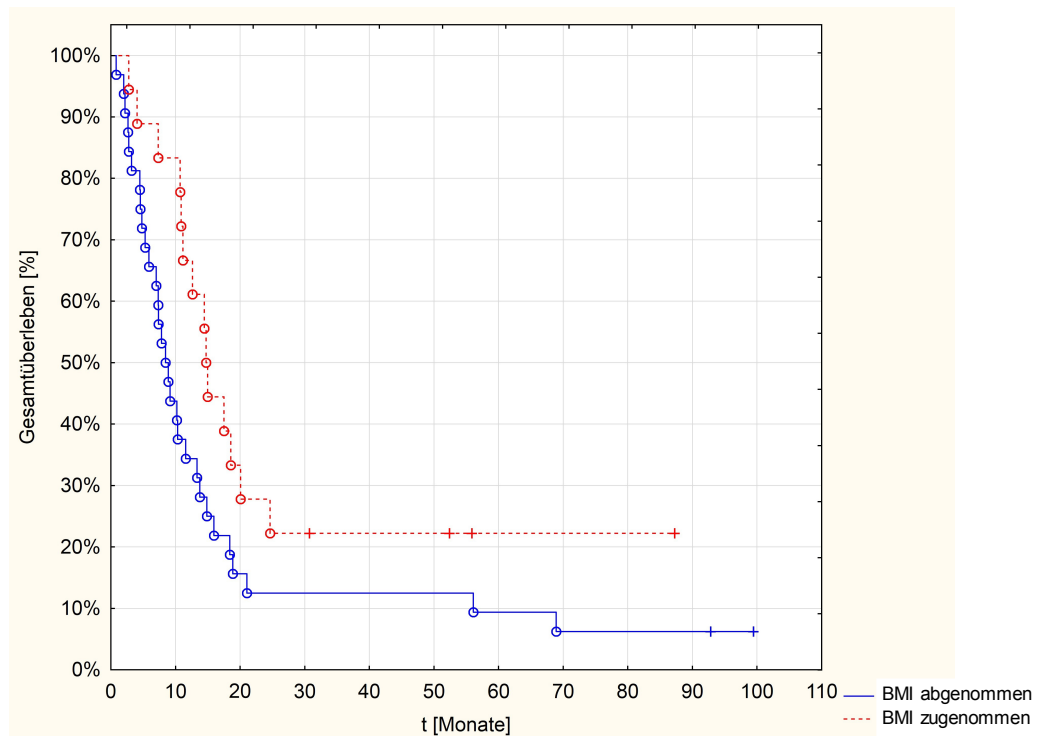
Das Überleben war in unserer Institution nicht signifikant von der applizierten Gesamtdosis der Strahlentherapie abhängig (Log-Rang-Test  $p = 0,616$ ). Die Patientengruppe, die über 50,4 Gy applizierte GD lag, erreichte 9,0 Monate mediane Überlebenszeit. Dagegen lebte die Gruppe gleich oder unter 50,4 Gy GD liegend mit 7,0 Monaten im Median kürzer.

#### 4.3.4 Überleben in Abhängigkeit von klinischen Symptomen und Indizes

Die retrospektiv erhobenden anamnestischen Daten hatten zum Teil einen Einfluss auf das Überleben im Patientenkollektiv. So hatten die Suchterkrankungen (Nikotin- und Alkoholkonsum, Log-Rang-Test  $p = 0,863$  und  $p = 0,231$ ) und das Alter (Log-Rang-Test  $p = 0,598$ ) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Der BMI hatte dagegen in der Entwicklung vor und nach Behandlung einen Einfluss auf das Überleben. Die Patienten, die bezüglich des BMI nach Behandlung zugelegt haben, lebten im Median länger (BMI nach Behandlung zugenommen vs. BMI nach Be-

handlung abgenommen: 14,7 vs. 8,5 Monate, Log-Rang-Test  $p = 0,049$ ). Das 1- und 3-JÜL betrug bei Patienten, die eine Zunahme des BMIs verzeichneten, 67,0% und 22,3% gegenüber der Gruppe mit abgenommenen BMI mit 34,4% und 13,0%, siehe **Abb. 25**.

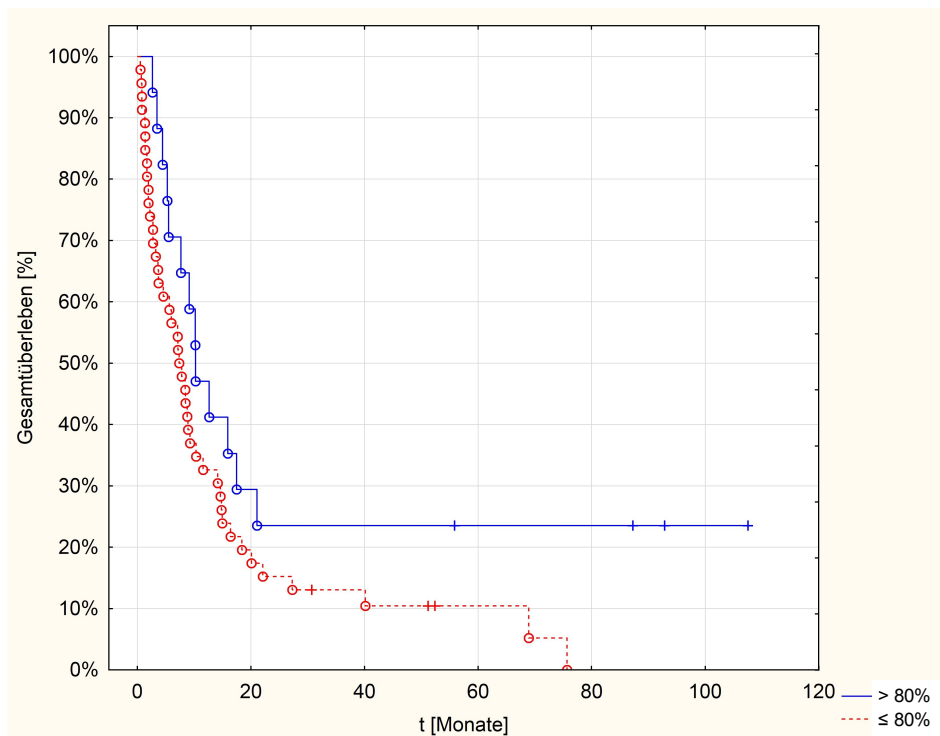


**Abb. 25:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der BMI-Entwicklung vor und nach Behandlung (n = 52)

Zusätzlich lebten die Untersuchten, die über dem Median-BMI nach Behandlung lagen, signifikant länger (Log-Rang-Test  $p = 0,042$ ). Der Median nach Behandlung betrug 22,21 kg/m<sup>2</sup>. Die darüber liegenden Patienten lebten im Median 13,7 vs. 8,5 Monate der darunter liegenden Patienten.

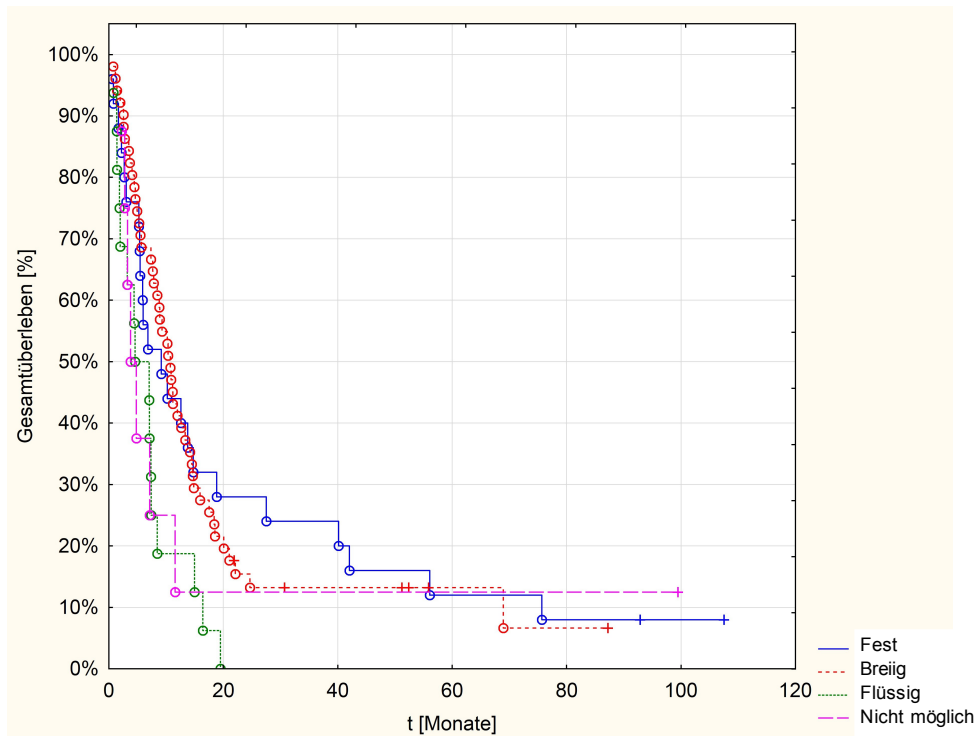
Betrachtet man den Karnofsky-Index vor Therapiebeginn in Bezug auf das Überleben, so war ein statistischer Trend zu erkennen (Log-Rang-Test  $p = 0,054$ ). Im Median betrug der Karnofsky-Index 80%. Die Patientengruppe, die über diesem Wert lag überlebte im Median 10,2 vs 7,4 Monate der darunter bzw. gleich diesem Wert liegenden Gruppe. Das 1- und 3-JÜL betrug bei der über dem Median liegenden Gruppe 53,2% und 24,0% gegenüber 33,4% und 13,1% der darunter oder gleich liegenden Gruppe, siehe **Abb. 26**. Der Karnofsky-Index nach Therapie ließ ebenfalls, wenn auch schwä-

cher, einen statistischen Trend auf die Überlebenszeit erkennen (Gruppe über Median von 80% vs. Gruppe unter oder gleich Median von 80%: 10,3 vs. 7,1 Monate mediane Überlebenszeit, Log-Rang-Test  $p = 0,079$ ).



