



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie und Strahlentherapie

Klinikum rechts der Isar

Direktorin: Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Die Multimodale Behandlung bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus

Arif Deniz Ordu

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans Geinitz

2. apl. Prof. Dr. Gralp O. Ceyhan

Die Dissertation wurde am 12.04.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.03.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Grundlagen	3
2.1 Aufbau, Histologie und lymphatische Versorgung des Ösophagus.....	3
2.2 Histologie des Ösophaguskarzinoms.....	5
2.3 Epidemiologie	6
2.4 Risikofaktoren	7
2.5 Klassifizierungen des Ösophaguskarzinoms	8
2.5.1 TNM-Klassifikation der UICC.....	8
2.5.2 Stadieneinteilung der UICC	9
2.5.3 Differenzierungsgrad (Grading)	10
2.6 Diagnostische Verfahren	11
2.7 Therapiemöglichkeiten des Ösophaguskarzinoms.....	12
2.7.1 Chirurgische Therapie.....	13
2.7.2 Die Strahlentherapie.....	14
2.7.3 Die kombinierte Radiochemotherapie	16
2.8 Fragestellungen und Ziele der Arbeit.....	17
3. Patienten und Methodik	18
3.1 Zeitraum der Beobachtung	18
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.2.1 Einschlusskriterien	18
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	19
3.3 Vorgehen bei der Datenerhebung.....	19
3.4 Patientenanzahl	20
3.5 Datenschutz.....	21
3.6 Definition des Datums für die Berechnungen.....	21
3.7 Beschreibung der ausgewerteten Parameter.....	22
3.7.1 Altersklassen	22
3.7.2 Gewichtsverlust.....	22
3.7.3 Tumorlokalisierung.....	23

3.7.4 Längenklassifikation	23
3.7.5 Einteilung der Regressionsgrade.....	23
3.7.6 Resektionsstatus	24
3.8 Behandlungskonzepte.....	25
3.8.1 Strahlentherapie und Technik der neoadj. Radiochemotherapie	25
3.8.2 Operationsmethoden.....	27
3.9 Restaging.....	27
3.10 Toxizitäten und Komplikationen	28
3.11 Follow-up.....	28
3.12 Klinikletalität	29
3.13 Statistische Auswertungen	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Altersverteilung.....	31
4.2 Geschlechterverteilung	31
4.3 ECOG-Stadien	32
4.4 yp bzw. cTNM-Klassifikation.....	33
4.4.1 cT-Stadium.....	33
4.4.2 ypT-Stadium	34
4.4.3 cN-Stadium.....	35
4.4.4. ypN-Stadium.....	36
4.5 Stadieneinteilung nach UICC	38
4.6 Grading der Tumoren	39
4.7 Gewichtsverlust vor Therapiebeginn.....	40
4.8 Tumorlokalisation.....	41
4.9 Tumurlänge	42
4.10 Staging mittels PET/CT	43
4.11 Verwendung von Cisplatin.....	44
4.12 Pathologischer Regressionsgrad	45
4.13 Resektionsstatus	46
4.14 Klinikletalität	47
4.15 Beobachtungszeitraum.....	48

4.16 Gesamtüberleben	48
4.17 Fernmetastasen	49
4.18 Rezidivrate	51
5. Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben	52
5.1 Einfluss der ECOG-Stadien	52
5.2 Einfluss des Gewichtsverlusts	54
5.3 Einfluss der ypT-Stadien	55
5.4 Einfluss des ypN-Stadien	57
5.5 Einfluss des Regressionsgrades	58
5.6 Einfluss durch die Verwendung von Cisplatin	59
5.7 Einfluss des Resektionsstatus	61
5.8 Einfluss der prognostischen Faktoren auf die Regressionsraten	62
6. Toxizitäten und Komplikationen.	63
7. Multivariate Analysen	65
8. Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen	66
9. Diskussion	69
10. Zusammenfassung	77
11. Literaturverzeichnis	79
12. Veröffentlichungen	86

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AEG	Adenocarcinoma of Esophago-Gastric junction
AI	Anastomoseninsuffizienz
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
cTNM	Clinical TNM
CTV	Clinical Target Volume
CTx	Chemotherapie
DFS	Disease-free survival
d-RCTx	Definitive Radiochemotherapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Einzel dosis
EUS	Endoskopischer Ultraschall
G	Grading
GTV	Gross Tumor Volume
HR	Hazard Ratio
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IM	Internal Margin
ITV	Internal Target Volume
IV	Irradiated Volume
KI	Konfidenzintervall
LRC	Local-regional control
MLC	Multileafkollimator
MRT	Magnetresonanztomographie
n-RCTx	Neoadjuvante Radiochemotherapie

ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OS	Overall survival
pCR	Pathologic complete response
PECA	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissionstomographie
pSTR	Pathologic subtotal tumor regression
pTNM	Pathologic TNM
PTV	Planning Target Volume
RFS	Recurrence-free survival
RTx	Radiotherapie
SM	Setup Margin
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TV	Treated Volume
TVT	Tiefe Venenthrombose
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM-Klassifikation nach UICC (2002)	9
Tabelle 2:	Stadieneinteilung nach UICC (2002)	10
Tabelle 3:	Subgruppen 1 und 2	27
Tabelle 4:	Altersverteilung	31
Tabelle 5:	Geschlechterverteilung	31
Tabelle 6:	ECOG-Stadien	32
Tabelle 7:	cT-Stadien	33
Tabelle 8:	ypT-Stadien	35
Tabelle 9:	cN-Stadien	36
Tabelle 10:	ypN-Stadien	37
Tabelle 11:	UICC-Stadien	38
Tabelle 12:	Grading	40
Tabelle 13:	Gewichtsverlust vor Therapiebeginn	41
Tabelle 14:	Tumorlokalisation	42
Tabelle 15:	Tumurlänge	43
Tabelle 16:	PET/CT-Staging	44
Tabelle 17:	Cisplatin	45
Tabelle 18:	Regressionsgrad nach Becker	46
Tabelle 19:	Resektionsstatus	47
Tabelle 20:	Gesamtüberleben der Subgruppen	48
Tabelle 21:	Fernmetastasen	50
Tabelle 22:	Rezidivraten	51

Tabelle 23:	Überlebensraten nach ECOG-Stadium	53
Tabelle 24:	Überlebensraten nach Gewichtsverlust	54
Tabelle 25:	Überlebensraten nach ypT-Stadium	56
Tabelle 26:	Überlebensraten nach ypN-Stadium	57
Tabelle 27:	Überlebensraten nach Regressionsgrad (Becker)	59
Tabelle 28:	Überlebensraten nach Cisplatingabe	60
Tabelle 29:	Überlebensraten nach Resektionsstatus	61
Tabelle 30:	Akute Nebenwirkungen	63
Tabelle 31:	Intra- und postoperative Komplikationen	64
Tabelle 32:	Signifikante Multivariate Analysen	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	ECOG-Stadien	32
Abbildung 2:	cT-Stadien	34
Abbildung 3:	ypT-Stadien	35
Abbildung 4:	cN-Stadien	36
Abbildung 5:	ypN-Stadien	37
Abbildung 6:	UICC-Stadien	39
Abbildung 7:	Grading	40
Abbildung 8:	Gewichtsverlust vor Therapiebeginn	41
Abbildung 9:	Tumorlokalisierung	42
Abbildung 10:	Tumurlänge	43
Abbildung 11:	PET/CT-Staging	44
Abbildung 12:	Cisplatin	45
Abbildung 13:	Regressionsgrad nach Becker	46
Abbildung 14:	Gesamtüberleben	49
Abbildung 15:	Fernmetastasen	50
Abbildung 16:	Rezidivraten	51
Abbildung 17:	ECOG-Stadien	53
Abbildung 18:	Gewichtsverlust	55
Abbildung 19:	ypT-Stadium	56
Abbildung 20:	ypN-Stadium	58
Abbildung 21:	Regressionsgrade	59
Abbildung 22:	Cisplatin	60

Abbildung 23:	Resektionsstatus	62
Abbildung 24:	Rezidivfreies Überleben (RFS)	67
Abbildung 25:	Krankheitsfreies Überleben (DFS)	68

1. EINLEITUNG

Das Ösophaguskarzinom gilt als eine der aggressivsten malignen Erkrankungen weltweit und liegt derzeit auf Platz 13 der häufigsten Krebserkrankungen mit einer stetig steigenden Inzidenz. Jedes Jahr erkranken ca. 4.890 Männer und 1.420 Frauen in Deutschland mit einer Sterberate von 9,6 bei den Männern bzw. 2,7 bei den Frauen pro 100.000 Personen (Robert Koch-Institut 2013). Diese Zahlen zeigen, wie letal der Ausgang dieser Erkrankung oft ist und lassen die Schwierigkeit einer kurativen Therapie erahnen. Das Ösophaguskarzinom stellt somit, trotz stetiger Verbesserungen und Innovationen in der Therapie, noch immer eine der größten interdisziplinären onkologischen Herausforderungen mit einer schlechten Prognose dar.

Die Verteilung der verschiedenen Histologien in der Bevölkerung hat sich in den letzten Jahrzehnten drastisch verändert. So ist beispielsweise die Zahl der Adenokarzinome so sehr gestiegen, dass diese heute fast die Hälfte aller Ösophaguskarzinome ausmachen, besonders im anglo-amerikanischen und europäischen Raum (Siewert et al. 2001). Die genauen Ursachen für diesen drastischen Anstieg sind noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird ein Zusammenhang mit der Zunahme des Körpergewichts in der westlichen Bevölkerung, welche zu einer erhöhten Prävalenz der Refluxerkrankungen geführt hat. Refluxerkrankungen können zu einem Barrett-Ösophagus führen, einer präkanzerösen Läsion, welche über eine Dysplasie schließlich zu einem Karzinom führt (Chow et al. 1998). Dennoch handelt sich bei den Plattenepithelkarzinomen mit ca. 50-60% noch immer um den am häufigsten vorkommenden histologischen Subtyp des Ösophaguskarzinoms in Deutschland und weltweit (Global Burden of Disease Cancer 2015). Die optimalen Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankung herauszufinden ist daher immer noch von großer Bedeutung und klinischem Interesse.

Eine chirurgische Intervention galt lange Zeit als Goldstandard in der Therapie des Ösophaguskarzinoms, gerade in den frühen Stadien (Katlic et al. 1990). Ist die Erkrankung jedoch bereits in einem lokal fortgeschrittenen Stadium, so ist die alleinige chirurgische Resektion meist nicht mehr ausreichend (Tepper et al. 2008). In diesen Fällen stehen heute verschiedene therapeutische Behandlungsansätze zur Verfügung. Während in der Vergangenheit noch vermehrt auf unimodale Behandlungsmethoden wie eine definitive Radiotherapie (RTx) mit oder ohne begleitender Chemotherapie (CTx) oder eine alleinige chirurgische Operation gesetzt wurde, so begibt sich der Trend in den letzten Jahrzehnten immer mehr in Richtung multimodaler Therapiekonzepte, welche die Radiotherapie, die Chemotherapie und eine anschließende chirurgische Resektion miteinander kombinieren (neoadjuvante Radiochemotherapie – n-RCTx), was durch eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit in vielen Fällen entscheidende Verbesserungen bringen kann (Urschel et al. 2002). Die genauen Merkmale der unterschiedlichen Therapiepläne dieser multimodalen Therapiekonzepte bezüglich chemotherapeutischer Agenzien, Behandlungsfelder, Strahlendosis, etc. sind weltweit nicht einheitlich geregelt und weiterhin Thema aktueller Studien (Pasini et al. 2013, Fakhrian et al. 2014, Nabavizadeh et al. 2015). Daran lässt sich erkennen, dass diese Thematik weiterhin diskutiert werden sollte, um in Zukunft eine möglichst einheitliche Meinung der Studienlage zu erreichen. Aus dieser Fragestellung heraus ist die folgende retrospektive Analyse im Rahmen einer Doktorarbeit entstanden.

2. GRUNDLAGEN

2.1 Aufbau, Histologie und lymphatische Versorgung des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein ca. 25-30 cm langes, elastisch-muskulöses Hohlorgan, welches schlauchförmig zwischen Pharynx und Magen liegt und dem Transport von Nahrung und dem Einschleimen des Speisebreies dient.

Der Ösophagus kann anatomisch in drei unterschiedliche Kompartimente eingeteilt werden:

Einen zervikalen, einen thorakalen und einen abdominalen Teil.

Das zervikale Drittel reicht vom Ösophaguseingang bis etwa 25 cm ab Zahnreihe (Grenze etwa am Aortenbogen), das mittlere Drittel von etwa 25-32 cm ab Zahnreihe (vom Aortenbogen zur unteren Pulmonalvene) und das distale Drittel von ca. 33-42 cm ab Zahnreihe bis zum gastroösophagealen Übergang.

Im Verlauf des Ösophagus treten drei physiologische Engstellen auf:

Die obere Enge (Constrictio pharyngoösophageali oder „Ösophagusmund“) wird von dem oberen Ösophagussphinkter gebildet und durch einen submukösen Venenplexus verstärkt. Sie ist etwa 15 cm von der Zahnreihe entfernt und bildet die engste Stelle des Ösophagus (Maximaldurchmesser ca. 14-15 mm).

