

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

DISSERTATION

Nebenwirkungen und Tumorkontrolle nach Radiochemotherapie
bei Patienten mit Ösophaguskarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Lussac, Vanessa

aus Valence (F)

Datum der Promotion: 03.12.2021

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 5 -
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 6 -
TABELLENVERZEICHNIS	- 8 -
1 ABSTRAKT	- 10 -
1.1 DEUTSCH	- 10 -
1.2 ENGLISCH.....	- 12 -
2 EINLEITUNG	- 14 -
2.1 EINFÜHRUNG	- 14 -
2.1.1 <i>Anatomie</i>	- 14 -
2.1.2 <i>Gefäßversorgung</i>	- 15 -
2.2 DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM: EINE METAPLASIE DER SPEISERÖHRE	- 16 -
2.2.1 <i>Epidemiologie</i>	- 16 -
2.2.2 <i>Ätiologie</i>	- 16 -
2.2.3 <i>Klinik</i>	- 18 -
2.2.4 <i>Diagnostik</i>	- 19 -
2.2.5 <i>Stadieneinteilung</i>	- 20 -
2.2.6 <i>Therapiemöglichkeiten</i>	- 23 -
2.2.7 <i>Resektionsstatus</i>	- 31 -
2.2.8 <i>Tumorregressionsgrad</i>	- 32 -
2.3 FRAGESTELLUNG DER STUDIE.....	- 32 -
3 METHODEN UND MATERIALEN	- 34 -
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	- 34 -
3.1.1 <i>Einschlusskriterien</i>	- 34 -
3.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	- 34 -
3.2 DATENERHEBUNG UND -VERWALTUNG	- 34 -
3.2.1 <i>Datenerfassung</i>	- 34 -
3.2.2 <i>Datenvervollständigung</i>	- 38 -
3.3 STUDIENGRUPPEN	- 38 -
3.4 STATISTISCHE METHODEN	- 39 -
4 ERGEBNISSE	- 40 -
4.1 PATIENTEN- UND TUMORCHARAKTERISTIKA	- 40 -
4.1.1 <i>Alter und Geschlecht</i>	- 40 -

4.1.2	<i>Prätherapeutische Tumorcharakteristika</i>	- 40 -
4.2	RADIODTHERAPIE	- 42 -
4.2.1	<i>Neoadjuvante Therapie</i>	- 42 -
4.2.2	<i>Definitive Therapie</i>	- 44 -
4.3	CHEMOTHERAPIE	- 45 -
4.3.1	<i>Neoadjuvante Therapie</i>	- 45 -
4.3.2	<i>Definitive Therapie</i>	- 46 -
4.4	TOXIZITÄT/NEBENWIRKUNGEN DER RADIOCHEMOTHERAPIE	- 48 -
4.4.1	<i>Akute Toxizität der Radiochemotherapie</i>	- 48 -
4.4.2	<i>Spätfolgen der Radiochemotherapie</i>	- 51 -
4.5	OPERATION	- 53 -
4.5.1	<i>Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Datum der Operation</i>	- 53 -
4.5.2	<i>Stationärer Aufenthalt im Rahmen des operativen Eingriffs</i>	- 53 -
4.5.3	<i>Postoperativer Aufenthalt auf Intensivstation</i>	- 54 -
4.5.4	<i>Operationstechnik</i>	- 55 -
4.5.5	<i>Postoperativer T-Status</i>	- 55 -
4.5.6	<i>Postoperativer N-Status</i>	- 56 -
4.5.7	<i>Regressionsgrad nach Mandard, R-Status und Anzahl an untersuchten Lymphknoten</i>	- 56 -
4.5.8	<i>Postoperative Komplikationen</i>	- 57 -
4.5.9	<i>T- und N-Downstaging</i>	- 59 -
4.6	ÜBERLEBENSANALYSEN	- 62 -
4.6.1	<i>Nachbeobachtungszeit</i>	- 62 -
4.6.2	<i>Gesamtüberleben</i>	- 62 -
4.6.3	<i>Lokalrezidivfreies Überleben</i>	- 64 -
4.6.4	<i>Lymphknotenrezidiv-freies Überleben</i>	- 66 -
4.6.5	<i>Fernmetastasenfreies Überleben</i>	- 68 -
5	DISKUSSION	- 71 -
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	- 71 -
5.2	LIMITATIONEN DER STUDIE	- 71 -
5.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	- 73 -
5.3.1	<i>Patienten- und Tumorcharakteristika</i>	- 73 -
5.3.2	<i>Neoadjuvante vs. Definitive Radiochemotherapie</i>	- 74 -
5.3.3	<i>Neoadjuvante Therapie</i>	- 77 -
5.3.4	<i>Definitive Therapie</i>	- 83 -
5.4	FAZIT.....	- 85 -
	LITERATURVERZEICHNIS	- 88 -

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	- 104 -
LEBENS LAUF	- 105 -
DANKSAGUNG	- 107 -

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	<i>5-Fluoruracil</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTV	<i>clinical target volume</i>
CVK	<i>Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin</i>
dMLC	<i>dynamic multileaf collimator</i>
GERD	<i>Gastroösophageale Refluxkrankheit</i>
GTDS	<i>Gießener Tumordokumentationssystem</i>
GTV	<i>gross tumor volume</i>
Gy	<i>Gray</i>
IMRT	<i>intensitätsmodulierte Radiotherapie</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
ÖGD	<i>Ösophagogastroduodenoskopie</i>
PET-CT	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
pMR	<i>pathological major response</i>
PTV	<i>planning target volume</i>
R	<i>Resektion</i>
SIB	<i>simultan-integrierter Boost</i>
TV	<i>treated volume</i>
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
USA	<i>Vereinigten Staaten von Amerika</i>
VMAT	<i>volumetric modulated arc therapy</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Engstellen des Ösophagus (1, 2).....	- 14 -
Abbildung 2: Histologischer Aufbau der Ösophaguswand (1, 2).....	- 15 -
Abbildung 3: Mechanismus einer GERD (19).....	- 18 -
Abbildung 4: Onkologische und strahlentherapeutische Zielvolumina (43).....	- 26 -
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe.....	- 63 -
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 63 -
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 64 -
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe	- 65 -
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 65 -
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 66 -
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des lymphknotenrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe.....	- 67 -
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des lymphknotenrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 67 -
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des lymphknotenrezidivfreien Überlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen.....	- 68 -
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe.....	- 69 -
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 69 -

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen - 70 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dysphagie- und Dyspepsiegraduierung nach CTCAE (20)	- 19 -
Tabelle 2: T-Stadieneinteilung nach UICC 2017 (28).....	- 21 -
Tabelle 3: N-Stadieneinteilung nach UICC 2017 (28)	- 21 -
Tabelle 4: M-Stadieneinteilung nach UICC 2017 (28).....	- 21 -
Tabelle 5: Differenzierungsgrad G (29)	- 22 -
Tabelle 6: Klinische Stadieneinteilung Adenokarzinom des Ösophagus nach UICC 2017 (28, 31).....	- 22 -
Tabelle 7: Klinische Stadieneinteilung Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach UICC 2017 (28, 30, 31)	- 22 -
Tabelle 8: Resektionsstatus (70).....	- 32 -
Tabelle 9: Regressionsgrad nach Mandard (72-74).....	- 32 -
Tabelle 10: Patienten- und Tumorcharakteristika.....	- 41 -
Tabelle 11: Radiotherapiecharakteristika der neoadjuvanten Gruppe	- 43 -
Tabelle 12: Radiotherapiecharakteristika der definitiven Gruppe.....	- 44 -
Tabelle 13: Chemotherapieregime der neoadjuvanten Therapiegruppe	- 45 -
Tabelle 14: Chemotherapieregime der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 46 -
Tabelle 15: Chemotherapieregime der definitiven Therapiegruppe	- 47 -
Tabelle 16: Chemotherapieregime der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen....	- 47 -
Tabelle 17: Akute radiogene Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 48 -
Tabelle 18: Akute radiogene Nebenwirkungen der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 50 -
Tabelle 19: Späte radiogene Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen	- 52 -

Tabelle 20: Späte radiogene Nebenwirkungen der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen - 53 -

Tabelle 21: Dauerintervalle bis zur Operation und perioperative stationäre Aufenthaltsdauer nach Dosisgruppen - 54 -

Tabelle 22: Art der Operation nach Dosisgruppen - 55 -

Tabelle 23: Postoperativer pathologischer T- und N-Status nach Dosisgruppen..... - 56 -

Tabelle 24: Regressionsgrad nach Mandard, Anzahl an untersuchten Lymphknoten und R-Status nach Dosisgruppen - 57 -

Tabelle 25: Postoperative Komplikationen nach Dosisgruppen - 58 -

Tabelle 26: T-Downstaging nach Dosisgruppen..... - 60 -

Tabelle 27: N-Downstaging nach Dosisgruppen - 61 -

1 Abstrakt

1.1 Deutsch

Einleitung

Multimodale Therapiemöglichkeiten haben sich als Standard in der Behandlung von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom etabliert. Die Radiochemotherapie wird vorzugsweise bei denjenigen eingesetzt, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befinden. Das Ziel dieser Arbeit ist die unterschiedlichen Radiochemotherapieschemata zu vergleichen und bei den jeweiligen Schemata den Einfluss der Bestrahlungsdosis auf die Toxizität, die Tumorkontrolle und die Überlebensanalyse zu untersuchen.

Methoden

Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, die entweder eine neoadjuvante oder eine definitive Radiochemotherapie im Virchow Klinikum der Charité in Berlin erhielten, wurden retrospektiv identifiziert. Klinische Daten der Patienten wurden aus Patientenakten und durch Nachfrage bei den nachbehandelnden Ärzten gesammelt. Statistische Analysen erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test zum Vergleich nominaler Variablen, Mann-Whitney-U zum Vergleich ordinaler Variablen bei der definitiven Behandlungsgruppe, Kruskal-Wallis zum Vergleich metrischer und ordinaler Variablen bei der neoadjuvanten Therapiegruppe und Log-rank Test zur Überlebensanalyse.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 71 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom im Alter von 37-77 Jahren in der neoadjuvanten Gruppe und 75 Patienten im Alter von 26-84 Jahren in der definitiven Behandlungsgruppe identifiziert. In der neoadjuvanten Gruppe wurden drei Dosisgruppen gebildet: 41,4-45 Gray (Gy), >45Gy und simultan-integrierter Boost (SIB). Ein signifikanter Unterschied bezüglich akuter Nebenwirkungen zeigte sich für die Patienten der Gruppe 41,4-45 Gy. Hier trat eine Radiodermatitis ($p=0,019$) weniger auf. In der Analyse der Spätfolgen und postoperativen Komplikationen sowie des T- und N-Downstaging ergab sich innerhalb der neoadjuvanten Therapiegruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen. In der definitiven Gruppe wurden zwei Dosisgruppen gebildet: <54Gy und ≥ 54 Gy. Hier traten keine signifikanten Unterschiede von Akut- oder Spätfolgen auf. In der Überlebensanalyse zeigten sich innerhalb der neoadjuvanten Gruppe keine signifikanten Unterschiede im 3-Jahres-Gesamt-, lokalrezidiv-, lymphknoten- und fernmetastasenfreien Überleben. In der definitiven Gruppe wiesen die Patienten der Gruppe ≥ 54 Gy ein besseres 3-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben (31,4% vs.

1.2 Englisch

Introduction

Multimodal therapeutic protocols are recommended in esophageal cancer therapy with radiochemotherapy being undertaken in patients with late-stage tumors. The aim of this study was to compare the different radiochemotherapy treatments and how the radiotherapy's dose may improve response rates and outcome.

Methods

For this retrospective study we chose only patients with an esophageal cancer who received either a neoadjuvant or a definitive radiochemotherapy at the Virchow-Klinikum in the Charité in Berlin. Patient clinical data was acquired from the patients' files. A Chi-Square-Test was employed for nominal variables, Mann-Whitney-U-Test for ordinal variables in the definitive group, the Kruskal-Wallis-Test for metric and ordinal variables in the neoadjuvant group and the Log-rank test for the survival-analysis.

Results

Seventy-one patients with an age ranging from 37 to 77 years were included in the neoadjuvant group and 75 patients with an age ranging from 26 to 84 years in the definitive group. In the neoadjuvant group we compared three dose-groups: 41.4-45 Gray (Gy), >45Gy and simultan-integrated Boost (SIB). A statistically significant difference was observed in the 41.4-45 Gy-group for acute complications. These patients had a radiodermatitis ($p=0.019$) less often. The analysis of the long-term and postoperative complications and of the T- and N-Downstaging showed no statistically significant differences between the groups of the neoadjuvant therapy. In the definitive group we compared two dose-groups: <54Gy und ≥ 54 Gy. There were no statistically significant differences between the dose-groups for acute or long-term complications. The neoadjuvant group's survival analysis showed no statistically significant differences in the overall, local-recurrence-free, lymph nodes-recurrence-free and metastases-free 3-year survival. For the definitive group, a better local-recurrence-free 3-year survival was noticed for the ≥ 54 Gy-group (31.4% vs. 73.1%, $p=0.023$). Otherwise there were no statistically significant differences in the overall, lymph nodes-recurrence-free and metastases-free 3-year survival.

Conclusion

A dose of 41.4 Gy in neoadjuvant radiochemotherapy appears to improve the clinical outcome, so that it could be recommended. SIB seems to be well-tolerated, even though no evidence of a better outcome could be found. A neoadjuvant radiochemotherapy is as toxic as the definitive one. The definitive radiochemotherapy's toxicity doesn't seem to be

Abstrakt

dose-dependent. It remains unclear if this observation is due to a selection bias and/or just valid for our cohort. We welcome European prospective studies to better analyze the dose-effect on tumor response rates and outcome.

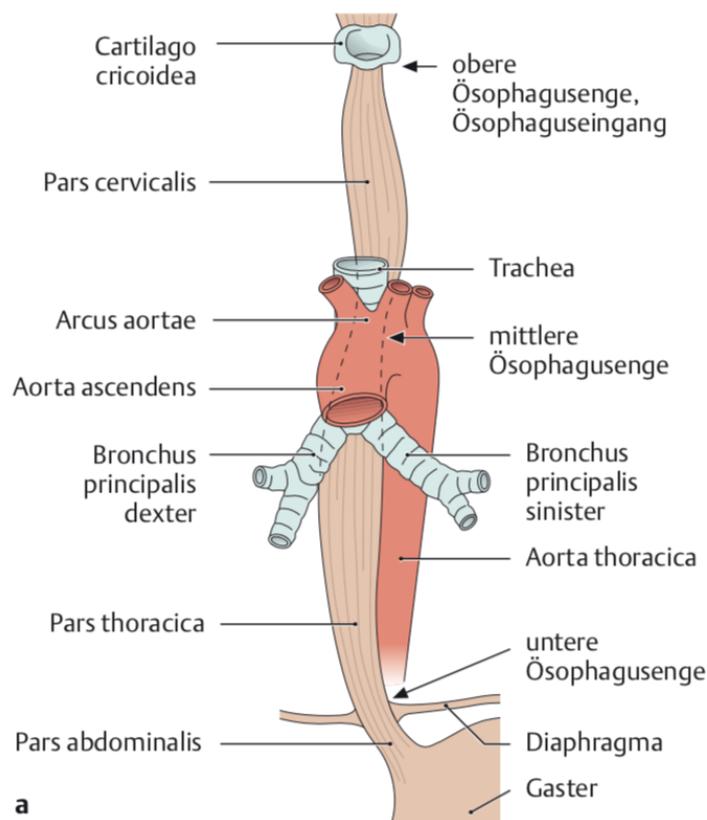
2 Einleitung

2.1 Einführung

2.1.1 Anatomie

Ein Ösophaguskarzinom ist ein bösartiger Tumor in der Speiseröhre, eine Metaplasie dessen Epithels. Der Ösophagus spielt eine wichtige Rolle im menschlichen Verdauungsprozess. Die Nahrung, die durch den Mund aufgenommen wird, gelangt über den Rachen in den Ösophagus und wird über diesen Weg in den Magen transportiert (1). Der Ösophagus befindet sich zwischen dem Larynx und der oberen Öffnung des Magens, der Kardia, und wird in drei Abschnitte unterteilt: Pars cervicalis, Pars thoracica und Pars abdominalis (1). Er besitzt drei Engstellen, in denen verschluckte Gegenstände stecken bleiben können. Diese sind in der Abbildung 1 dargestellt:

- Die obere Engstelle, auch Constrictio pharyngoösophagealis genannt: hier befindet sich der Ösophaguseingang,
- Die mittlere Engstelle oder Constrictio partis thoracicae,
- Die untere Engstelle, die Constrictio diaphragmatica (1).



(Prometheus LernAtlas. Thieme. 3. Aufl.)

Abbildung 1: Darstellung der Engstellen des Ösophagus (1, 2)

Die Ösophaguswand, die in der Abbildung 2 dargestellt ist, besteht aus folgenden Schichten (von innen nach außen): die Tunica mucosa, die Tela submucosa, die Tunica muscularis und die Tunica adventitia/serosa. Die Tunica mucosa enthält folgende Unterschichten: die Lamina epithelialis, die Lamina propria und die Lamina muscularis mucosae. Durch ihre Struktur ermöglichen diese unterschiedlichen Schichten den Nahrungstransport (1).

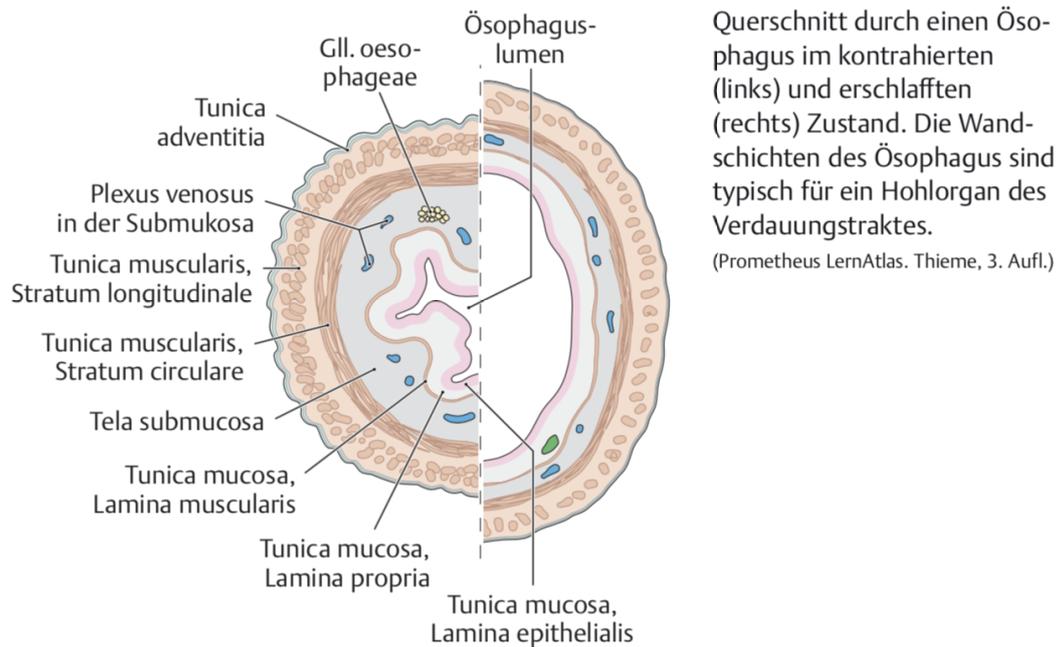


Abbildung 2: Histologischer Aufbau der Ösophaguswand (1, 2)

2.1.2 Gefäßversorgung

Die drei Abschnitte des Ösophagus werden durch unterschiedliche Arterien versorgt. Der proximale Abschnitt wird von der Arteria thyroidea inferior, der mittlere Teil von der Aorta sowie der rechten Arteriae intercostales, der distale Abschnitt von der Arteria gastrica sinistra versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die Venae oesophageales, welche in die Vena azygos und Vena hemiazygos abfließt, sodann in die Vena cava superior gelangt. Diese Venen haben indirekt eine Verbindung zu der Vena portae und gehören somit zu den portokavalen Anastomosen (1).

Der Lymphabfluss ist recht heterogen und unterscheidet sich je nach Ösophagusanteil kongruent zur Arterienversorgung. Vom oberen Teil erfolgt der Lymphabfluss über die tiefen zervikalen Lymphknoten: Nodi lymphodei cervicales profundi. Vom thorakalen Abschnitt kommt dieser über die superiore und posteriore mediastinale Lymphknoten: die

Nodi lymphoidei paratracheales, Nodi lymphoidei tracheobronchiales superiores und inferiores sowie Nodi lymphoidei juxtaoesophageales. Der lymphogene Abfluss des abdominalen Ösophagusabschnitts findet über die Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra, der Nodi lymphoidei gastrici sinistri et coeliaci, statt. Diese Anatomie begründet, dass Tumoren des distalen Ösophagusanteils über Anastomosen der Lymphwege leichter zur Brust- und Bauchhöhle metastasieren (1).

2.2 Das Ösophaguskarzinom: eine Metaplasie der Speiseröhre

2.2.1 Epidemiologie

Nach Herz-Kreislaufkrankungen sind die Krebserkrankungen in Deutschland die zweithäufigste Todesursache (3).

Drei Prozent aller krebisbedingten Todesursachen bei Männern und ein Prozent bei Frauen werden von einem Ösophaguskarzinom verursacht (4). Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die achthäufigste Krebsart und die sechshäufigste krebisbedingte Todesursache (5). Männer haben ein 5-mal häufigeres Risiko als Frauen an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken. Das Prädispositionsalter bei beiden Geschlechtern liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Jedes Jahr erkranken weltweit 8 von 100 000 Menschen an einem Ösophaguskarzinom, wobei geographische Unterschiede festgestellt werden können. In Japan und England ist die Anzahl an Ösophaguskarzinom Neuerkrankten im Vergleich zu anderen Ländern, wie z.B. Deutschland erhöht (6). Geographische Unterschiede in der Inzidenz der histologischen Typen des Ösophaguskarzinoms wurden bereits nachgewiesen. In den nord- und westeuropäischen Ländern sowie in Nordamerika und Ozeanien tritt ein Adenokarzinom häufiger auf, während ein Plattenepithelkarzinom häufiger in Zentral- sowie in Südostasien auftritt (6). Es fällt auf, dass seit den letzten Jahren die Zahl neudiagnostizierter Adenokarzinome des Ösophagus ansteigt, während die der neudiagnostizierten Plattenepithelkarzinomen abnimmt (7).

2.2.2 Ätiologie

Histologisch lässt sich das Ösophaguskarzinom wie folgt unterscheiden: Adeno- und Plattenepithelkarzinome, sie sind die zwei häufigsten Typen. In Europa und in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) tritt ein Adenokarzinom häufiger als ein Plattenepithelkarzinom auf, wohingegen in Asien das Plattenepithelkarzinom öfter zu beobachten ist (5).

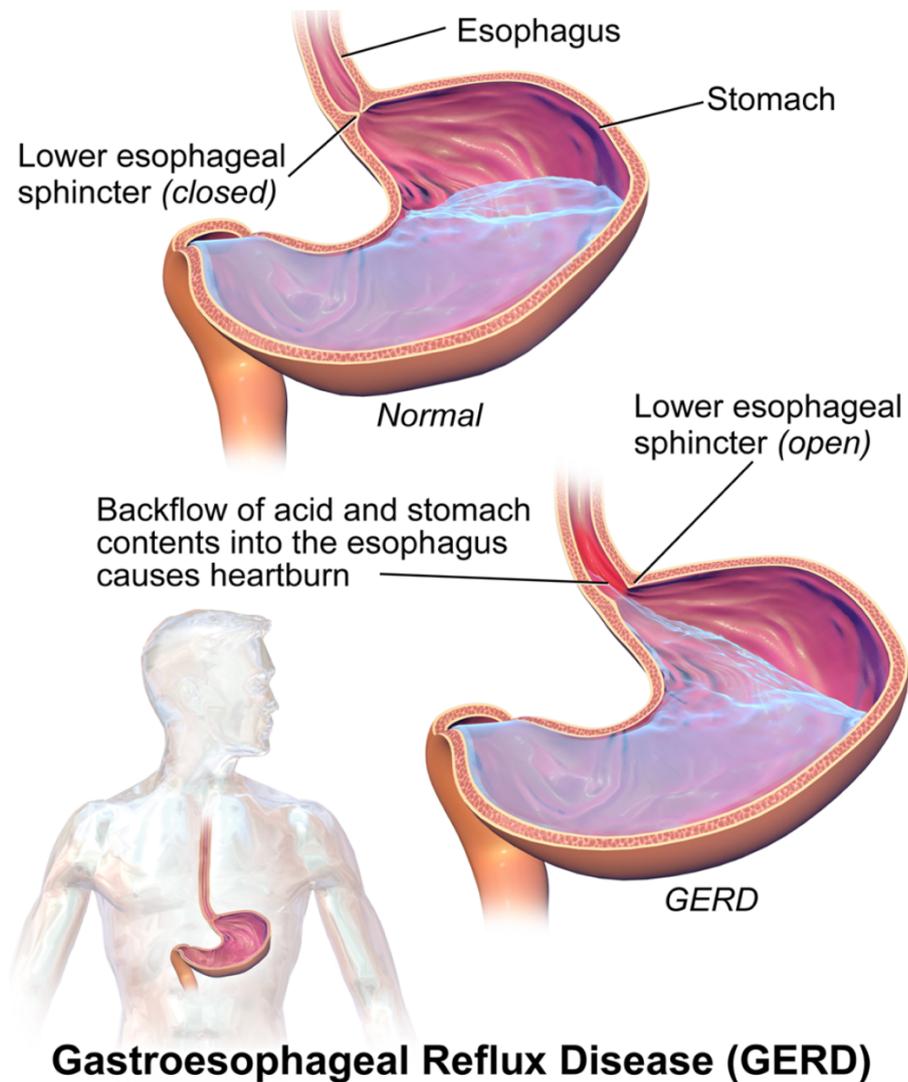
Mehrere Studien belegen die Risikofaktoren für ein Ösophaguskarzinom. Gehäuft wurde beobachtet, dass das Auftreten von einem Ösophaguskarzinom mit dem Konsum von Alkohol und Nikotin einhergeht. Männer, die über 210g Alkohol und Frauen, die über 70g Alkohol wöchentlich konsumieren, häufiger ein Ösophaguskarzinom entwickeln, als Menschen, welche weniger Alkohol konsumieren. Menschen, die einen Nikotinkonsum von über 30 Pack Years haben, haben ebenso ein erhöhtes Risiko ein Ösophaguskarzinom zu entwickeln (5, 8-11). Des Weiteren gilt festzustellen, dass Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine Radiatio erhalten haben, ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms haben (12).