**Abb. 26:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index vor Behandlung (n = 62)

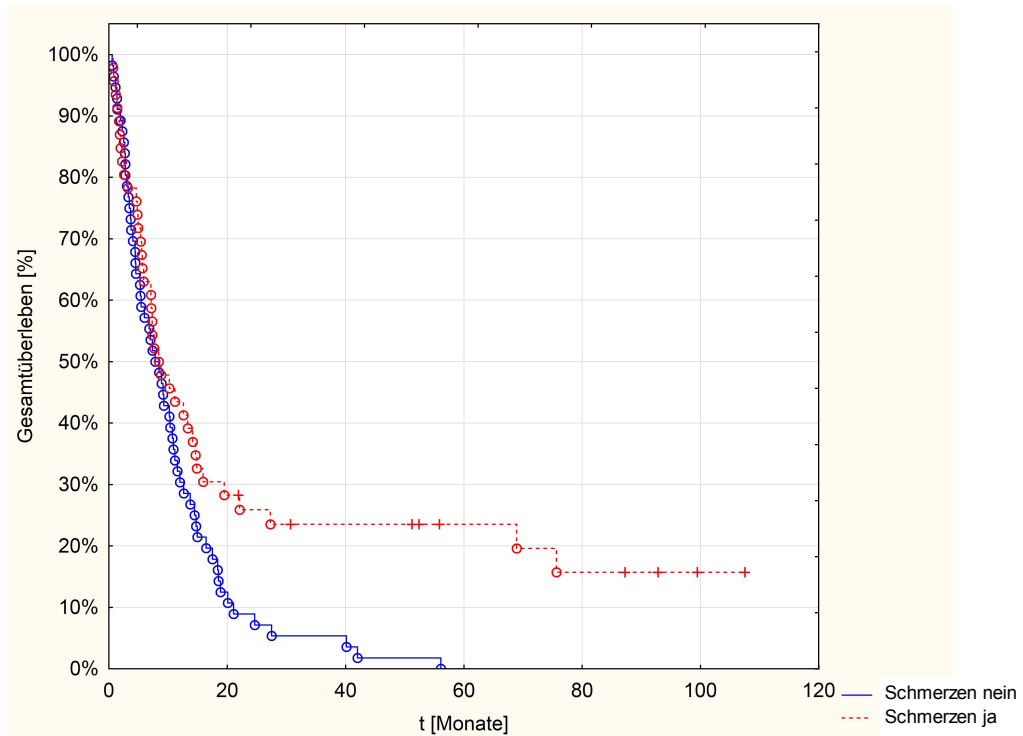
Die klinische Symptomatik der Patienten vor Therapiebeginn ließ im untersuchten Patientenkollektiv bei der Nahrungsaufnahme in Bezug auf das Überleben einen statistischen Trend (Log-Rang-Test  $p = 0,069$ ) erkennen. Im Median überlebten die Gruppen mit der Möglichkeit feste bzw. breiige Kost aufzunehmen mit 9,2 bzw. 10,7 Monate länger. Die Gruppen, welche zur flüssigen Kost bzw. zu keiner Nahrungsaufnahme per os befähigt waren, lebten im Median 5,8 bzw. 4,3 Monate, siehe **Abb. 27**.



**Abb. 27:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme per os vor Behandlung (n = 101)

Bei den Patienten mit angegebenen Schluckbeschwerden vor Therapiebeginn zeigte sich, dass Patienten mit Schluckbeschwerden im Median länger überlebten als jene ohne Schluckbeschwerdeangabe (Schluckbeschwerden vs. keine Schluckbeschwerden: 8,8 vs. 5,2 Monate, Log-Rang-Test  $p = 0,393$ ). Dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Schmerzangabe vor Therapiebeginn bildete sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Log-Rang-Test  $p = 0,015$ ). Die Patienten mit einer Schmerzangabe im Tumorgebiet lebten im Median länger als diejenigen ohne Schmerzangabe (Schmerzangabe vs. keine Schmerzangabe: 8,4 vs. 7,8 Monate). Das 3-JÜL lag bei 24,2% vs. 6,5%, siehe **Abb. 28**.

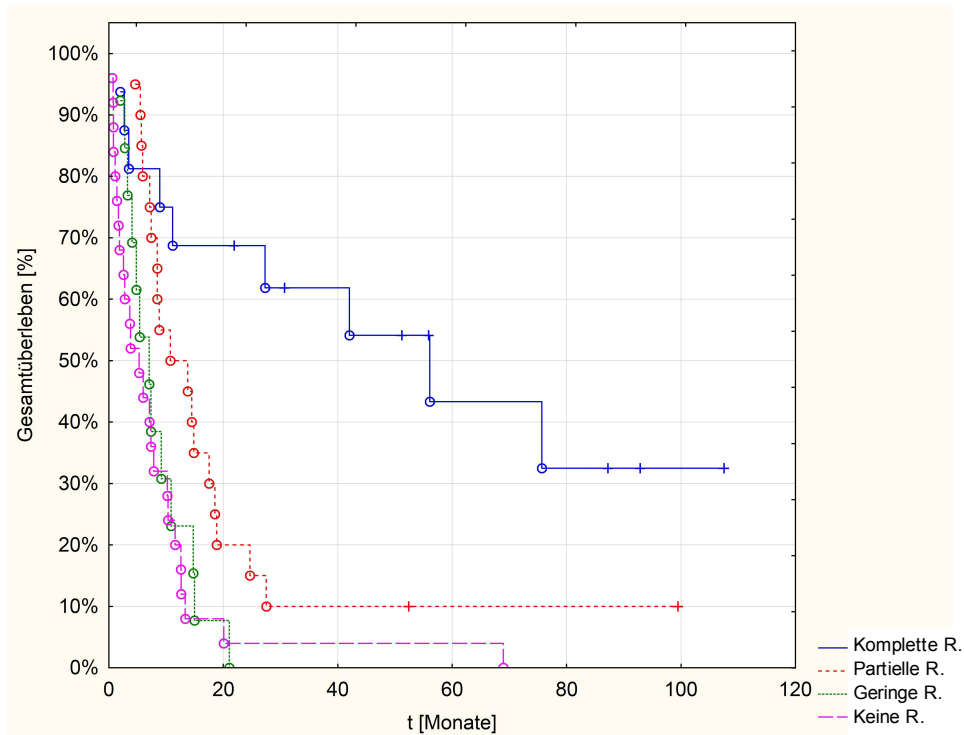


**Abb. 28:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Schmerzangabe im Tumorgebiet vor Behandlung (n = 103)

Bei 8 von den 104 untersuchten Patienten wurden Blutungen vor der Behandlung im Tumorgebiet festgestellt. Dies hatte jedoch keinen statischen Einfluss auf die Überlebenszeit (Blutungen vs. keine Blutungen: 7,8 vs. 8,1 Monate mediane Überlebenszeit, Log-Rang-Test  $p = 0,806$ ).

#### 4.3.5 Überleben in Abhängigkeit des initialen Ansprechens des Tumors

Patienten, bei denen eine komplette Remission in der Nachkontrolle erreicht wurde, hatten eine bessere Prognose als Patienten, die lediglich eine partielle oder keine wesentliche Änderung aufwiesen. **Abb. 29** stellt diesen Sachverhalt dar. Die medianen Überlebenszeiten spiegeln den Zusammenhang wider (komplette vs. partielle Remission: 55,8 vs. 12,3 Monate; geringgradige vs. keine Remission: 7,0 vs. 5,3 Monate der Überlebenszeit im Median). Das 1- und 3-JÜL betrug für die komplette Remission 75,2% und 61,4% gegen 50,0% und 10,1% in der partiellen Remission.



**Abb. 29:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des initialem Ansprechens des Tumors nach Behandlung (n = 74)

Der Log-Rang-Test ergab den Wert  $p = 0,0002$ . Somit bestand zwischen den Patienten mit initialem Ansprechen in Form einer kompletten Remission und denen mit partiellen oder keinem Ansprechen eine signifikant längere Überlebenszeit.

Die folgende Tabelle soll die univariate Analyse aller Variablen in Bezug auf die Überlebenszeiten noch einmal vollständig abbilden.

**Tabelle 5:** Ergebnisse der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv (n= 104)

Variable	Gruppe	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	p
Behandlungskonzept	RCT	8,5	0,001
	RCTOP	14,3	
	RT	3,4	
	RTOP	10,9	
OP	Ja	12,3	0,006
	Nein	7,1	
Abstand letzter Tag Strahlentherapie bis OP	> 44 Tage	21,3	0,008
Simultane Chemotherapie	≤ 44 Tage	10,0	
Substanzen Chemotherapie	Ja	10,3	0,005
	Nein	3,7	
	5-FU	k.A.	
	Cisplatin	k.A.	
	Taxol	7,2	
	Mitomycin	k.A.	
T	5-FU / Cisplatin	10,2	0,009
	Taxol / Oxalplatin	k.A.	
	Sonstige	k.A.	
	T2	11,8	
	T3	12,0	
T-Gruppen	T4	6,5	0,021
	T2+T3	11,2	
	T4	6,5	
N	N0	17,5	0,084
	N1	7,8	
M	M0	19,8	0,123
	M1	10,0	
Nikotinkonsum	Ja	8,7	0,863
	Nein	7,2	
Alkoholkonsum	Ja	7,7	0,231
	Nein	7,1	
Karnofsky vor Behandlung	> 80%	10,2	0,054
	≤ 80%	7,4	
Gewicht vor Behandlung (kg)	> 70	9,1	0,187
	≤ 70	7,1	
BMI vor Behandlung (kg/m <sup>2</sup> )	> 23,66	9,2	0,156
	≤ 23,66	7,1	
Schluckbeschwerden vor Behandlung	Ja	8,8	0,393
	Nein	5,2	
Nahrungsaufnahme vor Behandlung	Fest	9,2	0,069
	Breiig	10,7	
	Flüssig	5,8	
	Nicht möglich	4,3	
Schmerzen im Tumorgebiet vor Behandlung	Ja	8,4	0,015
	Nein	7,8	
Blutungen durch Tumor	Ja	7,8	0,806
	Nein	8,1	
Gesamtdosis (Gy)	> 50,4	9,0	0,616
	≤ 50,4	7,0	
BMI-Änderung nach Behandlung	BMI zugenommen	14,7	0,049
	BMI abgenommen	8,5	
Karnofsky nach Behandlung	> 80%	10,3	0,079
	≤ 80%	7,1	
BMI nach Behandlung (kg/m <sup>2</sup> )	> 22,21	13,7	0,042
	≤ 22,21	7,8	
Initiales Ansprechen	Komplette Remission	55,8	0,0002
	Partielle Remission	12,3	
	Kleine Remission	7,0	
	Keine Remission	5,3	



#### 4.4 Prognostische Faktoren (Multivariate Analyse)

Die Variablen, die bei der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten, wurden zur multivariaten Analyse herangezogen. Hier zeigte sich, dass die T-Gruppen (Gruppe 1: T1+2+3; Gruppe 2: T4), die simultane Chemotherapie und die Schmerzangabe in der Anamnese vor Behandlung als unabhängige prognostische Variablen für das Gesamtüberleben galten. Dagegen besaßen keinen prognostischen Wert die Variablen der Behandlungsmodalität im ersten Modell und die Variable OP im zweiten Modell.

In der Analyse wurden zwei Modelle einer Cox-Regression ausgewertet, siehe folgende **Tabelle 6**.