Die mittlere Ösophagusenge (Constrictio partis thoracicae oder Constrictio bronchoaortica) ist bedingt durch eine Einengung durch die Trachea und den Aortenbogen. Sie entsteht ungefähr auf Höhe des 4. Brustwirbels und liegt ca. 24 cm von der Zahnreihe entfernt.

Die Untere Ösophagusenge (Constrictio diaphragmatica oder Constrictio phrenica) entsteht am Durchtritt des Ösophagus durch das Zwerchfell mit Bildung des Musculus sphincter cardiae. Sie liegt ca. 40 cm von der Zahnreihe entfernt (Messmann 2011).

Der Ösophagus weist schematisch denselben Wandaufbau wie alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes auf. Dieser ist von innen nach außen:

Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis propria und Tunica adventitia.

Die Tunica mucosa (Mucosa), die eigentliche Schleimhaut, teilt sich weiter in drei Schichten auf. Die innerste Lamina epithelialis mucosae nimmt mit ihrem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel eine Barrierefunktion wahr. Die sich anschließende Lamina propria mucosae besteht aus retikulärem Bindegewebe mit vielen Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten und Plasmazellen. Die äußerste Lamina muscularis mucosae, welche charakteristisch für Organe des Rumpfdarms (Speiseröhre bis zum Analkanal) ist, besteht aus meist längs orientierten, glatten Muskelzellen und ist im Ösophagus vergleichsweise kräftig ausgeprägt. Funktionell trägt sie zur Peristaltik bei.

Die Tela submucosa (Submukosa) besteht aus Bindegewebe, Blutgefäßen, kleinen Lymphgefäßen, Gleitschleim produzierenden mukösen Drüsen und dem Plexus submucosus Meissner, einem vegetativen Nervengeflecht. Sie dient zudem als Verschiebeschicht zur dritten Wandschicht, der Tunica muscularis propria (Muskularis), welche mit einer inneren Ringmuskelschicht (Stratum circulare) und einer äußeren Längsmuskelschicht (Stratum longitudinale) den Großteil der peristaltischen Bewegungen ermöglicht. Eine Besonderheit der Speiseröhre ist, dass die Tunica muscularis im oberen Drittel von quergestreifter Muskulatur gebildet wird. Nur in ihrem unteren Drittel finden sich glatte Muskelzellen, wobei im mittleren Drittel ein fließender Übergang stattfindet. Zwischen den Muskelschichten liegt ein weiteres Nervengeflecht, der Plexus myentericus. Außerhalb der Muskelschichten liegt ein weiteres lockeres Bindegewebe, die Tunica adventitia (Adventitia). Diese enthält neben Fettgewebe auch

Lymphknoten und die Nervenfasern des Plexus oesophageus des Nervus vagus und verankert die Speiseröhre in der Umgebung (Lüllmann-Rauch 2012).

Als weitere Besonderheit ist die lymphatische Drainierung des Ösophagus zu nennen. Diese zeichnet sich durch eine stark ausgeprägte Vernetzung sowohl untereinander in der Lamina propria und Submucosa als auch mit den umliegenden Muskelschichten aus, was eine Verbreitung des Tumors innerhalb der Lymphbahnen sehr vereinfacht. Dies ist ein bedeutendes Problem bezüglich der Metastasenbildung (Rosenberg et al. 1981).

2.2 Histologie des Ösophaguskarzinoms

Für den weitaus überwiegenden Teil der Ösophaguskarzinome werden zwei verschiedene histologische Typen unterschieden. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Histologie, ihrer bevorzugten Lokalisation, ihrer Ätiologie und ihrer Risikofaktoren.

- Adenokarzinome: Von zylinderzellhaltigen Schleimhäuten oder Drüsengewebe ausgehender maligner Tumor, der einen Anteil von 40-50% aller Ösophaguskarzinome ausmacht. Adenokarzinome treten zu 95% im unteren Drittel des Ösophagus oder am gastroösophagealen Übergang auf (AEG = Adenocarcinoma of Esophago-Gastric junction), meist auf dem Boden einer Refluxerkrankung (Devesa et al. 1998).
- Plattenepithelkarzinome (PECA): Von den Epithelzellen der ösophagealen Schleimhäute ausgehender maligner Tumor. Diese machen mit 50-60% den überwiegenden Teil der Ösophaguskarzinome in Deutschland aus und treten hauptsächlich im Bereich des zervikalen und thorakalen Ösophagus (oberes/mittleres Drittel) auf, bevorzugt an den jeweiligen Engstellen (Gronnier et al. 2014).

Weitere Tumoren des Ösophagus wie adenoid-zystische, epidermoide, basaloide, mukoepidermoide, neuroendokrine, adenosquamöse oder kleinzellige Karzinome machen zusammen nur unter 10% aller Ösophaguskarzinome aus. (Wittekind et al. 2010).

2.3 Epidemiologie

Im Jahr 2010 erkrankten ca. 4.890 Männer und 1.420 Frauen in Deutschland an einem Ösophaguskarzinom. Dies entsprach einem Anteil an allen Karzinomen von ca. 1,9% bei den Männern und von ca. 0,6% bei den Frauen. Die Sterberate betrug 9,6 bei den Männern bzw. 2,7 bei den Frauen pro 100.000 Personen. Die Erkrankungs- und Sterberaten blieben bei beiden Geschlechtern seit der Jahrtausendwende nahezu unverändert, während die absolute Zahl der Erkrankungen seither stetig ansteigt. Am häufigsten erkranken Patienten zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr.

Die epidemiologischen Zahlen bezüglich des Auftretens eines Ösophaguskarzinoms variieren je nach Land und Region sehr. Die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in den europäischen Regionen beträgt 5-10 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Vergleicht man die deutschen Erkrankungsraten mit denen innerhalb der Europäischen Union, so nimmt Deutschland einen der mittleren Plätze ein. Europaweit fallen hohe Erkrankungs- bzw. Sterberaten in Großbritannien und den Niederlanden auf (Robert Koch-Institut 2013). In den USA ergeben sich mit 2% aller neu aufgetretenen malignen Tumoren bei den Männern und 0,5% bei den Frauen vergleichbare Neuerkrankungsraten wie in Deutschland (Jemal et al. 2011). Und in den Hochrisikogebieten, welche sich vom nördlichen Iran über Zentralasien bis nach

Nordchina erstrecken („Asian esophageal cancer belt“), erkranken jährlich bis zu über 100 Patienten pro 100.000 Einwohner (Lin et al. 2013).

Die in der Einleitung bereits erwähnte Umverteilung der Tumorentitäten in der westlichen Welt zugunsten des Adenokarzinoms führte mittlerweile dazu, dass in den USA bereits mehr als 50% der Ösophaguskarzinome Adenokarzinome sind (Blot et al. 1999).

2.4 Risikofaktoren

Die mit Abstand bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms sind ein hoher Tabak- und Alkoholkonsum. Kombiniert man beide Faktoren ergibt sich sogar ein noch deutlich verstärkter Effekt (Castellsague et al. 1999). Durch das Beenden des Zigarettenkonsums kann das Erkrankungsrisiko signifikant gesenkt werden (Kabat et al. 1993). Weitere bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines PECA sind: Vitamin- und Eisenmangel (z.B. beim Plummer-Vinson-Syndrom), Achalasie, vorbestehende Strikturen, chronische Hitzeeinwirkung auf die Schleimhäute (z.B. beim Konsum von heißen Getränken), Zöliakie, häufiger Verzehr nitrosaminhaltiger Speisen und eine bekannte Keratosis palmaris et plantaris (Blot et al. 1999, Brown et al. 2001). Viele Gemüse und Früchte gelten hingegen auf Grund ihres hohen Anteils an Vitamin A, C, E sowie Selen und Magnesium als protektive Nahrungsmittel (Tang et al. 2013). Auch ein niedriger sozioökonomischer Status des Patienten, definiert durch geringes Einkommen und einen niedrigen Bildungsstand, kann einen großen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben (Gorey et al. 1994). Außerdem ist eine familiäre Häufung von Erkrankungsfällen bekannt, was sich jedoch möglicherweise auf gemeinsame lebensstilbezogene Risiken zurückführen lässt. Widersprüchlich diskutiert wird ein möglicher Einfluss von humanen Papillomviren (Robert Koch-Institut 2013).

2.5 Klassifizierungen des Ösophaguskarzinoms

2.5.1 TNM-Klassifikation

Zur korrekten Stadieneinteilung werden Ösophaguskarzinome nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) eingeteilt (siehe *Tabelle 1*). Wird ein Staging durch klinische Untersuchungen durchgeführt, so spricht man auch von einem klinischen TNM (engl.: clinical TNM – cTNM). Fließen in das Staging hingegen Erkenntnisse aus einer histopathologischen Untersuchung mit ein, so wird dies als pathologisches TNM (pTNM) bezeichnet. Wurde vor einer Operation eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, so wird dem pTNM-Befund ein „y“ vorangestellt (ypTNM).

Kann bei der Re-evaluierung des T- bzw. N-Stadiums nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Rahmen des Rest Stagings eine Verringerung des Stadiums erreicht werden (bspw. T3→T2 oder N+→N0), so wird dies als T- bzw. N-Downstaging bezeichnet.

Nach UICC 2002 wird üblicherweise eine regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von 6 oder mehr Lymphknoten gefordert. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden. Eine direkte Ausbreitung des Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert. Metastasen in anderen Lymphknoten als den regionären Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC (2002)

TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (UICC 2002)	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Nichtinvasives Karzinom
T1	Tumor infiltrierte Lamina propria mucosae oder Submucosa
T2	Tumor infiltrierte Tunica muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Tunica adventitia
T4	Tumor infiltrierte extraösophageale Strukturen
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar
	Für Tumoren des unteren thorakalen Ösophagus gilt:
M1a	Metastasen in zöliakalen Lymphknoten
M1b	Andere Metastasen
	Für Tumoren des oberen thorakalen Ösophagus gilt:
M1a	Metastasen in zervikalen Lymphknoten
M1b	Andere Metastasen
	Für Tumoren des mittleren thorakalen Ösophagus gilt:
M1a	Nicht anwendbar
M1b	Nicht regionäre Lymphknoten und andere Metastasen

2.5.2 Stadieneinteilung der UICC

Nach den Vorgaben der UICC lassen sich Stadien von Krebserkrankungen nach der TNM-Klassifikation allgemein zu fünf Stadiengruppierungen zusammenfassen. Damit lassen sich alle entscheidenden Merkmale der Tumorklassifikation berücksichtigen und mit einer Gewichtung versehen. So

werden zum Beispiel alle Fälle, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert werden (M1), unabhängig vom Stadium des Primärtumors und des Lymphknotenbefalls dem UICC-Stadium IV zugeordnet (Greene 2002). Eine genaue Einteilung für Ösophaguskarzinome zeigt *Tabelle 2*.

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC (2002)

UICC-Stadien für Ösophaguskarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II			
- Stadium IIa	T2/3	N0	M0
- Stadium IIb	T1/2	N1	M0
Stadium III			
	T3	N1	M0
	T4	N0/1	M0
Stadium IV			
- Stadium IVa	Jedes T	N0/1	M1a
- Stadium IVb	Jedes T	N0/1	M1b

2.5.3 Differenzierungsgrad (Grading)

Der histopathologische Differenzierungsgrad (engl.: Grading – G) des Ösophaguskarzinoms wird ebenfalls nach den Richtlinien der UICC klassifiziert. Dabei werden folgende Grade eingeteilt:

- Grad 1 (G1): Gut differenziertes bösartiges Gewebe
- Grad 2 (G2): Mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
- Grad 3 (G3): Schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe
- Grad 4 (G4): Nicht differenziertes bösartiges Gewebe (undifferenziert)

Ist der Grad der Differenzierung nicht zu beurteilen, so wird dies als Gx klassifiziert.

2.6 Diagnostische Verfahren beim Ösophaguskarzinom

Neben der routinemäßigen Durchführung einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und Laboruntersuchungen kommen beim Ösophaguskarzinom eine Reihe spezieller Untersuchungen zum Einsatz. Entscheidend für die Diagnosestellung ist die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Zangenbiopsie. Hierbei wird die Malignität bewiesen und die histologische Entität geklärt. Gleichzeitig ergeben sich wichtige Informationen über die Lokalisation und die Ausdehnung des Tumors. Die Sensitivität dieser Untersuchung liegt bei 95-100% (Bloomfeld et al. 2005, Sharifi et al. 2014). Nach der sicheren Diagnosestellung wird meist mithilfe einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax ein organübergreifendes Wachstum abgeklärt, wobei die MRT gegenüber der CT keinen Vorteil zu bieten scheint (Wu et al. 2003). Häufig wird in die CT des Thorax, welche zur Abklärung möglicher Lungen- oder Pleurametastasen durchgeführt wird, bereits eine CT des Abdomens miteinbezogen, um auch mögliche Lebermetastasen, Lymphknotenmetastasen sowie eine peritoneale Metastasierung oder Aszites frühzeitig zu erkennen. Dies gelingt mit einer Sensitivität von 90-100% (Botet et al. 1991). Da eine CT-Untersuchung aber für eine genaue Klassifizierung des T- und N-Stadiums ungenügend ist, wird eine invasive Diagnostik mittels Endosonographie für diese Zwecke benötigt (Wu et al. 2003). Wahlweise kann eine Ösophagus-Breischluck-Untersuchung (Einnahme von Kontrastmittel mit anschließender Röntgenuntersuchung) zur besseren Tumor-, Ulkus-, Fistel- und Divertikeldarstellung eingesetzt werden. Sollte eine ossäre Symptomatik vorliegen, so wird weiterhin eine

Skelettszintigraphie empfohlen. Ansonsten ist diese nicht zwingend notwendig. Eine Bronchoskopie sollte bei Patienten mit tumorösen Veränderungen des oberen und mittleren Ösophagus eingesetzt werden und dient hier zur Beurteilung einer möglichen trachealen Invasion sowie zum Ausschluss gastroösophagealer Fisteln (Riedel et al. 1998).