Ein essentieller Risikofaktor für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms ist das Vorhandensein einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) oder eines Barrett-Ösophagus (8, 13). Die Patienten, die unter einer GERD leiden, sind öfter anfälliger für den Barrett-Ösophagus, welcher eine Vorstufe des Ösophaguskarzinoms ist. Eine GERD ist mit der Entwicklung eines Adenokarzinoms stark assoziiert (14, 15). Es wurde zudem erkannt, dass Männer häufiger eine GERD entwickeln als Frauen, und die männlichen unter GERD leidenden Patienten im Verlauf häufiger ein Ösophaguskarzinom entwickeln als die weiblichen (8).

Dabei spielen die Ernährungsgewohnheiten eine große Rolle. In unterschiedlichen Studien wird demnach bestätigt, dass Konsum von Kaffee, Mate, Tee und/oder rotem Fleisch Risikofaktoren für die Entwicklung von einem Ösophaguskarzinom bedeuten (5, 8, 16). Protektiv wirkt hingegen der Verzehr von Obst und Gemüse, sodass das Risiko ein Ösophaguskarzinom zu entwickeln reduziert ist (8).

Ebenso führt ein erhöhter Body Mass Index (BMI) zu einem Anstieg der Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms, sodass ein BMI über 25 kg/m² als Risikofaktor für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms gewertet wird (8). Bei Adipositas entwickelt sich ein erhöhter Druck im Bauchraum, wodurch der Abfluss aus dem Magen verlangsamt und der untere Sphinkter relaxiert wird. Daher entsteht ein Rückfluss der Magensäure in Richtung Ösophagus/Mund. Der chronische Reflux verursacht eine Reizung der Ösophaguswand, bedingt somit eine Refluxösophagitis, welche Schmerzen und Sodbrennen zur Folge hat. Auch kann sich eine Metaplasie der Zellen entwickeln und somit ein Barrett-Ösophagus entstehen, was wiederum die Entstehung eines Karzinoms begünstigt (1, 13, 17). Die Beschwerden nehmen bei Patienten mit einer GERD oder einem Barrett-Ösophagus vor allem im Liegen zu, da der intraabdominale Druck währenddessen am höchsten ist. Eine effektive Methode, um den Druck und somit die Beschwerden zu reduzieren, ist eine

adäquate Oberkörperhochlagerung (18). In Abbildung 3 wird der Mechanismus eines GERDs dargestellt.



Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Abbildung 3: Mechanismus einer GERD (19)

2.2.3 Klinik

Die Anamnese ist, wie für jede Erkrankung, in der Diagnostik entscheidend. Es muss eruiert werden, seit wann, welche Beschwerden die Patienten haben, ob Vorerkrankungen vorliegen und familiäre Dispositionen vorhanden sind.

Ein Ösophaguskarzinom kann mechanisch eine Verengung der Speiseröhre verursachen. Daher klagen einige Patienten, die unter einem Ösophaguskarzinom leiden, über Schluckbeschwerden sowie Beschwerden des Magen-Darm-Trakts. Mit diesen Symptomen stellen sich die Patienten klinisch vor, wobei sich dann das Karzinom oft schon in

einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Patienten mit einem Ösophaguskarzinom leiden häufig unter Dysphagie und Dyspepsie. Unter Dysphagie versteht man eine Schluckstörung und unter Dyspepsie eine Verdauungsstörung, welche durch Magenbeschwerden, zum Beispiel Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen gekennzeichnet ist. Es ist wichtig die Ausprägung dieser Symptome klinisch zu graduieren. Hierfür wird die Version 4.0 der Kategorisierung der internationalen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) herangezogen, welche auch für die Therapienebenwirkungen genutzt wird (20). In der Tabelle 1 wird die Graduierung der Dysphagie und der Dyspepsie dargestellt.

Tabelle 1: Dysphagie- und Dyspepsiegraduierung nach CTCAE (20)

Grad	Dysphagie	Dyspepsie
0	keine	keine
1	symptomatisch, normale Kost	symptomatisch, keine Behandlung nötig
2	symptomatisch, veränderte Kost	mäßige Symptome; Therapie erforderlich
3	PEG/Parenterale Ernährung oder stationäre Aufnahme erforderlich	schwere Symptomatik, Intervention erforderlich
4	lebensbedrohlich	-
5	Tod	-

Einige Patienten können eine unspezifische B-Symptomatik aufweisen, wie sie auch bei anderen Tumoren bekannt ist. Diese umfasst Nachtschweiß, mehr als 10% ungewollten Gewichtsverlust in den letzten sechs Monaten und Auftreten von Fieber. Ebenso können Symptome wie gastrointestinale Blutungen, Heiserkeit, falls der Nervus recurrens infiltriert ist, oder Pseudohypersalivation durch die entstandene Stenose auftreten (21).

2.2.4 Diagnostik

Der Goldstandard in der Diagnostik eines Ösophaguskarzinoms ist die frühzeitige Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Diese Untersuchung hat eine hohe Spezifität und Sensitivität (22). Ein Endoskop wird durch den Mund bis zum Magen geschoben, um den Ösophagus zu untersuchen. Die Bilder werden auf einem externen Monitor angezeigt, der Untersucher entnimmt meist Proben suspekter Läsionen zum Zwecke weiterer histologischer Untersuchungen. Die Endoskopie bedarf keiner Vollnarkose, üblicherweise wird lediglich eine Sedierung durchgeführt, bei insgesamt relativ kurzer Dauer der Untersuchung (23).

Bei Patienten mit einem bekannten Barrett-Ösophagus sind regelmäßige ÖGD-Untersuchungen empfohlen, um ein Karzinom frühzeitig zu erkennen und ggf. zu behandeln (5). Falls ein Karzinom nachgewiesen wird, sind weitere Untersuchungen zum Staging indiziert. Dazu gehören eine Computertomographie (CT) des Hals, Thorax und Abdomens mit intravenöser Gabe eines Kontrastmittels, um den Lymphknotenstatus zu erheben. Bei bestehenden Kontraindikationen kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Eine Abdomen-, eine Hals- sowie eine Endosonographie sollten zusätzlich erfolgen, um zum Beispiel Leber- oder zervikalen Lymphknotenmetastasen auszuschließen (22, 24, 25). Die Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) wird zum M-Staging empfohlen, wenn es sich um einen fortgeschrittenen Tumor (cT2-4 und cN+) handelt und wenn die Aussicht auf eine kurative Therapie besteht und diese auf den Krankheitsverlauf einen positiven Einfluss haben kann (22). Zudem wird eine flexible Bronchoskopie in den deutschen Leitlinien empfohlen, wenn der Tumor lokal fortgeschritten ist und dieser Kontakt zum tracheobronchialen System hat (22). Eine vollständige Diagnostik ist Grundlage für das Tumorstaging und die weitere interdisziplinäre Therapieentscheidung.

2.2.5 Stadieneinteilung

2.2.5.1 Tumorklassifikation

Die klinische Einteilung des Ösophaguskarzinoms erfolgt nach den Richtlinien der Union internationale contre le cancer (UICC) anhand der TNM-Klassifikation. Die Therapiekonzepte werden nach der TNM-Klassifikation des Tumors bestimmt. Der T-Status beschreibt die Tumorgöße (siehe Tabelle 2), der N-Status die Anzahl an befallenen regionalen Lymphknoten (siehe Tabelle 3) und der M-Status die Fernmetastasierung (siehe Tabelle 4). Bei dem T-Status ist es wichtig, die c- und die p-Klassifikation zu unterscheiden. Ein cT-Status wird durch klinische Untersuchungen prätherapeutisch bestimmt, während ein pT-Status durch histopathologische Untersuchungen, meistens durch operative Verfahren oder durch endoskopische Probenentnahmen, bestimmt wird (26).

Die Tumore werden zusätzlich nach anatomischer Lokalisation eingeteilt, demnach in drei Kategorien unterteilt: zervikale (bis ca. 18 cm ab Zahnreihe), thorakale (ca. 18 cm bis ca. 32 cm ab Zahnreihe) und abdominelle Tumoren (ca. 32 cm bis ca. 40 cm ab Zahnreihe) (27).

Tabelle 2: T-Stadieneinteilung nach UICC 2017 (28)

T-Status	Primärtumorgröße
Tx	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

Tabelle 3: N-Stadieneinteilung nach UICC 2017 (28)

N-Status	Regionäre Lymphknoten
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten

Tabelle 4: M-Stadieneinteilung nach UICC 2017 (28)

M-Status	Fernmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

2.2.5.2 Differenzierungsgrad G

Zu den wichtigen Beschreibungsmerkmalen eines Tumors gehört der Differenzierungsgrad G, welcher auch in der Stadieneinteilung des Tumors nach UICC eine Rolle spielt (29). Dieser ist ein prognostischer Faktor und wird histologisch, wie es in der Tabelle 5 dargestellt ist, definiert.

Tabelle 5: Differenzierungsgrad G (29)

Differenzierungsgrad G	
Gx	keine Beurteilung möglich
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

2.2.5.3 Tumoreinteilung nach UICC-Stadien

Ein Tumor wird dann nach den vorgeschriebenen unterschiedlichen Kategorien beschrieben und anhand dessen nach der 8. Version der UICC-Klassifikation in ein Stadium eingeteilt, wie es in den Tabellen 6 und 7 dargestellt ist. Es gibt unterschiedliche Klassifikationen, die sich nach histologischem Karzinomtyp orientieren. Es wird zudem differenziert, ob es sich um eine klinische oder eine pathologische Stadieneinteilung handelt (28, 30, 31).

Tabelle 6: Klinische Stadieneinteilung Adenokarzinom des Ösophagus nach UICC 2017 (28, 31)

Stadium	T	N	M
0	in situ	0	0
I	1	0	0
IIA	1	1	0
IIB	2	0	0
III	1	2	0
	2	1-2	0
	3-4a	0-1	0
IVA	4b	0-1	0
	jedes T	2-3	0
IVB	jedes T	jedes N	M1

Legende: M: Fernmetastasen N: Lymphknotenbefall; T: Tumorgroße

Tabelle 7: Klinische Stadieneinteilung Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach UICC 2017 (28, 30, 31)

Stadium	T	N	M
0	in situ	0	0
I	1	0-1	0
II	2	0-1	0

Stadium	T	N	M
	3	0	0
III	1-2	2	0
	3	1-2	0
IVA	4	jedes N	0
	jedes T	3	0
IVB	jedes T	jedes N	1

Legende: M: Fernmetastasen N: Lymphknotenbefall; T: Tumorgröße

2.2.6 Therapiemöglichkeiten

Nach abgeschlossenem Tumorstaging soll auf einer interdisziplinären Tumorkonferenz entschieden werden, ob und welche Therapie eingeleitet werden muss. Eine intensive interdisziplinäre Arbeit sorgt für die bestmögliche Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Mehrere Fachbereiche wie Radiologie, Onkologie, Strahlentherapie, Pathologie, Chirurgie, Ernährungstherapie und Physiotherapie sind von der Diagnostik bis zur Therapie involviert (32). Je nach Tumorstadium und Allgemeinzustand des Patienten wird entschieden, ob eine kurative oder eine palliative Therapie indiziert ist. Eine kurative Therapie sieht die Heilung als Ziel des Verfahrens. Im Gegensatz dazu findet eine palliative Therapie meist in sehr fortgeschrittenen Stadien statt, wenn eine Heilung nicht mehr erzielbar ist, stattdessen soll die Lebensqualität des Patienten durch therapeutische Maßnahmen erhöht bzw. erhalten werden. Diese Therapiearten können in unterschiedlichem Ausmaß durchgeführt werden:

- Kurative Therapie: hier können verschiedene Therapiemodalitäten alleine oder eine Kombination mehrerer Modalitäten eingesetzt werden. Heutzutage werden jedoch in der Regel bei loko-regionär fortgeschrittener Erkrankungssituation multimodale Therapien empfohlen (22):
 - o Alleinige chirurgische Therapie: es erfolgt eine chirurgische Exzision des Tumors. In Frühstadien und bei kleinen Tumoren kann eine endoskopische Resektion des Tumors ausreichen, ohne Bedarf weiterer Therapie.
 - o Alleinige Radiotherapie: hier erfolgt eine Bestrahlung des Tumors und seines umliegenden Bereichs.

- Alleinige Chemotherapie beziehungsweise Systemtherapie: Patienten bekommen eine systemische Therapie zur Bekämpfung der Tumorzellen. Neben der klassischen zytostatischen Therapie beinhaltet diese mittlerweile auch zunehmend Immuntherapie sowie weitere zielgerichtete Therapien.
- Multimodale Therapien:
 - Neoadjuvante Radiochemotherapie: hierbei handelt es sich um eine Kombination aus mehreren Therapieverfahren. Zunächst wird eine Radiochemotherapie durchgeführt. Das heißt eine Kombination aus einer systemischen Chemotherapie mit einer Bestrahlung des Tumors. Eine Reduktion der Tumormasse wird damit erzielt. Daraufhin folgt eine chirurgische Operation zur Entfernung des Tumors.
 - Definitive Radiochemotherapie: im Gegensatz zu der neoadjuvanten Radiochemotherapie wird hier im Anschluss kein chirurgischer Eingriff zur Entfernung des Tumors durchgeführt. Hier erfolgt nur eine Kombination aus einer Chemo- mit einer Radiotherapie.
 - Adjuvante Radiochemotherapie: hier handelt es sich ebenso um eine Kombination der Radiochemotherapie mit einer Operation. Diese erfolgt jedoch erst nach bereits durchgeführter Operation. Das heißt: erst nach Resektion des Tumors beginnt eine systemische Chemotherapie mit einer Bestrahlung des Tumorbereichs.
- Palliative Therapie: bei fortgeschrittenen Stadien oder bereits fernmetastasierten Karzinomen kann eine palliative Therapie eingeleitet werden. Diese ermöglicht ein Lebensqualitäts-erhalt mit Symptomlinderung sowie eine Überlebenszeitverlängerung des Patienten (33-35). Die Therapie sollte in dem Fall so früh wie möglich beginnen.
 - Chemotherapie: laut deutscher Leitlinien kann bei Patienten mit einem nicht-kurative therapierbarem Ösophaguskarzinom eine platinhaltige in Kombination mit einer fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie angeboten werden. Auch in palliativer Intention kann eine Chemotherapie eine Lebensverlängerung erzielen (36).
 - Radiotherapie: diese kann zusätzlich zu der Chemotherapie zur Symptomlinderung durchgeführt werden (22, 34, 37, 38). Patienten können Bestrahlungsdosen bis ca. 60 Gray (Gy) erhalten (39). Üblicherweise werden aber

eher niedrigere Dosen gebräuchlich, da man bei dem Patienten keine hohen Akutnebenwirkungen verursachen möchte.

- Endoskopische Therapie: z.B. bei Stenosen oder zur Symptomlinderung einer Dysphagie ist die Implantation von selbstexpandierenden Metallstents möglich (22, 40).

2.2.6.1 Radiotherapie

Die Radiotherapie ist eine effektive zytotoxische Therapie (41). Um diesen Effekt zu erreichen werden ionisierende Strahlungen verwendet, die lokal im Tumorbereich wirken. Die Strahlentherapie kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Therapiemöglichkeiten wie eine Chemotherapie oder einem chirurgischen Eingriff eingesetzt werden.

Der Bestrahlungsplan wird basierend auf den CT-Bildern etabliert, da diese dreidimensional sind, was wichtig für die Berechnung der Zielvolumina ist. Bei der Planung der Strahlentherapie gibt es unterschiedliche Zielvolumina, die von Bedeutung sind. Es werden **Tumorumfang oder gross tumor volume (GTV)** und **Tumorausbreitungsgebiet** berücksichtigt (42). Das GTV ist das Volumen des tastbaren oder in der Bildgebung nachgewiesenen Tumors sowie der sichtbaren Metastasen, und der **Tumorausbreitungsgebiet** beinhaltet die möglichen Ausbreitungswege neben dem Tumorgewebe die bereits Tumorzellen beinhalten können (42). Bei der Planung einer Radiotherapie berechnet man zuerst das klinische Zielvolumen oder **clinical target volume (CTV)**, d.h. die räumlich onkologischen Volumina, die man behandeln möchte (42). Das CTV beinhaltet das GTV und das umgebende Gewebe, was die Ausbreitungswege des Tumors beinhaltet, das heißt die Region und die Lymphabflusswegen wo mikroskopische Tumorausläufer wahrscheinlich vorhanden und gestreut sind (43). Danach berechnet man das Planungszielvolumen oder **planning target volume (PTV)**, das neben dem CTV einen Sicherheitsabstand beinhaltet, indem man unterschiedliche Füllungszustände der Organe und Lagerungsunsicherheit berücksichtigt (42). Man unterscheidet des Weiteren folgende Begriffe in der Strahlentherapie: **treated volume (TV)**, das behandelte Volumen, auf dem die Energiedosis als ausreichend für eine erfolgreiche Behandlung erachtet wird; **irradiated volume**, das bestrahlte Volumen, in dem relevante Strahlenwirkungen induziert werden können; **organ at risk**, Normalgewebe innerhalb des Bestrahlungsvolumens, was die Bestrahlungsplanung und/oder die verordnete Dosis durch seine Strahlenempfindlichkeit limitiert (42).

Der **simultan-integrierte Boost (SIB)** ermöglicht eine individualisierte dosiseskalierte Bestrahlung von Regionen mit komplexer Anatomie. Der SIB erfolgt während der Bestrahlungssitzung und wird gleichzeitig zu der geplanten Fraktionsdosis administriert. Dies ermöglicht eine gesamte Dosissteigerung und eine Beschleunigung der gesamten Radiotherapie (44, 45).

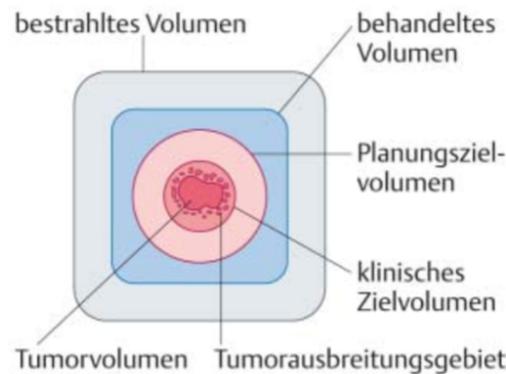


Abbildung 4: Onkologische und strahlentherapeutische Zielvolumina (42)

Bei der Bestrahlung des Ösophaguskarzinoms erfolgt in der Regel eine perkutane Strahlentherapie, das heißt, dass die Strahlen von außerhalb des Körpers ihr Ziel durch die Haut erreichen.

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Bestrahlungstechniken entwickelt. Jahrelang wurde die 3D-gestützte Radiotherapie basierend auf CT-Bildern verwendet. Im Verlauf der letzten Jahre hat sich jedoch eine andere Technik entwickelt: die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Die IMRT ist im Vergleich zu der 3D-gestützten Radiotherapie in der Behandlung vom Ösophaguskarzinom bevorzugt, da sie weniger Komplikationen verursacht und auch einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat (46, 47). Im Falle des Ösophaguskarzinoms sind je nach Tumorsitz die organs at risk das Herz, die Lunge und das Rückenmark, sowie ggf. der Magen, die Leber und der Dünndarm. Diese wichtigen Organe zu schützen muss bei der Planung der Radiotherapie berücksichtigt werden. Die IMRT hat diesbezüglich bessere Möglichkeiten als die 3D-gestützte Radiotherapie, sodass sie bevorzugt werden sollte (46). In Deutschland werden unter IMRT folgende Techniken (nach Häufigkeit der Verwendung aufgelistet) zusammengefasst: die volumetric modulated arc therapy (VMAT) oder auch RapidArc, die step-and-shoot IMRT, die dynamic multileaf collimator (dMLC) und die Tomotherapie (48).

Bei der IMRT erfolgt wie bei der 3D-gestützten Radiotherapie eine Bestrahlung aus verschiedenen Einstrahlrichtungen. Der Vorteil hier ist, dass diese Technik eine höhere konformale Bestrahlung ermöglicht und dass die Intensität innerhalb des Bestrahlungsfeldes variieren kann, sodass dadurch in vielen Fällen eine physikalisch bessere Schonung der organs at risk stattfindet. Es gibt Hinweise, dass sich dies auch klinisch positiv auswirkt (49). Es erfolgt daraus eine gleichmäßige Dosisverteilung über das gesamte Zielvolumen. Die dMLC sind für die Intensitätsveränderungen verantwortlich, da sie die Teile des Bestrahlungsgebietes entweder freigeben oder abdecken. Bei der Planung der Bestrahlung entscheidet der zuständige, fachkundige Arzt, welche Dosis benötigt wird und welche Dosis die organs at risk bekommen dürfen (50).

Die VMAT bzw. die RapidArc Technik ist, wie bereits erwähnt, eine Weiterentwicklung der IMRT. Die Radiotherapieplanung erfolgt durch die mitinvolvierten Physiker und die behandelnden Ärzte sind für die Dosisverschreibung und die Planabnahme verantwortlich. Bei der VMAT erfolgt die Bestrahlung kontinuierlich. Während der Behandlung rotiert das Gerät mit einer variablen Geschwindigkeit um 360° um den Patienten. Dabei bewegen sich die Lamellen der dMLC und erlauben somit eine Intensitätsveränderung der Bestrahlung. Die Sitzungen werden daher schneller abgeschlossen, sodass diese Technik im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten einen Zeitgewinn mit sich bringt (51). Die Tomotherapie unterscheidet sich technisch und zeitlich von der VMAT. Während es bei der VMAT zu einer Rotation um 360° um den Patienten in einer statischen Position kommt, wird bei der Tomotherapie die Liege des Patienten vorgeschoben und der Bestrahlungsstrahl rotiert kontinuierlich um den Patienten. Es handelt sich hier um eine helikale Rotationstechnik, welche auch zeitintensiver ist (52-54).

2.2.6.2 Chemotherapie

Chemotherapie bezeichnet eine systemische medikamentöse Therapie, die vor allem bei Krebserkrankungen eingesetzt wird. Klassischerweise werden sogenannte Zytostatika genutzt, die die Krebszellen in ihrem Wachstum und in ihrer Zellteilung hemmen. Häufig treten dabei Nebenwirkungen auf, da die Medikamente auch gesunde Zellen angreifen. Viele Patienten berichten über Übelkeit, Durchfall oder Haarausfall als Nebenwirkungen der Behandlung (55, 56).

Die unterschiedlichen Chemotherapieregime, welche in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms eingesetzt werden, haben sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt,

sodass gegenwärtig Kombinationen aus mehreren Präparaten angewandt werden. Obwohl die Standardtherapien von Land zu Land variieren, wird in den meisten Fällen entweder eine Therapie bestehend aus 5-Fluoruracil (5-FU) + Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel in Betracht gezogen. Beide Kombinationen werden besser vertragen und haben bezogen auf das Gesamtüberleben ein besseres Outcome im Vergleich zu anderen Regimen (57).

5-FU ist ein Pyrimidin-Analogon, welches die Bildung von Thymidinnukleotiden für die DNA-Synthese hemmt, indem er die Thymidylat-Synthase indirekt blockiert. Bei gleichzeitiger Gabe von Folsäure wird die Thymidylat-Synthetase behindert und somit eine zytotoxische Wirkung erreicht. Durch die Entstehung von folgender Metaboliten: 5-Fluorouridin-Triphosphat und 5-Fluorodesoxyuridin-Triphosphat wird die DNA-Funktion bzw. RNA gestört, da sie als falsche Metabolite eingebaut werden. Die Verabreichung von 5-FU erfolgt intravenös (58).

Cisplatin und Carboplatin sind jeweils alkylierende Zytostatika und Platin-Verbindungen. Cisplatin führt zu einer Quervernetzung von DNA-Strängen und zur Auslösung von möglichen Punktmutationen und bedingt somit eine Hemmung der DNA-Reparatur und der Telomerase-Aktivität. Der Wirkmechanismus bei Carboplatin ist analog zu dem bei Cisplatin. Die Gabe beider Medikamente erfolgt intravenös (58).

Paclitaxel gehört zu der Gruppe der Taxane, die als Mitose-Hemmer wirken. Es ist ein Alkaloid, das sich an die β -Tubulin-Untereinheiten der Mikrotubuli bindet. Diese Bindung führt zu einer Hemmung der Depolymerisation dieser und einer Bildung von inaktiven Mikrotubuli, wodurch die Mitose gehemmt wird. Der Zellzyklus wird in der G2- bzw. M-Phase gehemmt, was zum Zelltod führt (58).

2.2.6.3 Chirurgische Techniken

Die unterschiedlichen chirurgische Techniken sind landes- sowie klinikabhängig (59). Die meisten Operateure benutzen zwei Zugänge: entweder eine transhiatale oder eine thorakoabdominale Ösophagektomie. Die beiden Techniken haben keinen signifikanten Unterschied auf das perioperative Überleben (12). Minimal-invasive Techniken werden im Vergleich zu offenchirurgischen Techniken bevorzugt, da sie meistens weniger perioperative Komplikationen verursachen. Die Operation sollte bevorzugt in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

In einem ersten Schritt wird der Tumor exziiert indem der Ösophagus reseziert wird. Dabei erfolgt zudem eine Lymphadenektomie. Das Ausmaß dieser wird nach der Lokalisation des Tumors entschieden. Es bestehen insgesamt drei Felder: zervikal, thorakal und abdominal. Als Standard gilt eine 2-Feld-Lymphadenektomie, aber eine 3-Feld-Lymphadenektomie kann ebenso erfolgen (22). Im Anschluss daran erfolgt eine Rekonstruktion der Ösophagusmagenpassage in der selben Sitzung, um eine Kontinuität der Speisepassage zu erhalten, die meistens in Form eines Magenhochzugs stattfindet. Als Rekonstruktionsverfahren kann man auch ein Koloninterponat verwenden, was jedoch nicht bevorzugt wird, da es oft starken Foetor verursacht. Während der Operation werden zusätzlich Lymphknoten entfernt, die dann hinterher histopathologisch analysiert werden. Wichtig ist es, bei der Tumorentfernung einen Sicherheitsabstand des Tumors zu dem Resektionsrand von ca. 6 cm zu lassen. Die chirurgische Therapie hat im Vergleich zu anderen Therapietechniken den Vorteil, dass weniger Rezidive auftreten, wenn der Tumor mit genügendem Sicherheitsabstand entfernt worden ist. Weiterhin muss beachtet werden, die Ösophagektomie mit einer Pyloroplastik zu kombinieren, bei der eine Erweiterung des Magenausgangs angestrebt wird, um die Magenentleerung zu ermöglichen, da eine Vagotomie bei der Operation häufig durchgeführt wird und diese als Folge Magenentleerungsstörungen haben kann (39, 60). Die Vagotomie ist eine Durchtrennung von Ästen des zehnten Hirnnervs, der Nervus vagus, der für die Versorgung des Magens verantwortlich ist.

2.2.6.4 Multimodale Therapie

Wie bereits erwähnt werden heutzutage multimodale Therapien empfohlen (22). Diese bestehen aus einer Kombination mehrerer Therapiemöglichkeiten.