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Cox-Regression für das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv (Oberer Tabellenteil: Modell 1; Unterer Tabellenteil: Modell 2; n = 104)

<b>Modell 1</b>			
<b>Prognostische Variablen</b>	<b>HR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
Behandlungsmodalität			
RT*	1		
RCT	0,57	0,21-1,56	0,717
RCTOP	0,66	0,18-2,40	0,128
RTOP	1,60	0,46-5,57	0,054
T-Stadium			
T4*	1		
T1+2+3	0,63	0,40-0,99	0,046
Schmerzangabe im Tumorgebiet vor Therapiebeginn			
Schmerzen*	1		
Keine Schmerzen	1,64	1,03-2,61	0,037

## Modell 2

Prognostische Variablen	HR	95%-KI	p
Chirurgische Behandlung			
OP erfolgt*	1		
OP nicht erfolgt	1,43	0,83-2,47	0,197
Simultane Chemotherapie			
Sim. Chemo erfolgt*	1		
Sim. Chemo nicht erfolgt	1,80	1,09-2,96	0,021
T-Stadium			
T4*	1		
T1+2+3	0,63	0,40-0,99	0,046
Schmerzangabe im Tumorgebiet vor Therapiebeginn			
Schmerzen*	1		
Keine Schmerzen	1,63	1,03-2,58	0,036

HR: Hazard Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio;

p - Wert: p - Wert des Likelihood Ratio-Tests;

\* Referenzgruppe der kategorialen bzw. binären Variablen

In Modell 1 bildet sich folgender Sachverhalt ab: Neben dem T-Stadium und der Schmerzangabe im Tumorgebiet vor Therapiebeginn hatten die verschiedenen Behandlungsmodalitäten keinen prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p > 0,05$ ). Das T-Stadium dagegen hatte in zwei Gruppen aufgeteilt (Gruppe T1+2+3 gegen Referenzgruppe T4) hier einen signifikanten Einfluss. Demnach hatten Patienten im T1+2+3-Stadium ein um 37% geringeres Sterberisiko als im T4-Stadium (Hazard Ratio 0,63). Bei der Schmerzangabe zeigte sich, dass Untersuchte, die keine Schmerzen vor Behandlungsbeginn angaben, ein 1,64-fach höheres Sterberisiko im Vergleich zu Untersuchten mit Schmerzangabe hatten (HR 1,64,  $p = 0,037$ ). Das Risiko war folglich signifikant um 64% erhöht.

In Modell 2 stellt sich dagegen der Sachverhalt folgendermaßen dar: Neben dem T-Stadium, einer simultanen Chemotherapie als Behandlungsoption und der Schmerzangabe hatte die Variable Chirurgische Behandlung (OP bei Patient nicht erfolgt vs. OP erfolgt) keinen prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p = 0,197$ ). Dagegen bildete die Behandlungsoption einer simultanen Chemotherapie zur Bestrahlung einen signifikanten Vorteil ( $p = 0,021$ ). Patienten, die eine simultane Chemotherapie nicht erhalten haben, besaßen ein 1,8-fach höheres Risiko zu versterben als die Referenzgruppe mit simultaner Chemotherapie. Also war das Risiko um 80% erhöht. Bezüglich

der T-Stadien, zeigte sich der gleiche Zusammenhang wie in Modell 1. T1+2+3-Stadium hatten ein um 37% geringeres Sterberisiko als im T4-Stadium (HR 0,63). Bei der Schmerzangabe zeigte sich ähnlich zu Modell 1, dass Untersuchte, welche keine Schmerzen vor Behandlungsbeginn angaben, ein 1,63-fach höheres Sterberisiko im Vergleich zu Untersuchten mit Schmerzangabe hatten (HR 1,63,  $p = 0,036$ ). Das Risiko war vergleichbar signifikant um 63% erhöht.

## **5 Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es, die Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom im eigenen Patientengut zu untersuchen. Hier sollten insbesondere die Unterschiede der Behandlungsoptionen definitive Radiochemotherapie, neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation und alleinige Radiotherapie im Überleben und auch bezüglich ihrer Nebenwirkungen, bzw. Folgesymptome geprüft werden. Daneben setzte sich die Arbeit das Ziel, die verschiedenen Behandlungsoptionen in Hinblick auf das initiale Ansprechen des Tumors zu werten und Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben zu finden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert und mit denen der Literatur verglichen.

### **5.1 Ätiopathogenese**

Die Entstehung von Karzinomen im Speiseröhrenbereich bildet ein multifaktorielles Geschehen. Zahlreiche Studien bestätigten den Einfluss patientenbezogener Faktoren, wie Geschlecht, Alter und Lebensgewohnheiten, wie Alkohol- und Tabakkonsum bei Plattenepithelkarzinomen (Brown et al., 2001). Für die Entstehung des Adenokarzinoms konnte kein klarer Zusammenhang zum Tabakkonsum hergestellt werden. Hier scheint charakteristischer Hauptrisikofaktor der Reflux von Magensaft und Galle zu sein. Die intestinale Metaplasie des Plattenepithels in Form eines Barrettösophagus vergrößert das Risiko, ein Adenokarzinom der Speiseröhre zu entwickeln, etwa um das Dreißigfache, verglichen zur Allgemeinpopulation (Solaymani-Dodaran et al., 2004).

## **5.2 Patientenkollektiv**

### **5.2.1 Geschlechterverteilung**

Bezogen auf das Geschlecht erkranken Männer am häufigsten, wozu die größere Verbreitung der Risikofaktoren Alkohol- und Tabakkonsum unter Männern beiträgt. In Deutschland betrug die Inzidenz für Männer im Jahre 2009 4.880 (78%) zu 1.370 (22%) bei den Frauen (Robert-Koch-Institut). Dies bestätigt gleichzeitig das Geschlechterverhältnis der Vergleichsstudien, die einen Anteil von männlichen Patienten von 68,1 – 93,4% aufwiesen (Bedenne et al., 2007; Adenis et al., 2013; Karran et al., 2014). Im Patientengut dieser Studie fanden sich zu 84% männliche Patienten.

### **5.2.2 Altersverteilung**

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Untersuchung betrug 63,7 Jahre. In den Vergleichsstudien wurden mit 58,3 (Bedenne et al., 2007) bis 62,1 Jahren (DeFoe et al., 2011) ähnliche Altersklassen untersucht.

Mit einem medianen Patientenalter von 66 Jahren offenbart sich in dieser Studie, dass Patienten im Alter von 60 - 70 Jahren besonders von Karzinomen im Speiseröhrenbereich gefährdet sind. In der aktuellen Studie von Karran (n = 521) lag der Altersmedian vergleichbar bei 65 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter für Deutschland liegt nach dem Robert-Koch-Institut 2009 bei 67 Jahren für Männer und 71 Jahren für Frauen (Robert-Koch-Institut). Nach Analyse des Patientenkollektivs hatte das Alter jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p = 0,598$ ).

### **5.2.3 Begleit- und Suchterkrankungen**

Hinsichtlich der bei Therapiebeginn bestehenden Begleiterkrankungen wird der potenzielle Erfolg von aggressiveren Behandlungsansätzen häufig stark eingeschränkt. Patienten mit einem Ösophaguskarzinom zeichnen sich oft aufgrund ihres Alters und ihrer meist ätiologisch zusammenhängenden Suchterkrankungen durch manifeste Begleiterkrankungen wie COPD, Leberzirrhose, Kachexie oder/und maligne Zweiterkrankungen aus (Fukuzawa et al., 1999a). In vorliegenden Kollektiv wiesen von den 104 untersuchten Patienten 98 (94%) chronische Begleiterkrankungen auf, wodurch dieser Zusammenhang bestätigt wird. In der Anamnese gaben 66% der Patienten an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren bzw. 71% gaben einen Tabakkonsum an. In den Vergleichsstudien bot sich diesbezüglich wenig Datenmaterial, einzig in der retrospektiven Studie von Defoe wurde eine Angabe zum Tabakkonsum angegeben; hier 70% Tabakkonsumenten-

ten im Patientenkollektiv (DeFoe et al., 2011). Hier decken sich die Daten annähernd mit denen dieser Studie. Bei den Angaben zu den Suchterkrankungen muss aber mit unwahrhaften Aussagen der Patienten bei Befragung durch den Arzt gerechnet werden.

### 5.3 TNM-/UICC-Stadium

Das TNM-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose hat einen relevanten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung und auf das Überleben als prognostischer Faktor (Holscher et al., 1995; Schoppmann et al., 2013). Zahlreiche weitere Veröffentlichungen unterstützen diesen Zusammenhang (Zhao et al., 2006; Wang et al., 2012b; Karran et al., 2014). Auch in den Daten der Klinik der MLU zeigte sich in den T-Gruppen ein signifikanter Überlebensvorteil der Gruppe T2+T3 vs. T4 (11,2 vs. 6,5 Monate medianes Überleben, Log-Rang-Test  $p = 0,024$ ). In der multivariaten Analyse konnten wir parallel zu den vorgenannten Studien das T-Stadium als einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben objektivieren. Ein niedriges N-Stadium bildete gleichzeitig einen statistischen Vorteil für das Überleben ( $p = 0,027$ ).

In der vorliegenden Studie richtete sich die Wahl eines Behandlungsverfahrens im Wesentlichen nach der jeweiligen TNM-Kategorie und dem darausfolgenden UICC-Stadium. Die Stadieneinteilung erfolgte nach TNM-Klassifikation der UICC von 2002 (6. Auflage), siehe oben im entsprechenden Kapitel in Patienten und Methoden.

Das T-Stadium hatte mit 73,6% aller Patienten eine Häufung in den Stadien T3 (49%) und T4 (34,6%). 76% der Patienten wiesen zu Diagnosestellung eine Lymphknotenmetastasierung (N1) auf. Fernmetastasen wurden bei 32,7% der Untersuchten diagnostiziert. Nach UICC-Stadieneinteilung bildete sich folglich ein Überwiegen (77%) der Stadien III und IV. Grund für das Überwiegen der fortgeschrittenen Stadien in diesem Kollektiv ist, dass Patienten in T1-2 N0 Stadien vorzugsweise eher mit einer alleinigen Operation behandelt werden. Jene Behandlungsmethode ging in die vorliegende Betrachtung nicht separat ein. Lokal fortgeschrittene Tumore werden vorzugsweise entweder neoadjuvant, definitiv mit einer RCT oder im meist palliativen Sinne mittels einer Radiotherapie behandelt. Also jene Modalitäten, die hier retrospektiv analysiert wurden. In den Vergleichsstudien zeigten sich besonders bei Karran und Stahl ähnlich hohe TN-Stadien mit T3+4 77,5% und 100%, bzw. eine Lymphknotenmetastasierung in 57,6% und über 65% (Stahl et al., 2005; Karran et al., 2014). Die retrospektive Auswertung von DeFoe gab vergleichbar einen Anteil von 63% im UICC-Stadium III und IV an (DeFoe et al., 2011).