Neuere Geräte, welche die hohe Ortsauflösung und detailreiche Anatomiedarstellung des CT mit den hochsensitiven Stoffwechsellinformationen aus der Positronen-Emissionstomographie (PET) kombinieren können (PET/CT-Geräte), sind zwar ebenfalls für die primäre Diagnostik geeignet (Thurau et al. 2011), gehören aber noch nicht zum Routineverfahren.

Eine PET/CT-Untersuchung bietet zwar bezüglich der Lokaldiagnostik des Primärtumors und der Bestimmung der Anzahl der Lymphknotenmetastasen keine Vorteile gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren, kann aber in der Diagnostik von Fernmetastasen überlegen zu sein (Luketich et al. 1999, Vilstrup et al. 2014).

Eine PET-MRT Untersuchung gehört zum jetzigen Zeitpunkt nicht zum Standardverfahren, scheint jedoch in den ersten aktuellen Studien der PET/CT gleichwüdig (Malik et al. 2015, van Rossum et al. 2015).

2.7 Therapiemöglichkeiten des Ösophaguskarzinoms

Je nach Klassifizierung des Tumors und Zustand des Patienten steht für die Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinomen eine Vielzahl an verschiedenen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Wahl der optimalen Therapie ist abhängig von Lokalisation, Tumorausdehnung, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten (Hofheinz et al. 2010). Im Bereich der Radiochemotherapie steht eine große Anzahl an möglichen Protokollen zur Verfügung. Grundsätzlich wird bei einem kurativen Therapieansatz zwischen

einer definitiven Radiochemotherapie (d-RCTx) und einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (n-RCTx) unterschieden, wobei die n-RCTx durch eine anschließende Ösophagektomie gekennzeichnet ist, was als multimodale Therapie bezeichnet wird. Die Ösophagektomie findet durchschnittlich nach einem Intervall von 4-8 Wochen (Restaging) statt.

Auch wenn es mehrere Studien gibt, welche eine d-RCTx gegenüber einer n-RCTx mit Ösophagektomie als nicht unterlegen ansehen (Bedenne et al. 2007, Pöttgen et al. 2012) und somit ein Langzeitüberleben für Patienten mit d-RCTx durchaus möglich ist (Gkika et al. 2014), so gilt an unserer Klinik für einen kurativen Ansatz beim Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums die Kombination aus Chemotherapie, Radiotherapie und anschließender Operation - also die multimodale Therapie - als Standardschema, welches als erfolgversprechendes Behandlungskonzept gesehen werden kann. (GebSKI et al. 2007, Burmeister 2015).

2.7.1 Chirurgische Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie ist die R0-Resektion mit vollständiger Entfernung jeglicher Tumorzellen. Hierfür gilt die transthorakale „en bloc“-Ösophagektomie (gleichzeitige Entfernung sowohl des Primärtumors als auch der evtl. befallenen Nachbarorgane, wie z. B. der Lymphknoten.) beim PECA als Regeleingriff. Als Standardinterponat für die Rekonstruktion wird meist ein Schlauchmagen verwendet. Hierbei wird der Magenfundus mit dem Ösophagus abgesetzt. Anschließend erfolgt eine hohe intrathorakale Anastomosenbildung. Ist die Länge des Schlauchmagens zur spannungsfreien Anastomosierung mit dem Restösophagus nicht ausreichend, so kann eine Interposition mit einer Colon- oder mit einer gestielten Jejunalschlinge erfolgen.

2.7.2 Die Strahlentherapie

Bei der RTx kommt Photonenstrahlung eines Linearbeschleunigers zum Einsatz, welche heutzutage in konformaler Mehrfeldertechnik gemäß computertomographisch gestützter und dreidimensional berechneter Dosisverteilung appliziert wird. Es wird also die zu behandelnde Körperregion in den Überschneidungsbereich der Achsen mehrerer Strahlen platziert, die aus unterschiedlichen Richtungen einwirken und durch individuell geformte Bleibenden oder Anpassungen der beschleunigerseitig vorhandenen Blenden des Multileafkollimators (MLC) der Zielkontur angepasst sind.

Der eigentlichen Radiotherapie geht ein komplexer Planungsprozess voraus, welcher als Bestrahlungsplanung bezeichnet wird. Hierunter versteht man die Ausarbeitung eines individuellen Plans zur möglichst homogenen Bestrahlung des Tumors und der gleichzeitigen Schonung der Risikoorgane sowie des umliegenden Gewebes. Hierfür wird mithilfe einer CT, gelegentlich nach Bildfusion mit PET-Daten, ein dreidimensionales Modell der Bestrahlungsregion im Planungsrechner erstellt und für die Bestrahlungsplanung zugrunde gelegt.

Zusätzlich wurden zur Einhaltung von Richtlinien für eine konsistente Bestrahlungsplanung klinische Zielvolumina definiert, welche ursprünglich 1993 durch den ICRU 50-Report (International Commission on Radiation Units and Measurements) eingeführt und durch den ICRU 62-Report 1997 supplementiert wurden (Chavaudra et al. 2001). Die wichtigsten klinischen Volumina sind:

- GTV: Das makroskopische Tumolvolumen (Gross Tumor Volume) bezeichnet das durch die Diagnostik sichtbare Tumolvolumen.
- CTV: Das klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume) ist ein zusammenhängender Bereich, der zusätzlich zum GTV Bereiche miteinbezieht, in denen proliferierende Tumorzellen vermutet werden

(Tumorsaum = CTV I, Tumorausbreitungsgebiet wie z.B. Lymphknoten = CTV II, weitere Volumina = CTV III, usw.).

- PTV: Das Planungs-Zielvolumen (Planning Target Volume) berücksichtigt durch Zugabe eines Sicherheitssaumes räumliche Lageverschiebungen des klinischen Zielvolumens. Dieses Volumen wurde durch den ICRU 62-Report weiter untergliedert in den Setup Margin (SM) für die möglichen Unsicherheiten in Bezug auf das externe System wie mechanische Ungenauigkeiten des Zubehörs oder dosimetrische Unsicherheiten und den Internal Margin (IM) für die Berücksichtigung von physiologischen Prozessen wie z.B. der Atmung oder Peristaltik. Das zusätzlich definierte Internal Target Volume (ITV) bezeichnet die Summe von CTV und IM.
- TV: Das behandelte Volumen (Treated Volume) bezeichnet das Volumen, das von einer festgelegten Isodosenfläche begrenzt wird, auf der die Energiedosis als ausreichend für das Erreichen des Behandlungsziels angesehen wird.
- IV: Das bestrahlte Volumen (Irradiated Volume) bezeichnet jenes Volumen, welchem als Nebenprodukt der Strahlentherapie ungewollt ebenfalls eine signifikante Dosis Strahlung ausgesetzt wird. Dieses ist deutlich abhängig vom verwendeten Therapiegerät.

Die Unterschiede zwischen dem klinischen Zielvolumen und dem Planungszielvolumen hängen damit nicht nur von dem bestrahlten Organ ab, sondern zusätzlich von der Qualität einer reproduzierbaren Lagerung des Patienten sowie der Proliferationsgeschwindigkeit des Tumors (Wannemacher et al. 2013).

Die Strahlendosis wird konventionell fraktioniert mit Einzeldosen (ED) zwischen 1,8 und 2 Gy 5-mal/Woche appliziert bis eine zuvor festgelegte Gesamtdosis erreicht ist. In Europa liegt die kurative Gesamtdosis für ein Ösophaguskarzinom

üblicherweise, je nach Protokoll, zwischen 40 und 54 Gy. In den USA wird meist 50,4 Gy appliziert.

2.7.3 Die kombinierte Radiochemotherapie

Häufig wird neben der RTx mit einer simultanen CTx begonnen, da gezeigt werden konnte, dass dieses Vorgehen gegenüber der alleinigen Strahlentherapie bei fortgeschrittenen PECA des Ösophagus zu deutlich besseren Überlebensraten führen kann (Cooper et al. 1999). Die am häufigsten verwendeten Agenzien in der Behandlung von Ösophaguskarzinomen sind 5-Fluoruracil (5-FU), Cisplatin (auch Carbo- oder Oxaliplatin), Mitomycin C und Taxane. Die in unserer Studie behandelten Patienten erhielten entweder 5-FU alleine oder 5-FU in Kombination mit Cisplatin.

Beide Agenzien fungieren als Radiosensibilisatoren. 5-FU hemmt die DNA- und RNA-Synthese, was schließlich über die inhibierten Reparaturmechanismen zur strahleninduzierten zytotoxischen Wirkung führt. Cisplatin formt Inter- und Intrastrang-Quervernetzungen (DNA cross-linking) und behindert so die DNA-Reparatur, was ebenfalls in einer erhöhten Strahlensensibilität und einer verminderten DNA-Replikation resultiert. Daher wirken diese beiden Agenzien, zusätzlich zu ihren direkten Wirkungen, synergistisch bezüglich der Radiosensibilisierung (Shimoyama 2013).

2.8 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine Übersicht über die verschiedenen Ergebnisse und einzelnen prognostischen Faktoren der multimodalen Therapie von PECA des Ösophagus am Klinikum rechts der Isar, München, bereitzustellen.

Die konkreten Fragestellungen waren hierbei:

- Welche prognostischen Faktoren beeinflussen den Erfolg einer multimodalen Therapie?
- Welchen Stellenwert haben die unterschiedlichen Remissionraten nach neoadjuvanter Therapie?
- Wie waren die Ergebnisse des Klinikums rechts der Isar im Vergleich zu anderen großen Zentren?
- Welches Schema einer neoadjuvanten Radiochemotherapie sollte bevorzugt verwendet werden?
- Wie sind die unterschiedlichen Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom?

Darüber hinaus können die erarbeiteten Ergebnisse in Zukunft auch zur klinikinternen Kontrolle verwendet werden.

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1 Zeitraum der Beobachtung

Es wurden alle Patienten mit PECA des Ösophagus retrospektiv analysiert, welche im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.2010 im Klinikum rechts der Isar in München in kurativer Intention nach n-RCTx operiert wurden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Folgenden sollen die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien nochmals zusammengefasst dargestellt werden.

3.2.1 Einschlusskriterien

Für eine Teilnahme an der Studie mussten alle der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Der Patient litt an einem PECA des Ösophagus.
- Das Karzinom wurde neoadjuvant in kurativer Intention behandelt und anschließend im Klinikum rechts der Isar reseziert.
- TNM-Klassifikation: T0-4, N0-1, cM0 oder cM1a.
- Eine RCTx wurde mit Cisplatin und/oder 5-FU als simultanes Schema durchgeführt.
- Die neoadjuvante Gesamtstrahlendosis lag zwischen 39,6 und 45Gy.

Als Stichtag für die Nachbeobachtung wurde der 15.04.2012 gewählt.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, für die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrif, wurden nicht in das Kollektiv mit aufgenommen:

- Es bestand bereits ein anderes Tumorleiden (Zweitumor).
- Es lag eine palliative Zielsetzung der Therapie vor.
- Es handelte sich um ein Adenokarzinom oder eine andere Art des Ösophaguskarzinoms (andere Histologie).
- Fernmetastase bereits während des Tumorstagings vorhanden (cM1b).
- Die RTx und CTx erfolgten in sequentieller Reihenfolge.
- Die CTx wurde als Induktionschemotherapie durchgeführt.
- Änderung des Behandlungskonzeptes noch während der Therapie auf eine definitive RCTx.
- Verwendung anderer Chemotherapeutika außer Cisplatin und/oder 5-FU.
- Der Patient hat auf Grund einer vorherigen Erkrankung bereits eine RTx im Bereich des Thorax oder Abdomens erhalten.
- Der Patient wurde nicht neoadjuvant behandelt, sondern hat eine Operation als „Salvage“-Operation erhalten (siehe 9. *Diskussion*).
- Der Patient hat bereits im Rahmen einer anderen malignen Erkrankung eine CTx erhalten.

3.3 Vorgehen bei der Datenerhebung

Zuerst wurde anhand der OP-Bücher des Untersuchungszeitraums eine Liste aller Patienten erstellt, die mit der Diagnose Ösophaguskarzinom chirurgisch behandelt wurden. Anschließend wurden die stationären chirurgischen und strahlentherapeutischen Krankenakten der Patienten ausgewertet. Weiterhin wurden die Akten aller Patienten mit Ösophaguskarzinom im Zentralarchiv sowie

im Tumorzentrum des Klinikums rechts der Isar ausgewertet. Um eine vollständige Datenerhebung zu gewährleisten, wurden im nächsten Schritt noch fehlenden Informationen mithilfe der Verwaltungssoftware des Klinikums SAP® und der Software zur Erstellung der Bestrahlungspläne (ECLIPSE®, Oncentra®) ergänzt. Anschließend wurden die Hausärzte und Krankenkassen der Patienten zur Einholung weiterer Informationen telefonisch kontaktiert. Abschließend wurden Patienten, bei welchen noch Daten fehlten, bzw. deren Angehörige entweder telefonisch oder schriftlich persönlich kontaktiert.