2.2.6.4.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die neoadjuvante Radiochemotherapie basiert auf einer Kombination der Chemo- mit Radiotherapie, gefolgt von einer Operation. Diese Therapiemöglichkeit ist bei Patienten indiziert, die keine Kontraindikationen für eine Operation haben. Sie wird im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms bevorzugt (61). Die Form der neoadjuvanten Radiochemotherapie hat sich in den letzten Jahren entwickelt. In der CROSS-Studie wurde der Vorteil einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen chirurgischen Ösophagusexzision langfristig bestätigt

(62, 63). In dieser Studie wurde eine Kombination aus Carboplatin + Paclitaxel als Chemotherapie verwendet und eine Gesamtbestrahlungsdosis in Höhe von 41,4 Gy in 23 Fraktionen appliziert. Die Operation erfolgte circa sechs Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie (62, 63).

Im Rahmen der SAKK-Studie wurde untersucht, welchen Einfluss die zusätzliche Verwendung von Cetuximab zu der Kombination aus Cisplatin und Docetaxel auf den Krankheitsverlauf hat. Es wurde gezeigt, dass es einen positiven Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle gibt, allerdings keinen wesentlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben und auf das rezidivfreie Überleben (64).

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist Therapie der Wahl des Ösophaguskarzinoms seit der Publikation der CROSS-Studie im Jahr 2012 (65). Seit der Veröffentlichung dieser Studien werden als Standard für die neoadjuvante Radiochemotherapie eine Bestrahlung in Höhe von 41,4 Gy und eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel oder auch 5-FU + Cisplatin gefolgt von einer Operation verwendet (66). Vor der CROSS-Studie wurde vor allem eine Kombination bestehend aus Cisplatin und 5-FU administriert. Das CROSS-Regime wurde als Standard etabliert, weil es sich weniger toxisch zeigte, was für die behandelnden Patienten wichtig ist, da sie oft erhebliche Begleiterkrankungen nachweisen (62).

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist meistens für Patienten indiziert, die einen Tumor im T3- oder T4-Stadium haben, wenn eine R0-Resektion erzielbar ist und nicht bereits Fernmetastasen oder Kontraindikationen für eine Operation bestehen. Das Vorhandensein lokoregionärer Lymphknotenmetastasen spielt für die Indikationsstellung zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie keine Rolle (22, 35).

2.2.6.4.2 Definitive Radiochemotherapie

Im definitiven Therapiekonzept wird im Anschluss an die Radiochemotherapie keine Operation durchgeführt. Dafür gibt es unterschiedliche Gründe: der Patient lehnt eine Operation ab oder sein Allgemeinzustand ermöglicht keine Durchführung der Operation seitens der Internisten/Anästhesisten. Ebenso kann aus chirurgischer oder anästhesiologischer Sicht eine Kontraindikation zur Resektion bestehen (22, 35, 67). Ein anderer wichtiger Grund, der dazu führt, dass die Ärzte sich für eine definitive Radiochemotherapie entscheiden, ist die Lokalisation des Tumors. Die deutschen Leitlinien empfehlen nämlich eine verantwortliche Nutzen-Risiko-Abwägung eines chirurgischen Eingriffs gegenüber einer definitiven Radiochemotherapie bei zervikal lokalisierten Tumoren zu überlegen

(22). Bei der definitiven Radiochemotherapie werden höhere Bestrahlungsdosen im Vergleich zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie administriert. Als Standard wird eine Gesamtdosis von 50,4 Gy mit einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel oder 5-FU + Cisplatin benutzt (68).

2.2.6.4.3 Adjuvante Radiochemotherapie

Die Indikation zu einer adjuvanten Radiochemotherapie ist unter anderem von dem histologischen Typen des Karzinoms abhängig. Laut den deutschen Leitlinien wird von dieser abgeraten, wenn eine R0-Resektion eines Plattenepithelkarzinoms erreicht worden ist, da diese keinen Vorteil bringen würde. Jedoch wenn keine präoperative Therapie stattfand oder kein R0-Status erreicht worden ist, sollte diese eingeleitet werden. Bei einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs kann eine adjuvante Therapie wiederum bei einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs trotz eines erreichten R0-Status angedacht und ggf. durchgeführt werden (22). Eine adjuvante Radiochemotherapie wird durchgeführt, um das Rezidiv- und Metastasenrisiko zu vermindern und die verbliebenen Tumorzellen zu töten (42). Sie wird nicht standardmäßig, sondern lediglich im Einzelfall durchgeführt (35). Es zeigte sich jedoch kein essentieller Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie nach einer Operation (12).

Bzgl. Dosisschema muss meistens eine Individualentscheidung erfolgen, da die Höhe der Bestrahlungsdosis vom postoperativen Befund abhängig ist. Jedoch wurde in der Studie von Goense und Kollegen analysiert, in welcher Form die adjuvante Radiochemotherapie nach endoskopischer Resektion durchgeführt wird. Hier wird beobachtet, dass sich die erhaltene Bestrahlungsdosis zwischen 40 und 60 Gy befindet und die Patienten meistens eine Chemotherapie mit 5-FU + Cisplatin bekamen (69).

2.2.7 Resektionsstatus

Nach jeder erfolgten Tumorexzision muss geklärt werden, welcher Resektionsstatus erreicht ist. Der Pathologe beurteilt, ob ein Residualtumor im histopathologischen Präparat vorhanden ist oder nicht. Er wird nach der Klassifikation demnach ein Resektions-(R)-Status zur Beurteilung des Residualtumors erheben, wie es in der Tabelle 8 dargestellt wird. Der R-Status ist ein prognostischer Faktor in der Onkologie, dient zur Beurteilung von Therapieergebnissen und sollte immer angegeben werden. Der R-Status kann nach erfolgter chirurgischer Resektion, nach alleiniger Chemo- oder Radiotherapie sowie nach

erfolgreicher multimodaler Therapie bestimmt werden (70). In der Einteilung spielt nicht nur der Residualtumor eine Rolle, sondern auch der Lymphknotenstatus sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (71).

Tabelle 8: Resektionsstatus (70)

Resektionsstatus R	
Rx	keine Beurteilung möglich, ob ein Residualtumor vorhanden ist
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor oder Vorhandensein von Fernmetastasen

2.2.8 Tumorregressionsgrad

Ein weiterer prognostischer Faktor ist die Tumorregression. Viele Scores klassifizieren diese. Ein Beispiel hierfür wäre der Tumorregressionsgrad nach Mandard. In der vorliegenden Arbeit wurde die Tumorregression nach Mandard klassifiziert. Er wird, wie auch der Resektionsstatus, histopathologisch bestimmt. Der Regressionsgrad ermöglicht eine Beurteilung der erreichten Veränderungen des Tumors nach einer neoadjuvanten Therapie (72, 73). Initial wurde diese Klassifikation für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin erhielten, verwendet. Die erste Analyse erfolgte auf 93 Resektionspräparate. Daraufhin wurden fünf Grade nach Mandard im Jahr 1994 etabliert. Die Einteilung ist in der Tabelle 9 dargestellt (72-74).

Tabelle 9: Regressionsgrad nach Mandard (72-74)

Regressionsgrad nach Mandard	
Grad 1	komplette Regression. Nur Fibrose, kein Tumorgewebe nachweisbar
Grad 2	Fibrose mit vereinzelt Tumorzellen
Grad 3	Fibrose und Tumorzellen mit Überwiegen der Fibrose
Grad 4	Fibrose und Tumorzellen mit Überwiegen von Tumorzellen
Grad 5	Tumorgewebe ohne Zeichen einer Regression

2.3 Fragestellung der Studie

In den letzten Jahren haben sich unterschiedliche Therapiemöglichkeiten entwickelt. In unserer Studie werden die Behandlungsergebnisse nach erfolgreicher Radiochemotherapie

bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom untersucht. Dabei werden die verschiedenen Methoden anhand einer retrospektiven Datenerhebung untereinander verglichen. Zum einen werden die neoadjuvante und die definitive Radiochemotherapie gegenübergestellt und zum anderen werden innerhalb dieser beiden Gruppen die unterschiedlichen Dosisgruppen nebeneinandergestellt. Dabei stehen folgende Schwerpunkte im Mittelpunkt der Untersuchung:

- Existieren Unterschiede in der Akuttoxizität und in den weniger akuten Nebenwirkungen der Therapie zwischen den Gruppen abhängig von der erhaltenen Strahlendosis?
- Wie ist die postoperative Komplikationsrate bei der neoadjuvanten Gruppe? Besteht hierzu eine Koppelung zur erhaltenen Dosis?
- Hängt die posttherapeutische Tumorkontrolle vom Therapieschema ab?
- Beobachtet man einen Einfluss der Strahlendosis in der Überlebensanalyse in Bezug auf das Gesamtüberleben, das lokalrezidivfreie Überleben, das lymphknotenrezidivfreie Überleben oder das fernmetastasenfreie Überleben?

3 Methoden und Materialien

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

In dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Ösophaguskarzinom, die in dem Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2016 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin (CVK) in Berlin entweder eine neoadjuvante oder eine definitive Radiochemotherapie in kurativer Intention begonnen haben, wurden diesbezüglich eingeschlossen.

Damit diese genannten Patienten in unserer Studie beachtet werden können, sollte die durchgeführte Operation sowie die erfolgte Radiotherapie in der Charité und nicht extern stattgefunden haben. Der Standort der Charité, wo die Operation durchgeführt worden ist, spielte für den Einschluss in der Studie keine Rolle. Die Radiotherapie sollte aber im CVK erfolgt sein. Der Standort war hier wichtig, da das Ziel unserer Arbeit die Behandlungsergebnisse unserer Therapietechniken zu analysieren war.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Aus dieser Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die keine primär kurative Therapie, sowie Patienten, welche eine kurative adjuvante Radiochemotherapie erhalten haben. Die Patienten, die ein Ösophaguskarzinom als Zweittumor hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten, die einen Teil der Radiotherapie oder die Operation außerhalb der Charité durchführen ließen, ausgeschlossen. Wenn die Chemotherapie extern stattfand, war dies kein Ausschlusskriterium für unsere Studie.

3.2 Datenerhebung und -verwaltung

3.2.1 Datenerfassung

Von allen Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, lag eine schriftliche Einverständniserklärung vor, welche bei Krankenhausaufnahme erbracht wurde und somit den Mitarbeitern der Charité eine Verwendung der Patientendaten im Rahmen von Studien oder wissenschaftlichen Arbeiten ermöglichte.

Es wurde eine primäre Namenliste von Patienten erstellt, die sich in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie im CVK zwischen 01/2010 und 12/2016 mit der Diagnose eines Ösophaguskarzinoms vorstellten bzw. eine Radiotherapie begonnen haben. Die Liste enthielt 358 Patienten, welche mit Namen und Geburtsdatum erfasst waren. Anhand dieser Liste wurden die Patientenakten ausgewertet, Originalakten in Papierform sowie digitale Akten in der hauseigenen Kliniksoftware (SAP-System) wurden analysiert. Zudem wurden Daten aus dem hausinternen Sekretariatsordner sowie Daten aus dem System der Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) analysiert. Gesichtet und ausgewertet wurden folgende Dokumente: Entlassungsbriefe, Verlaufsdokumentationseinträge der ambulanten sowie stationären Aufenthalte, Operationsberichte, histopathologische Befunde, radiologische Befunde und Laborwerte.

Im SAP-System konnten die jeweiligen Patientenakten anhand von Namen und Geburtsdatum aufgerufen werden. Originalakten konnten ebenfalls anhand von Patientennamen und Geburtsdatum im Archivraum der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie herausgesucht werden. Falls diese im Archivraum nicht auffindbar waren, wurde eine Liste mit fehlenden Akten erstellt und diese im Zentralarchiv der Klinik am Charité Campus Mitte angefordert. Zudem wurde im digitalen Sekretariatsordner recherchiert, da hier manchmal Briefe oder Epikrise vorlagen, die weder im SAP noch in Papierform vorlagen. Im GTDS-System konnten aktuelle Patienteninformationen aufgerufen werden.

Nach der Betrachtung der unterschiedlichen Einschlusskriterien wurden insgesamt 146 Patienten in dieser Studie eingeschlossen.

Erfasst wurden folgende Daten:

1) **Stammdaten des Patienten:**

Folgende Daten erhielten wir ausschließlich durch die oben genannte erhaltene Patientennamenliste: Name, Vorname, Geburtsdatum sowie Geschlecht. Zusätzlich wurde das Datum der Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms aus den Akten entnommen. Anhand dieses Datums konnten wir das Patientenalter bei Diagnosefeststellung berechnen.

2) **Tumor:**

Zu den Tumormerkmalen waren der histologische Typ, die Tumorlokalisation und der TNM-Status mit Differenzierungsgrad entscheidend. Zusätzlich wurden die Nummer des histologischen Präparats sowie das Eingangsdatum erhoben. Diese Informationen wurden aus Entlassungsbriefe, histopathologischen Befunde sowie

aus Einträgen in der Verlaufsdokumentation gesammelt. Die diversen TNM-Stadien sowie der histologische Differenzierungsgrad wurden nach den internationalen Richtlinien der UICC eingeteilt (28-30).

3) Therapie:

Die verschiedenen Therapiemerkmale wurden in unserer Arbeit analysiert, diesbezüglich wurde das Datum des Therapiebeginns und des Therapieendes aus den Patientenakten erhoben. Es handelt sich hierbei um den Beginn und das Ende der Radiotherapie, da wir anhand dieses Datums die Patienten ein- bzw. ausgeschlossen haben. Aus den unterschiedlichen Unterlagen konnte das Behandlungskonzept festgestellt werden, d.h. ob die Patienten eine kurative oder eine palliative Therapie erhalten haben. Wenn die Therapie in kurativer Intention durchgeführt wurde, wurde zusätzlich beachtet, ob es sich um eine neoadjuvante, definitive oder adjuvante Therapie handelte. Die Einzel-, die Gesamt- und ggf. die SIB-Dosis der Radiotherapie sowie die Anzahl der durchgeführten Bestrahlungssitzungen wurden aus den schriftlichen Verlaufseinträgen der Akten der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie erfasst. Aus den Entlassungsbriefen wurden die Radiotherapietechnik, die Art und Anzahl der erhaltenen Zyklen der simultanen Chemotherapie sowie ob eine Induktionschemotherapie stattgefunden hat, wenn ja welcher Art und die Anzahl der erhaltenen Zyklen, untersucht. Aus den Akten wurden auch die PTV- und GTV-Dosis erhoben.

4) Prätherapeutische Merkmale des Patienten:

Anhand der Akten wurden die prätherapeutischen Dysphagie- und Dyspepsiegrade festgestellt. Sie wurden vom ärztlichen Personal nach der Version 4.0 der internationalen CTCAE von 2010 dokumentiert (20).

5) Postradiochemotherapeutische Merkmale:

Als Vergleich zu den prätherapeutischen Merkmalen wurden ebenfalls die Dysphagie- und Dyspepsiegrade nach der Version 4.0 der internationalen CTCAE von 2010 (20) erfasst. Zusätzlich wurden unterschiedliche Nebenwirkungen der Radiochemotherapie, die während der ärztlichen Visite in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie in der Verlaufsdokumentation eingetragen wurden, betrachtet, um die akute und langfristige Toxizität der Radiochemotherapie festzuhalten. Akute und späte radiogene Nebenwirkungen wurden analysiert. Die häufigsten

akuten radiogenen Nebenwirkungen wurden unter folgenden Punkten zusammengefasst: Dysphagie, Dyspepsie, Mukositis, Fatigue, Ösophagitis und Radiodermatitis. Für die späten Nebenwirkungen wurden nur Dysphagie und Dyspepsie in Betracht gezogen. Dies ermöglichte eine bessere Übersicht der vorliegenden Arbeit.

6) Operation:

Anhand der Operationsberichte, der Entlassungsbriefe des stationären Aufenthaltes sowie der Verlegungsbriefe nach Aufenthalt auf Intensivstation konnten die unterschiedlichen Operationsmerkmale erfasst werden. Zunächst wurde das Operationsdatum erhoben. Es diente dazu, den Zeitintervall zwischen Abschluss der Radiotherapie und Durchführung der Operation sowie den Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Durchführung der Operation zu berechnen. Die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation wurden in Anzahl der Tage festgehalten. Diese wurde jeweils anhand des ersten Tages und des letzten Tages des Aufenthaltes auf der jeweiligen Station ermittelt. Zusätzlich wurde die Operationstechnik erfasst, welche zwei mögliche Techniken beinhaltet: das thorakoabdominale und das transhiatale Verfahren. In unserer Patientenkohorte fanden keine lokalen Verfahren statt, was auch eine mögliche Technik in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms wäre.

7) Postoperative Merkmale:

Aus den histopathologischen Befunde konnten unterschiedliche Charakteristika des Tumorpräparates analysiert werden. Hierzu zählten der postoperative pathologische TNM-Status, die Nummer des histopathologischen Präparates, der Tumorresektionsstatus sowie der Regressionsgrad nach Mandard. Zusätzlich wurde die Anzahl an untersuchten und befallenen Lymphknoten erfasst. Diese Daten konnten in den pathologischen Befunden erhoben werden.

Die postoperative histopathologischen T- und N-Stadien sowie die prätherapeutische T- und N-Stadien wurden verglichen. Anhand dessen wurde ein T- und ein N-Downstaging festgehalten.

Aus Entlassungsberichten wurden unterschiedliche postoperative Komplikationen sowie ggf. eine postoperative Mortalität entnommen. Untersucht wurde, ob sich postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz oder eine Fistel entwickelte. Zudem wurde analysiert, ob die Patienten postoperativ eine Sepsis oder eine Pneumonie entwickelten.

8) Follow-up:

Die Informationen über den Follow-up konnten vor allem anhand der Verlaufseinträge während der Nachsorgetermine gewonnen werden, indem der Dysphagie- und Dyspepsiegrad sowie andere radiogene Nebenwirkungen erfragt wurden. Zudem wurde bei jedem Nachsorgetermin betrachtet, ob ein Lokalrezidiv, ein Lymphknotenrezidiv oder Fernmetastasen aufgetreten sind. Todesfälle wurden ebenso dokumentiert. Falls diese Ereignisse eintraten, wurde das Diagnose- oder Auftretensdatum festgehalten. Daraus haben wir dann die jeweilige Überlebensdauer berechnet. Wenn die Nachsorge der Patienten nicht an der Charité stattgefunden hat, wurden die weiterbehandelnden Ärzte angefragt: Hausärzte und/oder weiterbehandelnde Onkologen. Ebenfalls wurden die Einträge in der Dokumentation im GTDS-System mitberücksichtigt, jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da keine Garantie auf Vollständigkeit der Informationen besteht.

Die Daten für die Nachbeobachtungszeit streckten sich bis Ende Juli 2017 aus. Für die Darstellung der Überlebensanalysen beschränkten wir uns jedoch auf eine 5-Jahre-Follow-up-Zeit.

3.2.2 Datenvervollständigung

Alle erhobenen Daten wurden in eine Microsoft-Excel-Tabelle (Microsoft Office 2016) eingetragen. Um fehlende Patienteninformationen, die zur Nachsorge benötigt waren, zu vervollständigen, wurden die weiterbehandelnden Ärzte kontaktiert und ersucht, aktuelle Informationen über ihre Patienten weiterzuleiten. Wenn hier keine Auskunft möglich war, wurden die Patienten selbst oder deren Angehörige gefragt. Die Daten wurden bis Ende Juli 2017 erhoben und somit streckte sich der Nachbeobachtungszeit bis Ende Juli 2017 aus.

3.3 Studiengruppen

Für unsere Arbeit wurden verschiedenen Gruppen gebildet und miteinander verglichen. Zunächst wurden zwei unterschiedlichen Therapieansätze analysiert: die eine Gruppe bestand aus Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie, und die andere Gruppe aus Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhalten haben. Innerhalb jeder Therapiegruppe wurde anhand der erhaltenen Bestrahlungsdosis eine weitere Differenzierung vorgenommen.

In der neoadjuvanten Gruppe gab es drei unterschiedliche Dosisgruppen: es wurde unterschieden, ob die Bestrahlung mit oder ohne SIB erfolgte. Patienten, die einen SIB erhielten, befanden sich in einer Gruppe, die als SIB bezeichnet wurde. Patienten, die keinen SIB erhielten, wurden in zwei Gruppen nach der erhaltenen Dosis unterteilt: Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy: die Gruppe also, welche eine kleine Dosis verabreicht bekommen hat, und Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy, die Gruppe also, die höhere Dosen erhalten hat.

Auch in der definitiven Gruppe wurden die Patienten nach der erhaltenen Dosis unterteilt, wobei nur wenige Patienten einen SIB erhalten haben. Daher betrachteten wir in diesem Fall nur die erhaltene Gesamtdosis, sodass zwei Gruppen gebildet wurden: Gesamtdosis <54 Gy, also die Gruppe, die kleinere Dosen erhielt, und Gesamtdosis \geq 54 Gy, sozusagen die Gruppe, die höhere Dosen erhielt. Alle Patienten, die einen SIB erhielten, befanden sich in dieser zweiten Gruppe.

3.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde die Version 25.0 des SPSS-Statistics-Programms (IBM, USA) verwendet. Die Daten wurden aus der ausgefüllten Microsoft-Excel-Tabelle in das SPSS-Programm übertragen.

Für die deskriptive Statistik wurde die Patientenzahl bei den jeweiligen Kategorien, die jeweilige Prozentzahlen sowie die Mittelwerte, Mediane, Minimum und Maximum der unterschiedlichen Parameter analysiert. Für die Überlebensanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven mit dem SPSS-Programm erstellt und bearbeitet, und, wie bereits erwähnt, auf fünf Jahre beschränkt.

Um die unterschiedlichen Gruppen zu vergleichen wurden folgende statistische Tests durchgeführt: Chi-Quadrat zum Vergleich nominaler Variablen, Mann-Whitney-U zum Vergleich von ordinalen Variablen bei der definitiven Behandlungsgruppe, Kruskal-Wallis zum Vergleich von metrischen und ordinalen Variablen bei der neoadjuvanten Therapiegruppe und Log-rank Test zur Überlebensanalyse.

Das Signifikanzniveau wurde für die unterschiedlichen Tests bei $p=0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

4.1.1 Alter und Geschlecht

Von initial 358 Patienten wurden 146 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 71 Patienten mit neoadjuvanter und 75 mit definitiver Radiochemotherapie behandelt. In der neoadjuvanten Gruppe betrug das mediane Alter 62 Jahre und in der definitiven Gruppe 67 Jahre. In der neoadjuvanten Gruppe waren 56 Patienten (78,9%) männlich und 15 (21,1%) weiblich. In der definitiven Gruppe waren 54 Patienten (72,0%) männlich und 21 (28,0%) weiblich. Die restlichen Patienten wurden anhand unserer Ein- und Ausschlusskriterien nicht in unsere Studie eingeschlossen.

4.1.2 Prätherapeutische Tumorcharakteristika

Bei den meisten Patienten wurde histologisch ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen: 44 (62,0%) in der neoadjuvanten Gruppe und 59 (78,7%) in der definitiven Gruppe. Bei dem zweithäufigsten nachgewiesenen histologischen Typ des Ösophaguskarzinoms handelte es sich um ein Adenokarzinom: 25 (35,2%) in der neoadjuvanten Gruppe und 15 (20,0%) in der definitiven Gruppe. Selten zeigten sich andere histologische Tumortypen wie z.B. neuroendokrine Tumoren.

In der neoadjuvanten Gruppe befand sich der Tumor bei der Mehrheit der Patienten im distalen Ösophagus (71,8%). In der definitiven Gruppe befand sich der Tumor bei 25 Patienten (33,3%) im proximalen Ösophagusdrittel, bei 22 Patienten (29,3%) im mittleren Drittel und bei 28 Patienten (37,3%) im distalen Drittel.

Der größte Anteil der Patienten in beiden Gruppen hatte einen Tumor im T3-Stadium. 54 Patienten (76,1%) der neoadjuvanten Gruppe und 43 Patienten (57,3%) der definitiven Gruppe hatten einen klinischen T3-Status. Bezüglich der Anzahl an befallenen regionären Lymphknoten waren N1- und N2-Status am häufigsten. In der neoadjuvanten Gruppe hatten 33 Patienten (46,5%) einen N1-Status und 23 (32,4%) einen N2-Status. In der definitiven Gruppe wiesen 26 Patienten (34,7%) einen N1-Status und 17 Patienten (22,7%) einen N2-Status auf. Die meisten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosefeststellung keine Fernmetastasen. Fünf Patienten (7,0%) der neoadjuvanten Gruppe und sechs Patienten (8,0%) der definitiven Gruppe hatten bei Planung der Therapie einen M1-Status. 62 Patienten (87,3%) der neoadjuvanten Gruppe und 61 Patienten (81,3%)

Ergebnisse

der definitiven Gruppe hatten entweder einen mäßig differenzierten oder einen schlecht differenzierten Tumor. Genauere Zahlen sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Patienten- und Tumorcharakteristika

Charakteristika	Neoadjuvante Behandlung (n=71)	Definitive Behandlung (n=75)
Alter	(Jahre)	(Jahre)
Median	62	67
Bereich	37-77	26-84
Geschlecht	n (%)	n (%)
männlich	56 (78,9)	54 (72,0)
weiblich	15 (21,1)	21 (28,0)
Histologie	n (%)	n (%)
Plattenepithelkarzinom	44 (62,0)	59 (78,7)
Adenokarzinom	25 (35,2)	15 (20,0)
anders	2 (2,8)	1 (1,3)
Tumorlokalisation	n (%)	n (%)
proximaler Ösophagus	4 (5,6)	25 (33,3)
mittlerer Ösophagus	16 (22,5)	22 (29,3)
distaler Ösophagus	51(71,8)	28 (37,3)
T klinisch	n (%)	n (%)
T0	0 (0,0)	2 (2,7)
T1	0 (0,0)	5 (6,7)
T2	6 (8,5)	9 (12,0)
T3	54 (76,1)	43 (57,3)
T4	7 (9,9)	6 (8,0)
keine Angaben	4 (5,6)	10 (13,3)
N klinisch	n (%)	n (%)
N0	9 (12,7)	17 (22,7)
N1	33 (46,5)	26 (34,7)
N2	23 (32,4)	17 (22,7)
N3	5 (7,0)	4 (5,3)
keine Angaben	1 (1,4)	11 (14,7)
M klinisch	n (%)	n (%)

Charakteristika	Neoadjuvante Behandlung (n=71)	Definitive Behandlung (n=75)
M0	62 (87,3)	59 (78,7)
M1	5 (7,0)	6 (8,0)
keine Angaben	4 (5,6)	10 (13,3)
Grading G	n (%)	n (%)
G0	1 (1,4)	1 (1,3)
G1	5 (7,0)	5 (6,7)
G2	36 (50,7)	34 (45,3)
G3	26 (36,6)	27 (36,0)
keine Angaben	3 (4,2)	8 (10,7)

Legende: M: Fernmetastasen, N: regionäre Lymphknoten, T: Tumorgröße

4.2 Radiotherapie

4.2.1 Neoadjuvante Therapie

Bei der Mehrheit der Patienten der neoadjuvanten Gruppe betrug die Einzeldosis 1,8 Gy (94,4%). Zwei Patienten hatten eine Einzeldosis von 1,7 Gy und jeweils ein Patient eine Einzeldosis in Höhe von 1,5 Gy und 2,12 Gy erhalten. Der Patient, der eine Einzeldosis in Höhe von 1,5 Gy bekam, erhielt zwei Bestrahlungen am Tag.