## 5.4 Tumorhistologie

Histologisch ergab sich im vorliegenden Patientenkollektiv zum überwiegenden Teil ein Plattenepithelkarzinom (76%) und spiegelt somit die Epidemiologie in der BRD anfangs der 2000er Jahre wieder. In den letzten Jahren kam es zu einem Anstieg des Adenokarzinomsanteils auf über ein Drittel (Robert-Koch-Institut). Bei den Angaben zum Einfluss der Tumorhistologie auf die Outcomevariablen wie Überleben finden sich unterschiedliche Angaben in der Literatur. Nach Siewert (Siewert et al., 2001) ist der histologische Tumortyp ein unabhängiger prognostischer Parameter beim Ösophaguskarzinom bezogen auf die Überlebenszeit nach erfolgter chirurgischer Resektion. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom nach erfolgter chirurgischer Behandlung kürzere Langzeitüberlebensraten gegenüber denjenigen mit Adenokarzinom aufwiesen. Als mögliche Gründe hierfür wurden angeführt, dass einerseits die Lymphknotenmetastasierungswege abhängig vom histologischen Tumortyp differieren und andererseits bei Patienten mit reseziertem Plattenepithelkarzinom eine höhere Prävalenz von okkulten Mikrometastasen vorkommt.

Dagegen ist in RTOG 8501 nach Cooper et al. der Adenotyp verglichen mit dem Plattenepitheltyp mit kleineren 3-Jahres-Überlebensraten (17% vs. 30%) nach definitiver Radiochemotherapie verbunden (Cooper et al., 1999).

In dieser Studie zeigte sich anlehndend zu den unterschiedlichen Aussagen in der Literatur, dass die Überlebenszeit nicht signifikant von dem histologischen Tumortyp abhängig ist (PLEC vs. Adeno-CA: 7,3 vs. 10,9 Monate mediane Überlebenszeit, Log-Rang-Test  $p = 0,741$ ). Hierbei wurden einschränkend die Modalitäten definitive RCT oder neoadjuvante RCTOP nicht einzeln betrachtet.

## 5.5 Behandlungsergebnisse

Der Behandlungserfolg, dessen Beurteilung eines der Hauptziele dieser Studie waren, wurde anhand von Gesamtüberleben, initialem histopathologischen Ansprechen und weiteren klinischen Symptome und Indizes beurteilt. Ein Großteil der Patienten erlag im beobachteten Zeitraum seiner Tumorerkrankung (94 von 104; 90,4%). Die 5-Jahre-Gesamtüberlebensrate betrug für unser Patientenkollektiv 9% und die mediane Überlebenszeit 8,1 Monate. Verglichen zu den Daten der Vergleichsstudien sind diese Ergebnisse im Überleben relativ schlechter. Dies hängt aber mit der unterschiedlichen Patientenzusammensetzung des Patientenkollektivs zu denen der in der aktuellen Literatur betrachteten Patientengüter zusammen. Die Patientengüter der Vergleichsstudien sind zu einem Großteil aufgrund einer begrenzteren Betrachtung auf wenige Behandlungs-

modalitäten selektionierter. So gilt als möglicher Erklärungsansatz hierfür, dass unser Kollektiv zu einem vergleichbar großen Teil aus fortgeschrittenen Tumorstadien-Patienten bestand. Rund 33% des Patientenkollektivs befand sich zu Therapiebeginn in der Strahlentherapie bereits in Stadium IV. Knapp 35% des Kollektivs befand sich zu Beginn bereits im T4-Stadium und bei knapp 33% lag zu jenem Zeitpunkt eine Fernmetastasierung vor. Hieran anlehnend fanden Chao et al. heraus, dass ein diagnostiziertes T3-4-Stadium bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus ein starker und unabhängiger Risikofaktor für die 5-Jahres-Rezidiv-Rate bezeichnet (Chao et al., 2009). Zudem wurden 24 Patienten (23%) aufgrund Stadium und Allgemeinzustand mittels einer alleinigen Radiotherapie (Median der Gesamtdosis hier: 30 Gy), also meist unter palliativer Zielsetzung, behandelt. Das mediane Überleben der Radiotherapie-Behandelten lag bei 3,4 Monaten im Vergleich zu 14,3 Monaten der Gruppe der Radiochemotherapie mit OP. Diese Gegebenheiten sind ursächlich für das relativ schlechtere Ergebnis im Überleben des Gesamtkollektivs der Klinik der MLU Halle-Wittenberg.

### **5.5.1 Behandlungsergebnisse nach Therapiemodalitäten**

Hauptziel dieser retrospektiven Studie war die Bewertung des Ergebnisses der verschiedenen Behandlungsmodalitäten des Ösophaguskarzinoms. Speziell sollten die Modalitäten der definitiven Radiochemotherapie und neoadjuvanten Radiochemotherapie verglichen werden. Auf eine detaillierte Wertung der in den Ergebnissen angegebenen Modalität Radiotherapie mit OP wird aufgrund der relativ kleinen Gruppengröße ( $n = 3$ ) und damit eingeschränkten Aussagekraft hier verzichtet. Es zeigte sich, dass Patienten, die zusätzlich mit einer chirurgischen Intervention (RCTOP) behandelt worden sind, ein signifikant längeres Überleben aufwiesen. Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Operierten (RCTOP) 14,3 Monate gegen 8,5 Monate bei der definitiven Radiochemotherapie. Gleichsinnig zeigten sich die 2-JÜL-Raten bei 27,8% und 17,9% (RCTOP vs. RCT, Log-Rank-Test  $p = 0,0006$ ). Die alleinige Radiotherapie schnitt aus vorgenannten Gründen erwartet schlechter ab, mit 3,4 Monaten im medianen Überleben und einer 2-JÜL-Rate von 4,1%.

Ein ähnliches Ergebnis, wenn auch im statistischen Trend ( $p = 0,058$ ), wurde nach DeFoe ebenfalls in einer vergleichbaren retrospektiven Arbeit der Universitätsklinik Pittsburgh herausgearbeitet (DeFoe et al., 2011). Hier wurden nach Ausschluss 89 Patientenakten retrospektiv ausgewertet. 49 Patienten erhielten eine neoadjuvante RCT und 18 Patienten eine definitive RCT. Weitere 22 Patienten wurden mittels einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt. So belief sich die mediane Überlebenszeit bei De-

Foe auf 28,7 vs. 8,9 Monate, bzw. die 2-JÜL-Rate auf 56,3% vs. 13,3% (neoadjuvante RCTOP vs. definitive RCT). Das bei DeFoe schlechte Abschneiden der definitiv mit einer RCT behandelten Patienten wurde mit dem Selektionseinfluss begründet, dass Kandidaten im schlechten Allgemeinzustand und mit grundlegenden Begleiterkrankungen der definitiven RCT zugeführt wurden. Zudem waren die Behandlungsgruppen nicht gleichermaßen verteilt, z.B. erhielten nur 18 Patienten eine definitive RCT gegenüber 49 Patienten mit einer neoadjuvanten RCTOP.

Unter der Annahme der geprüften Effektivität einer kombinierten Radiochemotherapie stellt sich die Frage, ob eine Radiochemotherapie gefolgt von OP generell bessere Überlebensraten und Resultate zeigt. Die Diskussion um dieses Thema ist gerechtfertigt, weil mit einer Ösophagektomie eine bedeutende Morbidität und Mortalität einhergehen. Gleichwohl zeigen zahlreiche Studien, dass die lokoregionäre Kontrolle auch bei optimaler Behandlung mit einer definitiven RCT im Vergleich einen ernsthaften Schwachpunkt darstellt.

Die Literatur liefert unterschiedliche Ergebnisse mit dem aktuellen Trend, dass es bei nicht selektionierten Gruppen keinen wesentlichen Unterschied im Überleben gibt. So stellte Stahl 2005 in einer randomisierten kontrollierten Studie heraus, dass Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom (T3-T4, N0-1) nach Randomisierung auf eine neoadjuvante RCTOP oder definitive RCT gleiche Überlebensraten (medianes Überleben: 16,4 vs. 14,9 Monate,  $p < 0,05$ ) zeigten (Stahl et al., 2005). Eine Operation verbesserte jedoch signifikant die lokoregionäre Kontrolle. Des Weiteren wertete Stahl das initiale Ansprechen des Tumors als eine unabhängige prognostische Variable auf das Überleben ( $p < 0,0001$ ).

Um diesem Zusammenhang, speziell der Frage welcher Patient von einer OP profitiert, nachzugehen, verglich Bedenne 2007 beide Behandlungsmodalitäten (neoadjuvante RCTOP, definitive RCT) nach Response-Beurteilung (Bedenne et al., 2007). Die Patienten, die nach initialer RCT eine komplette oder partielle Remission (initiales Ansprechen) aufwiesen, wurden in zwei gleich große Gruppen randomisiert, entweder chirurgisch oder mit einer Fortsetzung der RCT, also im Sinne einer definitiven RCT, weiter behandelt. Auch in dieser Studie zeigte sich kein relevanter Überlebensvorteil einer Gruppe. Der Behandlungsarm mit OP zeigte eine 2-JÜL-Rate von 34% verglichen mit 40% ohne OP. Die Mortalität innerhalb der drei Monate nach Behandlung war ohne OP signifikant niedriger. Ausgehend von diesen Resultaten scheint es, dass Patienten mit einem adäquaten Ansprechen auf die Therapie eine bessere Prognose haben, unabhängig von einer erfolgten chirurgischen Behandlung. Die aktuelle Studie von Karran,



bei der mittels einer Propensity Score Analyse für mögliche Störfaktoren adaptiert wurde, kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass es keinen Unterschied im Überleben zwischen dem Einbeziehen einer OP nach RCT oder alleiniger RCT gibt (Karran et al., 2014). Wie in mehreren vorangegangenen Studien bestätigte sich bei Karran aber, dass eine OP signifikant die lokoregionäre Kontrolle in der Folgezeit verbessert. Gleichwohl zeigte Karran, dass die distante Kontrolle mittels definitiver RCT signifikant verbessert wurde.

In der multivariaten Analyse konnte diese Studie beiträgend im zweiten Modell bestätigen, dass eine durchgeführte Operation neben dem T-Stadium und simultaner Chemotherapie keine prognostische Unabhängigkeit präsentierte ( $p = 0,197$ ). Dieser Zusammenhang kann als Hinweis für eine Patientenselektion durch Auswahl von zu Behandlungsbeginn im Allgemeinzustand und Tumorstadium besser stehenden Patienten für die Modalität Radiochemotherapie mit Operation dienen.

Zusätzlich zeigten sich im ersten Modell der multivariaten Analyse die Behandlungsmodalitäten neben den T-Gruppen als prognostisch gleichermaßen nicht unabhängig ( $p > 0,05$ ). Dieser Sachverhalt unterstreicht die Heterogenität der Patientengruppen in den einzelnen Behandlungsmodalitäten und damit zum Teil die unterschiedlichen Ergebnisse im Überleben. So kann das bessere Ergebnis im Überleben der Gruppe RCTOP in unserem Patientengut zum Teil erklärt werden.