3.4 Patientenanzahl

Insgesamt stellten sich im untersuchten Zeitraum 311 Patienten mit einem PECA des Ösophagus zur n-RCTx in unserer Abteilung vor.

114 von diesen wurden mit weniger als 39,6 Gy behandelt und gemäß unseren Ausschlusskriterien für eine bessere Vergleichbarkeit aus der Analyse entfernt. Weiterhin wurden 41 Patienten im Rahmen einer zwischen 2003 und 2005 in unserer Klinik laufenden prospektiven Studie mit Oxaliplatin statt Cisplatin behandelt und ebenfalls nicht in diese Arbeit miteinbezogen. Die Ergebnisse all dieser Patienten sind im Rahmen weiterer Studien bereits publiziert worden (Brucher et al. 2004, Brucher et al. 2006, Lorenzen et al. 2008, Fakhrian et al. 2014). Insgesamt wurden also 156 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit 39,6 - 45 Gy und simultaner Gabe von 5-FU ± Cisplatin behandelt. Von diesen 156 Patienten wurden jedoch 53 weitere von dieser Analyse ausgeschlossen, da ihr Behandlungskonzept nach Beginn der n-RCTx auf das einer d-RCTx umgestellt werden musste und somit keine chirurgische Resektion stattfand. Die Gründe für diesen Konzeptwechsel waren entweder die Verweigerung einer OP von Seiten des Patienten, eine weitere Progression des Tumors unter n-RCTx oder neu

entdeckte Fernmetastasen noch während der Therapie. Auch die Ergebnisse dieser Patienten wurden bereits veröffentlicht und werden in der Diskussion noch ausführlicher thematisiert (Fakhrian et al. 2015). Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich somit ein Gesamtkollektiv von insgesamt 103 Patienten.

3.5 Datenschutz

Für die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden folgende persönliche Daten registriert:

Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum und Todesdatum.

Um einen ausreichenden Datenschutz der einzelnen Patienten während der Analyse zu gewährleisten, wurden alle persönlichen Daten durch eine Identifikationsnummer verschlüsselt.

3.6 Definition des Datums für die Berechnungen

Als Operationsdatum wurde der Tag der Resektion des Primärtumors und nicht der endgültigen Rekonstruktion des Speiseweges definiert. Zur Berechnung der verschiedenen Überlebenszeiten wurde der letzte Tag der n-RCTx als Ausgangspunkt gewählt. Zur Festlegung des Alters der Patienten wurde das Alter bei Beginn der Therapie ausgewählt.

3.7 Beschreibung der ausgewerteten Parameter

Für das gesamte Studienkollektiv wurden folgende Daten erfasst:

Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, TNM-Stadium, Stadiengruppierung nach UICC, Lokalisation des Tumors, Länge des Tumors, ECOG-Klassifikation, Alter des Patienten bei Therapiebeginn, Staging-Diagnostik inkl. PET-CT, Therapiedauer, in der RTx applizierte Gesamt- und Einzeldosis, appliziertes Chemotherapeutikum, Operationsdatum, Art der Operation, ypTNM-Klassifikation und Regressionsgrad, Resektionsstatus, Grading, Operationsnebenwirkungen, akute Toxizitäten der RCTx, Vorkommen und Lokalisation von Fernmetastasen, Vorkommen und Lokalisation eines Lokalrezidivs, 30- und 50-Tages-Klinikletalität, Gesamtüberleben (OS), rezidivfreies Überleben (RFS) und krankheitsfreies Überleben (DFS).

3.7.1 Altersklassen

Da das mediane Alter der gesamten Kohorte bei 59 Jahren lag (siehe *4.1 Altersverteilung*), wurde eine Aufteilung der Patienten in folgende Altersklassen vorgenommen:

- 1.) Patienten jünger als 59 Jahre.
- 2.) Patienten im Alter von 59 Jahren und älter.

3.7.2 Gewichtsverlust

Als relevant wurde ein Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ des Ausgangsgewichtes des Patienten vor Beginn der Therapie definiert. Dementsprechend wurde eine Aufteilung in zwei Klassen vorgenommen:

- 1.) Patienten mit einem Gewichtsverlust von $< 10\%$.
- 2.) Patienten mit einem Gewichtsverlust von $\geq 10\%$.

3.7.3 Tumorlokalisation

Eine Einteilung der Tumoren anhand ihrer Lokalisation erfolgte basierend auf den anatomischen Grenzen des Ösophagus in vier Klassen:

- 1.) Bis 25 cm ab Zahnreihe = Zervikal (oberes Drittel).
- 2.) 25-32 cm ab Zahnreihe = Thorakal (mittleres Drittel).
- 3.) 33-42 cm ab Zahnreihe = Abdominal (distales Drittel).
- 4.) Keiner der anderen Klassen zuordbar = Überlappend.

3.7.4 Längenklassifikation

Die Einteilung der Tumurlänge erfolgte in zwei Gruppen:

- 1.) Tumoren mit einer Länge ≤ 8 cm.
- 2.) Tumoren mit einer Länge > 8 cm.

Hierbei wurde sich an einer in der Literatur gängigen Einteilung orientiert, welche auch in der CROSS-Studie angewandt wurde (van Hagen et al. 2012).

3.7.5 Einteilung der Regressionsgrade

Der Effekt der n-RCTx auf den Primärtumor und die betroffenen Lymphknoten wurde histomorphologisch anhand der Klassifikation nach Becker in vier unterschiedliche Regressionsgrade eingeteilt (Becker et al. 2003):

- Grad 1a = Komplette Remission (engl.: pathologic complete response – pCR). Dies bedeutet, dass 0% Resttumorzellen im untersuchten Tumorbett vorhanden waren.
- Grad 1b = Subtotale Remission (engl.: pathologic subtotal tumor regression – pSTR). Dies bedeutet, dass sich in weniger als 10% des untersuchten Tumorbettes morphologisch intakte Tumorzellen befanden.
- Grad 2 = Partielle Remission (engl.: partial tumor regression). Hierbei waren noch in 10-50% des untersuchten Tumorbettes morphologisch intakte Tumorzellen vorhanden.
- Grad 3 = Geringe oder keine Remission (engl.: no response). In diesem Falle waren noch in mehr als 50% des untersuchten Tumorbettes morphologisch intakte Tumorzellen nachweisbar.

3.7.6 Resektionsstatus

Konnte der Tumor histopathologisch im Gesunden entfernt werden, so wurde dies als R0-Resektion klassifiziert. Wenn sich histologisch innerhalb von 1 mm oder weniger der Resektionsränder noch vitales Tumorgewebe nachweisen lies, so galt dies als R1-Resektion. Falls der Operateur einen nicht resezierbaren, makroskopisch sichtbaren Resttumor beschrieb, so wurde dies als R2-Resektion definiert. Falls der Resektionsstatus nicht ermittelt werden konnte, so wurden die jeweiligen Patienten als Rx-Resektion eingestuft.

3.8 Behandlungskonzepte

3.8.1 Strahlentherapie und Technik der neoadjuvanten Radiochemotherapie

Alle Patienten wurden mit einer 3D-konformalen RTx mit 6-15 MeV in 3- und 4-Feldertechnik behandelt. Das CTV umfasste den Primärtumor mit einem Sicherheitsabstand von 4 cm in der kranio-kaudalen Achse sowie die umliegenden Lymphknoten. Bei zervikal liegenden Tumoren wurden die zervikalen Lymphknoten inklusive dem medialen Anteil der paraklavikulären Lymphknoten mit in die Bestrahlung eingeschlossen. Ergab sich bei Tumoren des mittleren Drittels ein Verdacht auf das Vorliegen eines Befalls der paraaortalen Lymphknoten, so wurden diese ebenfalls in das CTV mit eingeschlossen. Gleiches galt für die Lymphknoten des Truncus coeliacus und solche der kleinen Magenkurvatur beim Vorliegen des Tumors im distalen Drittel. Der Sicherheitsabstand vom PTV bis zum CTV betrug 8-10 mm in allen Richtungen. Hierbei wurden Fehler durch innere Bewegungen der einzelnen Organe in Kauf genommen.

Da es sich in dieser Studie um eine retrospektive Analyse handelt, gab es keine Randomisierung bezüglich der verschiedenen chemotherapeutischen Behandlungskonzepte. In der Vergangenheit wurden die Patienten mit Ösophaguskarzinomen in unserer Klinik mit einer n-RCTx von 30 Gy kombiniert mit der kontinuierlichen Applikation von 5-FU behandelt. Unter Berücksichtigung der damals publizierten Daten (Lordick et al. 2006) wurde im Laufe der Zeit an unserer Klinik eine stetig höher werdende Gesamtstrahlendosis (aktuell 45 Gy) kombiniert mit der gleichzeitigen Gabe von Cisplatin-basierten Chemotherapeutika (5-FU 500 mg/m²/Tag + Cisplatin 20 mg/m²/Tag) ab 2006 als Standardprotokoll etabliert. Aus diesen Angaben ergibt sich, dass einer der wichtigsten Faktoren für die Auswahl des Therapiekonzeptes der Zeitpunkt der

Behandlung war. Zusätzliche Faktoren waren die individuelle Einschätzung des behandelnden Arztes und die persönlichen Entscheidungen der Patienten.

Anhand der verwendeten Behandlungskonzepte bezüglich unterschiedlich hoher Gesamtstrahlendosis und der zusätzlich verwendeten Chemotherapeutika wurde das Gesamtkollektiv in zwei einzelne Subgruppen aufgeteilt.

- Gruppe 1: In diese Gruppe wurden jene Patienten aufgenommen, welche im Zeitraum von 1988 bis 2006 mit dem zu dieser Zeit gängigen Konzept behandelt wurden. Dieses bestand aus einer n-RCTx mit einer Gesamtdosis von 39,6-40 Gy und einer ED von 1,8-2 Gy pro Behandlung. Für die gleichzeitige CTx wurde 5-FU (300 mg/m²/Tag) mit oder ohne Cisplatin (25-30 mg/m²/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22) verwendet. Die Gesamtanzahl der Patienten in dieser Gruppe betrug 55 (53% des Gesamtkollektivs).
- Gruppe 2: In diese Gruppe wurden jene Patienten aufgenommen, welche im Zeitraum von 2003 bis 2010 mit unserem heutigen Standardkonzept behandelt wurden. Dieses besteht aus einer n-RCTx mit einer Gesamtdosis von 44-45 Gy und einer Einzeldosis von 1,8-2 Gy pro Behandlung. Für die gleichzeitige CTx wird eine kontinuierliche Infusion mit 5-FU (500 mg/m²/Tag an den Tagen 1-5 und 29-33) mit oder ohne Cisplatin (20 mg/m²/Tag an den Tagen 1-5 und 29-33) verwendet. Die Gesamtanzahl der Patienten in dieser Gruppe betrug 48 (47% des Gesamtkollektivs).

Es ist zu beachten, dass zwischen 2003 und 2006 eine Übergangsphase bestand, in welcher Patienten sowohl nach dem alten als auch nach dem neuen Konzept behandelt wurden.

Die genaue Verteilung ist in *Tabelle 3* wiedergegeben.

Tabelle 3: Subgruppen 1 und 2

RCTx	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
5-FU	46 (45)	38 (69)	8 (17)
5-FU + Cisplatin	57 (55)	17 (31)	40 (83)

3.8.2 Operationsmethoden

Alle Karzinome des distalen Drittels wurden mit einem thorako-abdominalen Zugang, Magenhochzug und anschließender intrathorakaler Anastomosenbildung operiert (OP nach Ivor-Lewis). Falls sich das Karzinom im mittleren Drittel des Ösophagus auf Höhe der Bifurkation befand, so wurde der Patient mittels transthorakalem Zugang mit Magenhochzug oder einer zervikalen Anastomosenbildung mithilfe eines Colon-Interponates operiert. Patienten mit zervikalem Ösophaguskarzinom wurden über einen zervikalen Operationszugang mit einer Rekonstruktion durch ein Jejunum-Interponat mit mikrovaskulärer Anastomosenbildung operiert.

Die Ösophagektomie wurde bei allen Patienten standartmäßig 4-6 Wochen nach Abschluss der n-RCTx durchgeführt. In Einzelfällen wurde eine zweizeitige Operation mit verzögerter Rekonstruktion und Anastomosenbildung nach 8-10 Tagen durchgeführt.

3.9 Restaging

Ein Restaging fand bei allen Patienten 3-4 Wochen nach Ende der n-RCTx statt. Hierbei wurde der Effekt der Behandlung auf den Primärtumor und die eventuell zuvor mitbetroffenen Lymphknoten durch eine erneute CT-Untersuchung des

Halses, Thorax und des Abdomens sowie einer kompletten ÖGD mit oder ohne EUS untersucht. Bei Patienten, welche vor der Therapie im Rahmen des Stagings eine PET/CT-Untersuchung erhalten hatten, wurde eine erneute PET/CT-Untersuchung zur besseren Vergleichbarkeit durchgeführt.