Von den 15 Patienten aus der neoadjuvanten Gruppe, die einen SIB erhalten haben, hatten 12 Patienten (80,0%) eine SIB-Einzeldosis von 2,0 Gy, 2 (13,3%) 2,15 Gy und ein Patient (6,7%) 1,8 Gy bekommen.

Die Mehrzahl der Patienten (71,8%) der neoadjuvanten Gruppe hatte eine Gesamtdosis zwischen 41,4 und 45 Gy erhalten. Fünf Patienten (7,0%) erhielten eine Gesamtdosis über 45 Gy und 15 Patienten (21,1%) wurden zusätzlich mit einem SIB behandelt.

Bei Patienten, die keinen SIB erhielten, war die Gesamtdosis bei der Mehrheit der Patienten kleiner als 45 Gy (91,1%). Bei diesen Patienten wurde keine Gesamtdosis über 60 Gy administriert.

Bei allen Patienten wurde eine IMRT-äquivalente Technik durchgeführt. Bei den meisten Patienten (84,5%) wurde die VMAT verwendet, davon erhielten 54 Patienten (76,1%) keinen SIB und 6 Patienten (8,4%) zusätzlich einen SIB. Die helikale Tomotherapie wurde in unserer Patientenkohorte selten benutzt. Insgesamt wurde sie bei 11 Patienten (15,5%) verwendet, davon zwei (2,8%) ohne SIB und neun (12,7%) mit SIB.

Ergebnisse

Die wichtigsten Radiotherapiecharakteristika der neoadjuvanten Behandlungsgruppe wurden in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Radiotherapiecharakteristika der neoadjuvanten Gruppe

Charakteristika	n (%)
Einzeldosis (Gy)	
2 x 1,5	1 (1,4)
1,7	2 (2,8)
1,8	67 (94,4)
2,12	1 (1,4)
Einzeldosis SIB (Gy)	
1,8	1 (6,7)
2,0	12 (80,0)
2,15	2 (13,3)
Gesamtdosis (Gy)	
41,4 - 45	51 (71,8)
>45	5 (7,0)
SIB	15 (21,1)
Gesamtdosis ohne SIB (Gy)	
41,4 – 45	51 (91,1)
>45	5 (8,9)
Gesamtdosis mit SIB (Gy)	
41,4 - 45	5 (33,3)
>45	10 (66,7)
Radiotherapietechnik	
VMAT	60 (84,5)
VMAT ohne SIB	54 (76,1)
VMAT mit SIB	6 (8,4)
Tomotherapie	11 (15,5)
Tomotherapie ohne SIB	2 (2,8)
Tomotherapie mit SIB	9 (12,7)

Legende: Gy: Gray; SIB: simultan-integrierter Boost;

VMAT: volumetric modulated arc therapy

4.2.2 Definitive Therapie

Die meisten Patienten der definitiven Gruppe erhielten eine Einzeldosis von 1,8 Gy (92,0%). Einzelne Patienten erhielten Einzeldosen zwischen 1,2 und 2,15 Gy. Bei der Patientin, die eine Einzeldosis von 1,2 Gy bekam, wurden zwei Radiotherapiesitzungen pro Tag durchgeführt.

Von den sieben Patienten aus der definitiven Gruppe, die einen SIB erhalten haben, hatten vier Patienten (57,1%) eine SIB-Einzeldosis von 2,15 Gy, zwei (28,6%) 1,8 Gy und ein Patient (14,3%) 2,0 Gy bekommen.

Die Patienten der definitiven Gruppe wiesen höhere Gesamtdosiswerte als die Patienten der neoadjuvanten Gruppe auf. In der definitiven Gruppe hatten 28 Patienten (37,3%) eine Gesamtdosis kleiner als 54 Gy und 47 Patienten (62,7%) eine Gesamtdosis \geq 54 Gy. Wenn man diese Patienten genauer betrachtet, fällt auf, dass die Patienten mit SIB, sich in der Gruppe Gesamtdosis \geq 54 Gy befanden und daher auch höhere Gesamtdosen als Patienten ohne SIB erhielten.

Wie auch bei den Patienten der neoadjuvanten Gruppe wurde bei allen Patienten eine IMRT durchgeführt. Bei den meisten Patienten der definitiven Gruppe (92,0%) wurde die VMAT verwendet, davon 88,0% ohne SIB und 4,0% mit SIB. Die helikale Tomotherapie wurde bei sechs Patienten (8,0%) durchgeführt, davon zwei (2,7%) ohne SIB und vier (5,3%) mit SIB.

Die genauen Radiotherapiecharakteristika der definitiven Behandlungsgruppe sind in der Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Radiotherapiecharakteristika der definitiven Gruppe

Charakteristika	n (%)
Einzeldosis (Gy)	
2 x 1,2	1 (1,3)
1,7	3 (4,0)
1,8	69 (92,0)
2,0	1 (1,3)
2,15	1 (1,3)
Einzeldosis SIB (Gy)	
1,8	2 (28,6)
2,0	1 (14,3)
2,15	4 (57,1)

Charakteristika	n (%)
Gesamtdosis (Gy)	
<54	28 (37,3)
≥ 54	47 (62,7)
Radiotherapietechnik	
VMAT	69 (92,0)
VMAT ohne SIB	66 (88,0)
VMAT mit SIB	3 (4,0)
Tomotherapie	6 (8,0)
Tomotherapie ohne SIB	2 (2,7)
Tomotherapie mit SIB	4 (5,3)

Legende: Gy: Gray; SIB: simultan-integrierter Boost; VMAT: volumetric modulated arc therapy

4.3 Chemotherapie

Für jede einzelne Behandlungsgruppe wurde das Chemotherapieregime untersucht. Es wurden die häufigsten Chemotherapieregime aufgelistet. Regime, die nur einzeln vorkamen, wurden unter „andere Regime“ zusammengefasst. Abweichende Chemotherapieregime wurden aufgrund von Unverträglichkeiten oder aufgrund einer fortgeschrittener Niereninsuffizienz verabreicht.

4.3.1 Neoadjuvante Therapie

Folgende Chemotherapieregime wurden am häufigsten verabreicht: Carboplatin + Paclitaxel, Cisplatin + 5-FU sowie Cisplatin + Docetaxel (+/- Cetuximab) (im Rahmen der SAKK-Studie). Die Mehrzahl der Patienten (45,1%) erhielt präoperativ eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel.

Ein Überblick der Anzahl an Patienten der neoadjuvanten Gruppe, die die unterschiedlichen Chemotherapieregime erhielten, wird in der Tabelle 13 festgehalten. Genaue Zahlen nach Dosisgruppen sind in der Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 13: Chemotherapieregime der neoadjuvanten Therapiegruppe

Chemotherapieregime	Anzahl n	%
Carboplatin + Paclitaxel	32	45,1
Cisplatin + 5-FU	14	19,7
Cisplatin + Docetaxel/(Cetuximab)	23	32,4

Ergebnisse

Chemotherapieregime	Anzahl n	%
andere Regime	2	2,8
Gesamt	71	100,0

Legende: 5-FU: 5-Fluoruracil

19 Patienten (37,3%) der Gruppe mit einer Gesamtdosis zwischen 41,4 und 45 Gy ohne SIB bekamen eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel, 11 Patienten (21,6%) Cisplatin + 5-FU und 21 Patienten (41,20%) nach dem Schema der SAKK-Studie Cisplatin + Docetaxel (+/- Cetuximab). Kein anderes Chemotherapieregime wurde in dieser Gruppe verabreicht.

Die meisten Patienten der Gruppe mit einer Gesamtdosis >45 Gy ohne SIB (60,0%) erhielten eine präoperative Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + 5-FU und die Mehrheit der Patienten der neoadjuvanten Gruppe, die zusätzlich einen SIB erhielten, 80,0%, hatten eine präoperative Chemotherapie bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel bekommen. In dieser letzten Gruppe erhielt ein Patient (6,7%) ein alternatives Chemotherapieregime.

Tabelle 14: Chemotherapieregime der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen

Chemotherapieregime	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy n (%)	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)
Carboplatin + Paclitaxel	19 (37,3)	1 (20,0)	12 (80,0)
Cisplatin + 5-FU	11 (21,6)	3 (60,0)	0 (0,0)
Cisplatin + Docetaxel/(Cetuximab)	21 (41,2)	0 (0,0)	2 (13,3)
andere Regime	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (6,7)

Legende: Gy: Gray; SIB: simultan-integrierter Boost, 5-FU: 5-Fluoruracil

4.3.2 Definitive Therapie

Bei den Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhielten, wurden die selben Chemotherapeutika wie bei der neoadjuvanten Gruppe verwendet. Bei einem Patienten fehlten Informationen über die Chemotherapie, da diese extern durchgeführt worden ist und keine Kenntnis darüber erlangt werden konnte. Die meisten Patienten wurden entweder mit einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel (37,3%) oder

Ergebnisse

Cisplatin + 5-FU (44,0%) behandelt. 11 Patienten (14,7%) wurden mit abweichenden Chemotherapieregimen behandelt.

Ein Überblick der Anzahl an Patienten der definitiven Gruppe, welche die unterschiedlichen Chemotherapieregime erhielten, wird in der Tabelle 15 dargestellt. Genaue Zahlen nach Dosisgruppen sind in der Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 15: Chemotherapieregime der definitiven Therapiegruppe

Chemotherapieregime	Anzahl n	%
Carboplatin + Paclitaxel	28	37,3
Cisplatin + 5-FU	33	44,0
Cisplatin + Docetaxel/(Cetuximab)	2	2,7
andere Regime	11	14,7
fehlend	1	1,3
Gesamt	75	100,0

Legende: 5-FU: 5-Fluoruracil

Die Hälfte der Patienten, die eine Gesamtdosis kleiner als 54 Gy erhielt, bekam eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + 5-FU. Carboplatin + Paclitaxel war die zweithäufigste verwendete Kombination (32,1%). Vereinzelt Patienten hatten andere Regime erhalten.

Bei den Patienten, die eine Gesamtdosis ≥ 54 Gy erhielten, erhielten 19 Patienten (41,3%) Carboplatin + Paclitaxel und 19 Patienten (41,3%) Cisplatin + 5-FU.

Tabelle 16: Chemotherapieregime der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen

Chemotherapieregime	Gesamtdosis <54 Gy n (%)	Gesamtdosis ≥ 54 Gy n (%)
Carboplatin/Paclitaxel	9 (32,1)	19 (41,3)
Cisplatin/5-FU	14 (50,0)	19 (41,3)
Cisplatin/Docetaxel/(Cetuximab)	1 (3,6)	1 (2,2)
andere Regime	4 (14,3)	7 (15,2)

Legende: Gy: Gray; 5-FU: 5-Fluoruracil

4.4 Toxizität/Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

4.4.1 Akute Toxizität der Radiochemotherapie

4.4.1.1 Neoadjuvante Gruppe

Akute Nebenwirkungen der Radiochemotherapie wurden erhoben. Nebenwirkungen, die bis 3 Monate posttherapeutisch auftreten, werden als akut bezeichnet. Die Anzahl der Patienten, die bestimmte Nebenwirkungen aufwiesen, befindet sich in der Tabelle 17. Die unterschiedlichen Gruppen wurden nach Gesamtdosiskategorien unterteilt und danach, ob sie einen zusätzlichen SIB erhielten.

Was die Dysphagie betrifft, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,503$). Es fällt auf, dass die meisten Patienten eine Dysphagie hauptsächlich zwischen Grad I und Grad III aufwiesen, und dass kein einziger Patient der neoadjuvanten Gruppe eine Dysphagie vierten Grades hatte.

Eine weitere wichtige Komplikation der Radiochemotherapie ist die Dyspepsie. In den meisten Fällen hatten die Patienten eine Dyspepsie zwischen Grad 0 und Grad II. Es zeigte sich diesbezüglich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen ($p=0,239$).

Andere, häufig auftretende, akute Nebenwirkungen der Radiochemotherapie, welche beobachtet worden sind, waren Mukositis, Ösophagitis, Radiodermatitis sowie Fatigue-Symptomatik. Die genaue Anzahl an Patienten, die diese Komplikationen hatten, wird in der Tabelle 17 dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Mukositis ($p=0,297$), Ösophagitis ($p=0,759$) oder Fatigue-Symptomatik ($p=0,247$). Die Entwicklung einer Radiodermatitis während der Behandlung war signifikant niedriger in der Gruppe, die eine Gesamtdosis zwischen 41,4 und 45 Gy erhielt ($p=0,019$). Die paarweisen Vergleiche zeigten einen signifikanten Unterschied im Auftreten einer Radiodermatitis zwischen den beiden Dosisgruppen ohne SIB ($p=0,022$).

Tabelle 17: Akute radiogene Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen

	Grad	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy n (%)	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)	p-Wert
Dysphagiegrad	0	15 (29,4)	1 (20,0)	1 (6,7)	
	1	17 (33,3)	1 (20,0)	8 (53,3)	
	2	8 (15,7)	2 (40,0)	2 (13,3)	

	Grad	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy n (%)	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)	p-Wert
	3	11 (21,6)	1 (20,0)	4 (26,7)	0,503
	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dyspepsiegrad	0	24 (47,1)	2 (40,0)	10 (66,7)	0,239
	1	12 (23,5)	2 (40,0)	4 (26,7)	
	2	15 (29,4)	1 (20,0)	1 (6,7)	
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mukositis	0	44 (86,3)	4 (80,0)	10 (66,7)	0,297
	1	3 (5,9)	0 (0,0)	4 (26,7)	
	2	4 (7,8)	1 (20,0)	1 (6,7)	
Fatigue	0	35 (68,6)	5 (100,0)	9 (60,0)	0,247
	1	12 (23,5)	0 (0,0)	4 (26,7)	
	2	4 (7,8)	0 (0,0)	2 (13,3)	
Ösophagitis	0	42 (82,4)	4 (80,0)	11 (73,3)	0,759
	1	4 (7,8)	0 (0,0)	2 (13,3)	
	2	5 (9,8)	1 (20,0)	2 (13,3)	
Radiodermatitis	0	41 (80,4)	1 (20,0)	10 (66,7)	0,019
	1	6 (11,8)	3 (60,0)	2 (13,3)	
	2	4 (7,8)	1 (20,0)	2 (13,3)	
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	

Legende: Gy: Gray; SIB: simultan-integrierter Boost

4.4.1.2 Definitive Gruppe

Bei der definitiven Gruppe wurden gleichfalls die unterschiedlichen akuten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie untersucht und wie bei der neoadjuvanten Gruppe zeigte sich hier gleichermaßen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen bezüglich der dysphagischen Beschwerden ($p=0,395$). Die meisten Patienten hatten auch hier eine Dysphagie zwischen Grad I und Grad III. Im Vergleich zu der neoadjuvanten Gruppe wies jedoch ein Patient eine Dysphagie Grad IV in der Gruppe ≥ 54 Gy auf.

Ergebnisse

Die meisten Patienten hatten akute dyspeptische Beschwerden zwischen Grad 0 und Grad II. In der definitiven Gruppe befanden sich zwei Patienten, die eine Dyspepsie dritten Grades hatten, jeweils ein Patient pro Gruppe. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,610$).

Bei den anderen akuten Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. Mukositis ($p=0,504$), Ösophagitis ($p=0,712$), Radio-dermatitis ($p=0,315$) oder Fatigue-Symptomatik ($p=0,714$).

Zwei Patienten der definitiven Gruppen verstarben. Ein Patient verstarb während des Zeitraumes der Radiotherapie und ein anderer Patient verstarb aufgrund eines Rechts-herzversagens als Folge einer Lungenarterienembolie eine Woche nach Abschluss der Radiotherapie. Beide Patienten befanden sich in der Gruppe <54 Gy. Der Patient, der nach Abschluss der Radiotherapie verstarb, erhielt insgesamt 45,0 Gy, und der Patient, der während der Radiotherapie verstarb, 52,2 Gy, hier waren aber 59,4 Gy geplant. Die Mortalität während der Radiochemotherapie zeigte aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,063$). Die genaue Übersicht über die Patienten, die diese Komplikationen hatten, wird in der Tabelle 18 festgehalten.

Tabelle 18: Akute radiogene Nebenwirkungen der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen

	Grad	Gesamtdosis	Gesamtdosis	p-Wert
		<54 Gy n (%)	≥ 54 Gy n (%)	
Dysphagiegrad	0	5 (18,5)	4 (8,5)	0,395
	1	6 (22,2)	14 (29,8)	
	2	7 (25,9)	9 (19,1)	
	3	9 (33,3)	19 (40,4)	
	4	0 (0,0)	1 (2,1)	
	5	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dyspepsiegrad	0	12 (44,4)	21 (44,7)	0,610
	1	5 (18,5)	14 (29,8)	
	2	9 (33,3)	11 (23,4)	
	3	1 (3,7)	1 (2,1)	
Mukositis	0	23 (82,1)	35 (74,4)	0,504
	1	3 (10,7)	9 (19,1)	
	2	1 (3,6)	3 (6,4)	

	Grad	Gesamtdosis	Gesamtdosis	p-Wert
		<54 Gy n (%)	≥ 54 Gy n (%)	
	3	1 (3,6)	0 (0,0)	
Fatigue	0	17 (60,7)	29 (61,7)	0,714
	1	6 (21,4)	13 (27,7)	
	2	3 (10,7)	5 (10,6)	
	3	2 (7,1)	0 (0,0)	
Ösophagitis	0	23 (82,1)	40 (85,1)	0,712
	1	3 (10,7)	5 (10,6)	
	2	2 (7,1)	2 (4,2)	
Radiodermatitis	0	25 (89,3)	38 (80,8)	0.315
	1	1 (3,6)	3 (6,4)	
	2	2 (7,1)	3 (6,4)	
	3	0 (0,0)	3 (6,4)	
Mortalität	Ja	2 (7,1)	0 (0,0)	0,063
	Nein	26 (92,9)	47 (100,0)	

Legende: Gy: Gray

4.4.2 Spätfolgen der Radiochemotherapie

Bei der Nachsorge der Patienten wurden Dypshagie- und Dyspepsiegrade als Spätfolgen der Radiochemotherapie erhoben. Die Spätfolgen beziehen sich auf die erhobenen Werte der letzten erhaltenen Patienteninformationen.

4.4.2.1 Neoadjuvante Gruppe

Es zeigte sich in Bezug auf der Dysphagie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisgruppen ($p=0,407$). Die meisten Patienten, die keine Dysphagie aufwiesen, befanden sich in der Gruppe mit kleineren Radiotherapiedosen zwischen 41,4 und 45 Gy ohne SIB. Außer einem Patienten, der eine Gesamtdosis über 45 Gy ohne SIB erhielt, hatten keine weiteren Patienten eine lebensbedrohliche Dysphagie.

Bezüglich der Dyspepsie zeigten sich als langfristige Folge keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen ($p=0,877$). Die meisten Patienten hatten eine Dyspepsie zwischen Grad 0 und Grad II. Nur zwei Patienten hatten eine Dysphagie Grad III, jeweils ein Patient der Gruppe mit Gesamtdosis zwischen 41,4 und 45 Gy ohne SIB und ein Patient der Gruppe mit Gesamtdosis >45 Gy ohne SIB. Genauere

Ergebnisse

Zahlen der späten radiogenen Nebenwirkungen in der neoadjuvanten Gruppe nach Dosisgruppen sortiert, befinden sich in der Tabelle 19.

Tabelle 19: Späte radiogene Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen

		Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy n (%)	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)	p-Wert
Dysphagiegrad	0	16 (45,7)	1 (33,3)	4 (40,0)	0,407
	1	11 (31,4)	0 (0,0)	2 (20,0)	
	2	1 (2,9)	0 (0,0)	3 (30,0)	
	3	7 (20,0)	1 (33,3)	1 (10,0)	
	4	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	
	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dyspepsiegrad	0	16 (45,7)	2 (66,7)	6 (60,0)	0,877
	1	14 (40,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	
	2	4 (11,4)	0 (0,0)	2 (20,0)	
	3	1 (2,9)	1 (33,3)	0 (0,0)	

Legende: Gy: Gray; SIB: simultan-integrierter Boost

4.4.2.2 Definitive Gruppe

Bezüglich der Dysphagie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,866$). Ein Patient der Gruppe mit einer Gesamtdosis ≥ 54 Gy entwickelte eine lebensbedrohliche Dysphagie. Die anderen Patienten hatten eine Dysphagie zwischen Grad 0 und Grad III. In beiden Gruppen hatte posttherapeutisch jeweils die Hälfte der Patienten keine Dysphagie.

Bezüglich der Dyspepsie bei den Patienten der definitiven Gruppe zeigten sich auch langfristig keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen ($p=0,827$). Zwei Patienten hatten eine schwere Dyspepsie dritten Grades. Beide befanden sich in der Gruppe mit einer Gesamtdosis ≥ 54 Gy. Die anderen Patienten hatten eine Dyspepsie zwischen Grad 0 und Grad II. In beiden Gruppen wies über die Hälfte der Patienten keine Dyspepsie posttherapeutisch auf. Genaue Zahlen der späten radiogenen Nebenwirkungen in der definitiven Gruppe nach Dosisgruppen sortiert, befinden sich in der Tabelle 20.

Ergebnisse

Tabelle 20: Späte radiogene Nebenwirkungen der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen

		Gesamtdosis <54 Gy	Gesamtdosis ≥ 54 Gy	p-Wert
		n (%)	n (%)	
Dysphagiegrad	0	7 (50,0)	16 (50,0)	0,866
	1	1 (7,1)	3 (9,4)	
	2	2 (14,3)	2 (6,2)	
	3	4 (28,6)	10 (31,2)	
	4	0 (0,0)	1 (3,1)	
	5	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dyspepsiegrad	0	8 (57,1)	20 (62,5)	0,827
	1	2 (14,3)	4 (12,5)	
	2	4 (28,6)	6 (18,8)	
	3	0 (0,0)	2 (6,2)	

Legende: Gy: Gray

4.5 Operation

4.5.1 Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Datum der Operation

Das Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Datum der Operation zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen ($p=0,078$). Das mediane Intervall zwischen Ende der Therapie und Durchführung der Operation betrug 45 Tage in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, 43 Tage in der Gruppe >45 Gy ohne SIB, und 50 Tage in der Gruppe mit SIB.

Zusätzlich wurde das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Datum der Operation berechnet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen ($p=0,010$). Ein signifikanter Unterschied bestand vor allem zwischen der Dosisgruppe 41,4-45 Gy ohne SIB und der SIB-Gruppe ($p=0,004$) und zwischen der Dosisgruppe >45 Gy ohne SIB und der SIB-Gruppe ($p=0,031$). Das mediane Zeitintervall zwischen Datum der Erstdiagnose und Datum der Durchführung der Operation betrug 21 Wochen in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, 19 Wochen in der Gruppe >45 Gy ohne SIB und 26 Wochen in der Gruppe mit SIB. Genaue Ergebnisse sind in der Tabelle 21 zu finden.

4.5.2 Stationärer Aufenthalt im Rahmen des operativen Eingriffs

Die Dauer des stationären Aufenthaltes zur Durchführung der Operation im Rahmen der neoadjuvanten Therapie wurde berechnet. Es zeigte sich diesbezüglich keine signifikante

Ergebnisse

Differenz zwischen den verschiedenen Dosisgruppen ($p=0,892$). Die mediane Aufenthaltsdauer war bei den drei Dosisgruppen ähnlich. Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer betrug 20 Tage in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, 24 Tage in der Gruppe >45 Gy ohne SIB und 21 Tage in der Gruppe mit SIB.

4.5.3 Postoperativer Aufenthalt auf Intensivstation

Die postoperative Aufenthaltsdauer auf Intensivstation wurde auch berechnet. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen ($p=0,491$). Die Patienten der Gruppe mit einer Gesamtdosis >45 Gy ohne SIB hatten einen kürzeren Aufenthalt auf Intensivstation. Die mediane Aufenthaltsdauer auf Intensivstation betrug sechs Tage in der Gruppe 41.4-45 Gy ohne SIB, zwei Tage in der Gruppe >45 Gy ohne SIB und sechs Tage in der Gruppe mit SIB.

Tabelle 21: Dauerintervalle bis zur Operation und perioperative stationäre Aufenthaltsdauer nach Dosisgruppen

	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy				Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy				SIB				p- Wert
	Mw	Med	Max	Min	Mw	Med	Max	Min	Mw	Med	Max	Min	
Intervall ED OP (Wochen)	21,9	21	66	15	22,6	19	38	16	32,1	26	113	19	0,010
Intervall zwischen Ende RT und OP (Wochen)	49	45	329	23	60	43	143	32	109	50	679	33	0,078
Zeitraum ITS-Auf- enthalt (Tage)	12	6	143	0	6	2	13	1	20	6	73	1	0,491
Zeitraum stationärer Aufenthalt OP (Tage)	28	20	143	4	24	23	35	12	32	21	132	9	0,892

Legende: ED: Erstdiagnose; Gy: Gray; ITS: Intensivstation; Max: Maximum; Med: Median; Min: Minimum; Mw: Mittelwert; OP: Operation; RT: Radiotherapie; SIB: simultan-integrierter Boost

Ergebnisse

4.5.4 Operationstechnik

In unserer Patientenkohorte wurden zwei unterschiedliche Operationstechniken verwendet. Bei den meisten Patienten wurde eine thorakoabdominale Ösophagektomie durchgeführt (91,5%). Bei einer geringeren Anzahl an Patienten fand eine transhiatale Ösophagektomie statt (8,5%). In unserer Studienkohorte erhielt kein Patient lokale Verfahren zur Ösophagektomie.

Wenn wir die erhaltene Gesamtdosis in Betracht ziehen, zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen bezüglich der Operationstechnik ($p=0,306$). In jeder Dosisgruppe erhielt die Mehrzahl der Patienten eine thorakoabdominale Ösophagektomie. Wir konnten feststellen, dass kein einziger Patient mit SIB eine transhiatale Ösophagektomie bekommen hat. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 22 festgehalten.

Tabelle 22: Art der Operation nach Dosisgruppen

		Gesamtdosis ohne SIB 41,4- 45 Gy n (%)	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)	p-Wert
Art der Operation	thorakoabdominal	46 (90,2)	4 (80,0)	15 (100,0)	0,306
	transhiatal	5 (9,8)	1 (20,0)	0 (0,0)	

Legende: Gy: Gray; SIB: simultan-integrierter Boost; (Prozentzahl in Bezug auf die jeweilige Dosisgruppe)

4.5.5 Postoperativer T-Status

Der postoperative histopathologische T-Status zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen ($p=0,480$). Die meisten Patienten hatten einen T0-Status: 14 Patienten (27,4%) der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, ein Patient (20,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB und sechs (40,0%) der Gruppe mit SIB. Als zweithäufigste T-Kategorie war der T3-Status mit 14 Patienten (27,4%) der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, zwei (40,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB und vier (26,7%) der Gruppe mit SIB. Danach folgen die T2- und T1-Status. Nur wenige Patienten hatten einen T4-Status: drei Patienten (5,9%) der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, ein Patient (20,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB und kein Patient in der Gruppe mit SIB. Genaue Ergebnisse befinden sich in der Tabelle 23.