**Tabelle 7:** Vergleich der Überlebenszeiten nach Behandlungsarmen mit denen der Literatur

Autor	Zeitraum Studie	Stadium	Behandlungskonzept	Patienten (n)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Überleben (%)		p
						2-Jahre	3-Jahre	
Adenis et al. 2013	1998-2003	T1-4	Gesamt	110	30	0	47	,970
		N0;1	RCTOP/RTOP	16	32	58	50	
		M0;1	RCT/RT	94	30	58	50	
Bedenne et al. 2007	1993-2000	T3	Gesamt	259	19	0	0	,440
		N0;1	RCTOP	129	18	34	0	
		M0	RCT	130	19	40	0	
Cooper et al. (RTOG 8501) 1999	1985-1990	T1-3	Gesamt	123	0	0	0	<,001
		N0;1	RCT	61	14	36	30	
		M0	RT	62	9	10	0	
DeFoe et al. 2011	---	T1-3	Gesamt	100	23	48	0	,058
		N0;1	RCTOP	49	29	56	0	
		M0;1	CTOP	22	32	59	0	
			RCT	18	9	13	0	
Karran et al. 2014	1998-2012	T1-4	Gesamt	521	0	0	0	,918
		N0;1	RCTOP/OP	277	27	54	0	
		M0;1	RCT	244	28	0	0	
Stahl et al. 2004	1994-2002	T3;4	Gesamt	172	0	0	0	<,050
		N0;1	RCTOP	86	16	40	31	
		M0	RCT	86	15	35	24	
Eigene Ergebnisse	2003-2009	T2-4	Gesamt	104	8	16	13	,006
		N0;1	RCTOP	20	14	28	25	
		M0;1	RCT	57	9	18	12	
			RT	24	3	5	4	

### 5.5.2 Bedeutung einer chirurgischen Behandlung

Isoliert betrachtet konnten wir in der univariaten Analyse herausarbeiten, dass Patienten bei denen eine Resektion des Ösophaguskarzinoms erfolgte, gegenüber der Gruppe ohne erfolgte Operation signifikant länger überlebten ( $p = 0,006$ ). In der akuten retrospektiven Studie von Adenis et al., bei der Patienten mit klinisch kompletter initialer Remission nach definitiver RCT oder RT auf prognostische Variablen untersucht worden sind, erschien die Operation hingegen nicht in prognostisch signifikant unterschiedlichen Überlebensraten (Adenis et al., 2013). Hier ist aber anzumerken, dass die Operation als sogenannte Salvage-Therapie eingesetzt wurde. Dies bedeutet, wenn die definitiv geplante Behandlung in der Nachverfolgung nicht adäquat wirkt, wird die chirurgische Behandlung als Ausweichversuch angewandt. Der zeitliche Abstand der OP zur RCT wurde in der Studie jedoch nicht erwähnt. Folglich muss man davon aus-

gehen, dass bei unserem Patientengut nach wahrscheinlicher Selektion der physisch und im Stadium besseren Patienten auf den Behandlungsarm der neoadjuvanten RC-TOP die Operierten deswegen ein längeres Überleben hatten.

Zusätzlich weisen in Bezug auf die chirurgische Behandlung unsere Ergebnisse auf einen wesentlichen Einfluss ( $p = 0,008$ ) des zeitlichen Abstandes des letzten Bestrahlungstags zum Operationstermin. Der mittlere Abstand lag bei 44 Tage zum Operationstermin. Patienten, deren Zeitabstand über diesen 44 Tagen lag, überlebten länger (medianes Überleben: 22,6 vs. 11,3 Monate). Bei der retrospektiven Studie von Berger et al. wurde gleichermaßen ein mittlerer Abstand von 43 Tagen zwischen Ende der RCT und Operationsdatum angegeben (Berger, 2005). Einen Einfluss auf das Überleben untersuchten Berger et al. aber nicht. Unser Ergebnis deutet daraufhin, dass das Outcome der neoadjuvanten Radiochemotherapie auch von dem Intervall zwischen Radiotherapieabschluss und Tumorresektion abhängt. Bei einem zu kurzen Intervall, bei dieser Studie unter 6,3 Wochen (= 44 Tage), scheint der „downsizing-Effekt“ nach Radiochemotherapie nicht ausreichend zu sein, um eine optimale Resektion (R0) zu erreichen. Zusätzlich sollte nach neoadjuvanter Behandlung das Abklingen der Akuttoxizitäten berücksichtigt werden; bei der Radiochemotherapie in der Regel ein Intervall von vier bis sechs Wochen (Lordick, 2009). So konnte diese retrospektive Studie herausstellen, dass ein Abstand von mindestens 6 Wochen zwischen Radiochemotherapie und Operation einen wesentlichen Überlebensvorteil bedeutet.

### **5.5.3 Bedeutung einer simultanen Chemotherapie**

Der Zusatz einer simultanen Chemotherapie verlängerte in dem Patientenkollektiv gleichermaßen signifikant die Überlebenszeit (medianes Überleben 10,3 vs. 4,0 Monate,  $p = 0,005$ ). Eine Chemotherapie verbessert die distante Kontrolle bei Tumorerkrankungen und kann wirkungsvoll gegen Mikrometastasen wirken (Hennequin und Favaudon, 2002). Da in unserem untersuchten Patientenkollektiv häufig fortgeschrittene Tumorstadien mit anzunehmender Mikrometastasierung auftraten, kann die Effektivität der simultanen Chemotherapie auf die Überlebenszeit vermutlich hierdurch erklärt werden.

## **5.6 Klinischer Remissionsgrad als Einfluss auf das Überleben**

Eine Vielzahl der zurückliegenden Studien fand heraus, dass ein hoher Remissionsgrad (speziell eine pathologische Vollremission) einen substanziellen Überlebensvorteil und eine bessere lokoregionäre Kontrolle begründet (Ancona et al., 2001; Stahl et al.,

2005). Damit gilt eine pathologische Vollremission (pCR) als Marker für einen günstigen Verlauf beim Ösophaguskarzinom. Berger et al. (Berger, 2005) verdeutlichten diesen Zusammenhang. Die Patienten, welche in jener Studie eine pCR nach Radiochemotherapie-Induktion erreichten, erfuhren ein signifikant längeres Überleben.

Die Rolle des initialen Response nach initialer RCT erscheint insbesondere relevant für die Wahl der definitiven Behandlungsmodalität. Begleitend zu den Ergebnissen von Bedenne et al. kommt einer sorgfältigen Reevaluation mittels Endoskopie und PET/CT ein wichtiger Beitrag zu. Patienten mit resezierbarem Ösophaguskarzinom, die adäquat auf die Behandlung ansprechen, können mittels einer definitiven RCT weiter behandelt werden (Bystricky et al., 2011). Patienten ohne adäquates Ansprechen auf die Initialbehandlung Radiochemotherapie können von einer OP als Reserveoption profitieren (Stahl et al., 2005).

In dem vorliegenden Patientenkollektiv ergab sich bestätigend, dass Patienten, die eine komplette Remission nach Behandlung erreichten, eine signifikant längere Überlebenszeit (komplette Remission vs. keine Remission: 55,8 vs. 5,3 Monate mediane Überlebenszeit) aufwiesen. Zu bedenken, ist aber, dass in der vorliegenden Arbeit limitierend mit einer klinischen Remission die Untersuchungen durchgeführt wurden. In den Ergebnissen wurden ebenfalls die Remissionsgrade aufgeteilt nach den Behandlungsmodalitäten betrachtet. Dementsprechend trat die Gruppe der Radiochemotherapie mit OP mit den besten Resultaten hervor. Zu bedenken ist aber, dass die Nachuntersuchungen hierzu nach der Operation stattfanden und wie schon im Vorfeld erwähnt ein Selektionsbias einzurechnen ist. Die definitive Radiochemotherapie-Gruppe zeigte in 15,9% und 31,8% eine komplette und partielle Remission, die neoadjuvante RCT in 53,8% und 30,8%. Da die Strahlendosen relativ klein und die Zielsetzung präferenziell palliativ bei schlechter Patientenselektion war, konnte in der alleinigen RT in 73,3% keine oder nur eine geringe Remission initial erzielt werden. Jedoch dürfen diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Subgruppengröße nicht uneingeschränkt gewertet werden. Dermaßen kam es bei dem initialen Tumoransprechen zu einem signifikanten Vorteil ( $p = 0,017$ ) für die Gruppe der neoadjuvanten RCTOP. Diese Daten decken sich in etwa mit der Studie von DeFoe (DeFoe et al., 2011), in der Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie tendenziell eher eine Vollremission erreichten. Dazu wurde vergleichbar eine mediane Überlebenszeit von 41,2 Monaten bei Patienten mit Vollremission (in unserer Institution: 55,8 Monate) erfasst.

## 5.7 Gesamtdosis der Strahlentherapie

Zurückliegende Übersichtsartikel haben erwiesen, dass die Gesamtdosis der Bestrahlung einen unabhängigen positiven Prognosefaktor für eine pathologische Vollremission darstellt (Geh et al., 2006). In einer retrospektiven Übersicht von Zhang et al. (Zhang et al., 2005) wurden die Patienten nach erhaltener Gesamtdosis aufgeteilt in eine Hochdosis-Gruppe über 51 Gy und eine Niedrigdosis-Gruppe, gleich oder unter 51 Gy. Hier offenbarte sich, dass die Gruppe über 51 Gy in lokoregionärer Kontrolle und Überleben signifikant profitierte.

Bezüglich der Bestrahlung hatte die Gesamtdosis in der untersuchten Institution keinen signifikanten Einfluss ( $p = 0,616$ ) auf die Überlebenszeit. Die Gruppe mit einer Gesamtdosis von über 50,4 Gy erreichte jedoch interessanterweise eine längere mediane Überlebenszeit mit 9,0 Monaten gegen 7,0 Monaten bei gleich 50,4 Gy oder darunter liegenden Behandelten.