3.10 Toxizitäten und Komplikationen

Die Toxizitäten wurden retrospektiv nach den CTC-Kriterien Version 3.0 (engl.: Common Toxicity Criteria) erfasst. Diese setzen sich aus insgesamt 12 Haupt- und mehreren organspezifischen Nebenkriterien zusammen. Damit können die meisten Akutreaktionen nach CTx und/oder RTx zuverlässig klassifiziert werden. Im vorliegenden Kollektiv von 103 Patienten kam es zu zwei frühzeitigen Todesfällen noch vor einem geplanten chirurgischen Eingriff. Einer dieser Patienten verstarb zwei Wochen nach Beginn der RCTx auf Grund einer Pneumonie, der andere drei Wochen nach Beginn der Therapie auf Grund eines Herzstillstandes. Beide Ereignisse wurden als Grad 5 Toxizität betrachtet und für die Berechnungen der ypTNM-Stadien, Remissionsraten, des Resektionsstatus und der chirurgischen Komplikationen ausgeschlossen.

3.11 Follow-up

Während des ersten Jahres nach beendeter Therapie wurden die Patienten alle drei Monate nachuntersucht. Im zweiten Jahr wurde die Nachuntersuchung alle sechs Monate durchgeführt und ab dem dritten Jahr nur noch in jährlichen Abständen. Die Nachuntersuchung bestand im Regelfall aus einer kompletten klinischen Untersuchung und einer CT-Untersuchung des Halses, Thorax und Abdomens. Zusätzlich wurde eine ÖGD durchgeführt, bei Verdacht auf ein Rezidiv auch mit Biopsieentnahme. Diese Untersuchungen wurden standardmäßig bis zu fünf

Jahren nach Ende der Therapie durchgeführt und anschließend nur noch, falls neu aufgetretene Beschwerden des Patienten den Verdacht auf ein Rezidiv nahelegten. Darüber hinaus erfolgten vereinzelt individuelle, symptombezogene Untersuchungen der Patienten (z.B. MRT des Schädels bei Kopfweg, Skelettszintigraphie bei Knochenschmerzen, u. ä.).

3.12 Klinikletalität

Für die Berechnung der Letalität innerhalb der Klinik wurden sowohl die 30-Tages-Letalität als auch die 50-Tages-Letalität nach erfolgter Operation bestimmt. Dabei ist zu beachten, dass die beiden noch vor der Operation verstorbenen Patienten zur Berechnung der Klinikletalität miteinbezogen wurden.

3.13 Statistische Auswertungen

Die Berechnungen aller Analysen wurden mit dem privaten PC durchgeführt und das Studiendesign vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar unterstützt. Die Sammlung der Daten wurde mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (2010) erarbeitet. Für weitere Analysen und Berechnungen wurde die Software „IBM SPSS® Statistics 21“ verwendet. Jeder Patient wurde dabei mit einer Identifikationsnummer versehen und die entsprechenden Informationen mit numerischen Variablen kodiert.

Die Zusammenhangs- bzw. Abhängigkeitsstrukturen zwischen den Variablen können nur mit einer multivariaten, nicht aber mit einer univariaten Analyse erkannt werden. Deshalb wurde eine multivariate Analyse aller Faktoren durchgeführt, welche in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Hierbei beschreibt die Hazard Ratio (HR) die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient, der für eine bestimmte Zeit unter Beobachtung steht, in dieser Zeit

ein „Ereignis“ hat und das Verhältnis dieser Wahrscheinlichkeit in Beziehung zu einer Vergleichsrate. Liegt die HR über 1, ist das Risiko für die beobachtete Gruppe größer. Liegt die HR unter 1, ist das Risiko für die beobachtete Gruppe kleiner. Eine HR von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. Die multivariaten Analysen wurden ebenfalls mithilfe von SPSS® berechnet.

Für die Ermittlungen des OS, RFS und DFS wurde die Methode nach Kaplan und Meier verwendet. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass auch Patienten, welche die Studie vorzeitig verlassen oder am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben sind, berücksichtigt werden können, ohne die Daten der Überlebenskurve zu verzerren (Kaplan und Meier 1958). Der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für die unterschiedlichen Subgruppen wurde mit Hilfe des Log-Rank Tests angefertigt.

4. Ergebnisse

4.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter bei Therapiebeginn für die Gesamtanzahl der Patienten lag bei 59 Jahren (Intervall 29-76). Die Altersverteilung gemäß der definierten Altersgruppen für die beiden Subgruppen erreichte keine statistische Signifikanz und ist in *Tabelle 4* dargestellt (p-Wert = 0.327).

Tabelle 4: Altersverteilung

Alter	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
< 59 Jahre	50 (48)	24 (44)	26 (54)
≥ 59 Jahre	53 (52)	31 (56)	22 (46)

4.2 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 103 ausgewerteten Patienten waren 75 (73%) männlich und 28 (27%) weiblich. Das Verhältnis von Männern zu Frauen entsprach damit 2,7:1. Für die Verteilung der Geschlechter in die beiden Subgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0.664, siehe *Tabelle 5*)

Tabelle 5: Geschlechterverteilung

Geschlecht	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Männlich	75 (73)	39 (71)	36 (75)
Weiblich	28 (27)	16 (29)	12 (25)

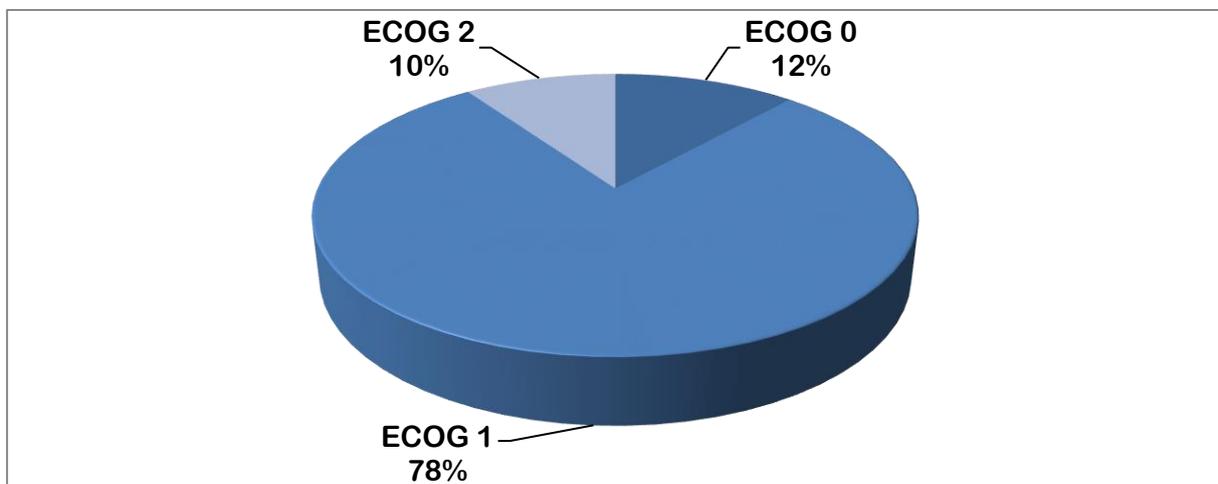
4.3 ECOG-Stadien

Die Verteilung der ECOG-Stadien auf die unterschiedlichen Subgruppen ist in *Tabelle 6* und *Abbildung 1* zusammengefasst. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert = 0.936).

Tabelle 6: ECOG-Stadien

ECOG-Stadium	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Stadium 0	12 (12)	6 (11)	6 (13)
Stadium 1	81 (79)	44 (80)	37 (77)
Stadium 2	10 (10)	5 (9)	5 (10)

Abbildung 2: ECOG-Stadien



4.4 yp bzw. cTNM-Klassifikation

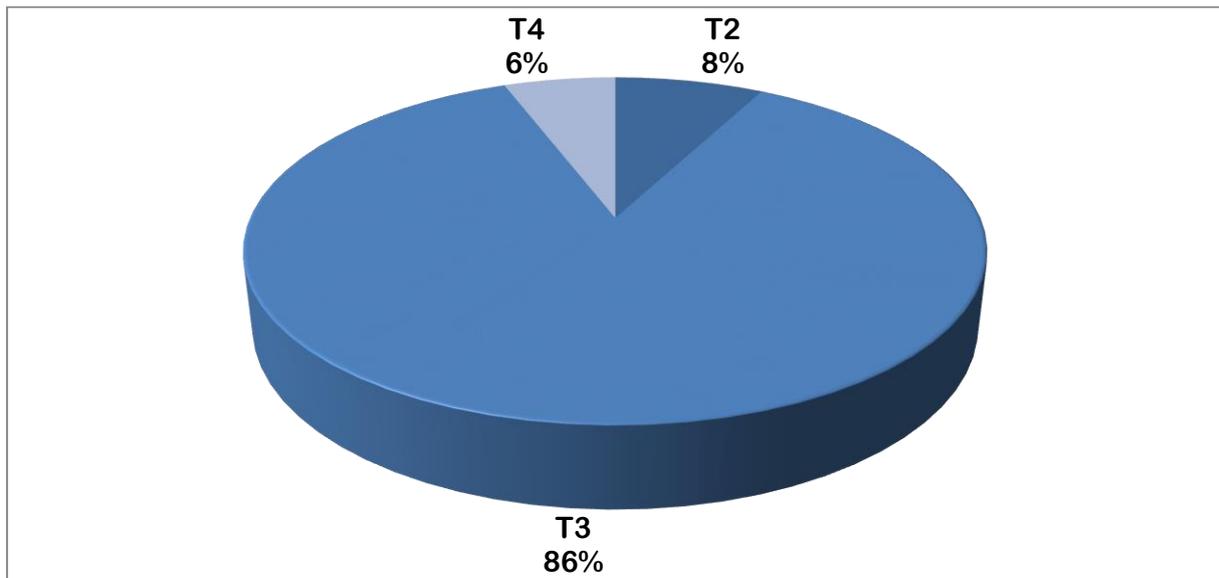
4.4.1 cT-Stadium

Die T3-Tumoren stellten mit 86% (n = 89) den weitaus größten Anteil im Patientenkollektiv dar. T4-Tumoren kamen nur in sechs Fällen (6%) vor. Diese Karzinome mussten im Verlauf postoperativ von cT3 auf ypT4 hochgestuft werden, da intraoperativ eine Trachealinfiltration festgestellt wurde. Sie wurden aber dennoch mit einer kurativen Zielsetzung operiert und erfüllten somit die definierten Einschlusskriterien (siehe 3.2 *Ein- und Ausschlusskriterien*). *Tabelle 7* und *Abbildung 2* zeigen die Verteilung der Tumorstadien, wobei zu sehen ist, dass die Verteilung in die beiden Gruppen annähernd identisch war (p-Wert = 0.352).

Tabelle 7: cT-Stadien

cT-Stadium	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
T2	8 (8)	4 (7)	4 (8)
T3	89 (86)	46 (84)	43 (90)
T4	6 (6)	5 (9)	1 (2)

Abbildung 2: cT-Stadien



4.4.2 ypT-Stadium

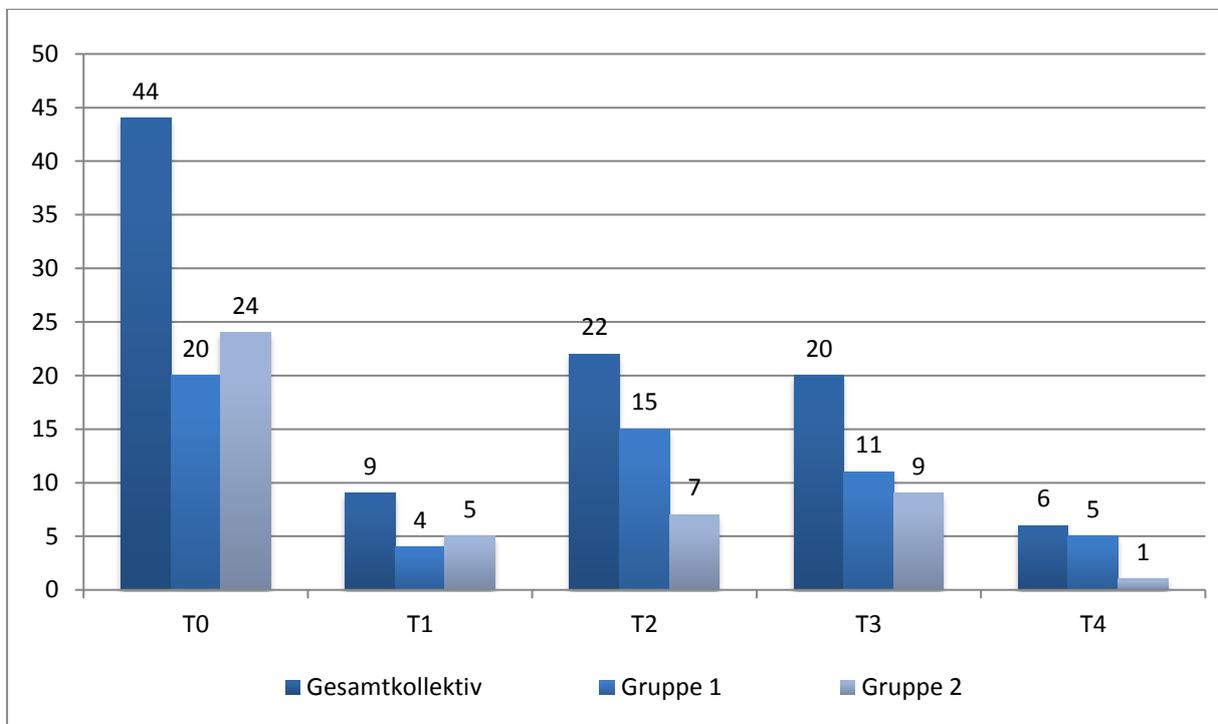
Für die ypT-Stadien nach erfolgter n-RCTx ergab sich eine Mehrheit in dem Stadium ypT0 mit 44% (n = 44) aller Fälle, gefolgt von 22% (n = 22) ypT2 und 20% (n = 20) im Stadium ypT3. Bei sechs Patienten wurde postoperativ ein ypT4 Stadium festgestellt.