4.5.6 Postoperativer N-Status

Der postoperative N-Status zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,350$). Die Patienten hatten am häufigsten einen N0-Status. 38 (74,5%) der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, fünf (80,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB und acht (53,3%) der Gruppe mit SIB. Der zweithäufigste N-Status war der N1-Status, gefolgt von N2 und N3. Es gab nur einzelne Patienten mit einem posttherapeutischen histopathologischen N3-Status. Genaue Ergebnisse befinden sich in der Tabelle 23.

Tabelle 23: Postoperativer pathologischer T- und N-Status nach Dosisgruppen

		Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy n (%)	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)	p-Wert
ypT	0	14 (27,4)	1 (20,0)	6 (40,0)	0,480
	1	8 (15,7)	1 (20,0)	1 (6,7)	
	2	7 (13,7)	0 (0,0)	4 (26,7)	
	3	14 (27,4)	2 (40,0)	4 (26,7)	
	4	3 (5,9)	1 (20,0)	0 (0,0)	
	fehlend	5 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ypN	0	38 (74,5)	4 (80,0)	8 (53,3)	0,350
	1	8 (15,7)	0 (0,0)	5 (33,3)	
	2	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	3	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (6,7)	
	fehlend	2 (3,9)	0 (0,0)	1 (6,7)	

Legende: Gy: Gray; N: Lymphknotenbefall; p: pathologisches Stadium; SIB: simultan-integrierter Boost; T: Tumorgroße; y: Zustand nach neoadjuvanter Radiochemotherapie; (Prozentzahl in Bezug auf die jeweilige Dosisgruppe)

4.5.7 Regressionsgrad nach Mandard, R-Status und Anzahl an untersuchten Lymphknoten

Der Regressionsgrad nach Mandard zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Dosisgruppen ($p=0,433$). Die meisten Patienten hatten einen Regressionsgrad von 1. 31 Patienten (62,0%) befanden sich in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, drei Patienten (60,0%) in der Gruppe >45 Gy ohne SIB und acht Patienten (53,3%) in der Gruppe mit SIB.

Ergebnisse

Zudem wurde die Anzahl an untersuchten Lymphknoten analysiert. Diese zeigte gleichermaßen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,620$). Bei der Mehrheit der Patienten wurde histopathologisch jedoch weniger als 20 Lymphknoten untersucht. In der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB waren es 35 Patienten (68,6%), vier Patienten in der Gruppe >45 Gy ohne SIB (80,0%) und neun Patienten in der Gruppe mit SIB (60,0%).

Der R-Status, das heißt, ob eine Residualtumor postoperativ vorhanden ist, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen ($p=0,234$). Die meisten Patienten hatten einen R0-Status. Vereinzelt hatten Patienten einen R1-Status, also mikroskopische Tumorreste. Zwei Patienten befanden sich in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB und jeweils ein Patient in der Gruppe >45 Gy ohne SIB sowie in der Gruppe mit SIB. Genauere Ergebnisse befinden sich in der Tabelle 24.

Tabelle 24: Regressionsgrad nach Mandard, Anzahl an untersuchten Lymphknoten und R-Status nach Dosisgruppen

		Gesamtdosis			p-Wert
		ohne SIB 41,4-45 Gy n (%)	ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)	
Tumorregressionsgrad nach Mandard	1	31 (62,0)	3 (60,0)	8 (53,3)	0,433
	2	12 (24,0)	1 (20,0)	1 (6,7)	
	3	6 (12,0)	1 (20,0)	3 (20,0)	
	4	1 (2,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	
Anzahl untersuchter LK	fehlend	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,620
	≤ 20	35 (68,6)	4 (80,0)	9 (60,0)	
	> 20	15 (29,4)	1 (20,0)	6 (40,0)	
R	fehlend	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,234
	0	47 (94,0)	3 (75,0)	14 (93,3)	
	1	2 (4,0)	1 (25,0)	1 (6,7)	

Legende: Gy: Gray; LK: Lymphknoten; R: Resektionsstatus; SIB: simultan-integrierter Boost; (Prozentzahl in Bezug auf die jeweilige Dosisgruppe)

4.5.8 Postoperative Komplikationen

Über die Hälfte der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB (51,0%) hatte keine Komplikationen. Drei Patienten (60,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB und acht (53,3%) der Gruppe mit

Ergebnisse

SIB, hatten ebenfalls keine postoperativen Komplikationen. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0,923$).

Gleichwohl wurde die postoperative Mortalität untersucht. Fast alle Patienten haben die Operation überlebt. Ein einziger Patient aus der Gruppe mit SIB verstarb in Folge der Operation ($p=0,151$).

Diese Komplikationen traten am häufigsten auf: postoperative Pneumonie, postoperative Sepsis, Anastomoseninsuffizienz sowie die Entstehung einer Fistel.

Die Entwicklung einer postoperativen Pneumonie unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Bei 21 Patienten (41,2%) der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, zwei der Gruppe >45 Gy ohne SIB und sechs (40,0%) der Gruppe mit SIB trat postoperativ eine Pneumonie auf ($p=0,996$).

Eine postoperative Sepsis trat bei weniger als ein Drittel der Patienten auf. Bei sechs Patienten (11,8%) der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, ein (20,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB und bei fünf Patienten (33,3%) der Gruppe mit SIB war diese zu beobachten. Die Gruppenunterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,144$).

Eine Anastomoseninsuffizienz trat numerisch bei Patienten, die höhere Dosen erhalten haben, häufiger auf, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,137$). Zwei Patienten (40,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB entwickelten eine Anastomoseninsuffizienz. In der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB waren es fünf Patienten (9,8%) und in der Gruppe mit SIB drei (20,0%).

Die postoperative Entwicklung einer Fistel war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p=0,399$): acht Patienten (15,7%) der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB haben eine Fistel entwickelt, zwei (40,0%) der Gruppe >45 Gy ohne SIB und drei (20,0%) der Gruppe mit SIB.

Die genaueren Ergebnisse bezüglich der Entwicklung postoperativer Komplikationen werden in der Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Postoperative Komplikationen nach Dosisgruppen

		Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	SIB n (%)	p-Wert
		n (%)	n (%)		
OP Komplikationen	Nein	26 (51,0)	3 (60,0)	8 (53,3)	0,923
	Ja	25 (49,0)	2 (40,0)	7 (46,7)	

		Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy n (%)	Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy n (%)	SIB n (%)	p-Wert
OP Mortalität	Nein	51 (100,0)	5 (100,0)	14 (93,3)	0,151
	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	
Postoperative Pneumonie	Nein	30 (58,8)	3 (60,0)	9 (60,0)	0,996
	Ja	21 (41,2)	2 (40,0)	6 (40,0)	
Postoperative Sepsis	Nein	45 (88,2)	4 (80,0)	10 (66,7)	0,144
	Ja	6 (11,8)	1 (20,0)	5 (33,3)	
Anastomosen- insuffizienz	Nein	46 (90,2)	3 (60,0)	12 (80,0)	0,137
	Ja	5 (9,8)	2 (40,0)	3 (20,0)	
Fistel	Nein	43 (84,3)	3 (60,0)	12 (80,0)	0,399
	Ja	8 (15,7)	2 (40,0)	3 (20,0)	

Legende: Gy: Gray; SIB: simultan-integrierter Boost; (Prozentzahl in Bezug auf die jeweilige Dosisgruppe)

4.5.9 T- und N-Downstaging

4.5.9.1 T-Downstaging

Der postoperative T-Status wurde mit dem initialen klinischen T-Status verglichen, um das T-Downstaging auszuwerten. Für die Mehrheit der Patienten war der T-Status postoperativ niedriger als der klinische prätherapeutische T-Status. In der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB hatten 26 Patienten (51,0%), zwei (40,0%) in der Gruppe >45 Gy ohne SIB und 11 (73,3%) in der Gruppe mit SIB ein Downstaging des T-Status erzielt. Es gab nur zwei Patienten (3,9%) die postoperativ einen höheren T-Status hatten, hier wurde jeweils von cT3 auf pT4 upgestaged. Diese beiden Patienten befanden sich in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB. Bei insgesamt acht Patienten der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB und einem Patienten in der Gruppe >45 Gy ohne SIB fehlte entweder der klinische oder der postoperative T-Status. Daher wurden sie aus der Berechnung rausgenommen. Ansonsten blieb bei den restlichen Patienten der T-Status postoperativ unverändert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen ($p=0,765$). Präzisere Ergebnisse des T-Downstagings befinden sich in der Tabelle 26.

Tabelle 26: T-Downstaging nach Dosisgruppen

			ypT					fehlend
			0	1	2	3	4	n
			n	n	n	n	n	n
cT	2	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	1	0	1	0	0	0
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	0	0	0	0	0	0
		SIB	1	1	2	0	0	0
	3	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	11	8	5	13	2	4
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	0	1	0	1	0	0
		SIB	5	0	2	2	0	0
	4	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	0	0	1	0	1	1
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	0	0	0	1	1	0
		SIB	0	0	0	2	0	0
	fehlend	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	2	0	0	1	0	0
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	1	0	0	0	0	0
		SIB	0	0	0	0	0	0

Legende: c: klinischer prätherapeutischer Status; Gy: Gray; p: pathologisches Stadium; SIB: simultan-integrierter Boost; T: Tumorgroße; y: Zustand nach Radiochemotherapie

4.5.9.2 N-Downstaging

Sowie für das T-Downstaging wurde das N-Downstaging untersucht. Der postoperative N-Status wurde mit dem initialen klinischen N-Status verglichen und so konnte das N-Downstaging analysiert werden. Für die Mehrheit der Patienten war der N-Status postoperativ kleiner als der klinisch prätherapeutische N-Status. In der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB hatten 34 Patienten (66,7%), zwei (40,0%) in der Gruppe >45 Gy ohne SIB und 10 (66,7%) in der Gruppe mit SIB ein Downstaging des N-Status erzielt. Insgesamt hatten vier Patienten einen höheren N-Status. Es gab drei Patienten (5,9%) in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB, die postoperativ einen höheren N-Status hatten, sie sind jeweils von N0 auf N1 oder N2 gestiegen und ein Patient von N1 auf N2 gestiegen. In der Gruppe mit SIB gab es ebenso einen Patienten (6,7%), welcher postoperativ einen höheren N-Wert

Ergebnisse

hatte, er stieg von N2 auf N3. Bei insgesamt drei Patienten der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB und einem Patienten in der Gruppe mit SIB fehlte entweder der klinische oder der postoperative N-Status. Daher wurden sie in der Berechnung nicht berücksichtigt. Ansonsten blieb der N-Status bei allen anderen Patienten postoperativ unverändert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Dosisgruppen ($p=0,471$). Differenziertere Ergebnisse des N-Downstaging befinden sich in der Tabelle 27.

Tabelle 27: N-Downstaging nach Dosisgruppen

ypN			0	1	2	3	fehlend
			n	n	n	n	n
cN	0	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	4	1	1	0	0
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	2	0	0	0	0
		SIB	1	0	0	0	0
	1	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	17	6	1	0	1
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	2	0	0	0	0
		SIB	4	2	0	0	0
	2	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	13	1	1	0	1
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	0	0	0	0	0
		SIB	2	3	0	1	1
	3	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	3	0	0	0	0
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	0	0	0	1	0
		SIB	1	0	0	0	0
	fehlend	Gesamtdosis ohne SIB 41,4-45 Gy	1	0	0	0	0
		Gesamtdosis ohne SIB >45 Gy	0	0	0	0	0
		SIB	0	0	0	0	0

Legende: c: klinischer prätherapeutischer Status; Gy: Gray; p: pathologisches Stadium; SIB: simultan-integrierter Boost; N: Lymphknotenbefall; y: Zustand nach Radiochemotherapie

4.6 Überlebensanalysen

4.6.1 Nachbeobachtungszeit

Insgesamt betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 17,5 Monate, mit einem Minimum von zwei Monaten und einem Maximum von 91 Monaten.

In der neoadjuvanten Gruppe betrug die Beobachtungszeit 23 Monate, mit einem Minimum von fünf und einem Maximum von 82 Monaten.

In der definitiven Gruppe betrug die Nachbeobachtungszeit 13 Monate, mit einem Minimum von zwei Monaten und einem Maximum von 91 Monaten.

4.6.2 Gesamtüberleben

Für folgende Analysen wurde zuerst die neoadjuvante Gruppe mit der definitiven Gruppe, im Anschluss daran wurden in den jeweiligen Gruppen die unterschiedlichen Dosisgruppen untereinander verglichen. Das Gesamtüberleben bezieht sich auf die Zeit zwischen Datum der Erstdiagnose und Datum der letzten Information über die Patienten.

4.6.2.1 Neoadjuvant vs. Definitiv

In der Abbildung 5 wird das Gesamtüberleben der Patienten der neoadjuvanten Gruppe gegenüber den Patienten der definitiven Gruppe dargestellt. Es zeigte sich, dass nach der Therapie die Patienten aus der neoadjuvanten Gruppe bessere Überlebenschancen im Vergleich zu Patienten der definitiven Gruppe hatten ($p < 0,01$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in der neoadjuvanten Gruppe 63,4% und in der definitiven Gruppe 13,9%.

Ergebnisse

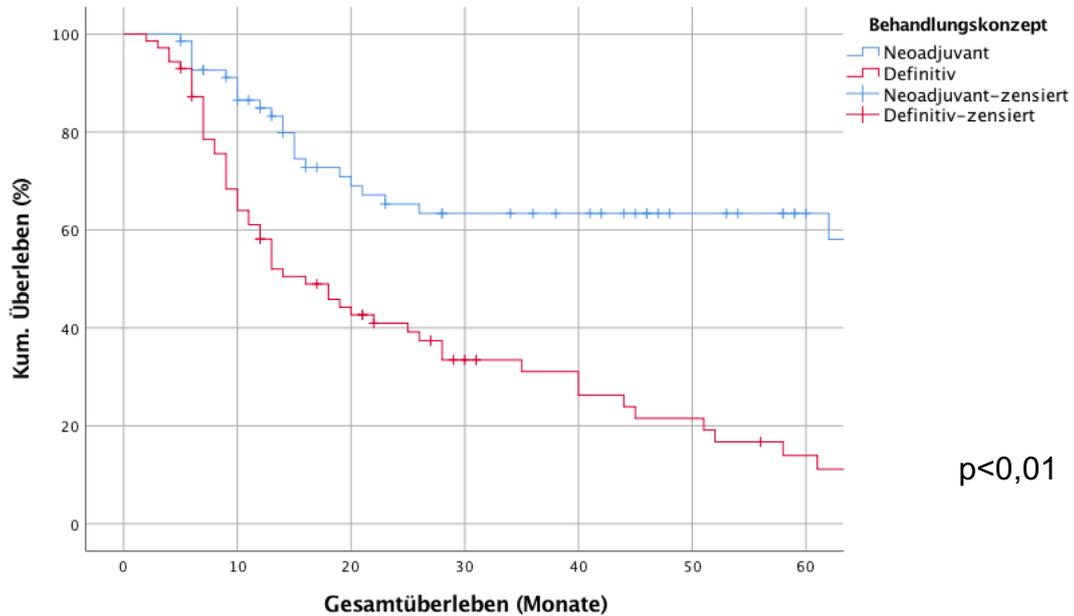


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe

4.6.2.2 Neoadjuvante Gruppe

In der Abbildung 6 wird das Gesamtüberleben der Patienten der neoadjuvanten Gruppe nach Dosisgruppen dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen ($p=0,716$). Paarweise Vergleiche lieferten ebenso keine signifikanten Unterschiede. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB 60,2%, in der Gruppe >45 Gy ohne SIB 60,0% und in der Gruppe mit SIB 79,4%.

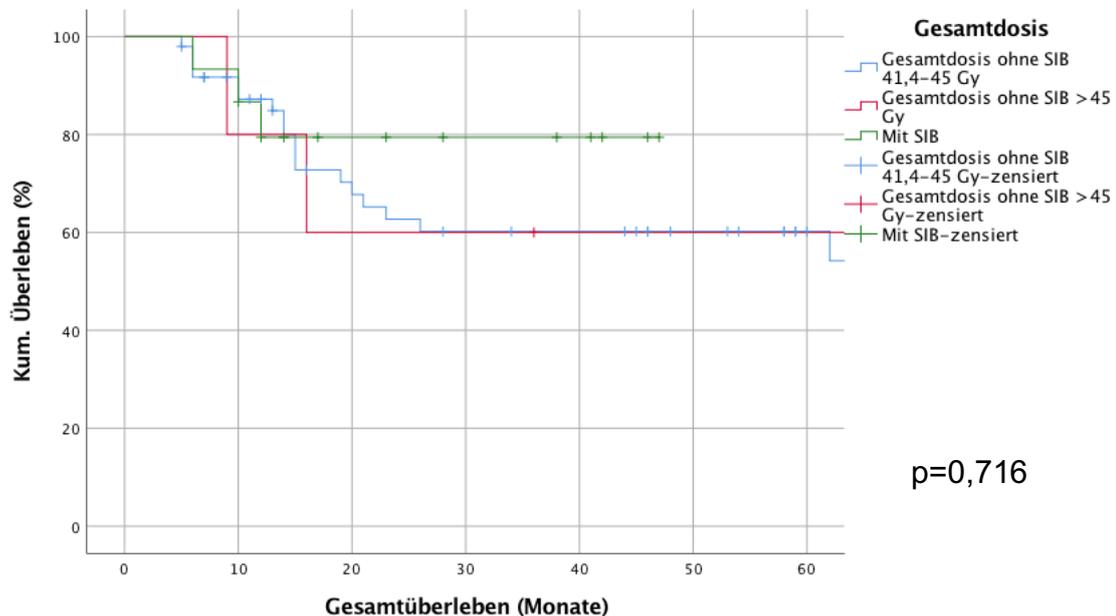


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen

4.6.2.3 Definitive Gruppe

In der Abbildung 7 zeigt sich, dass diejenigen Patienten höhere Überlebenschancen hatten, welche höhere Radiotherapiedosen erhielten. Patienten aus der Gruppe ≥ 54 Gy hatten die längsten Überlebenszeiten und Patienten aus der Gruppe <54 Gy die kürzesten. Diese Ergebnisse zeigten einen statistischen Trend ($p=0,053$). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gruppe <54 Gy 16,8% und in der Gruppe ≥ 54 Gy 39,1%.

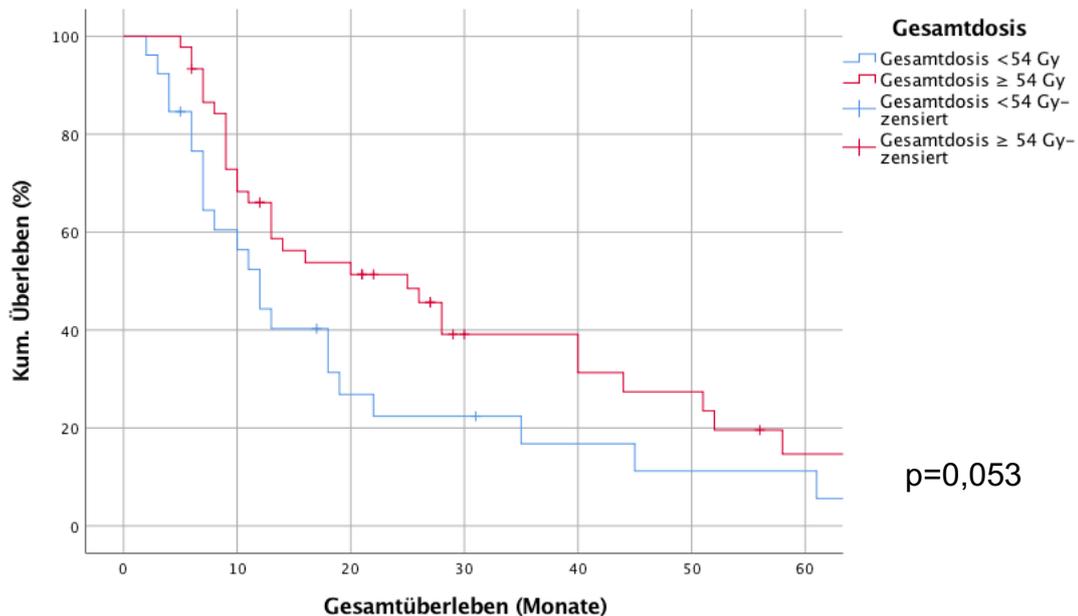


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen

4.6.3 Lokalrezidivfreies Überleben

4.6.3.1 Neoadjuvant vs. Definitiv

Das lokalrezidivfreie Überleben war bei der neoadjuvanten Gruppe im Vergleich zu der definitiven Gruppe statistisch signifikant besser ($p=0,022$). Die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate betrug in der neoadjuvanten Gruppe 75,0% und in der definitiven Gruppe 36,3%. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 8 festgehalten.

Ergebnisse

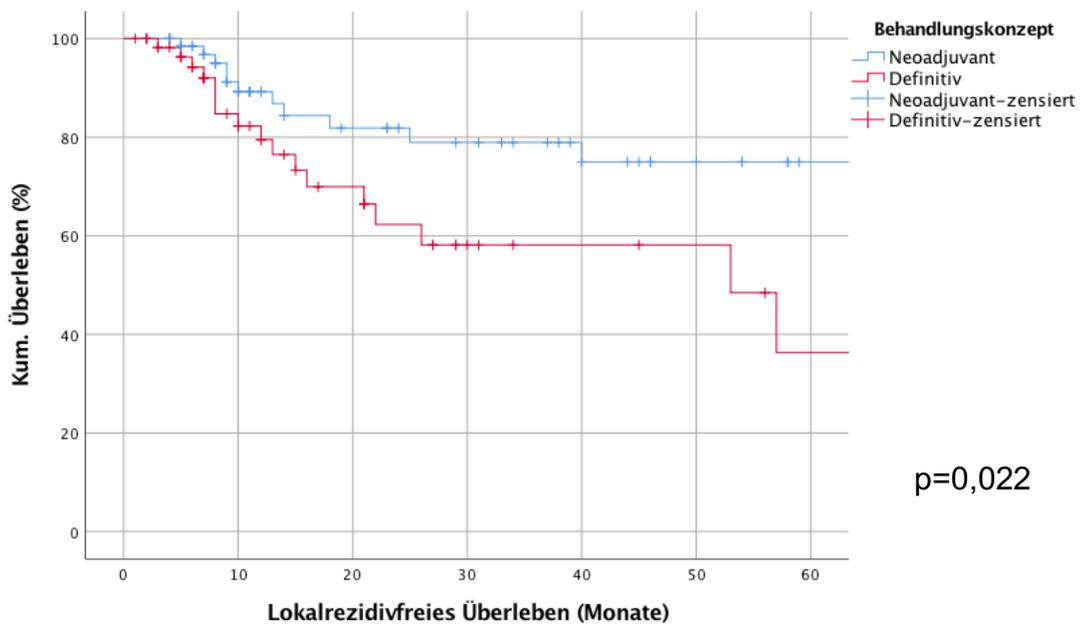


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe

4.6.3.2 Neoadjuvante Gruppe

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in dem lokalrezidivfreien Überleben ($p=0,946$). Paarweise Vergleiche lieferten keine signifikanten Unterschiede. Die 3-Jahres-lokalrezidivfreie-Überlebensrate betrug in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB 76,4%, in der Gruppe >45 Gy ohne SIB 66,7% und in der Gruppe mit SIB 92,3%. Die präziseren Daten hierzu können der Abbildung 9 entnommen werden.

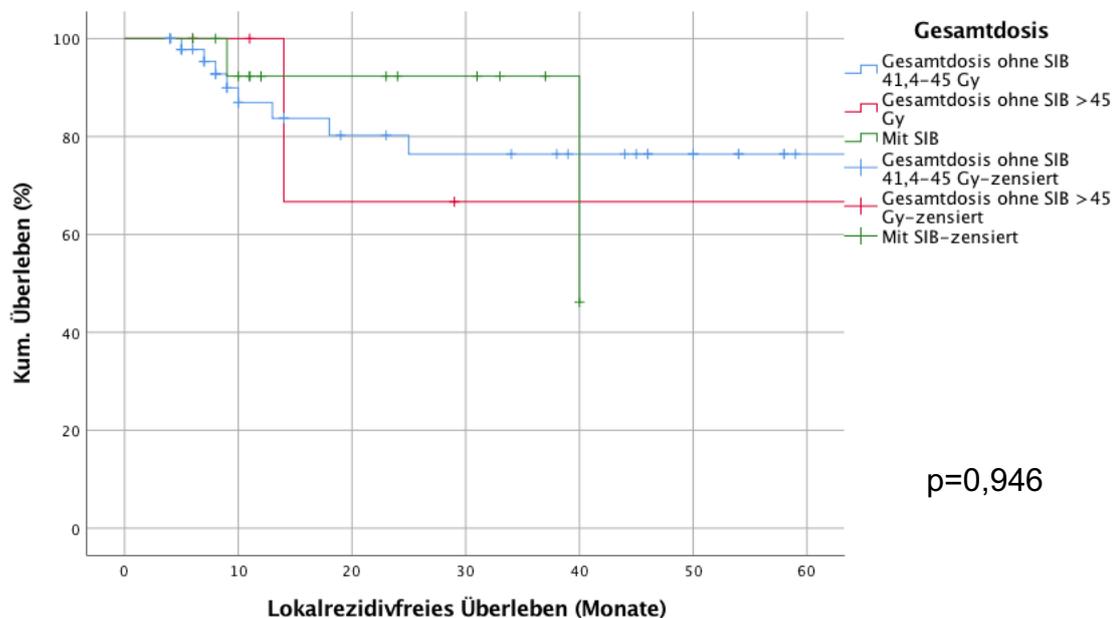


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen

4.6.3.3 Definitive Gruppe

In der definitiven Gruppe hatten die Patienten der Gruppe ≥ 54 Gy bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens ein besseres Outcome. Dies war statistisch signifikant ($p=0,023$). Die 3-Jahres-lokalrezidivfreie-Überlebensrate betrug in der Gruppe <54 Gy 31,4% und in der Gruppe ≥ 54 Gy 73,1%. In der Abbildung 10 werden diese Ergebnisse detaillierter aufgezeigt.