## 5.8 Klinische Ergebnisse der Behandlungsmethoden

Als ein weiteres Ziel dieser Arbeit sollten die klinischen Ergebnisse untersucht werden. So fanden sich betreffend der Nahrungsaufnahme bei 36 Patienten (41,9%) weiterhin Einschränkungen. Die Erhaltung eines adäquaten Ernährungszustands bezeichnet in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms einen wichtigen Pfeiler in Hinblick auf ein qualitatives und längeres Überleben (O'Gorman et al., 1998). Verglichen mit dem Vorbefunden zeigte die Gruppe RCT mit OP hier die deutlichsten Verbesserungen in den Nachkontrollen. Die Unterschiede zwischen RCTOP, RCT und RT waren als signifikant ( $p = 0,015$ ) anzusehen, wenn auch die Gruppengrößen stark variierten. Mögliche Ursache für den Vorteil der Gruppe mit Operation könnte die direkte Beseitigung der Ösophagusverengung nach Resektion sein, welche nach definitiver RCT oder RT in den frühen Nachkontrollen noch nicht zum Tragen kommt bzw. durch eine Schleimhautreaktion im Ösophagus zur bleibenden oder progredienten Verengung führen kann. Aus der retrospektiven Auswertung war leider nicht ersichtlich, wie viele Komplikationen nach OP in Form einer Anastomoseninsuffizienz bzw. -striktur unter den Operierten auftraten. In der gesehenen Literatur lassen sich kaum vergleichbare Angaben zur Nahrungsaufnahmeentwicklung vor und nach Behandlung finden. Bei Bedenne et al. (Bedenne et al., 2007) konnte vergleichsweise herausgestellt werden, dass die Nahrungsaufnahme nach Operation in der Modalität mit Radiochemotherapie sich ebenfalls am deutlichsten verbesserte (im Vergleich zu der definitiven Radiochemotherapie). Neben Di Fiore et al. (Di Fiore et al., 2007) unterstützen auch Adenis et al. (Adenis et al.,

2013) die These, dass das Schluckvermögen anhand der Nahrungsaufnahme neben dem Gewichtsverlust während Therapie wesentliche prognostische Faktoren für das Überleben präsentieren. Die Wichtigkeit des Schluckvermögens anhand der Nahrungsaufnahme unterstreicht in unserer Untersuchung das Ergebnis, dass die Nahrungsaufnahme vor Behandlung in einer zu mindestens im statistischen Trend in Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit steht ( $p = 0,069$ ). Demnach überlebten Patienten, die nur an einer leichten Dysphagie litten (Möglichkeit zur Aufnahme fester oder breiiger Kost), mit 9,2 und 10,7 Monaten im Mittel länger als diejenigen Patienten mit hochgradigen Dysphagieformen (5,8 Monate und 4,3 Monate). Speziell zu diesem Thema stehen noch weitere prospektive Studien aus.

Um den Stellenwert des Ernährungszustands weiter zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Arbeit auch der Überlebenseinfluss durch den BMI vor und nach Behandlung betrachtet. Analog zu den Ergebnissen der Nahrungsaufnahme konnten wir in unserem Patientenkollektiv eine positive Korrelation zwischen BMI-Zunahme nach Behandlung und längerer Überlebenszeit ermitteln ( $p = 0,049$ ).

Ein überraschendes Resultat dieser retrospektiven Studie lieferte die Auswertung der anamnestischen Daten zur Schmerzangabe im Tumorgebiet vor Behandlung. Insgesamt 47 von 104 Patienten (45,6%) gaben in der Anamnese Schmerzen im Tumorgebiet an. In der Überlebenszeitanalyse offenbarte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten, welche Schmerzen in der Anamnese angegeben haben. Dementsprechend überlebte diese Gruppe länger (Schmerzangabe vs. keine Schmerzangabe: 8,4 vs. 7,8 mediane Überlebenszeit, 24,2% vs. 6,5% 3-JÜL,  $p = 0,015$ ). In der gesehenen Literatur wurde ein Ergebnis dieser Art nicht gewonnen. Hypothetische Erklärungsansätze können sein, dass ältere oder stoffwechselkranke Patienten zu Neuropathien neigen, welche dann ein vermindertes Schmerzempfinden auslösen. Zudem könnte ein erhöhter Alkoholkonsum ebenfalls neurotoxisch wirken und zu einer gewissen Indolenz der Speiseröhre in Form einer viszeralen Neuropathie führen. In diesem Patientenkollektiv fanden sich laut Angaben der Patienten zu knapp 66% Personen mit einem regelmäßigen Alkoholkonsum. Durch die Begleiterkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus oder chronischer Alkoholabusus waren die Patienten ohne Schmerzangabe vermutlich im Langzeitüberleben benachteiligt. In einer dänischen Studie des Zentrums für viszerale Biomechanik und Schmerzen in Aalborg konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer diabetischen autonomen Neuropathie signifikant weniger sensibel auf mechanischen Druck im Ösophagus reagieren (Frokjaer et al., 2007). Eine weitere skandinavische Studie über Neuropathien bei Diabetes mellitus (Softeland et al., 2014) bestä-

tigte eine Hypästhesie des Gastrointestinaltrakts in der Gruppe der an Diabetes mellitus Erkrankten.

## 5.9 Nebenwirkungen

Aufgrund des bei Behandlungsbeginn oft fortgeschrittenen Tumorstadiums erfassen die Bestrahlungsfelder unvermeidlich die angrenzenden Gewebe des Herzens, der Lungen und des Rückenmarks. Die kritischen Organe in Bezug auf Akuttoxizitäten sind die Lunge und der Ösophagus. In dem vorliegenden Patientengut wurden bei drei Patienten (3%) eine Ösophagitis und zwei Patienten (2%) eine Pneumonitis dokumentiert. Bezüglich einer Pneumonitis oder einer Pneumonie nach Ösophagusresektion stellte sich in einer multivariaten Analyse von Wang et al. heraus, dass das absolute Lungenvolumen, welches nicht von Energiedosen über fünf Gy (VS5) bestrahlt wurde, als unabhängiger Faktor für den Endpunkt einer pulmonalen Komplikation steht (Wang et al., 2006). Deswegen ist es erstrebenswert, die Strahlendosen der Lunge soweit wie möglich (auch die Isodosen unter 20 Gy) zu reduzieren. Eine Kardiotoxizität, welche erst nach längerer Latenz klinisch relevant auftritt, wurde nur bei einem Patienten (1%) beobachtet. Aufgrund der kurzen Überlebenszeiten bei Ösophaguskarzinompatienten ist eine Kardiotoxizität hier als klinisch relevante Dysfunktion relativ selten. Die Angaben zu den Nebenwirkungen der Behandlungen mit Radiotherapie allein oder in Kombination mit weiteren Modalitäten sind weitestgehend inkonsistent. Jedoch trat im Literaturvergleich bei Bedenne et al. (Bedenne et al., 2007) ähnlich dieser Studie in 4% der Fälle eine Ösophagitis auf. Kardiovaskuläre Toxizitäten wurden ebenfalls in lediglich 1% der Fälle beschrieben. Bei der retrospektiven Analyse (100 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom) von DeFoe et al. wurden vergleichbar zu unserem Patientengut in 3% der Fälle eine Pneumonitis dokumentiert (DeFoe et al., 2011). Im Vergleich ist die strahleninduzierte Pneumonitis-Rate der Strahlenklinik der MLU Halle als relativ gering anzusehen, da bei der Studie von DeFoe et al. knapp ein Viertel der Patienten nicht bestrahlt wurden, sondern mit einer neoadjuvanten Chemotherapie ohne jegliche Bestrahlung behandelt wurden.

In der retrospektiven Auswertung wurden bezüglich des Allgemeinzustandes Daten über den Karnofsky-Index erhoben. Die zurückliegenden Studien beschreiben einen reduzierten Allgemeinzustand als prognostisch ungünstigen Faktor für die Überlebenszeit (Kandaz et al., 2012; Wang et al., 2012a). In der vorliegenden Analyse sahen wir tendenziell eine größere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit mit einem Karnofsky-Index von größer 80% vor ( $p = 0,054$ ) und ebenfalls nach ( $p = 0,079$ ) Behand-

lung. Die Ergebnisse legen nahe, dass der Allgemeinzustand vor und nach der Therapie durchaus mit dem Patientenoutcome und den Überlebensraten korreliert.

### **5.10 Fehleranalyse**

Eine Limitation dieser Arbeit ist es, dass es sich um eine retrospektive Analyse handelt. Hierbei werden von beobachteten Ereignissen aus die Einflussfaktoren untersucht. Die Schwachstellen einer retrospektiven Studie liegen in der häufig lückenhaften und uneinheitlichen Dokumentation der interessierenden Variable in den Krankenakten. Demnach fanden sich beispielsweise wenig einheitliche Information zu den Nachfolgesymptomen nach Behandlung. Im Gegensatz würde dieser Nachteil bei einer prospektiven, multizentrischen Studie entfallen. Des Weiteren wäre die Vergleichbarkeit der variablen Behandlungsformen besser gegeben, weil durch die exakte Festlegung der relevanten Variablen die Anfälligkeit für systemische Fehler geringer ist.

Zu einer Beeinträchtigung dieser Arbeit wird die Erhebung der klinischen Symptome aus den Krankenakten, wie beispielsweise Nahrungsaufnahme oder Schmerzen im Tumorgebiet, geführt haben. Diese Daten unterliegen einer anzunehmenden Schwankung durch die subjektive Wahrnehmung und Auffassung seitens des Patienten und des aufnehmenden Arztes.

Beim untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich um ein in Hinsicht auf Tumorstaging, Allgemeinzustand und Operabilität selektiertes Patientengut, da nur die Patienten Zugang zu dieser Studie fanden, die der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Halle zugeführt wurden. Zudem deutet insbesondere die multivariate Analyse dieser Arbeit auf eine Selektion der Patienten auf die entsprechenden Behandlungsarme hin. Demnach muss davon ausgegangen werden, dass in der Gruppe der Operierten sich die Personen in einem besseren Allgemeinzustand und Tumorstaging befunden haben.

Innerhalb der einzelnen Behandlungsmodalitäten musste gleichfalls mit einer gewissen Heterogenität gerechnet werden, da ein absolut einheitliches Behandlungskonzept über den Zeitraum Anfang 2003 bis Ende 2009 nicht zu erkennen war. Folglich konnten Unterschiede in den Strahlen- und Chemotherapieansätze in Dosis oder Wirkstoffen beobachtet werden, was einen Schwachpunkt in der Verwertbarkeit im Vergleich mit der Literatur darstellt.

Bei dem Einschätzen der Remissionsgrade mittels apparativer Diagnostik oder insbesondere des Karnofsky-Index nach Allgemeinzustand kann sich eine Abhängigkeit vom jeweiligen Untersucher zeigen, die zu einem uneinheitlichen Ergebnis führt.



Die Anzahl der Patienten in den Gruppen (z.B. N-Stadien) variierte teilweise stark, und lässt somit keinen validen Schluss des Einflusses der N-Stadien auf das Überleben zu.

## **6 Zusammenfassung**

Die Behandlung des Ösophaguskarzinoms stützt sich im Wesentlichen auf die Modalitäten Radiotherapie, Chemotherapie und Operation. Aktuell spielen die zielgerichteten molekularen Therapien mit neuen monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinasehemmern besonders bei der Behandlung am gastroösophagealen Übergang eine Rolle und sind Gegenstand gegenwärtiger Studien. Mit der vorliegenden Arbeit sollten retrospektiv die klinischen Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmodalitäten von bestrahlten Patienten mit einem Ösophaguskarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium untersucht und gegenübergestellt werden.

In der Klinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden im Zeitraum von 2003 bis 2009 insgesamt 115 Patienten unter kurativer und palliativer Zielsetzung behandelt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden nach Auswahl bei 104 Patienten die Unterschiede im Überleben und klinischen Ergebnissen weiter analysiert und Variablen mit prognostischer Relevanz gesucht. Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten erhoben und zur statistischen Analyse in einer Datenbank erfasst und ausgewertet (Statistica).