Ein T-Downstaging nach n-RCTx konnte in 75% (n = 75) der Fälle beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung in die beiden Subgruppen konnte nicht festgestellt werden (p-Wert = 0.248). *Tabelle 8* und *Abbildung 3* zeigen die Verteilungsmuster der ypT-Stadien in die einzelnen Subgruppen.

Tabelle 8: ypT-Stadien

ypT-Stadium	Gesamtkollektiv n = 101 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 46 (%)
T0	44 (44)	20 (36)	24 (52)
T1	9 (9)	4 (7)	5 (11)
T2	22 (22)	15 (27)	7 (15)
T3	20 (20)	11 (20)	9 (20)
T4	6 (6)	5 (9)	1 (2)

Abbildung 3: ypT-Stadien



4.4.3 cN-Stadium

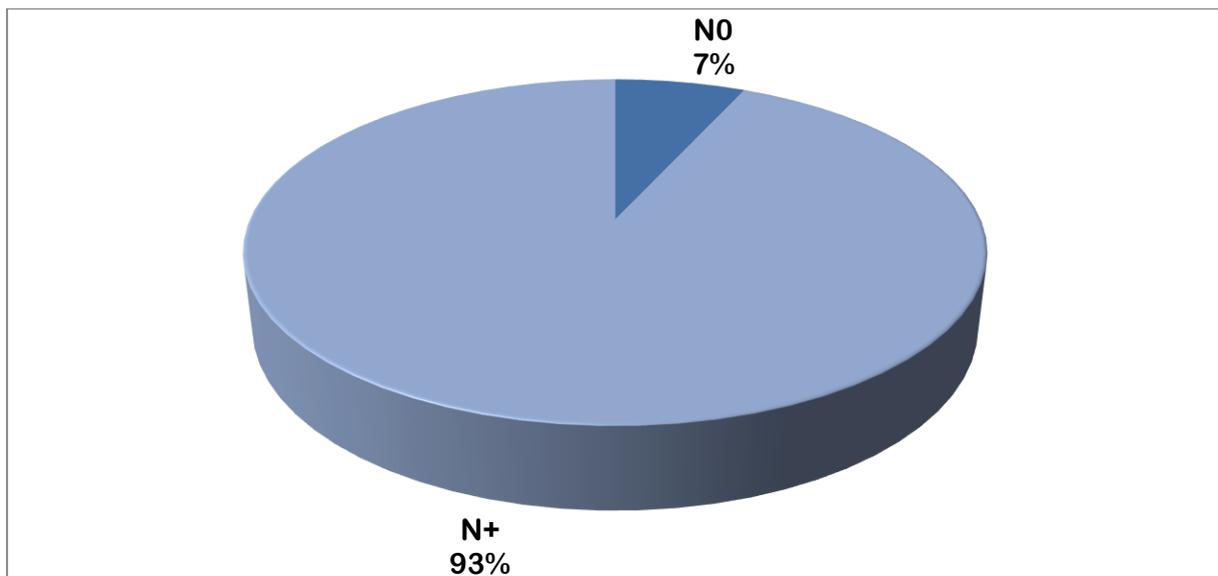
Bei einer weit überwiegenderen Anzahl an Patienten wurden regionäre Lymphknotenmetastasen bereits während des Stagings diagnostiziert (n = 96, 93%), was als cN+-Stadium klassifiziert wurde. Die restlichen sieben Patienten

(7%) waren frei von Lymphknotenmetastasen und somit cN0 in der TNM-Klassifikation. Der Anteil an Patienten mit cN0 in Gruppe 1 lag bei 9% und bei 4% in Gruppe 2, was keinem signifikanten Unterschied entsprach (p-Wert = 0.279). Die Verteilung ist in *Tabelle 9* und *Abbildung 4* zusammengefasst.

Tabelle 9: cN-Stadien

cN-Stadium	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
N0	7 (7)	5 (9)	2 (4)
N+	96 (93)	50 (91)	46 (96)

Abbildung 4: cN-Stadien



4.4.4. ypN-Stadium

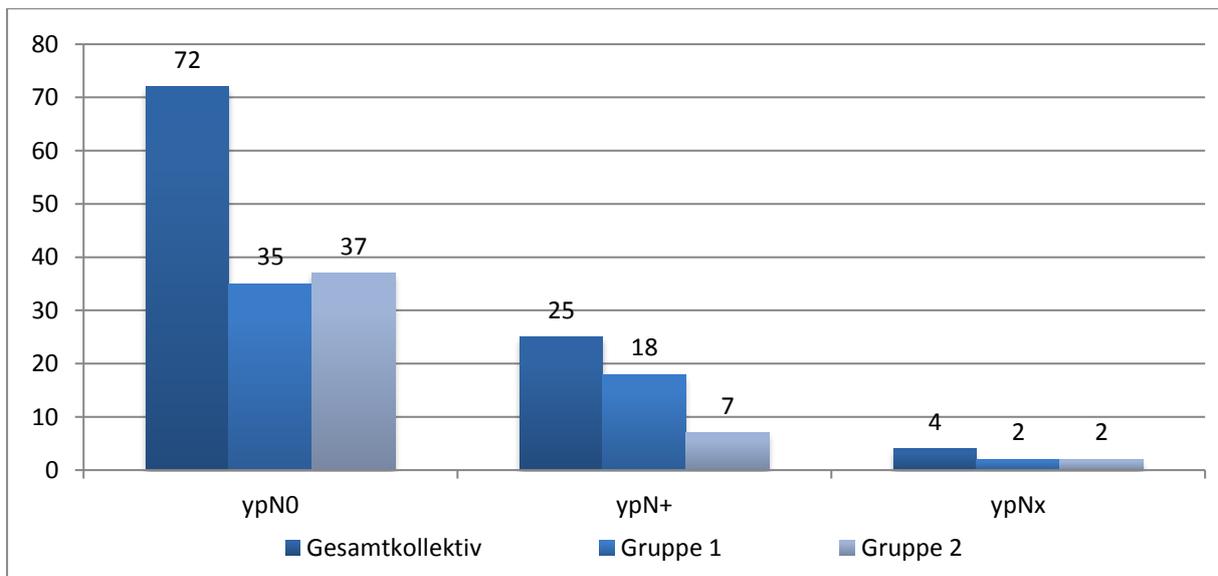
Für das ypN-Stadium nach erfolgter n-RCTx ergab sich eine Mehrheit für das Stadium ypN0 mit 72% (n = 72) aller Fälle und nur noch 25% (n = 25) ypN+. Bei 4 Patienten (4%) konnte das ypN-Stadium nicht ermittelt werden. Diese wurden

als ypNx klassifiziert. Ein N-Downstaging konnte in 65% (n = 65) der Fälle beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung in die beiden Subgruppen konnte dabei nicht festgestellt werden (p-Wert = 0.123). *Tabelle 10* und *Abbildung 5* zeigen das Verteilungsmuster in den beiden Gruppen.

Tabelle 10: ypN-Stadien

ypN-Stadium	Gesamtkollektiv n = 101 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 46 (%)
N0	72 (71)	35 (64)	37 (80)
N+	25 (95)	18 (33)	7 (15)
Nx	4 (4)	2 (3)	2 (4)

Abbildung 5: ypN-Stadien



Bei insgesamt 34 Patienten (34%) lag zum Zeitpunkt der Operation ein ypT0N0 Stadium vor. Davon befanden sich 14 Patienten (41%) in Gruppe 1 und 20 Patienten (59%) in Gruppe 2. Die unterschiedliche Verteilung erreichte keine statistische Signifikanz (p-Wert = 0.062).

Ein ypT0N+ Stadium wurde in 6 Patienten (6%) beobachtet. Von diesen waren 4 Patienten (67%) in Gruppe 1 und 2 Patienten (33%) in Gruppe 2 (p-Wert = 0.428).

4.5 Stadieneinteilung nach UICC

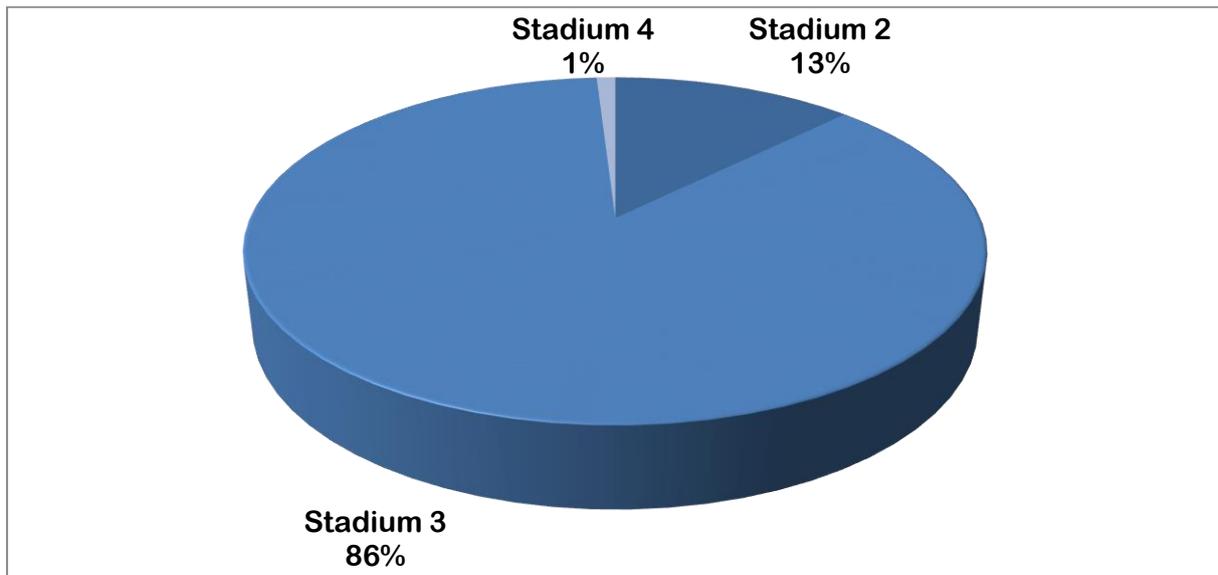
Der weitaus überwiegende Teil der Patienten befand sich initial im UICC-Stadium III (n = 89, 86%). Von den 13 Patienten (13%), welche sich im Stadium II befanden, waren 7 Patienten (54%) im Stadium IIa und 6 Patienten (46%) im Stadium IIb. Die Verteilung der einzelnen Stadien auf die unterschiedlichen Subgruppen und das Gesamtkollektiv ist in *Tabelle 11* und *Abbildung 6* abgebildet. Es ergab sich diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0.557).

Bei einem Patienten mit hohem thorakalen Ösophaguskarzinom wurde sich trotz des Vorhandenseins von zervikalen Lymphknoten (M1a) für ein neoadjuvantes Konzept mit chirurgischer Resektion entschieden. Er erfüllte damit die Kriterien für das Stadium IVa.

Tabelle 11: UICC-Stadien

UICC-Stadium	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Stadium II (a+b)	13 (13)	8 (15)	5 (10)
Stadium III	89 (86)	47 (85)	42 (88)
Stadium IVa	1 (1)	0	1 (2)

Abbildung 6: UICC-Stadien



4.6 Grading der Tumoren

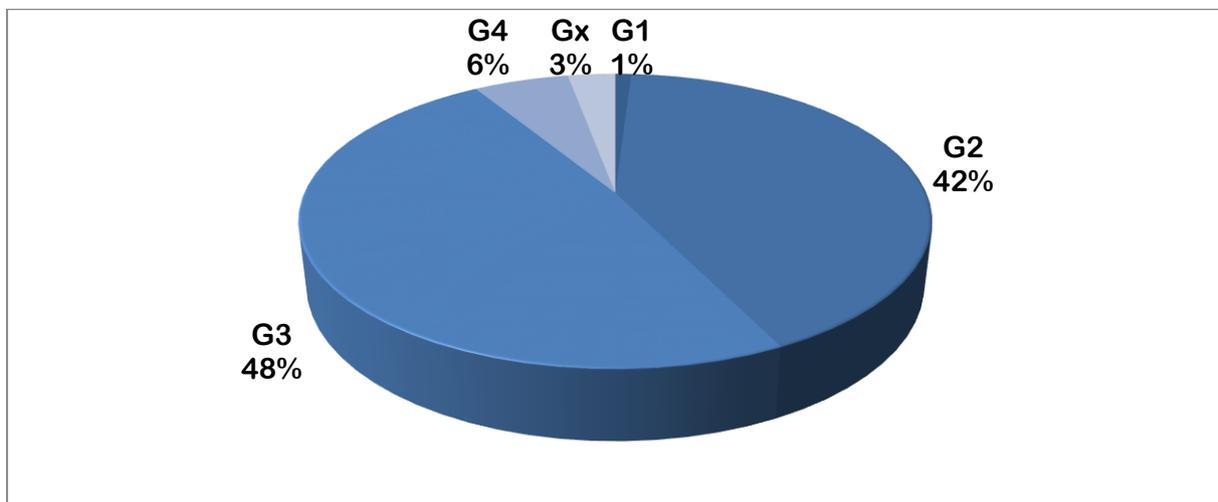
Drei der 103 Tumoren (3%) ließen sich histopathologisch nicht einem der vier Malignitätsgrade G1 bis G4 zuordnen und wurden als Gx klassifiziert. Die übrigen Tumoren verteilten sich nahezu gleichermaßen auf den zweiten und dritten Differenzierungsgrad (G2: n = 43, 42% und G3: n = 50, 48%). Gut differenziert und somit als G1 klassifiziert war nur ein Tumor, welcher sich in der Subgruppe 1 befand.