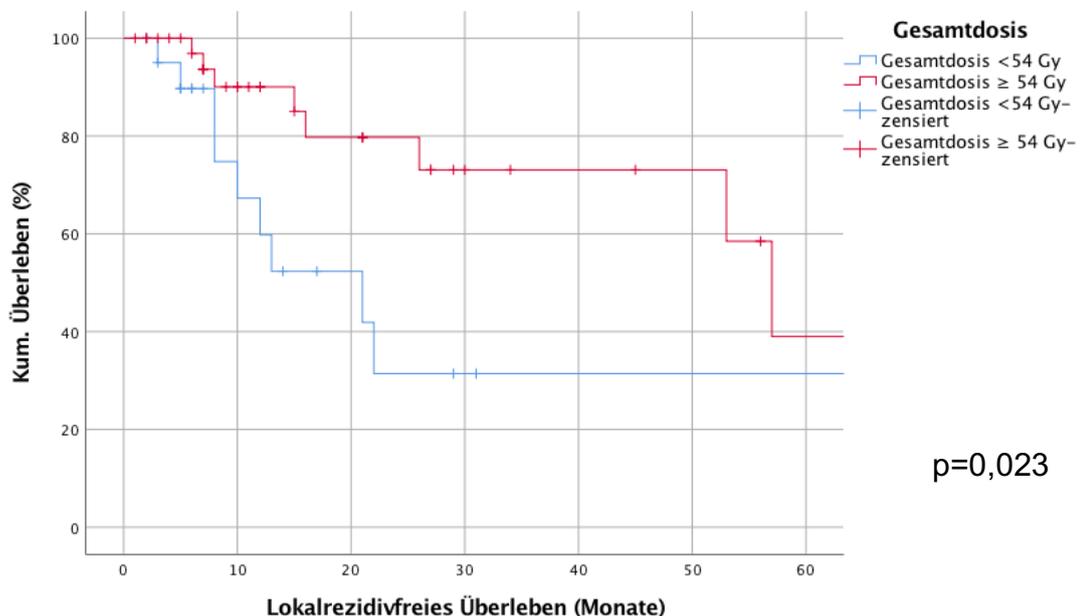


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen

4.6.4 Lymphknotenrezidiv-freies Überleben

4.6.4.1 Neoadjuvant vs Definitiv

Im Vergleich zu der definitiven Gruppe hatten die Patienten der neoadjuvanten Gruppe eine längere lymphknotenrezidivfreie Überlebensdauer ($p=0,002$). Die 5-Jahres-lymphknotenrezidivfreie-Überlebensrate betrug in der neoadjuvanten Gruppe 67,0% und in der definitiven 26,2%. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 11 dargestellt.

Ergebnisse

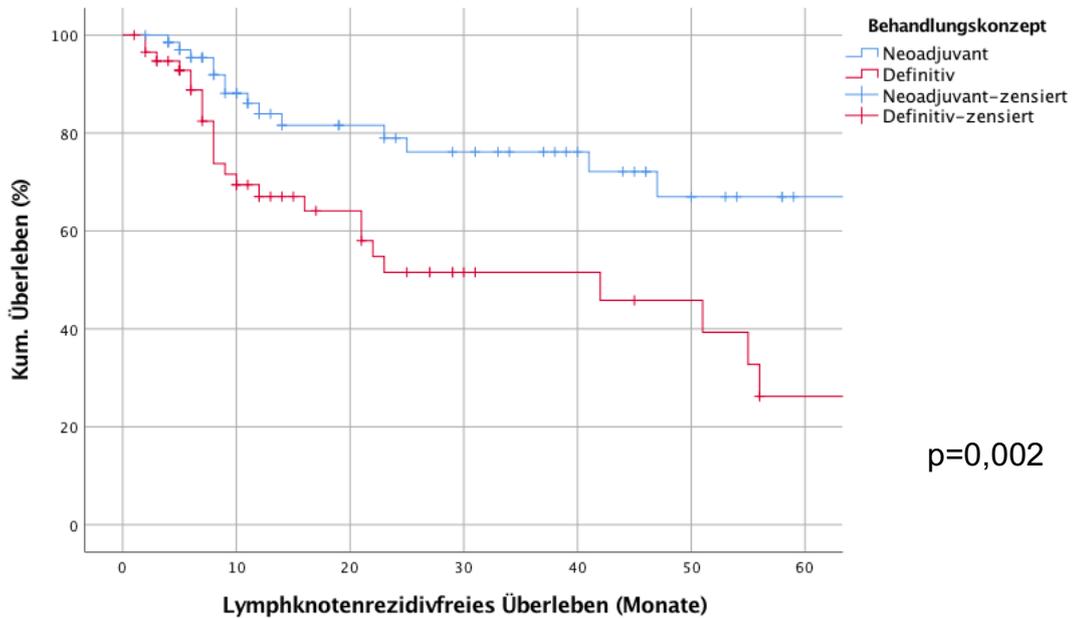


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des lymphknotenrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe

4.6.4.2 Neoadjuvante Gruppe

Bezüglich des lymphknotenrezidivfreien Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,750$). Paarweise Vergleiche lieferten keine signifikanten Unterschiede. Die 3-Jahres-lymphknotenrezidivfreie-Überlebensrate betrug in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB 78,4%, in der Gruppe >45 Gy ohne SIB 66,7% und in der Gruppe mit SIB 71,9%. Diese Resultate werden in der Abbildung 12 dargestellt.

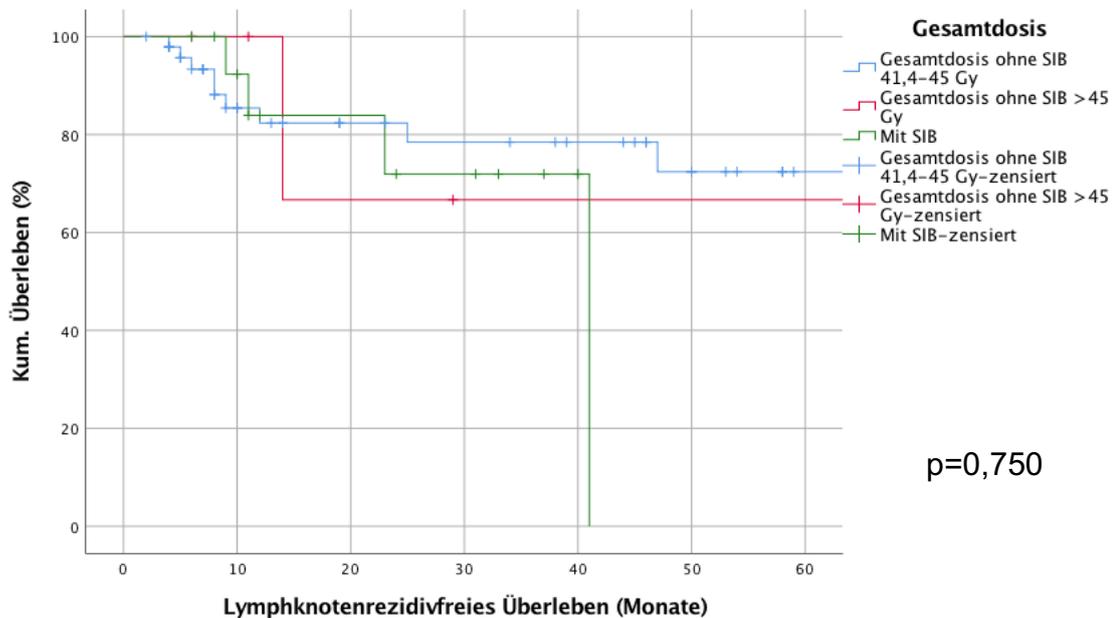


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des lymphknotenrezidivfreien Überlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen

4.6.4.3 Definitive Gruppe

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen der definitiven Therapie bezüglich des lymphknotenrezidivfreien Überlebens ($p=0,412$). Die 3-Jahres-lymphknotenrezidivfreie-Überlebensrate betrug in der Gruppe <54 Gy 33,4% und in der Gruppe ≥ 54 Gy 59,2%. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 13 dargestellt.

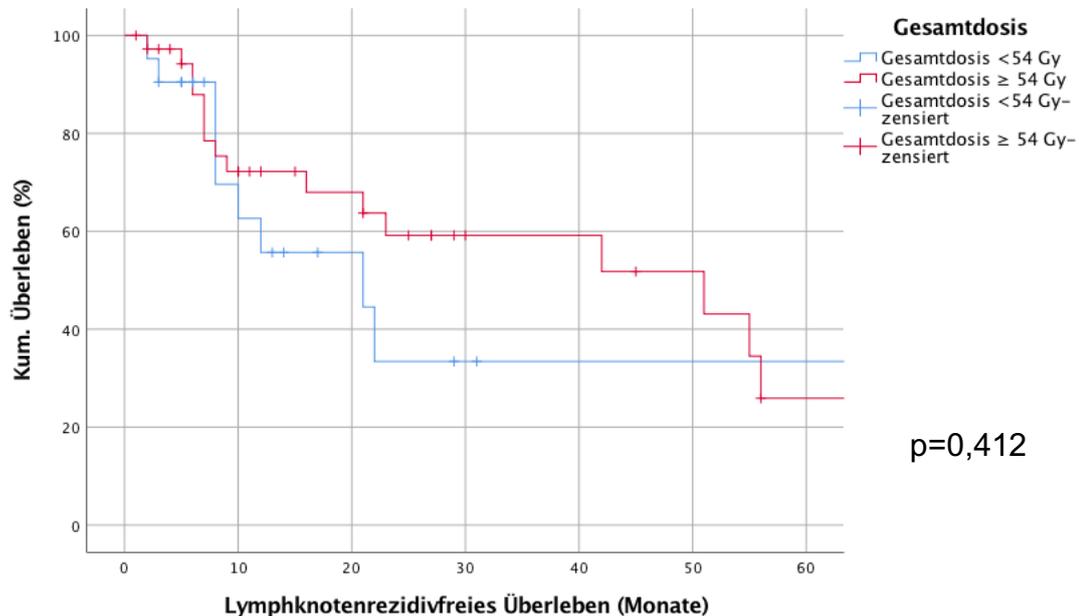


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des lymphknotenrezidivfreien Überlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen

4.6.5 Fernmetastasenfreies Überleben

4.6.5.1 Neoadjuvant vs definitiv

Bei Patienten der neoadjuvanten Gruppe wurden im Vergleich zur definitiven Gruppe deutlich seltener Fernmetastasen diagnostiziert ($p<0,001$). Die 5-Jahres-fernmetastasenfreie-Überlebensrate betrug in der neoadjuvanten Gruppe 72,0% und in der definitiven Gruppe 30,0%. Die Abbildung 14 stellt die fernmetastasenfreie Überlebenskurven beider Gruppen dar.

Ergebnisse

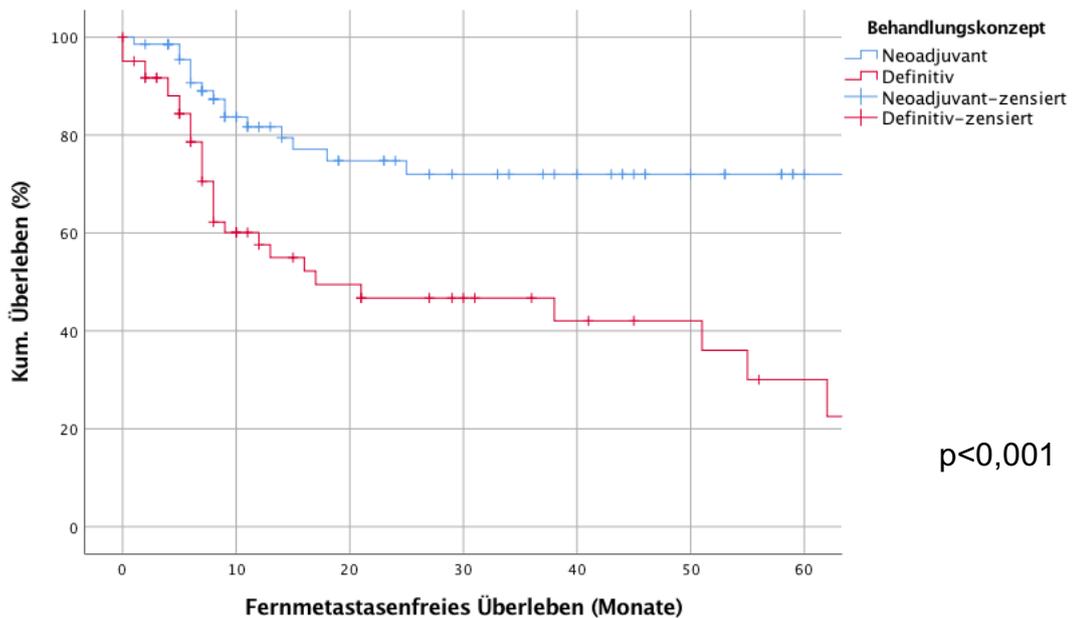


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der neoadjuvanten vs. definitiven Therapiegruppe

4.6.5.2 Neoadjuvante Gruppe

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der neoadjuvanten Behandlungsgruppe bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen festgestellt werden ($p=0,613$). Paarweise Vergleiche lieferten keine signifikanten Unterschiede. Die 3-Jahres-fernmetastasenfreie-Überlebensrate betrug in der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB 75,2%, in der Gruppe >45 Gy ohne SIB 80,0% und in der Gruppe mit SIB 62,3%. Diese Ergebnisse werden in der Abbildung 15 gezeigt.

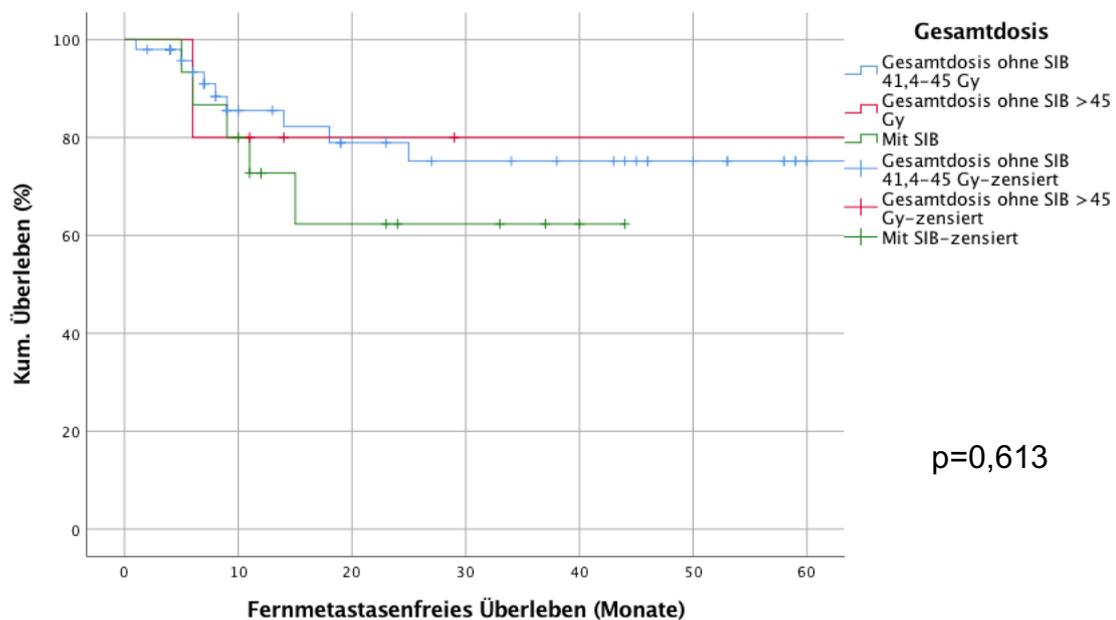


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der neoadjuvanten Therapiegruppe nach Dosisgruppen

4.6.5.3 Definitive Gruppe

Ähnlich wie bei der neoadjuvanten Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen der definitiven Gruppe in dem Auftreten von Fernmetastasen ($p=0,213$). Die 3-Jahres-fernmetastasenfreie-Überlebensrate betrug in der Gruppe <54 Gy 26,5% und in der Gruppe ≥ 54 Gy 57,3%. Diese Ergebnisse werden in der Abbildung 16 präsentiert.

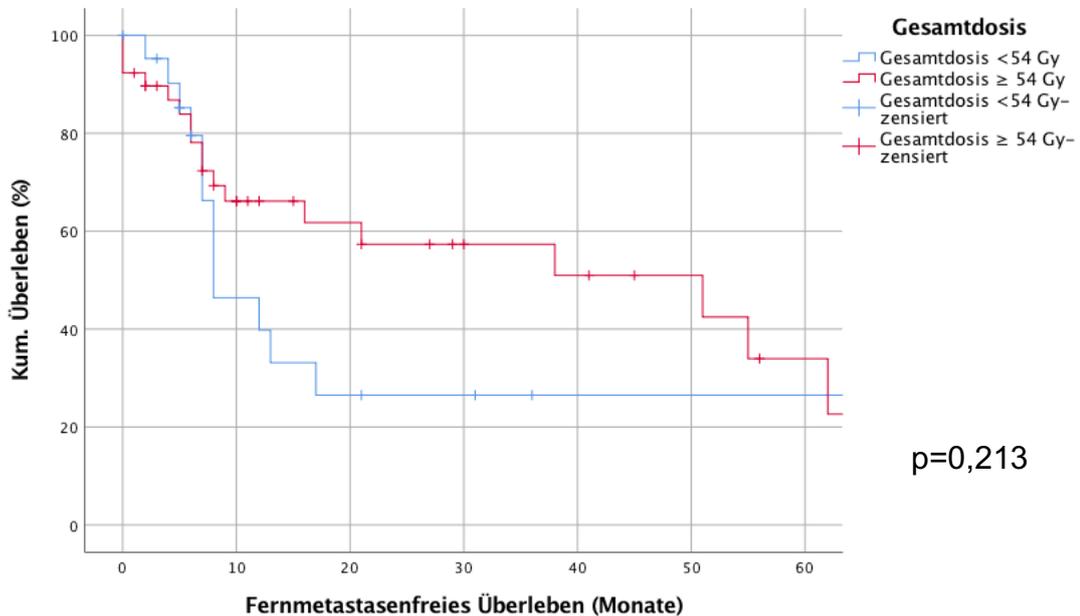


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der definitiven Therapiegruppe nach Dosisgruppen

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die unterschiedlichen Radiochemotherapiemöglichkeiten des Ösophaguskarzinoms analysiert.

Nach allen Analysen und Vergleichen kann konstatiert werden, dass sich ein statistisch signifikanter Trend zur besseren gesamt-, lokalrezidivfreien, lymphknotenrezidivfreien sowie fernmetastasenfreien Überlebenschancen für die neoadjuvante Gruppe im Vergleich zur definitiven Gruppe ergibt.

Als statistisch signifikant zeigte sich das Auftreten eines Erythems weniger häufig in der neoadjuvanten Gruppe mit der kleineren erhaltenen Gesamtdosis 41,4-45 Gy ohne SIB ($p=0,019$). Ansonsten traten in allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich weiterer akuter radiogener Nebenwirkungen bzw. Spätfolgen der Radiotherapie auf. Zwischen den Gruppen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von postoperativen Komplikationen. Die meisten Patienten hatten einen Tumorregressionsgrad von 1 nach Mandard, ein R0-Status und erreichten einen T- und N-Downstaging.

Die Patienten der definitiven Gruppe aus der Gruppe <54 Gy und Patienten aus der Gruppe ≥ 54 Gy zeigten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten akuter radiogener Nebenwirkungen oder anderer Spätfolgen.

Die Patienten der Gruppe ≥ 54 Gy hatten ein signifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben als die Patienten der Gruppe <54 Gy. Zudem konnten wir feststellen, dass sie ein fast signifikant besseres Gesamtüberleben hatten ($p=0,053$).

5.2 Limitationen der Studie

Unsere Studie ist eine retrospektive Analyse. Eine wichtige Limitation unserer Arbeit besteht darin, dass die Patienten nicht in unterschiedliche Behandlungsgruppen randomisiert worden sind. Die Patienten befanden sich in verschiedenen Erkrankungsstadien und erhielten in Abhängigkeit vom Stadium unterschiedliche Therapieschemata: Patienten mit fortgeschrittenen Stadien erhielten eher eine definitive Therapie oder auch höhere Radiotherapiedosen, was auch die Ergebnisse unserer Studie beeinflussen kann. Anders als bei einer prospektiven Studie können in einer retrospektiven Arbeit fehlende Informationen über den Follow-up entstehen. Zudem schließt unsere Studie die Behandlung von

Diskussion

Patienten über einen Zeitraum von sieben Jahren ein. Das hatte die Konsequenz, dass es schwieriger war, Informationen über sie zu gewinnen, z.B. weil der weiterbehandelnde Arzt nicht mehr kontaktierbar war oder aber die Telefonnummer/Anschrift der Patienten nicht mehr aktuell waren. Des Weiteren muss dargelegt werden, dass bei einigen Patienten die Daten unvollständig vorlagen.

Der Einschlusszeitraum über sieben Jahre ermöglicht einerseits Follow-up-Daten über die Patienten bis zu sieben Jahren zu haben, andererseits hat es zur Folge, dass manche Patienten eine Nachbeobachtungszeit von nur ein paar Monaten haben und wir daraus keine adäquate Schlussfolgerung ziehen können.

Ein weiteres Defizit unserer Studie liegt in der Dokumentation von Nebenwirkungen. Diese erfolgte regelmäßig durch die behandelnden Ärzte. Es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, ob tatsächlich alle Nebenwirkungen bzw. Komplikationen dokumentiert worden sind. Hinzu kommt, dass sich nicht alle Patienten regelmäßig zu den Nachsorgeterminen vorstellten, sodass die Anzahl und Häufigkeit der in unserer Studie aufgeführten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen nicht in ihrer Gänze der Vollständigkeit entsprechen.

Eine andere Limitation unserer Studie besteht daran, dass es für die jeweiligen Gruppen keine einheitliche Therapie gab. Es wurden zum Beispiel unterschiedliche Chemotherapie regime verabreicht oder unterschiedliche IMRT-Techniken verwendet: VMAT oder Tomotherapie. Bei der neoadjuvanten Therapie kommt hinzu, dass diverse Operationstechniken, thorakoabdominale und transhiatale Verfahren, durchgeführt worden sind. Auch muss erwähnt werden, dass die Gruppengrößen die Analysen erschweren und beeinflussen. Die Gruppe >45 Gy ohne SIB in der neoadjuvanten Gruppe enthielt beispielsweise nur fünf Patienten, sodass hier keine aussagekräftigen Ergebnisse geliefert werden können. Eine andere Schwierigkeit unserer Studie liegt darin, dass die untersuchten Patienten stets nach den zu dem Therapiezeitpunkt aktuellen Leitlinien behandelt worden sind, die sich im Laufe der Jahre nach Studienlage verändert haben. Daher können wir aus unserer Studie keine neuen Ergebnisse gewinnen, sondern eher alte Studienlagen bestätigen oder kritisieren. Diese wechselnden Therapiearten hängen auch damit zusammen, dass wir Patienten innerhalb eines relativ langen Zeitraums von sieben Jahren eingeschlossen haben. Innerhalb dieser Zeitspanne wurden viele Studien publiziert, an denen sich die Standards der Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms orientierten.

Diskussion

Zudem wurden neue Geräte und neue Techniken entwickelt, unter anderem in der Radiotherapie, welche somit die Behandlung beeinflussten.

Um die Schwächen unserer Studie zu verringern sollte eine prospektive Studie mit einer größeren Fallzahl durchgeführt und jedem Patienten ein standardisierter Fragebogen mitgegeben werden, damit die Nebenwirkungen bzw. Komplikationen detaillierter erfasst werden können. Weiterhin sollten Gruppen mit jeweils ähnlichen Therapiekonzepten gebildet werden, um deren Auswirkungen besser vergleichen zu können. Die Schwächen unserer Studie spiegelt sich in der Literatur. Gegenwärtig gibt es kaum Phase-III-Studien über die Dosisescalation der Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms. Es besteht insgesamt ein hoher Bedarf an prospektiven randomisierten Phase-II/III-Studien, um vor allem Selektionsbias zu vermeiden.

In unserer Arbeit haben wir zudem die Ergebnisse zwischen den neoadjuvanten und definitiven Gruppen verglichen. Diese sind mit Vorsicht zu betrachten. Patienten, die ein definitives Behandlungsschema erhielten, befanden sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnose in einem schlechteren Allgemeinzustand als Patienten, welche eine Radiochemotherapie mit einer Operation kombinierten. Daher war es von vornherein zu erwarten, dass Patienten der definitiven Gruppe ein schlechteres Outcome als Patienten der neoadjuvanten Gruppe haben. Aufgrund der Tatsache, dass hier unterschiedliche prätherapeutische Ausgangssituationen bestanden, sind ergo die Ergebnisse des Vergleichs einer neoadjuvanten mit denen einer definitiven Therapie mit Vorsicht zu interpretieren.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Es wurden bereits zahlreiche Studien über die Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms veröffentlicht. Die Mehrheit unserer Patienten war männlich, was der Epidemiologie dieser Erkrankung entspricht (7). In der histologischen Verteilung zeigte sich jedoch ein Unterschied. In unserer Studie wurde bei der Mehrzahl der Patienten ein Plattenepithelkarzinom zwischen Anfang 2010 und Ende 2016 diagnostiziert. In der neoadjuvanten Gruppe waren 62,0% und in der definitiven Gruppe 78,7% der Tumore ein Plattenepithelkarzinom. Anders wurde in Studien jedoch berichtet, dass die Anzahl der diagnostizierten Adenokarzinomen in den letzten zwanzig bis dreißig Jahren kontinuierlich zugenommen hat, wobei die diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen eher zurückgingen (7, 75-77).

Diskussion

Dieser Unterschied könnte daran liegen, dass viele unserer Patienten die Diagnose bereits 2010-2011 bekommen haben und sich erst im Laufe der Zeit mehr Patienten mit einem bestätigten Adenokarzinom in unserem Haus vorstellten. Zudem konnten Adenokarzinome bereits im Frühstadium durch regelmäßige Kontrolle bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus entdeckt werden. In diesem Fall ist keine multimodale Therapie indiziert, wenn sich der Tumor z.B. erst im T1-Stadium befindet (78-80). Diese beiden Aspekte würden die geringe Anzahl an Patienten mit einem Adenokarzinom in unserer Studie erklären.

In unserer Kohorte zeigte sich in der definitiven Gruppe ein größerer Anteil an Plattenepithelkarzinomen als in der neoadjuvanten Gruppe. Die neoadjuvante Radiochemotherapie wird auch häufiger bei Adenokarzinomen durchgeführt (7). In manchen Studien wird ein Unterschied im Outcome nach Therapie bei beiden histologischen Typen erkannt, wie z.B. in der CROSS-Studie (63). Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, hatten ein medianes rezidivfreies Gesamtüberleben von 74,7 Monaten, und Patienten mit einem Adenokarzinom 29,9 Monaten (63). Eine andere Studie von Chang und Kollegen lieferte hingegen gleiche Ergebnisse bei beiden histologischen Typen des Ösophaguskarzinoms (81). Jedoch sollte man beide Entitäten als unterschiedliche Krankheitsbilder betrachten, da diese unter anderem differente Entstehungsmechanismen und verschiedene Therapieansprechen haben (82).