Das Patientenkollektiv bestand, wie häufig in der Literatur beschrieben, bevorzugt aus Männern (Geschlechterverhältnis: 5:1). Der Altersgipfel lag zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr mit einem mittleren Alter von 66 Jahren.

In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich, dass die Behandlungsmodalität der Radiochemotherapie kombiniert mit einer Operation im neoadjuvanten Sinne die höchsten Überlebensraten aufwies. Im Vergleich schnitten Patienten mit einer definitiven Radiochemotherapie signifikant schlechter ab. Die kleinsten Überlebensraten zeigten die Patienten, die vornehmlich unter palliativer Zielsetzung mittels einer alleinigen Radiotherapie behandelt wurden. In der multivariaten Analyse wurde dieser Sachverhalt aber entkräftet. Dementsprechend hatte die Varianz der Behandlungsmodalität neben dem T-Stadium keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Parallel bestätigte sich, dass eine chirurgische Behandlung im multivariaten Modell keinen si-

gnifikanten Einfluss hat, während eine simultane Chemotherapie und ein niedriges T-Stadium eine wesentliche positive prognostische Relevanz zeigen. Folglich war der Erfolg der Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie durch eine Patientenselektion auf diesen Behandlungsarm zum Teil erklärbar. In der univariaten Analyse resultierte ferner, dass eine simultan zur Bestrahlung bzw. und Operation durchgeführte Chemotherapie zu signifikant längeren Überlebenswahrscheinlichkeiten führt. Bei der Untersuchung der operierten Patienten bedeutete im neoadjuvanten Konzept ein zeitlicher Abstand von mindestens 6 Wochen zwischen Radiochemotherapie-Ende und Operation einen signifikanten Überlebensvorteil.

Ein initial klinisches Ansprechen des Tumors auf die Behandlung wies sich als hochsignifikant auf eine längere Überlebenszeit aus. Eine initiale Vollremission zeigte sich signifikant am häufigsten in der Gruppe der Radiochemotherapie mit OP, gefolgt von der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie. Jedoch ist hier ebenfalls eine entsprechende positive Patientenselektion auf den Behandlungsarm der Modalität mit Operation zu berücksichtigen.

Zu den klinischen Faktoren, welche das Überleben und nach Literaturvergleich auch die Lebensqualität positiv signifikant oder im Trend beeinflussten, gehörten die erhaltene Nahrungsaufnahme vor Behandlung, die BMI-Entwicklung vor und nach Behandlung und der Karnofsky-Index als Gradmesser des Allgemeinzustandes. Die Gruppe der Radiochemotherapie mit OP zeigte hier die deutlichste Verbesserung nach Behandlung. Die klinischen Ergebnisse legen nahe, dass der Allgemeinzustand und Ernährungszustand vor und nach Therapie mit dem Patientenoutcome und den Überlebensraten korreliert. In der Auswertung der 104 Patienten überraschte das Ergebnis derer, die Schmerzen im Tumorgebiet zu Beginn der Behandlung bzw. bei Diagnosestellung angaben. Die Patienten mit Schmerzangabe lebten signifikant länger als diejenigen ohne Schmerzangabe in der Anamnese. Dieses Ergebnis bestätigte sich in der univariaten wie multivariaten Analyse. Mögliche Ursachen könnten die Schmerzverarbeitung beeinflussenden Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronischer Alkoholabusus sein.

Als wesentliches Ergebnis der Arbeit steht der Hinweis, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie in Überleben und auch einzelnen weiteren klinischen Parametern, wie initiales klinisches Ansprechen des Tumors oder Nahrungsaufnahme nach Behandlung die besseren Ergebnisse, insbesondere gegenüber der definitiven Radiochemotherapie, aufwies. Jedoch sind aufgrund der multivariaten Analyse der vorliegenden Studie diese Ergebnisse wahrscheinlich durch eine Patientenselektion und damit Heterogeni-

tät zwischen den Behandlungsgruppen beeinflusst. So besaß eine chirurgische Behandlung in der multivariaten Analyse keine prognostische Unabhängigkeit auf die Überlebenszeit. Aus diesem Grund kommen zukünftigen randomisiert kontrollierten Studien, welche diesen Sachverhalt weiter untersuchen, eine große Bedeutung zu. Hier gilt es unterstützend, wie teilweise schon untersucht, Patienten auf eine Radiochemotherapie oder Radiochemotherapie mit anschließender Operation nach Responsebeurteilung mittels geeigneter Diagnostikinstrumente wie z.B. PET/CT kombiniert mit endoskopischen Beurteilungen zu verteilen und somit eine optimale Behandlungsstrategie zu finden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adenis A, Tresch E, Dewas S, Romano O, Messenger M, Amela E, Clisant S, Kramar A, Mariette C, Mirabel X: Clinical complete responders to definite chemoradiation or radiation therapy for oesophageal cancer: predictors of outcome. *BMC Cancer* 13 (2013): 413.
- Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, Zaninotto G, Bonavina L, Peracchia A: Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 91 (2001): 2165–2174.
- Bang Y, Kang Y, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen J, Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng W, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A: Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 29 (2011): 1449–1458.
- Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz J, Herr J, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Binquet C: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25 (2007): 1160–1168.
- Bellamy D, Booker R (2004): *Chronic obstructive pulmonary disease in primary care; All you need to know to manage COPD in your practice*. Class, London.
- Berger AC: Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Carcinoma Is Associated With Significantly Improved Survival. *J Clin Oncol* 23 (2005): 4330–4337.
- Berger B, Belka C: Evidence-based radiation oncology: Oesophagus. *Radiotherapy Oncol* 92 (2009): 276–290.
- Böcker W (Hrsg) (1997): *Pathologie; Mit 154 zweifarb. Tabellen*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore.
- Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, Schoenberg J, Greenberg R, Liff J, Schwartz A, Dosemeci M, Pottern L, Fraumeni, J F Jr: Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 153 (2001): 114–122.

- Bystricky B, Okines AF, Cunningham D: Optimal Therapeutic Strategies for Resectable Oesophageal or Oesophagogastric Junction Cancer. *Drugs* 71 (2011): 541–555.
- Chan KW, Chan EY, Chan CW: Carcinoma of the esophagus. An autopsy study of 231 cases. *Pathology* 18 (1986): 400–405.
- Chao Y, Chan S, Liu Y, Chen H, Wan Y, Chang H, Fan K, Liu H: Pretreatment T3-4 stage is an adverse prognostic factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma who achieve pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg* 249 (2009): 392–396.
- 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 (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 281 (1999): 1623–1627.
- De Boer, A G E M, Stalmeier, P F M, Sprangers, M A G, de Haes, J C J M, van Sandick, J W, Hulscher, J B F, van Lanschot, J J B: Transhiatal vs extended transthoracic resection in oesophageal carcinoma: patients' utilities and treatment preferences. *Br J Cancer* 86 (2002): 851–857.
- DeFoe SG, Pennathur A, Flickinger JC, Heron DE, Gibson MK, Luketich JD, Greenberger JS: Retrospective Review of Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer Treated at the University of Pittsburgh. *Am J Clin Oncol* 34 (2011): 587–592.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni, J F Jr: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83 (1998): 2049–2053.
- Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, Ducrotte P, Lerebours E, Michel P: Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 102 (2007): 2557–2563.
- Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 67 (1980a): 381–390.
- Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoms: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 67 (1980b): 457–461.

- Frokjaer JB, Andersen SD, Ejskaer N, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM: Gut sensations in diabetic autonomic neuropathy. *Pain* 131 (2007): 320–329.
- Fukuzawa K, Noguchi Y, Yoshikawa T, Saito A, Doi C, Makino T, Takanashi Y, Ito T, Tsuburaya A: High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract. *Cancer Lett* 144 (1999): 145–151.
- Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R: Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol* 78 (2006): 236–244.
- Gertler R, Stein HJ, Schuster T, Rondak I, Hofler H, Feith M: Prevalence and topography of lymph node metastases in early esophageal and gastric cancer. *Ann Surg* 259 (2014): 96–101.
- Gibault L, Metges J, Conan-Charlet V, Lozac'h P, Robaszkiewicz M, Bessaguet C, Lagarde N, Volant A: Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced oesophageal squamous cell cancer. *Br J Cancer* 93 (2005): 107–115.
- Hennequin C, Favaudon V: Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer* 38 (2002): 223–230.
- Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326 (1992): 1593–1598.
- Holscher AH, Siewert JR, Fink U: Staging concepts for gastrointestinal malignancies: the importance of preoperative locoregional T- and N-staging. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5 (1995): 529–536.
- Homs M Y V, v d Gaast, A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ: Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev* (2006): CD004063.
- Hulscher JB, van Sandick, Johanna W., de Boer, Angela G.E.M., Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate, Fiebo J.W., van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot, J. Jan B.: Extended Transthoracic Resection Compared with Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the

- Esophagus. *N Engl J Med* 347 (2002): 1662–1669.
- Ibson DH: Esophageal Cancer Chemotherapy: Recent Advances. *Gastrointest Cancer Res* 2 (2008): 85–92.
- Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, Meijer GA, Vervenne WL, Richel DJ, van Groeningen C, Giaccone G: Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol* 24 (2006): 1612–1619.
- Kandaz M, Ertekin MV, Bilici M: Retrospective analysis of patients with esophageal cancer treated with radiotherapy and/or chemoradiotherapy. *Tumori* 98 (2012): 445–450.
- Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M, Roberts SA, Crosby T, Lewis WG: Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg* 101 (2014): 502–510.
- Kleespies A, Guba M, Jauch K, Bruns CJ: Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 87 (2004): 95–104.
- Lordick F: Principles of neoadjuvant therapy. *Chirurg* 80 (2009): 1000–1005.
- Mariette C, Balon J, Piessen G, Fabre S, van Seuning I, Triboulet J: Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer* 97 (2003): 1616–1623.
- Meyer H, Buhr HJ, Wilke H (2010): Management des Ösophagus- und Magenkarzinoms. Springer, Berlin.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson 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* 20 (2002): 1167–1174.
- Murray LJ, Din OS, Kumar VS, Dixon LM, Wadsley JC: Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review. *Pract Radiat Oncol* 2 (2012): 257–264.
- O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS: Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 32 (1998): 76–80.

- Overgaard J: Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 25 (2007): 4066–4074.
- Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe F, Ceccarelli C, Mutri V, Giannetta L, Giaquinta S, Funaioli C, Berardi R, Longobardi C, Piana E, Martoni A: Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 18 (2006): 510–517.
- Reames BN, Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB: Hospital volume and operative mortality in the modern era. *Ann Surg* 260 (2013): 244-251.
- Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010, Berlin.
- Schmoll H (2006): Kompendium internistische Onkologie; Standards in Diagnostik und Therapie. Springer, Heidelberg.
- Schoppmann SF, Jesch B, Zacherl J, Riegler MF, Friedrich J, Birner P: Lymphangiogenesis and lymphovascular invasion diminishes prognosis in esophageal cancer. *Surgery* 153 (2013): 526–534.
- Seeber S (2007): Therapiekonzepte Onkologie; Mit 402 Tabellen. Springer Medizin, Heidelberg.
- Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, Schwartz GK, Kelsen DP: Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24 (2006): 5201–5206.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62 (2012): 10–29.
- 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* 234 (2001): 360-7; discussion 368-9.
- Softeland E, Brock C, Frokjaer JB, Brogger J, Madacsy L, Gilja OH, Arendt-Nielsen L, Simren M, Drewes AM, Dimcevski G: Association between visceral, cardiac and sensorimotor polyneuropathies in diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 28



(2014): 370–377.