Die Verteilung des Gradings der Tumoren auf die unterschiedlichen Subgruppen, welche keine statistische Signifikanz erreichte (p-Wert = 0.243), ist in *Tabelle 12* und *Abbildung 7* dargestellt.

Tabelle 12: Grading

Grading	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
G1	1 (1)	1 (1)	0
G2	43 (42)	19 (35)	24 (50)
G3	50 (49)	28 (51)	22 (46)
G4	6 (6)	4 (7)	2 (4)
Gx	3 (3)	3 (6)	0

Abbildung 7: Grading



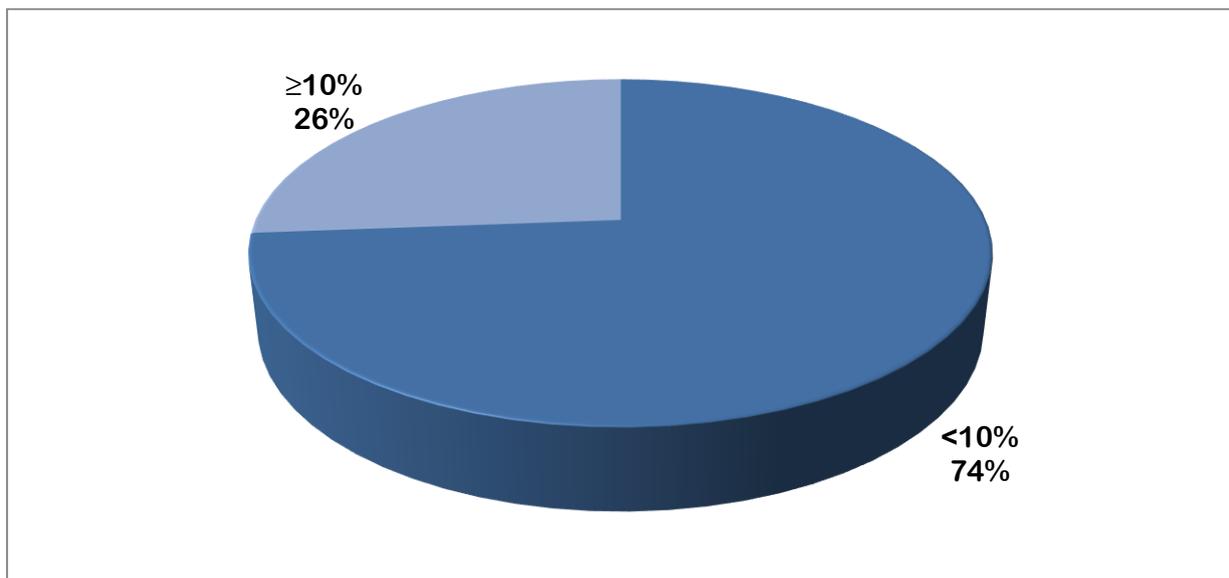
4.7 Gewichtsverlust vor Therapiebeginn

In unserem Patientenkollektiv ergab sich ein Gewichtsverlust vor Therapiebeginn von über 10% des Ausgangsgewichtes des Patienten in 27 Fällen (26%), wobei die Verteilung auf die Subgruppen annähernd identisch war (Gruppe 1 = 13, 24% und Gruppe 2 = 14, 29%, p-Wert = 0.340). Eine Zusammenfassung der Verteilung ist in *Tabelle 13* und *Abbildung 8* zu sehen.

Tabelle 13: Gewichtsverlust vor Therapiebeginn

Gewichtsverlust	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
< 10%	76 (74)	42 (76)	34 (71)
≥ 10%	27 (26)	13 (24)	14 (29)

Abbildung 8: Gewichtsverlust vor Therapiebeginn



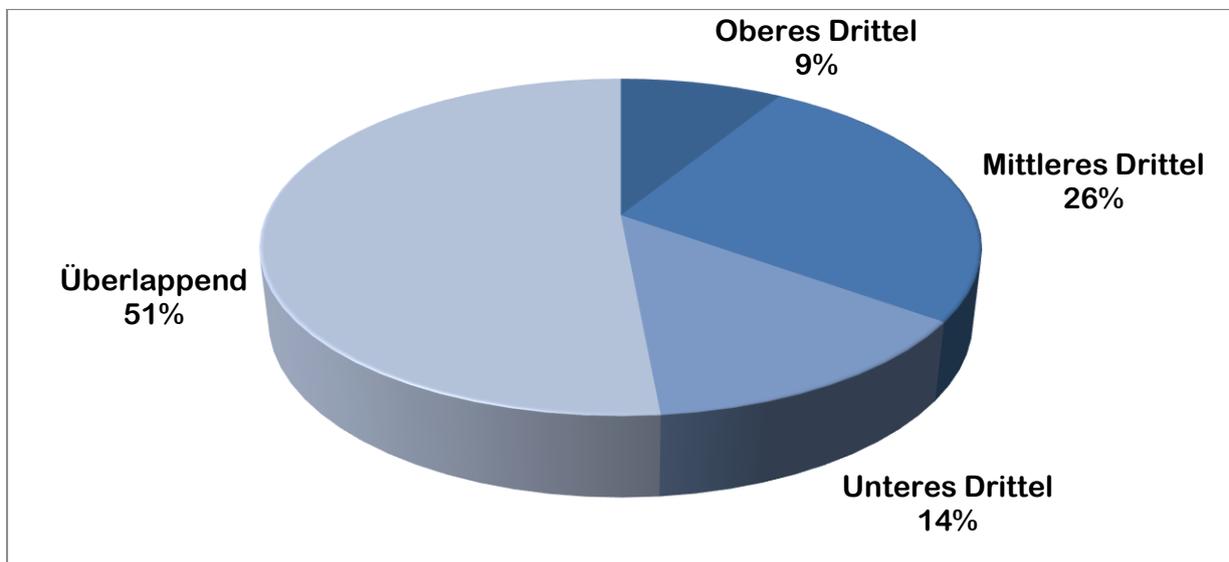
4.8 Tumorlokalisation

In 53 Fällen (52%) bestand ein Tumor, welcher sich über eine der klassisch definierten Lokalisationsgrenzen hinweg ausbreitete. Diese wurden unter der Kategorie „Überlappend“ zusammengefasst. Im oberen thorakalen Drittel fanden sich insgesamt 9 (9%), im mittleren Drittel 27 (26%) und im unteren Drittel 14 (14%) Tumoren. Für die beiden Subgruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der unterschiedlichen Tumorlokalisationen (p-Wert = 0.291). Eine Zusammenfassung der einzelnen Tumorlokalisationen ist in *Tabelle 14* und *Abbildung 9* zu sehen.

Tabelle 14: Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Oberes Drittel	9 (9)	7 (13)	2 (4)
Mittleres Drittel	27 (26)	14 (26)	13 (27)
Unteres Drittel	14 (14)	5 (9)	9 (19)
Überlappend	53 (52)	29 (53)	24 (50)

Abbildung 9: Tumorlokalisation



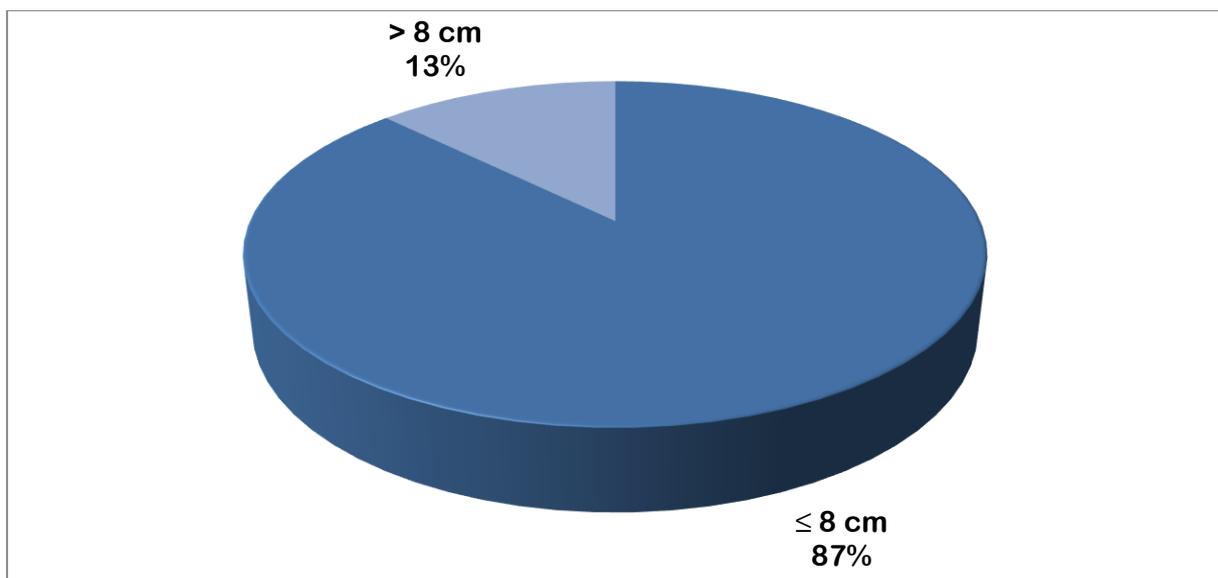
4.9 Tumurlänge

Im gesamten Kollektiv befanden sich 13 Patienten (13%) mit einer Tumurlänge von über 8 cm. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung in die beiden Subgruppen konnte nicht festgestellt werden (p-Wert = 0.395). *Tabelle 15* und *Abbildung 10* zeigen das Verteilungsmuster der Tumurlängen in den beiden Gruppen.

Tabelle 15: Tumorlänge

Tumorlänge	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
≤ 8 cm	90 (87)	49 (89)	41 (85)
> 8 cm	13 (13)	6 (11)	7 (15)

Abbildung 10: Tumorlänge



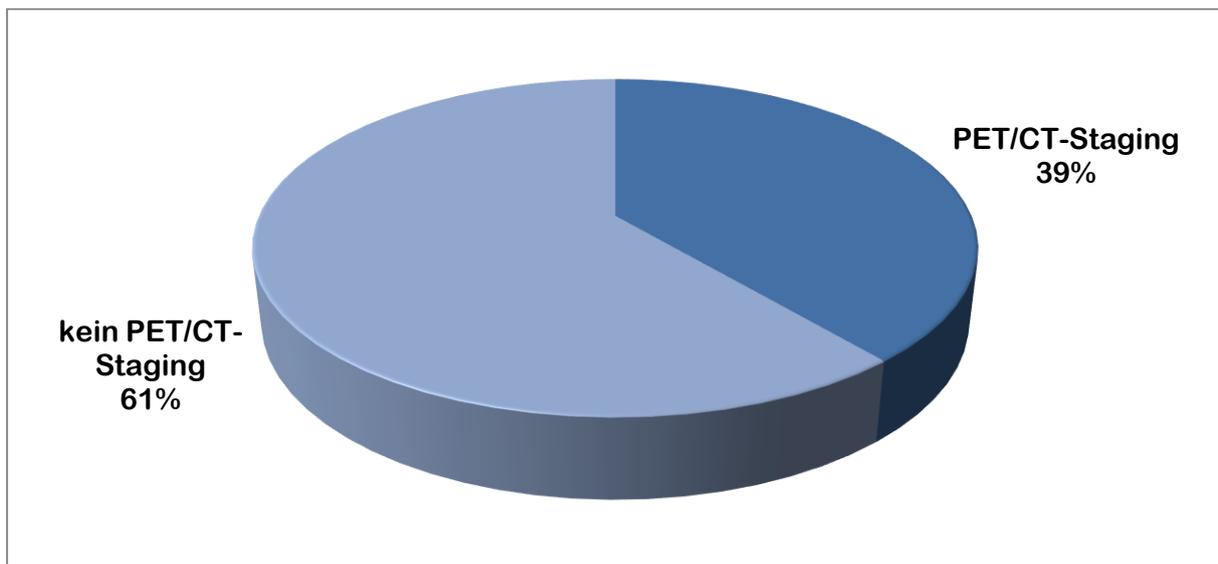
4.10 Staging mittels PET/CT

Da der Einfluss des PET/CT-Stagings noch immer Bestand aktueller Studien ist, wurde die Anzahl der Stagings via PET/CT ebenfalls analysiert. Insgesamt kam das PET/CT bei 40 Patienten (39%) zum Einsatz. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung in die beiden Subgruppen war nicht vorhanden (Gruppe 1: n = 22, 40% und Gruppe 2: n = 18, 38%, p-Wert = 0.478). Die genaue Verteilung kann in *Tabelle 16* und *Abbildung 11* gesehen werden.