5.3.2 Neoadjuvante vs. Definitive Radiochemotherapie

5.3.2.1 Chemotherapie

Es ist nicht ganz sicher, welche Kombination aus Chemotherapeutika die beste in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms ist. In einer Phase-II-Studie von Adelstein und Kollegen wurde untersucht, ob eine Kombination aus 5-FU + Cisplatin einer Kombination aus Paclitaxel + Cisplatin zu bevorzugen ist. In diesem Fall zeigte sich kein Vorteil einer Therapie mit Paclitaxel, sondern eher eine erhöhte Toxizität (83). Die Mehrzahl unserer Patienten erhielt eine Chemotherapie basierend auf Carboplatin + Paclitaxel oder 5-FU + Cisplatin. Die Patienten der neoadjuvanten Gruppe erhielten vor allem Carboplatin + Paclitaxel und die Patienten der definitiven Gruppe Cisplatin + 5-FU. Diese beiden Chemotherapieregime haben sich als Standardchemotherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms etabliert (57). Manche Patienten hatten eine Chemotherapie nach der SAKK-Studie erhalten, das heißt eine Chemotherapie basierend auf Cisplatin, Docetaxel

Diskussion

(+/- Cetuximab). Allerdings wurde empfohlen, dass diese Kombination aus drei Präparaten nur an Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, administriert wird, da sie diese dann besser vertragen als bereits multimorbide Patienten, die sich in einem schlechteren Allgemeinzustand befinden (57).

In einer externen Meta-Analyse von Jeene und Kollegen als auch in unserer Arbeit wurde für die definitive Behandlung erkannt, dass eine Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + 5-FU häufiger verwendet wird. Konstatiert wird hier, dass eine Therapie aus Carboplatin + Paclitaxel die gleichen Erfolgsergebnisse mit weit weniger Nebenwirkungen erzielt, demnach bevorzugt werden sollte (68). In dieser Analyse wurde Carboplatin + Paclitaxel nur in der neoadjuvanten Gruppe verwendet. Da diese Kombination eine günstigere Toxizität und eine gute präoperative Wirksamkeit zu haben scheint, ist sie auch für die definitive Therapie als eine gute Alternative in Betracht zu ziehen.

5.3.2.2 Radiotherapie

Alle Patienten unserer Studie bekamen eine IMRT. Die Mehrzahl erhielt eine VMAT und eine kleinere Anzahl an Patienten eine Tomotherapie. Diese Ergebnisse ähneln den Ergebnissen der deutschlandweiten Umfrage zur Benutzung der Radiotherapiegeräte (48). Die erhaltenen Dosen unserer Patienten der neoadjuvanten Gruppe ähneln zum größten Teil den administrierten Radiotherapiedosen anderer Studien. Unsere Patienten erhielten Dosen über 41,4 Gy. Es zeigte sich jedoch, dass ältere Studien Ende der 1980er, Anfang der 1990er Jahre kleinere Dosen, ca. 35 Gy, verwendet hatten als neuere Studien, in denen Gesamtdosen zwischen 40 und 45 Gy verwendet wurden. Außer in einer Studie, in der insgesamt 50,4 Gy administriert worden ist (84-93). Eine Gesamtdosis von 41,4 Gy in der neoadjuvanten Behandlung etablierte sich nach der Publikation der Ergebnisse der CROSS-Studie als Standard (62). In unserer definitiven Gruppe erhielten die Patienten eine Gesamtdosis zwischen 45,0 und 69,6 Gy. Ähnliche Dosen wurden in anderen Studien, die das definitive Radiochemotherapieschema untersuchten, verabreicht (94-96).

5.3.2.3 Gesamtüberleben

In unserer Studie zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben in der neoadjuvanten Gruppe als in der definitiven Gruppe. In den randomisierten Studien von Bedenne und

Kollegen sowie Stahl und Kollegen stellte sich heraus, dass die Frühmortalität in der neoadjuvanten Gruppe als Folge der Operation höher war, als in der definitiven Gruppe, die keinen chirurgischen Eingriff erhielt (94, 95). Es wurde aber nicht bewiesen, dass die definitive Radiochemotherapie einen positiveren Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zur neoadjuvanten Therapie hat (97). Die retrospektive Studie von Gemici und Kollegen zeigte, allerdings ohne statistische Signifikanz, dass eine definitive Radiochemotherapie das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie besser beeinflusste (medianes Gesamtüberleben 95 Monate vs. 55 Monate; $p=0,72$) (98). In einer Cochrane-Analyse von Vellayappan und Kollegen, die zwei randomisierte Studien beinhaltet, konnte keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen einer neoadjuvanten und einer definitiven Therapie nachgewiesen werden (99).

5.3.2.4 Tumorkontrolle

In unserer Studie wurde gezeigt, dass die Patienten, die eine neoadjuvante Therapie bekamen, signifikant bessere lokalrezidiv- und lymphknotenrezidivfreie Überleben im Vergleich zu den Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie bekamen, hatten. In den Studien von Jeene und Kollegen sowie Stahl und Kollegen wurde belegt, dass Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhielten und darauf gut ansprachen, keinen Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur neoadjuvanten Gruppe hatten, sondern nur dass die zusätzliche Operation oder das trimodale Vorgehen eine bessere lokale Tumorkontrolle ermöglichte (68, 95).

Die retrospektive Studie von Gemici und Kollegen zeigte, ohne statistische Signifikanz, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie ein besseres lokalrezidiv- und fernmetastasenfreies Überleben im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie und damit eine bessere Tumorkontrolle ermöglichte (98).

5.3.2.5 Fazit

In den deutschen S3-Leitlinien zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms wird empfohlen, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie bevorzugt durchgeführt werden soll (22). In randomisierten Studien konnte deren Vorteil gegenüber der definitiven Radiochemotherapie jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Publikation von Ilson und Kollegen, die mehrere Studien vergleicht, empfiehlt allerdings eine definitive Radiochemotherapie basierend auf 5-FU + Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel mit einer Gesamtdosis bis

Diskussion

55 Gy durchzuführen, weil Patienten mit dieser Kombination eine bessere Lebensqualität haben können als Patienten, welche eine Operation durchführen ließen (100). Zudem wird von Jeene und Kollegen empfohlen, bei älteren und kränkeren Patienten eine definitive Radiochemotherapie zu bevorzugen (68).

In der retrospektiven Studie von Gemici und Kollegen wurde gezeigt, dass sich das Auftreten von akuten radiogenen Nebenwirkungen zwischen einer neoadjuvanten und einer definitiven Radiochemotherapie kaum unterscheidet, jedoch auffällt, dass radiogene Spätfolgen in der neoadjuvanten Gruppe häufiger auftraten als in der definitiven Gruppe (68% vs. 24%; $p=0,001$) (98). Dieses Ergebnis sollte man mit Vorsicht betrachten, da zum einen die nach der Radiochemotherapie durchgeführte Operation bei neoadjuvanter Therapie auch die Spätfolgen beeinflussen könnte. Zum anderen sollte überlegt werden, weshalb eine Radiotherapie mit einer kleineren Dosis ähnlich akute Nebenwirkungen aber mehr Spätfolgen verursachen könnte.

5.3.3 Neoadjuvante Therapie

5.3.3.1 Toxizität der Radiochemotherapie

Viele Studien untersuchten die hämatologische Toxizität der Radiochemotherapie. Da wir diese Analyse nicht durchgeführt haben, gehen wir hier nicht genauer darauf ein. Zu den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen der Radiochemotherapie zählt die Dysphagie. Unsere Arbeit ergab in der akuten Phase diesbezüglich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen, es zeigte sich vor allem eine Dysphagie zwischen Grad 0 und Grad 3. In der späten Phase hatten die Patienten, die kleinere Radiotherapiegesamtdosen erhielten, kleinere Dysphagiegraden auf statistisch nicht signifikanterweise als Patienten mit höheren Dosen. In der retrospektiven Studie von Leibl und Kollegen wurde generell die Toxizität einer neoadjuvanten Radiochemotherapie in der akuten Phase untersucht. Es trat bei diesen Patienten vor allem eine Dysphagie zwischen Grad 1 (24%) und Grad 2 (24%) auf (101).

In unserer Arbeit trat eine Radiodermatitis weniger häufig in der neoadjuvanten Gruppe mit der kleineren erhaltenen Gesamtdosis 41,4-45 Gy ohne SIB auf ($p=0,019$), ansonsten ergab sich kein signifikanter Unterschied in dem Auftreten von Akut- oder Spätfolgen. Nur wenige Studien untersuchen den Einfluss unterschiedlicher Dosen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie auf das Auftreten von radiogenen Nebenwirkungen. In den meisten Studien wird analysiert, welchen Einfluss die Radiochemotherapie auf den Tumor und

Diskussion

das Gesamtüberleben hat. In der retrospektiven Studie von Venkat und Kollegen wurde beobachtet, ob es nach unterschiedlichen Dosenschemata in der Toxizität einen Unterschied gibt. Es wurden zwei Gruppen verglichen, die eine neoadjuvante Therapie bekamen, wobei eine Gruppe 50,4 Gy und die andere Gruppe 56 Gy erhielt. Es zeigte sich, ähnlich zu unserer Arbeit, kein statistisch signifikanter Unterschied in der Toxizität der Radiochemotherapie zwischen diesen Gruppen (102).

In der retrospektiven Studie von Elliott und Kollegen wurde beobachtet, dass bei einem Ösophaguskarzinom eine neoadjuvante Radiochemotherapie einen negativen Einfluss auf die Physiologie der Lunge haben kann. Eine Fibrose könnte sich in Folge der Bestrahlung entwickeln und dadurch die Diffusionskapazität beeinträchtigen. Zudem wurde in dieser Studie nachgewiesen, dass ein Regime bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel und eine Gesamtdosis von 41,4 Gy einen stärkeren Einfluss auf die Diffusionskapazität der Lunge als ein Regime basierend auf Cisplatin + 5-FU und eine Gesamtdosis von 40 Gy hat (103).

Die Phase-II-Studie von Choi und Kollegen wurde zur Analyse von Ergebnissen nach Boost-Gabe durchgeführt. Zu den hämatologischen Nebenwirkungen trat zusätzlich eine Ösophagitis Grad III bei 48% der Patienten auf und die therapieassoziierte Mortalität betrug 6,5% (104).

5.3.3.2 Operation

5.3.3.2.1 Durchführung der Operation

Das mediane Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Durchführung der Operation betrug 43 bis 50 Tage, also ca. 6,5 Wochen, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen. In den meisten extern durchgeführten Studien war dieses Intervall kürzer und dauerte durchschnittlich 3 Wochen (85-88, 91, 94, 95). In der CROSS-Studie betrug das Intervall 6,6 Wochen zwischen Ende der Radiochemotherapie und Durchführung der Operation (62). Unsere Patienten wurden vor allem nach dem CROSS-Schema behandelt. Die retrospektive Studie von van der Werf und Kollegen untersuchte das bestmögliche Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Durchführung der Operation (105). Die Arbeit zeigte, dass ein Intervall von 10 oder mehr Wochen bei einem Adenokarzinom und ein Intervall von 13 oder mehr Wochen bei einem Plattenepithelkarzinom mit einer höheren Probabilität einer kompletten Remission asso-

Diskussion

ziiert waren (105). Es besteht hier der Bedarf randomisierter Studien. Es wurde zum Beispiel in einer randomisierten Studie von Lefevre und Kollegen über das Rektum-Karzinom gezeigt, dass die Dauer des Intervalls zwischen Radiochemotherapie und Operation keinen Einfluss auf die Remission hatte (106).

In allen drei Dosisgruppen unserer Studie sowie in anderen Studien wurde am häufigsten eine abdominothorakale Ösophagektomie durchgeführt. Eine transhiatale Ösophagektomie wurde seltener und, falls diese der Fall war, wurde sie bei Patienten mit reduzierter kardiopulmonaler Kapazität bevorzugt durchgeführt (90, 91). Der Aufenthalt auf Station dauerte zwischen 20 und 24 Tage, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde. In der Meta-Analyse von Kranzfelder und Kollegen wurde eine ähnlich durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 20,2 Tagen erhoben (97). Die retrospektive Studie von Haque und Kollegen zeigt, dass eine dosis-eskalierte Radiochemotherapie keinen Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthalts hatte (107). Die Phase-II-Studie von Nilsson und Kollegen legte dar, dass die Dauer des Intervalls zwischen Ende der Radiochemotherapie und die Durchführung der Operation keinen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen hatte (108). Ebenso zeigte die Meta-Analyse von Lin und Kollegen, dass unterschiedliche Zeitintervalle zwischen Ende der Radiochemotherapie und Durchführung der Operation keinen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen hatten (109).

5.3.3.2 Postoperative Komplikationen

Es ist in unserer Arbeit zu überlegen, ob das Operationszentrum nicht auf das Entstehen von postoperativen Komplikationen und die postoperative Mortalität eine Rolle spielt. Da alle Operationen im Virchow-Klinikum durchgeführt worden sind, kamen nur einzelne spezialisierte Operateure zur Durchführung des Eingriffs in Frage. Dies beeinflusst die postoperativen Komplikationen sowie die postoperative Mortalität. Es ist zu erwarten, dass wir mehr postoperative Komplikationen und eine höhere Mortalität registriert hätten, wenn wir mehrere Operationszentren eingeschlossen hätten. In manchen Studien zeigte sich mit 5% bis 12,3% eine hohe postoperative Mortalität (85, 94, 95). In unserer Patientenkohorte trat eine niedrige postoperative Mortalität auf. Diese bestand vor allem in der SIB-Gruppe in Höhe von 6,7%. In den anderen Gruppen bestand keine postoperative Mortalität ($p=0,151$). In der CROSS-Studie kam eine postoperative Mortalität von 6% vor (62). In der retrospektiven Studie von Ji und Kollegen wurde gezeigt, dass eine periope-

Diskussion

rative Mortalität bei Patienten, welche eine Gesamtdosis von 41,4 Gy erhielten, im Vergleich zu Patienten, die eine Gesamtdosis von 45 oder 50,4 Gy bekamen, niedriger war (110). Die retrospektive Arbeit von Haque und Kollegen zeigte jedoch, dass die unterschiedlichen administrierten Dosen keinen Einfluss auf die postoperative 30-Tage-Mortalität hatten, bewies allerdings, dass die 90-Tage-Mortalität in der Gruppe 40-41,4 Gy signifikant niedriger als in der Gruppe 50-50,4 Gy war (107). In der Phase-II-Studie von Choi und Kollegen, die den Einfluss von einem zusätzlich administrierten Boost untersuchte, betrug die postoperative Mortalität 5% (104). Dieses Ergebnis ist mit unserem Ergebnis vergleichbar.

Häufig traten postoperativ pulmonologische (46%), kardiologische Komplikationen (21%) sowie die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz (22%) in der CROSS-Studie auf (62). Im Vergleich dazu zeigten sich in der Meta-Analyse von Kranzfelder und Kollegen, in der sieben Studien miteinander verglichen worden waren, vor allem folgende postoperative Komplikationen: kardiopulmonale Komplikationen (14%) und eine Anastomoseninsuffizienz (7%) (97). Diese Meta-Analyse wurde vor der CROSS-Studie publiziert. In der prospektiven Studie von Koëter und Kollegen wurde gezeigt, dass die administrierte Bestrahlungsdosis keinen Einfluss auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz oder -stenose hat (111). Eine retrospektive Studie von Kleebro und Kollegen deutet jedoch darauf hin, dass die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz bei Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten, höher war im Vergleich zu Patienten, die nur eine Operation erhielten (112). Die retrospektive Arbeit von Elliott und Kollegen zeigte keinen signifikanten Unterschied im Auftreten postoperativer pulmonologischer Komplikationen zwischen Patienten, die eine transhiatale Ösophagektomie, und Patienten, welche eine abdominothorakale Ösophagektomie erhielten (103). In unserer Studie traten bei 40,0% bis 49,0% der Patienten postoperativ Komplikationen auf, davon eine postoperative Pneumonie (40,0-41,2%) und eine Anastomoseninsuffizienz (9,8-40,0%). Diese Komplikationen waren jedoch nicht mit der erhaltenen Dosis assoziiert ($p=0,923$).

5.3.3.2.3 Resektions- und Regressionsstatus

Eine R0-Resektionsrate sowie eine ausgeprägte Tumorregression sind gute Erfolgsergebnisse einer Therapie, die auch prognostisch relevant sind. Die meisten Patienten hatten postoperativ einen R0-Status und einen Regressionsgrad 1 nach Mandard erreicht. Von den Patienten der Gruppe 41,4-45 Gy ohne SIB erreichten 94,0% einen R0-Status

Diskussion

und 62,0% einen Regressionsgrad 1. 75,0% der Patienten der Gruppe >45 Gy ohne SIB erreichten einen R0-Status und 60,0% einen Regressionsgrad 1. Zuletzt erreichten 93,3% der Patienten der Gruppe mit SIB einen R0-Status und 53,3% einen Regressionsgrad 1. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen. In der retrospektiven Studie von Leibl und Kollegen, welche die Ergebnisse einer neoadjuvanten Radiochemotherapie untersuchte, wurde gezeigt, dass ein R0-Status bei 94% der Patienten und ein sehr guter Regressionsgrad, d.h. Grad 1 und Grad 2 zusammen, bei 44% der Patienten erreicht werden konnte (101). Die retrospektive Arbeit von Thomas und Kollegen untersuchte den Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das pathologische Ansprechen des Tumors auf die Therapie. Es wurden fünf Gruppen mit folgenden Dosen 36,0 Gy, 40,0 Gy, 41,4 Gy, 45,0 Gy und 50,4 Gy gebildet. Die Tumorregression wurde ebenso nach Mandard klassifiziert. Ein Grad 1 oder eine komplette pathologische Remission wurde bei insgesamt 29,8% der Patienten erreicht. Des Weiteren wurde die „pathological major response (pMR)“ analysiert. Diese beinhaltet zusammen Grad 1 und Grad 2. Hier zeigte sich, dass höhere Dosen die Probabilität einer pMR erhöhen (113). Die retrospektive Studie von Ising und Kollegen untersuchte den Einfluss der radiogenen Dosis auf den R-Status und die pathologische komplette Remission, wobei hier zwei Gruppen verglichen wurden: 41,4 Gy vs. 50,0-50,4 Gy. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen bezüglich Erreichens einer R0-Resektion oder einer pathologischen kompletten Remission (114). Dieses Ergebnis ähnelt den Ergebnissen unserer Arbeit.

In unserer Studie wurde ebenso analysiert, wie viele Lymphknoten intraoperativ entnommen und histopathologisch untersucht worden sind. Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,866$). Bei der Mehrheit der Patienten wurden weniger als 20 Lymphknoten untersucht. In der retrospektiven Studie von Leibl und Kollegen wurde auch gezeigt, dass die mediane Anzahl an untersuchten Lymphknoten 18 betrug (101).

5.3.3.2.4 T- und N-Downstaging

In unserer Arbeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisgruppen als Einfluss auf das posttherapeutische T- und N-Downstaging. Es wurde bereits gezeigt, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie ein Downstaging bewirkt. In der retrospektiven Studie von Leibl und Kollegen wurde gezeigt, dass 67% der Patienten

ten mit einem initialen T3-Stadium und 100% der Patienten mit einem initialen T4-Stadium posttherapeutisch ein Downstaging aufwiesen (101). In der retrospektiven Studie von Ji und Kollegen wurde analysiert, ob das erreichte T- und N-Downstaging durch die neoadjuvante Radiochemotherapie von der administrierten Gesamtdosis beeinflusst werden konnte. Es wurden hierfür drei Gruppen untersucht: eine Gruppe erhielt die Standarddosis 41,4 Gy, eine zweite Gruppe die moderate Dosis 45 Gy und die letzte Gruppe eine erhöhte Dosis 50,4 Gy. Es zeigte sich, dass es zwischen der Gruppe mit der Standarddosis und der Gruppe mit der hohen Dosis keine statistisch signifikanten Unterschiede im T- und N-Downstaging ergab. Allerdings wurde festgestellt, dass die Patienten, die eine moderate Dosis erhielten, eher im geringeren Maße ein T- und N-Downstaging als die Patienten der anderen zwei Gruppen erreichten (110).

5.3.3.3 Überleben

Trotz jahrzehntelanger wissenschaftlicher Arbeit ist die zu administrierende Radiotherapiedosis weiterhin umstritten. In unserer Arbeit zeigten sich keine statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den drei Dosisgruppen. In der Meta-Analyse von Engel und Kollegen, in der elf Studien verglichen worden sind, bestätigten sich demnach auch keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben der Patienten, welche kleinere Dosen ($\leq 48,85$ Gy) und höhere Dosen ($>48,85$ Gy) einer neoadjuvanten Radiochemotherapie erhielten. Daher kann festgelegt werden, dass eine Gesamtdosis über 48,85 Gy nicht nötig für eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist (115). Retrospektive Studien zeigten auch, dass die erhaltene Gesamtdosis in der neoadjuvanten Behandlung keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte (114, 116). Allerdings wurde in der retrospektiven Arbeit von Ji und Kollegen nachgewiesen, dass Patienten, die die Standarddosis 41,4 Gy erhielten, im Vergleich zu Patienten, welche eine Gesamtdosis von 50,4 Gy bekamen, bessere Überlebenschancen hatten (110). In der Untersuchung von van Daele und Kollegen wurde der Einfluss der Gesamtdosis auf die Rezidive betrachtet. Hierfür wurden zwei Gruppen differenziert: eine Gruppe erhielt 36 Gy und die zweite Gruppe eine Gesamtdosis >40 Gy. Hier zeigte sich zwar, dass kein signifikanter Unterschied im Auftreten eines lokalen Rezidivs existierte, die Gruppe mit der Dosis > 40 Gy jedoch signifikant weniger regionale Rezidive (18% vs. 3%; $p < 0,001$) sowie ein geringeres Auftreten von Fernmetastasen (48% vs. 13%, $p < 0,001$) zeigte (117).

Diskussion

Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 79,4% bei der SIB-Gruppe in unserer Arbeit und 50% in der Patientenkohorte der Phase-II-Studie von Choi und Kollegen, die den Einfluss von Boost untersuchte (104).

5.3.4 Definitive Therapie

Es wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, welche die Ergebnisse einer definitiven Radiochemotherapie in den Mittelpunkt ihrer Analyse stellten. In aktuell durchgeführten Meta-Analysen kann festgestellt werden, dass gegenwärtig nur wenige nicht-asiatische Studien zur Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms existieren. In der Meta-Analyse von Luo und Kollegen wurden beispielsweise acht Studien, davon sechs asiatische, eine amerikanische und eine französische verglichen (118). In der Meta-Analyse von Xiao und Kollegen wurden 11 Studien verglichen, davon waren drei nicht-asiatisch: zwei amerikanische und eine französische (119). In beiden Meta-Analysen ist die französische Studie dieselbe. In beiden Meta-Analysen, in welcher die Therapiegruppen nach administrierter Radiotherapiedosis eingeteilt wurden, konnte man Gruppen mit Standarddosis mit Gruppen mit erhöhten Dosen vergleichen.

5.3.4.1 Toxizität der Radiochemotherapie

In unserer Analyse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von radiogenen Nebenwirkungen in der Akut- sowie in der Spätphase zwischen unseren beiden Dosisgruppen. Wie bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie untersuchen nur wenige Studien die nicht-hämatologische Toxizität einer definitiven Radiochemotherapie nach Dosisgruppen. In der Meta-Analyse von Xiao und Kollegen wurden fünf Studien verglichen, welche die Toxizität der Behandlung analysierten. Es zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen im Auftreten von Nebenwirkungen existierte (119). Am häufigsten traten folgende radiogene Nebenwirkungen auf: Ösophagitis, Pneumonitis, die Entwicklung ösophagealer Fisteln und Ösophagusstenosen (119-124).

In einer Review von Song und Kollegen wurde des Weiteren gezeigt, dass die erhaltene Dosis keinen Einfluss auf das Auftreten von akuten oder späten radiogenen Nebenwirkungen hatte. Hier sind als nicht hämatologische Nebenwirkungen folgende aufgezählt: Ösophagitis, Übelkeit, Mukositis in der akuten Phase und Pneumonitis als Spätfolge. Zu-

sätzlich wurde die therapie-assoziierte Mortalität untersucht, wo sich ein signifikanter Unterschied zeigte: die Mortalität war bei Patienten, die erhöhte Dosen erhielten, höher als bei Patienten, welche die Standarddosis verabreicht bekamen (4,7% vs. 2,1%; $p=0,006$) (125). Auch eine zusätzliche retrospektive Studie von Zhang und Kollegen stellte keinen Zusammenhang zwischen der Dosis der Radiotherapie und dem Auftreten von Nebenwirkungen fest (126).

5.3.4.1.1 Überleben

In unserer Arbeit hatten wir das Überleben der Patienten nach Radiotherapiedosisgruppen, die nach einem definitiven Behandlungsschema therapiert worden sind, verglichen. Eine Gruppe erhielt kleinere Dosen <54 Gy und die andere Gruppe höhere Dosen ≥ 54 Gy. Es zeigte sich im Gesamtüberleben ein statistischer Trend zugunsten eines verbesserten Gesamtüberlebens ($p=0,053$) sowie ein statistisch signifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben ($p=0,023$) in der Gruppe mit der erhöhten Dosis ≥ 54 Gy. Ansonsten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im lymphknotenrezidivfreien sowie fernmetastasenfreien Überleben.

In der ersten erwähnten Meta-Analyse von Luo und Kollegen wurden insgesamt acht Studien miteinander verglichen, davon sieben retrospektive und eine randomisierte Phase-III-Studie. Hier wurde bestätigt, dass die Patienten mit höheren Bestrahlungsdosen ≥ 60 Gy in der definitiven Radiochemotherapie ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die Standarddosen (<60 Gy) erhielten, hatten (118). Zudem wurde in dieser Meta-Analyse gezeigt, dass die Patienten mit höheren Dosen auch ein besseres lokalrezidivfreies sowie tumorprogressionsfreies Überleben hatten (118). In der Meta-Analyse von Xiao und Kollegen waren elf Studien eingeschlossen, davon zehn retrospektive und eine prospektiv randomisierte. Hier wurden des Weiteren Patienten mit hohen Bestrahlungsdosen ≥ 60 Gy mit Patienten, welche die Standarddosis von 50,4 Gy erhielten, verglichen. Hier konnte ebenso bestätigt werden, dass Patienten mit einer höheren Bestrahlungsdosis ≥ 60 Gy ein besseres Gesamtüberleben in der 2-Jahres- und auch in der 5-Jahres-Überlebensrate hatten (119). Zudem wurde die lokale Kontrolle untersucht, bei der sich ebenso zeigte, dass die Gruppe mit der höheren Bestrahlungsdosis eine bessere Lokalkontrolle im Verlauf hatte, als die Gruppe mit der Standarddosis (119). Die Ergebnisse dieser zwei Meta-Analysen von Luo und Kollegen sowie Xiao und Kollegen sollten nicht unbedingt getrennt beurteilt werden, da beide unter anderem auf den

Diskussion

vier selben Studien beruhen. Ergo zeigte die retrospektive Studie von Zhang und Kollegen, dass eine höhere Bestrahlungsdosis zum einen ein besseres Gesamtüberleben, zum anderen auch ein besseres fernmetastasenfreies Überleben ermöglichte, bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied (126).