- Solaymani-Dodaran M, Logan, R F A, West J, Card T, Coupland C: Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 53 (2004): 1070–1074.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H, 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* 23 (2005): 2310–2317.
- Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson, Al B 3rd: Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 28 (2010): 2947–2951.
- Suntharalingam M: Definitive chemoradiation in the management of locally advanced esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 17 (2007): 22–28.
- Tannock IF: Treatment of cancer with radiation and drugs. *J Clin Oncol* 14 (1996): 3156–3174.
- Vanhoefer U: Phase I Study of the Humanized Antiepidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody EMD72000 in Patients With Advanced Solid Tumors That Express the Epidermal Growth Factor Receptor. *J Clin Oncol* 22 (2003): 175–184.
- Wang J, Bi Z, Zou J, Gu X: Combination therapy with lentinan improves outcomes in patients with esophageal carcinoma. *Mol Med Rep* 5 (2012a): 745–748.
- Wang K, Ma W, Wang J, Yu L, Zhang X, Wang Z, Tan B, Wang N, Bai B, Yang S, Liu H, Zhu S, Cheng Y: Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol* 7 (2012b): 1457–1461.
- Wang S, Liao Z, Vaporciyan AA, Tucker SL, Liu H, Wei X, Swisher S, Ajani JA, Cox JD, Komaki R: Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 (2006): 692–699.
- Wiedmann M, Mössner: New and emerging combination therapies for esophageal cancer. *Cancer Manag Res* 5 (2013): 133-146.

- Wilkinson NW, Black JD, Roukhadze E, Driscoll D, Smiley S, Hoshi H, Geradts J, Javle M, Brattain M: Epidermal growth factor receptor expression correlates with histologic grade in resected esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 8 (2004): 448–453.
- Wittekind C (2003): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio.
- Zehentmayr F, Wolf M, Budach W, Belka C: Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms. *Onkologie* 16 (2010): 510–514.
- Zhang Z, Liao Z, Jin J, Ajani J, Chang JY, Jeter M, Guerrero T, Stevens CW, Swisher S, Ho L, Yao J, Allen P, Cox JD, Komaki R: Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (2005): 656–664.
- Zhao KL, Liu G, Jiang GL, Wang Y, Zhong LJ, Yao WQ, Guo XM, Wu GD, Zhu LX, Shi XH: Association of haemoglobin level with morbidity and mortality of patients with locally advanced oesophageal carcinoma undergoing radiotherapy--a secondary analysis of three consecutive clinical phase III trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18 (2006): 621–627.
- Zoller WG, Zoller-Köppen (2002): Ösophaguskarzinom; Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie ; mit 49 Tabellen. Schattauer, Stuttgart [u.a.].

## 8 Thesen

1. In einem Kollektiv von 104 Patienten der Strahlenklinik Halle mit Radiotherapie, alleinig oder kombiniert mit anderen Therapiemodalitäten, im Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2009, beträgt die mediane Gesamt-Überlebenszeit 8,1 Monate.
2. Das Gesamtkollektiv weist eine Häufung der fortgeschrittenen Tumorstadien auf; T3/4-Stadium 73,6%, N1-Stadium 76%, M1-Stadium 32,7% aller Patienten.
3. Die Gruppe der Radiochemotherapie mit OP führt zu den deutlichsten Verbesserungen der klinischen Faktoren, wie Nahrungsaufnahme und Schluckfunktion nach Behandlung.
4. Eine Gesamtdosis, größer 50,4 Gy oder kleiner gleich 50,4 Gy, der Radiotherapie hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.
5. Ein Abstand von über 6,3 Wochen zwischen dem letzten Bestrahlungstag und der chirurgischen Behandlung bedeutet eine signifikant längere Überlebenszeit.
6. Eine initiale klinische Vollremission nach Behandlung bedeutet einen signifikanten Überlebensvorteil.
7. Die alleinige Radiotherapie bietet im Vergleich die kleinsten Überlebensraten.
8. Die Behandlungsmodalität der Radiochemotherapie mit OP bietet nach univariater und multivariater Analyse keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der definitiven Radiochemotherapie.
9. Die Daten der multivariaten Analyse deuten auf eine Patientenselektion innerhalb der verschiedenen Behandlungsarme, welche die guten Ergebnisse der Gruppe Radiochemotherapie mit OP in der univariaten Analyse relativiert.
10. In der multivariaten Analyse hat die Wahl der Behandlungsmodalität und eine chirurgische Behandlung keinen prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit. Valide positive Prognosefaktoren sind ein niedriges T-Stadium, eine simultane Chemotherapie und eine Schmerzangabe im Tumorgebiet bei Behandlungsbeginn.

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

Geboren	26.04.1984 in Dortmund
Nationalität	Deutsch
Familienstand	ledig

### **Ausbildung**

1990 - 1994	Mühlenberg-Grundschule in Arnsberg-Hüsten
1994 - 2003	Franz-Stock-Gymnasium in Arnsberg-Hüsten
06/2003	Abitur
07/2003 - 04/2004	Zivildienst in der Sozialstation Neheim des Caritasverbandes Arnsberg
10/2004 - 12/2006	Studium an der Hochschule International School of Management (ISM) in Dortmund
02/2006 - 07/2006	Auslandsstudium an der Wirtschaftsfakultät der Universidad de Málaga (UMA), Spanien
12/2006	Vordiplom Finanz- und Anlage
04/2007 - 12/2013	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluss Staatsexamen Humanmedizin

### **Praxiserfahrung**

08/2012 - 12/2012	Praktisches Jahr in Universitätsklinik Halle, Terial Innere Medizin
12/2012 - 03/2013	Praktisches Jahr in Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Terial Neurologie
04/2013 - 06/2013	Praktisches Jahr in Kantonsspital Chur, Schweiz, Terial Chirurgie
07/2014 -	Assistenzarzt in der Kardiologie, Klinikum Dortmund, Prof. Dr. med. Thomas Heitzer

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle, den 05.12.15

Josef Zucha

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 05.12.15

Josef Zucha

## 10 Anhang

### Erhebungsbogen: Die definitive und neoadjuvante Radio(chemo)therapie des Ösophaguskarzinoms

Laufende Nr.:  
Name:

Patienten-ID:  
Geb.Dat.:

Geschlecht:  
Dat. Erhebung:

#### Anamnese

Begleiterkrankungen: ja nein  
Nikotin: ja nein Packyears:  
Alkohol: ja nein

Karnofsky-Index bei Vorstellung: %  
Gewicht bei Vorstellung: Größe bei Vorstellung:

Vorbehandlungen: Stenteinlage Laserung Bougierung  
PEG Port Andere

Schluckbeschwerden ja nein  
Schmerzen im Tumorgebiet ja nein  
Blutungen ja nein  
Nahrungsaufnahme vor Therapie fest breiig flüssig  
nicht möglich

Chirurgische Behandlung ja nein

#### Diagnose

Tumorart: Primärtumor Rezidiv  
Biopsie Datum:  
Histologie Biopsie: Plattenepithelkarzinom Adenokarzinom Andere

gesichert durch:

Gastroskopie Datum: Befund (Klartext):  
Endosono Datum: Befund (Klartext):  
CT-Thorax Datum: Befund (Klartext):  
CT-Abdomen Datum: Befund (Klartext):  
Rö-Thorax Datum: Befund (Klartext):  
Breischluck Datum: Befund (Klartext):  
Bronchoskopie Datum: kein Trachealbefall  
Trachealbefall  
Sono Abdomen Datum: Befund (Klartext):  
Skelettszintigraphie Datum: keine Skelettmetastasen  
Skelettmetastasen  
PET Datum: Befund (Klartext):  
Andere Datum: Befund (Klartext):

TNM-Stadium bei Vorstellung Strahlentherapie:

Mukosaüberschreitung	nein	histologisch bestätigt	nur bildgebend
Trachealbeteiligung	nein	histologisch bestätigt	nur bildgebend
Regionärer LK-Befall	nein	histologisch bestätigt	nur bildgebend

T laut Akte:

N laut Akte:

M laut Akte:

G laut Akte:

Lokalisation Lymphknotenmetastasen:	paraoesophageal zervikal paraaortal	supraclaviculär Truncus coeliacus keine
-------------------------------------	---	---

Fernmetastasen ja nein

Lokalisation Fernmetastasen (Klartext):

Tumorlokalisierung:	Oberes Drittel	Mittleres Drittel	
	Unteres Drittel	Ösophagogastr. Übergang	
Ausdehnung:	Länge in cm	Breite in cm	Tiefe in cm
	Ab oberer Zahnreihe (von bis) in cm		-

## **Therapie**

Therapiemodalität:	RT	RCT	RCTOP
			adjuvant:
			neoadjuvant:

Operation:	nein	ja	Datum:
------------	------	----	--------

Gründe für die Inoperabilität (Klartext):

Art des Eingriffs: Endoskopische Resektion  
Endoskopische Mukosaresektion  
Radikale Resektion

R-Status:	R1	R0
Mediastinale LK-Dissektion:	ja	nein

Chemotherapie vor Radiotherapie:	ja	nein		
Substanzen:	5-FU	Mitomycin	Cisplatin	Taxol
Dosierung:	in mg/m <sup>2</sup> /Tag			







Folgesymptome:

Rückbildung der Schluckbeschwerden

ja    nein

Schmerzen nach Therapie

ja    nein

Nahrungsaufnahme nach Therapie

fest

breiig

flüssig

nicht möglich

Übelkeit:

ja    nein

Diarrhöe (RTOG-Score):

ja    nein

Score

**Zuweisende Einrichtung                    (Adresse):**

**Weiterbehandelnde Einrichtung (Adresse):**

## **Danksagung**

Nach vielen Jahren intensiver Arbeit liegt sie nun vor Ihnen: meine Dissertation. Damit ist es an der Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich in dieser Phase meiner akademischen Laufbahn begleitet haben. Zu besonderem Dank bin ich meinem Professor verpflichtet. Als erster Gutachter hat mich Herr Professor Vordermark stets mit seinen Anregungen unterstützt. Ohne dessen wertvollen akademischen Rat wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Ebenso geht mein Dank an meine ehemaligen Kommilitonen und an die Mitarbeiter der Strahlenklinik Halle, die mich in den vergangenen Jahren mit bereichernden Tipps und Hilfen wiederholt in neue Bahnen gelenkt haben. Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie ein, ohne Ihre liebevolle Fürsorge wäre diese Arbeit nicht zu dem geworden, was sie heute ist.