In der retrospektiven Studie von Gemici und Kollegen, die in der Türkei durchgeführt worden ist, wurden zwei Dosisgruppen bei einer definitiven Behandlung verglichen: in einer Gruppe wurde eine Standarddosis von 50 Gy administriert, und in einer zweiten wurde eine Dosis >50 Gy verabreicht. Es zeigte sich, dass die Gruppe, die erhöhte Dosen erhielt, ein besseres Gesamtüberleben als die Gruppe mit der geringeren Dosis hatte. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in diesem Fall 91% bei der Gruppe >50 Gy und 50% bei der Gruppe 50 Gy ($p=0,013$) (98). Allerdings muss hinsichtlich dieser Studie festgehalten werden, dass im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser türkischen Studie eine ältere Untersuchung von Minsky und Kollegen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens oder der Tumorkontrolle zwischen der Gruppe 64,8 Gy und der Gruppe mit Standarddosis 50,4 Gy feststellte (127).

5.4 Fazit

In unserer Arbeit konnten wir zwar beobachten, dass Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber Patienten mit einer definitiven Radiochemotherapie länger ohne Rezidiv leben konnten. Jedoch sollte dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden, da die Patienten bei der Wahl der Therapie bestimmte Kriterien erfüllen sollen, die bereits das Outcome beeinflussen können. Zudem muss, wie es in anderen Studien bereits bestätigt wurde, hierbei bedacht werden, dass der chirurgische Eingriff auch viele Komplikationen mit sich bringen kann. Ergo bleibt zu empfehlen, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie vor allem jüngeren und physisch wenig angeschlagenen Patienten angeboten werden sollte. Die Entscheidung hierfür sollte eine individuelle, am Patienten orientierte sein und demnach nicht nur nach klinischem Tumorstadium gefällt werden. Die Chirurgen sollten in enger Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen arbeiten und die Fächer nicht klar voneinander abgegrenzt werden.

In unserer Patientenkohorte konnte gezeigt werden, dass der SIB gut verträglich zu sein scheint. Hier konnte aber nicht unbedingt eine verbesserte Wirkung der Therapie nach-

gewiesen werden. Insgesamt hatten die Patienten, die in unserer Arbeit untersucht worden sind, wenig therapie- oder dosisassoziierte Nebenwirkungen und ebenso wenig dosisabhängige postoperative Komplikationen. In unserer Arbeit trat eine postoperative Mortalität auf statistisch nicht signifikante Weise nur in der SIB-Gruppe auf. In anderen Studien wurde beobachtet, dass eine postoperative Mortalität eher bei Gruppen auftrat, die höhere Bestrahlungsdosen erhielten. Eine R0-Resektionsrate und ein Tumorregressionsgrad 1 wurden von den meisten Patienten posttherapeutisch erreicht, wobei die erhaltene Radiotherapiedosis keinen Einfluss darauf hatte. Die administrierte Gesamtdosis bestätigt in unserer Arbeit auch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das T- und N-Downstaging ($p=0,480$, $p=0,350$). Allerdings muss auch hier die Einschränkung genannt werden, dass, obwohl die erhaltene Dosis das Gesamt- und das lokalrezidivfreie Überleben kaum beeinflusst, beachtet werden muss, dass die Patienten mindestens 40 Gy erhalten, um den Tumor genug zu reduzieren und die Tumorzellen zu töten, sodass kein lokales Rezidiv auftritt oder sich Fernmetastasen entwickeln. Demnach scheint die Standarddosis 41,4 Gy eine geeignete und somit zu empfehlende Dosis in der neoadjuvanten Behandlung zu sein, um positive therapeutische Ergebnisse zu erzielen.

Eine definitive Radiochemotherapie kann wie eine neoadjuvante Radiochemotherapie gleichermaßen starke Nebenwirkungen verursachen, welche jedoch nicht mit der administrierten Gesamtdosis assoziiert werden. Während bestätigt wurde, dass radiogene Nebenwirkungen nicht mit der erhaltenen Gesamtdosis vergesellschaftet waren, muss doch auch in Betracht gezogen werden, dass zu hohe Radiationsdosen eine höhere therapieassoziierte Mortalität verursachen können. Im Gegensatz dazu zeigte sich nicht zuletzt, dass höhere Dosen nicht nur ein längeres Gesamtüberleben, sondern auch ein fernmetastasenfreies Überleben ermöglichen. Diese Tatsache kann dadurch erklärt werden, dass häufigere Bestrahlungssitzungen mehr Tumorzellen beeinträchtigen als weniger Bestrahlungen. Für eine gute Dosis wurde in der Analyse von Ilson und Kollegen der Wert von 55 Gy ausgesprochen (100).

Bei der Wahl der Chemotherapie sollte zusätzlich bedacht werden, dass die Kombination Cisplatin + 5-FU für die Lunge schonendere Ergebnisse als Carboplatin + Paclitaxel liefert, bei der Kombination Carboplatin + Paclitaxel treten häufiger Nebenwirkungen auf. Eine Schwachstelle unserer Arbeit liegt darin, dass Bias entstanden sind, die wir nicht in Betracht ziehen können, da wir hier eine retrospektive Arbeit haben und demnach die Patienten bei der Therapieentscheidung nach zeitaktuellen Leitlinien, die sich wiederum

Diskussion

an der Analyse gegenwärtiger Studien orientierten, behandelt wurden. Zudem kann die Vollständigkeit aller vorliegenden patientenbezogenen Daten, vor allem hinsichtlich der protokollierten Komplikationen und Nebenwirkungen der Therapie nicht garantiert werden.

An dieser Stelle der Arbeit darf nicht unerwähnt bleiben, dass weiterhin größter Bedarf an europäischen Studien hinsichtlich der Behandlung des Ösophaguskarzinoms besteht, da geographische Unterschiede bei der Entstehung sowie Behandlung des Ösophaguskarzinoms bekannt sind. Da die Radiotherapietechniken sich in den letzten Jahren stark entwickelt haben, brauchen wir aktuelle Daten über die moderne Technik und ihre Ergebnisse (128). Zudem wäre es essentiell, den histologischen Karzinomtyp in der Behandlung zu differenzieren, da dieser das Therapieansprechen beeinflusst. Die Durchführung neuer prospektiver randomisierter Studien ist notwendig, um das Ösophaguskarzinom bestmöglich zu behandeln und unseren Patienten eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wolff Werner, Wurzinger LJ, Zilch HG. Speiseröhre (Ösophagus). Duale Reihe Anatomie. 3. Auflage ed: Thieme Stuttgart; 2014. p. 679-91.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 3. Auflage ed: Thieme; 2011.
3. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Krebs in Deutschland für 2013/2014 - Krebs gesamt. 2017;11. Ausgabe:18-23.
4. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Krebs in Deutschland für 2013/2014 - Ösophaguskarzinom. 2017;11. Ausgabe:28-31.
5. Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol. 2015;21(26):7933-43.
6. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut. 2015;64(3):381-7.
7. Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, Gaduputi V. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. World J Oncol. 2020;11(2):55-64.
8. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Asian J Surg. 2018;41(3):210-5.

9. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2017;31(5):509-17.
10. Oze I, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Cigarette smoking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Japanese journal of clinical oncology*. 2012;42(1):63-73.
11. Oze I, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Alcohol drinking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Japanese journal of clinical oncology*. 2011;41(5):677-92.
12. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241-52.
13. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371(9):836-45.
14. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(10):1222-7.
15. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF, Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Jama*. 1995;274(6):474-7.
16. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am*. 2012;92(5):1077-87.
17. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Missouri medicine*. 2018;115(3):214-8.
18. Chodosh PL. Gastro-esophago-pharyngeal reflux. *The Laryngoscope*. 1977;87(9 Pt 1):1418-27.
19. Wikipedia. Gastroesophageal reflux disease [Zitiert 16. Juni 2020, 15:30 Uhr]. Verfügbar unter: https://en.wikipedia.org/wiki/Gastroesophageal_reflux_disease#/media/File:GERD.png.

20. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Zitiert 24. Mai 2020, 18:00 Uhr]. Version 4.0. Verfügbar unter: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
21. AMBOSS. Ösophaguskarzinom [Zitiert 24. Juni 2020, 14:00 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/Ösophaguskarzinom>.
22. AWMF online. S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus 2018 [Zitiert 24. Mai 2020, 19:00 Uhr]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf.
23. Bohle W. [Esophago-gastro-duodenoscopy]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2015;140(19):1444-6.
24. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. American family physician. 2017;95(1):22-8.
25. Old OJ, Isabelle M, Barr H. Staging Early Esophageal Cancer. Advances in experimental medicine and biology. 2016;908:161-81.
26. Krebsforschungszentrum D. TNM System, Staging, Grading 2017 [Zitiert 01. Dezember 2020, 21:30 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/krebs-befunde-verstehen.php>.
27. Oezcelik A, DeMeester SR. General Anatomy of the Esophagus. Thoracic Surgery Clinics. 2011;21(2):289-97.
28. Stahl M, Al-Batran SE, Borner M, Gockel I, Grenacher L, Hass H, Köberle D, Möhler M, Porschen R, Pritzkeleit R, Rumpold H, Stuschke M, Sinn M. Ösophaguskarzinom: Onkopedia.com; [19.01.2020]. 2018:[Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html#head-references>].
29. Lam AK. Application of Pathological Staging in Esophageal Adenocarcinoma. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2018;1756:93-103.

30. Zhang D, Zheng Y, Wang Z, Huang Q, Cao X, Wang F, Liu S. Comparison of the 7th and proposed 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system for esophageal squamous cell carcinoma underwent radical surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(10):1949-55.
31. cancer U-Uicl. TNM Classification of malignant Tumours - 8th Edition 2018 [Zitiert 01.Dezember 2020, 21:15 Uhr]. 8th Edition. Verfügbar unter: https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf.
32. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *The Lancet*. 2017;390(10110):2383-96.
33. Xu J, Lu D, Zhang L, Li J, Sun G. Palliative resection or radiation of primary tumor prolonged survival for metastatic esophageal cancer. *Cancer Med*. 2019;8(17):7253-64.
34. Lancellotta V, Cellini F, Fionda B, De Sanctis V, Vidali C, Fusco V, Barbera F, Gambacorta MA, Corvò R, Magrini SM, Tagliaferri L. The role of palliative interventional radiotherapy (brachytherapy) in esophageal cancer: An AIRO (Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology) systematic review focused on dysphagia-free survival. *Brachytherapy*. 2020;19(1):104-10.
35. Lordick F, Holscher AH, Haustermans K, Wittekind C. Multimodal treatment of esophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(2):177-87.
36. Ekheden I, Ebrahim F, Ólafsdóttir H, Raaschou P, Wettermark B, Henriksson R, Ye W. Survival of esophageal and gastric cancer patients with adjuvant and palliative chemotherapy-a retrospective analysis of a register-based patient cohort. *European journal of clinical pharmacology*. 2020.
37. Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(6):330-5.
38. Burchardt W, Chyrek A, Burchardt E, Bieleńda G, Trojanowski M, Chicheł A. Reducing dysphagia with palliative 2D high-dose-rate brachytherapy improves survival in esophageal cancer. *Journal of contemporary brachytherapy*. 2019;11(6):534-40.

39. Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis: Medizinische Verlags- und Informationsdienste - Breisach; 2018/2019.
40. Sharma B, Raina S, Sharma R, Bodh V, Raina SK, Sharma N. Self-Expanding Metallic Stents (SEMS) in Inoperable Esophageal Cancer: A Prospective Analysis of Morbidity and Survival Outcomes. Indian journal of palliative care. 2019;25(3):398-402.
41. Schaefer D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2015;12(9):527-40.
42. Reiser M KF, Debus J. Strahlentherapie. Duale Reihe Radiologie. 2. Auflage ed: Thieme Stuttgart; 2006.
43. Burnet NG, Noble DJ, Paul A, Whitfield GA, Delorme S. [Target volume concepts in radiotherapy and their implications for imaging]. Der Radiologe. 2018;58(8):708-21.
44. Jirkovska M, Novak T, Malinova B, Lohynska R. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in the treatment of locally advanced head and neck carcinoma. Neoplasma. 2019;66(5):830-8.
45. Dewan A, Chufal KS, Dewan AK, Pahuja A, Mehrotra K, Singh R, Chaudhary RL, Suresh T, Mishra M, Sundari AV, Bommera S, Narang R, Pathak P, Mitra S, Sharma SK, Gairola M. Simultaneous integrated boost by Intensity Modulated Radiotherapy (SIB-IMRT) in patients undergoing breast conserving surgery - A clinical and dosimetric perspective. Journal of the Egyptian National Cancer Institute. 2018;30(4):165-71.
46. Xu D, Li G, Li H, Jia F. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2017;96(31):e7685.
47. Wang D, Yang Y, Zhu J, Li B, Chen J, Yin Y. 3D-conformal RT, fixed-field IMRT and RapidArc, which one is better for esophageal carcinoma treated with elective nodal irradiation. Technology in cancer research & treatment. 2011;10(5):487-94.
48. Frenzel T, Krüll A. The use of IMRT in Germany. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft. 2015;191(11):821-6.

49. Xi M, Lin SH. Recent advances in intensity modulated radiotherapy and proton therapy for esophageal cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2017;17(7):635-46.
50. Radiotherapie Dresden. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. [Zitiert 20. Juni 2020, 9:00 Uhr]. Verfügbar unter: <http://www.radiotherapie-dresden.de/intensitaetsmodulierte-strahlentherapie-imrt>.
51. Radiotherapie Dresden. Volumenmodulierte Strahlentherapie [Zitiert 20. Juni 2020, 9:01 Uhr]. Verfügbar unter: <http://www.radiotherapie-dresden.de/volumenmodulierte-strahlentherapie-vmat>.
52. Pardo-Montero J, Fenwick JD. Tomotherapy-like versus VMAT-like treatments: a multicriteria comparison for a prostate geometry. *Medical physics*. 2012;39(12):7418-29.
53. Bolan CC. VMAT vs. Tomotherapy 2010 [Zitiert 20. Juni 2020, 9:20 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.itnonline.com/article/vmat-vs-tomotherapy>.
54. Nyanue W. Two of a Kind: VMAT Versus Tomotherapy 2014 [Zitiert 20. Juni 2020, 9:20 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.itnonline.com/article/two-kind-vmat-versus-tomotherapy>.
55. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie. Therapieverfahren - Chemotherapie [Zitiert 18. Juni 2020, 19:30 Uhr]. Verfügbar unter: https://haema-onko-cvk.charite.de/fuer_patienten/therapieverfahren/.
56. Nicolay N, Antwerpes F, Ekert D, Güler I. Chemotherapie [Zitiert 18. Juni 2020, 19:35 Uhr]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Chemotherapie>.
57. Ku GY. Systemic therapy for esophageal cancer: chemotherapy. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(5):49.
58. Bönisch H. Unselektiv zytotoxische Chemotherapeutika (Zytostatika). *Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage ed: Thieme Stuttgart; 2016.
59. Qiu ML, Lin JB, Li X, Luo RG, Liu B, Lin JW. Current state of esophageal cancer surgery in China: a national database analysis. *BMC cancer*. 2019;19(1):1064.

60. Würfl P, Gebhardt H, Löhnert M, Schaube H, Henne-Bruns D. Maligne Tumoren. Duale Reihe Chirurgie. 4. aktualisierte Auflage ed: Thieme Stuttgart; 2012.
61. Garg PK, Sharma J, Jakhetiya A, Goel A, Gaur MK. Preoperative therapy in locally advanced esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8750-9.
62. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
63. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers G-JM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(9):1090-8.
64. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schnider A, Plasswilm L, Budach W, Eisterer W, Hawle H, Mariette C, Hess V, Mingrone W, Montemurro M, Girschikofsky M, Schmidt SC, Bitzer M, Bedenne L, Brauchli P, Stahl M. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2018;29(6):1386-93.
65. Voeten DM, den Bakker CM, Goedegebuure RSA, Heineman DJ, Daams F, van der Peet DL. [Non-metastatic oesophageal cancer: diagnosis and treatment]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.* 2019;163.

66. Zupanc D, Roth A, Kolaric K, Tometic Z. A randomized clinical study of chemoradiotherapy versus radiotherapy in locoregional advanced unresectable esophageal cancer. 2007;25(18_suppl):4565-.
67. Mikhail S, Wei L, Salem ME, Bekaii-Saab T. Outcomes of definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus. 2017;30(2):1-7.
68. Jeene PM, van Laarhoven HWM, Hulshof M. The role of definitive chemoradiation in patients with non-metastatic oesophageal cancer. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2018;36-37:53-9.
69. Goense L, Meziani J, Borggreve AS, van Rossum PS, Meijer GJ, Ruurda JP, van Hillegersberg R, Weusten BL. Role of adjuvant chemoradiotherapy after endoscopic treatment of early-stage esophageal cancer: a systematic review. Minerva chirurgica. 2018;73(4):428-36.
70. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. Cancer. 2002;94(9):2511-6.
71. Toth C. [Role of R classification in the interdisciplinary oncology]. Orv Hetil. 2011;152(52):2086-90.
72. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. Virchows Arch. 2018;472(2):175-86.
73. Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. Frontiers in oncology. 2013;3:262.
74. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer. 1994;73(11):2680-6.
75. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. The Annals of thoracic surgery. 2003;76(4):S1367-9.

76. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: A SEER database analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(6):1141-6.
77. Patel N, Benipal B. Incidence of Esophageal Cancer in the United States from 2001-2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus*. 2018;10(12):e3709.
78. Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the united states. *Gastrointestinal endoscopy*. 2000;52(2):197-203.
79. Lagergren J. Any role for endoscopy screening or surveillance for esophageal adenocarcinoma among persons with GERD? *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68(5):856-8.
80. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1541-6.
81. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC. Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. *American journal of clinical oncology*. 2009;32(4):405-10.
82. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Seminars in radiation oncology*. 2007;17(1):38-44.
83. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Larto MA, Ciezki J, Saxton J, DeCamp M, Vargo JJ, Dumot JA, Zuccaro G. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2032-9.
84. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 1994;41(4):391-3.
85. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared

with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997;337(3):161-7.

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

87. Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, Song HY, Cho KJ, Kim WK, Lee JS, Kim SH, Min YI. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2004;15(6):947-54.

88. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Campion JP, Launois B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1994;73(7):1779-84.

89. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, Mäntyla M, Modig H, Munck-Wikland E, Rosengren B, Tausjo J, Elgen K. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. *The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World journal of surgery.* 1992;16(6):1104-9.

90. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(7):1086-92.

91. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(2):305-13.

92. Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2009;22(6):477-81.
93. Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, Uchikado Y, Setoyama T, Yokomakura N, Ishigami S, Owaki T, Aikou T. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2006;19(6):468-72.
94. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roulet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Binequet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(10):1160-8.
95. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2310-7.
96. Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, Au-Yeung AC, Chung SC, Ng EK. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2005;9(6):794-802.
97. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *The British journal of surgery*. 2011;98(6):768-83.

98. Gemici C, Yaprak G, Batirel HF, Ilhan M, Mayadagli A. Radiation field size and dose determine oncologic outcome in esophageal cancer. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):263.
99. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, Leong CN, Lu JJ, Tey JC. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;8(8):Cd010511.
100. Ilson D, Lordick F. Definitive or neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell oesophageal cancer? *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1285-6.
101. Leibl BJ, Vitz S, Schäfer W, Alfrink M, Gschwendtner A, Grabenbauer GG. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: neoadjuvant radiochemotherapy and radical surgery : early results and toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft*. 2011;187(4):231-7.
102. Venkat PS, Shridhar R, Naghavi AO, Hoffe SE, Almhanna K, Pimiento JM, Fontaine JP, Abuodeh Y, Meredith KL, Frakes JM. Dose escalated neoadjuvant chemoradiotherapy with dose-painting intensity-modulated radiation therapy and improved pathologic complete response in locally advanced esophageal cancer. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2017;30(7):1-9.
103. Elliott JA, O'Byrne L, Foley G, Murphy CF, Doyle SL, King S, Guinan EM, Ravi N, Reynolds JV. Effect of neoadjuvant chemoradiation on preoperative pulmonary physiology, postoperative respiratory complications and quality of life in patients with oesophageal cancer. *The British journal of surgery*. 2019;106(10):1341-51.
104. Choi N, Park SD, Lynch T, Wright C, Ancukiewicz M, Wain J, Donahue D, Mathisen D. Twice-daily radiotherapy as concurrent boost technique during two chemotherapy cycles in neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: mature results of phase II study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(1):111-22.
105. van der Werf LR, Dikken JL, van der Willik EM, van Berge Henegouwen MI, Nieuwenhuijzen GAP, Wijnhoven BPL. Time interval between neoadjuvant

chemoradiotherapy and surgery for oesophageal or junctional cancer: A nationwide study. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2018;91:76-85.

106. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, Chaisemartin Cd, Meunier B, Mehrdad J, Cotte E, Desrame J, Karoui M, Benoist S, Kirzin S, Berger A, Panis Y, Piessen G, Saudemont A, Prudhomme M, Peschaud F, Dubois A, Loriau J, Tuech J-J, Meurette G, Lupinacci R, Goasgen N, Parc Y, Simon T, Tiret E. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). 2016;34(31):3773-80.

107. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Radiation dose in neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal cancer: patterns of care and outcomes from the National Cancer Data Base. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2018;9(1):80-9.

108. Nilsson K, Klevebro F, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, Halldestam I, Smedh U, Wallner B, Johansson J, Johnsen G, Aahlin EK, Johannessen HO, Hjortland GO, Bartella I, Schröder W, Bruns C, Nilsson M. Surgical Morbidity and Mortality From the Multicenter Randomized Controlled NeoRes II Trial: Standard Versus Prolonged Time to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *Annals of surgery*. 2020;272(5):684-9.

109. Lin G, Han SY, Xu YP, Mao WM. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer: a meta-analysis of published studies. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2016;29(8):1107-14.

110. Ji KSY, Thomas SM, Roman SA, Czito B, Anderson KL, Jr., Frakes J, Adam MA, Sosa JA, Robinson TJ. Low- vs. High-Dose Neoadjuvant Radiation in Trimodality Treatment of Locally Advanced Esophageal Cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2019;23(5):885-94.

111. Koëter M, van der Sangen MJ, Hurkmans CW, Luyer MD, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA. Radiation dose does not influence anastomotic complications in patients with esophageal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation and transhiatal esophagectomy. *Radiation oncology* (London, England). 2015;10:59.

112. Klevebro F, Friesland S, Hedman M, Tsai JA, Lindblad M, Rouvelas I, Lundell L, Nilsson M. Neoadjuvant chemoradiotherapy may increase the risk of severe anastomotic complications after esophagectomy with cervical anastomosis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(3):323-31.
113. Thomas M, Borggreve AS, van Rossum PSN, Perneel C, Moons J, Van Daele E, van Hillegersberg R, Deng W, Pattyn P, Mook S, Boterberg T, Ruurda JP, Nafteux P, Lin SH, Haustermans K. Radiation dose and pathological response in oesophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery: a multi-institutional analysis. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1358-65.
114. Ising MS, Marino K, Trivedi JR, Rojan AA, Dunlap NE, van Berkel V, Fox MP. Influence of Neoadjuvant Radiation Dose on Patients Undergoing Esophagectomy and Survival in Locally Advanced Esophageal Cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2019;23(4):670-8.
115. Engel S, Awerbuch A, Kwon D, Picado O, Yechieli R, Yakoub D, Portelance L. Optimal radiation dosing in concurrent neoadjuvant chemoradiation for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *Journal of gastrointestinal oncology.* 2019;10(3):391-9.
116. Buckstein M, Rhome R, Ru M, Moshier E. Neoadjuvant chemoradiation radiation dose levels for surgically resectable esophageal cancer: predictors of use and outcomes. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus.* 2018;31(5).
117. Van Daele E, Ceelen W, Boterberg T, Varinl O, Van Nieuwenhove Y, Putte DV, Geboes K, Pattyn P. Effect of Neoadjuvant Radiation Dose on Surgical and Oncological Outcome in Locally Advanced Esophageal Cancer. *Acta chirurgica Belgica.* 2015;115(1):8-14.
118. Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis. *Radiation oncology (London, England).* 2019;14(1):178.

119. Xiao L, Czito BG, Pang Q, Hui Z, Jing S, Shan B, Wang J. Do Higher Radiation Doses with Concurrent Chemotherapy in the Definitive Treatment of Esophageal Cancer Improve Outcomes? A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Cancer*. 2020;11(15):4605-13.
120. Ren X, Wang L, Han C, Ren L. Retrospective analysis of safety profile of high-dose concurrent chemoradiotherapy for patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2018;129(2):293-9.
121. Kim HJ, Suh YG, Lee YC, Lee SK, Shin SK, Cho BC, Lee CG. Dose-Response Relationship between Radiation Dose and Loco-regional Control in Patients with Stage II-III Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2017;49(3):669-77.
122. Ke TM, Fong Y, Lin LC, Chien YW, Yang CC, Lin CH, Lin KL, Que J. Evaluating the optimal radiation dose for definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: A single institution experience. *Medicine*. 2018;97(46):e13214.
123. Higuchi K, Komori S, Tanabe S, Katada C, Azuma M, Ishiyama H, Sasaki T, Ishido K, Katada N, Hayakawa K, Koizumi W. Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer: a phase 2 trial (KDOG 0501-P2). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;89(4):872-9.
124. He L, Allen PK, Potter A, Wang J, Chang JY, Gomez DR, Komaki R, Liao Z, Lin SH. Re-evaluating the optimal radiation dose for definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(9):1398-405.
125. Song T, Liang X, Fang M, Wu S. High-dose versus conventional-dose irradiation in cisplatin-based definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Expert review of anticancer therapy*. 2015;15(10):1157-69.
126. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(3):656-64.

127. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1167-74.

128. Bourbonne V, Pradier O, Schick U, Servagi-Vernat S. Cancer of the oesophagus and lymph nodes management in the neoadjuvant or definitive radiochemotherapy setting. *Cancer Radiother*. 2019;23(6-7):682-7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vanessa Lussac, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nebenwirkungen und Tumorkontrolle nach Radiochemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar und Herrn Dr. med. Sebastian Zschaecck für die Überlassung des Themas, die Betreuung, die Kritik und Anregungen über diese Arbeit und die nette Zusammenarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die auch viel Zeit und Energie in diese Arbeit investierten. Sie hat mich stets motiviert, unterstützt und stand immer mit wertvollen Ratschlägen zu meiner Seite.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Freund S., meinen Freunden und allen, die hier unbenannt bleiben, für ihre Hilfe und Motivation bedanken.