Tabelle 16: PET/CT-Staging

PET/CT-Staging	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Ja	40 (39)	22 (40)	18 (38)
Nein	63 (61)	33 (60)	30 (62)

Abbildung 11: PET/CT-Staging



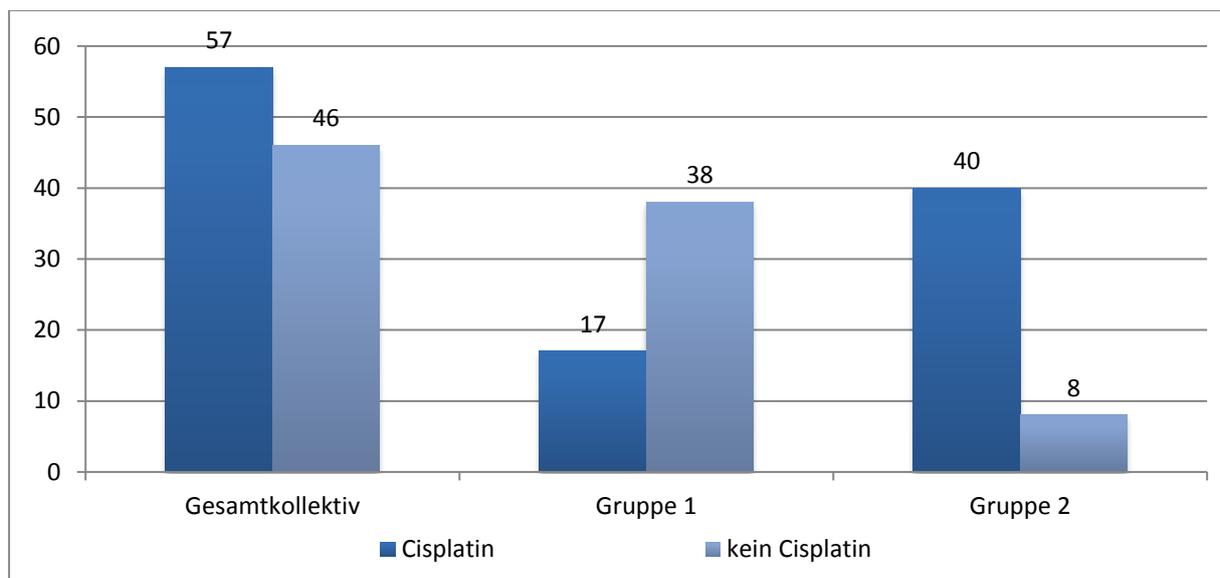
4.11 Verwendung von Cisplatin

Eine CTx mit Cisplatin wurde bei insgesamt 57 Patienten (55%) durchgeführt. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung auf die beiden Subgruppen (p -Wert < 0.001 , siehe *Tabelle 17* und *Abbildung 12*).

Tabelle 17: Cisplatin

Cisplatin	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Ja	57 (55)	17 (31)	40 (83)
Nein	46 (45)	38 (69)	8 (17)

Abbildung 12: Cisplatin



4.12 Pathologischer Regressionsgrad

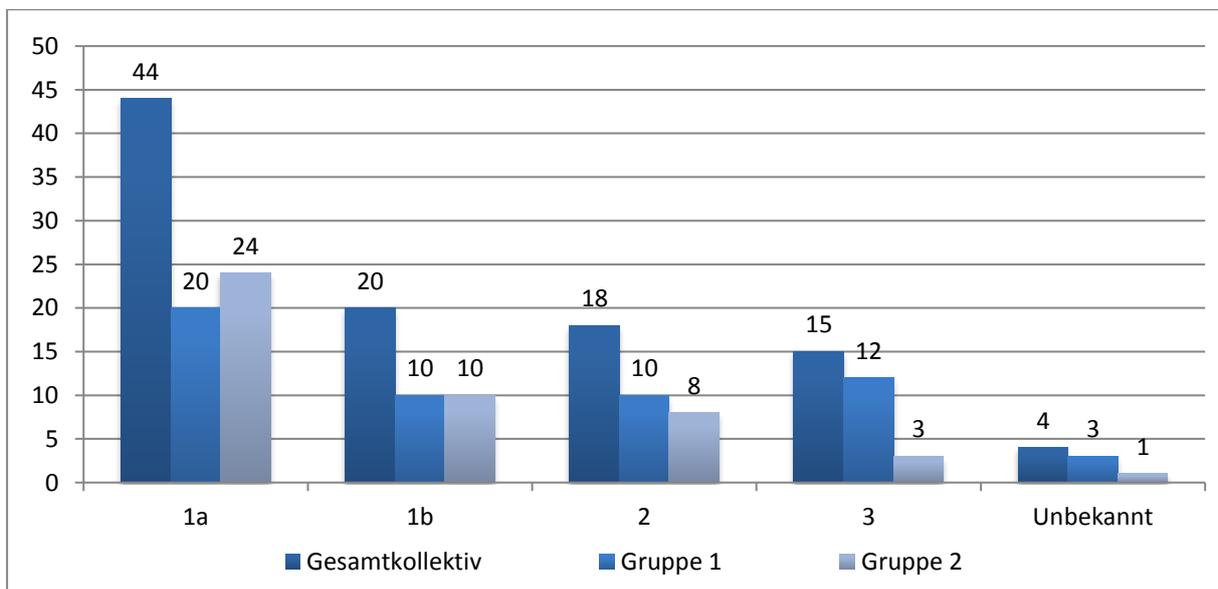
In 44% aller Fälle (n = 44) konnten wir nach der n-RCTx eine pCR (gültig für T- und N-Stadium - also ypT0N0) erreichen. Eine pSTR wurde in 20% (n = 20) beobachtet. Non Responder zeigten sich in 15% (n = 15) der Fälle. Bei 4 Patienten (4%) konnte der Regressionsgrad nicht ermittelt werden. Eine genaue Verteilung für die beiden Gruppen lässt sich in *Tabelle 18* und *Abbildung 13* erkennen. Hierbei zeichnete sich eine Tendenz zu den besseren Remissionsrate (Becker 1a oder 1b) bei Patienten der Subgruppe 2 ab, welche aber keine statistische

Signifikanz erreichte (p-Wert = 0.244). Auch unter Ausschluss der unbekanntenen Regressionsgrade blieb der Unterschied nicht signifikant (p-Wert = 0.143).

Tabelle 18: Regressionsgrad nach Becker

Regressionsgrad nach Becker	Gesamtkollektiv n = 101 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 46 (%)
1a	44 (44)	20 (36)	24 (52)
1b	20 (20)	10 (18)	10 (22)
2	18 (18)	10 (18)	8 (17)
3	15 (15)	12 (22)	3 (7)
Unbekannt	4 (4)	3 (6)	1 (2)

Abbildung 13: Regressionsgrad nach Becker



4.13 Resektionsstatus

Von den 101 operierten Patienten konnte in 89 Fällen (88%) eine R0-Resektion erreicht werden. Eine R1-Resektion lag in 6% der Fälle vor. Nur in zwei Fällen (2%) berichtete der Operateur eine R2-Resektion. Bei vier Patienten (4%) konnte der Resektionsstatus nicht ermittelt werden. Diese wurden als Rx klassifiziert. In den beiden Subgruppen lag die R0-Rate bei 86% für Gruppe 1 und bei 92% für Gruppe 2. Es wurde keine statistische Signifikanz für die Verteilung gesehen (p-Wert = 0.607). Eine Übersicht der Resektionsraten zeigt *Tabelle 19*.

Tabelle 19: Resektionsstatus

Resektionsstatus	Gesamtkollektiv n = 101 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 46 (%)
R0	89 (88)	47 (86)	42 (92)
R1	6 (6)	3 (5)	3 (7)
R2	2 (2)	2 (4)	0
Rx	4 (4)	3 (5)	1 (2)

4.14 Klinikletalität

Vier Patienten (4%) verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation (zwei davon noch vor der Operation, siehe *3.10 Toxizitäten und Komplikationen*). Innerhalb weiterer 20 Tage verstarben fünf weitere Patienten. Die 50-Tages-Klinikletalität lag somit bei 9% (n = 9). Von diesen waren 5 Patienten (53%) in Gruppe 1 und 4 Patienten (47%) in Gruppe 2. Die Verteilung unterlag keiner statistischen Signifikanz (p-Wert = 0.587).

4.15 Beobachtungszeitraum

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum von Beginn der n-RCTx an betrug 100 Monate (Intervall: 2 - 213 Monate) für das Gesamtkollektiv und 130 Monate (Intervall: 2 - 213 Monate) für Gruppe 1 bzw. 73 Monate (Intervall: 2 - 115 Monate) für Gruppe 2.

4.16 Gesamtüberleben

Betrachtet man das Überleben aller 103 Patienten, so ergibt sich eine 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von $62 \pm 5\%$, eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von $45 \pm 5\%$ und eine 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von $34 \pm 6\%$.

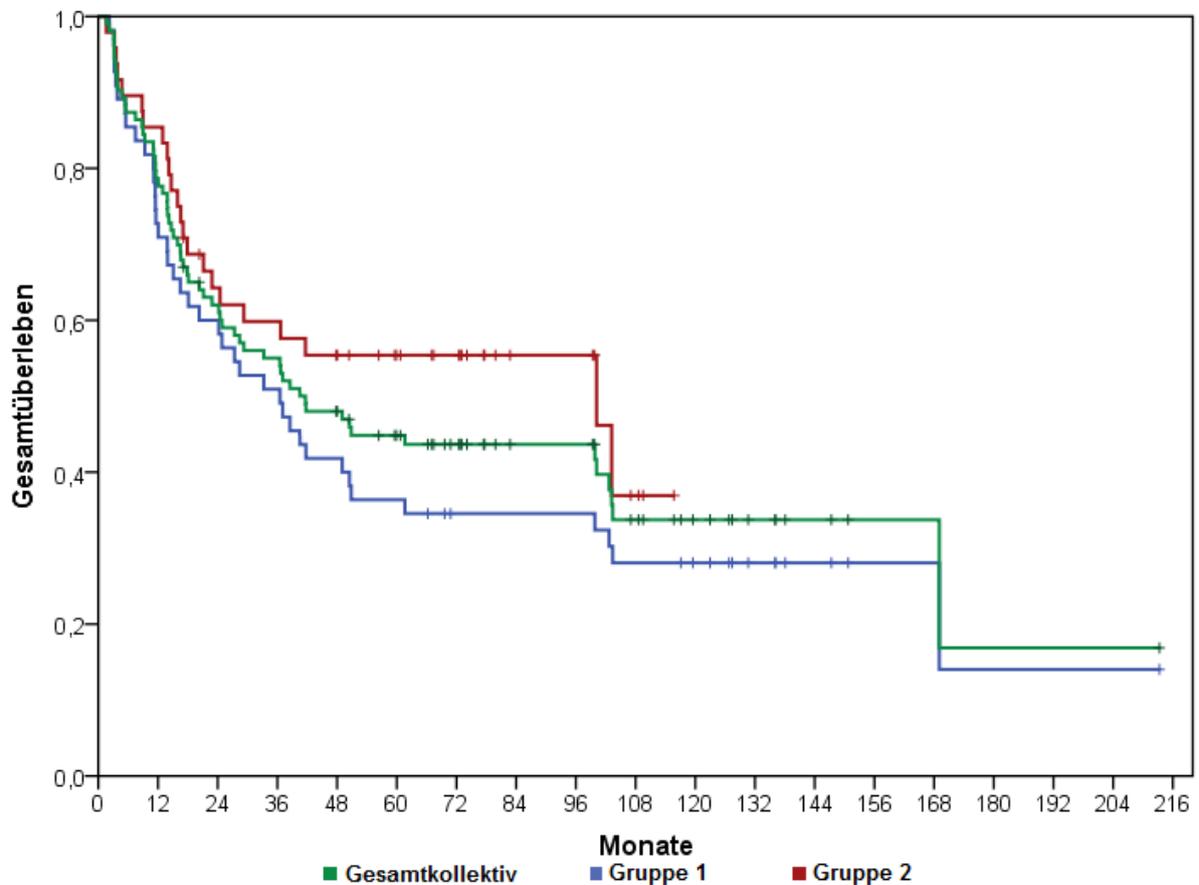
Die mittlere Gesamtüberlebenszeit aller Patienten betrug 42 Monate (95% Konfidenzintervall [KI]: 25 - 58 Monate).

Die 2-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten für die beiden Subgruppen werden in *Tabelle 20* und *Abbildung 14* gezeigt. Die beiden Subgruppen wiesen bezüglich Ihres Gesamtüberlebens keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (p -Wert = 0.117).

Tabelle 20: Gesamtüberleben der Subgruppen

Überlebensraten	Gesamtkollektiv	Gruppe 1	Gruppe 2
2 - Jahres-OS	$62 \pm 5 \%$	$60 \pm 7 \%$	$64 \pm 7 \%$
5 - Jahres-OS	$45 \pm 5 \%$	$36 \pm 7 \%$	$55 \pm 7 \%$
10-Jahres-OS	$34 \pm 6 \%$	$28 \pm 6 \%$	$37 \pm 12 \%$
Mittlere Überlebenszeit	42 Monate	36 Monate	100 Monate

Abbildung 14: Gesamtüberleben



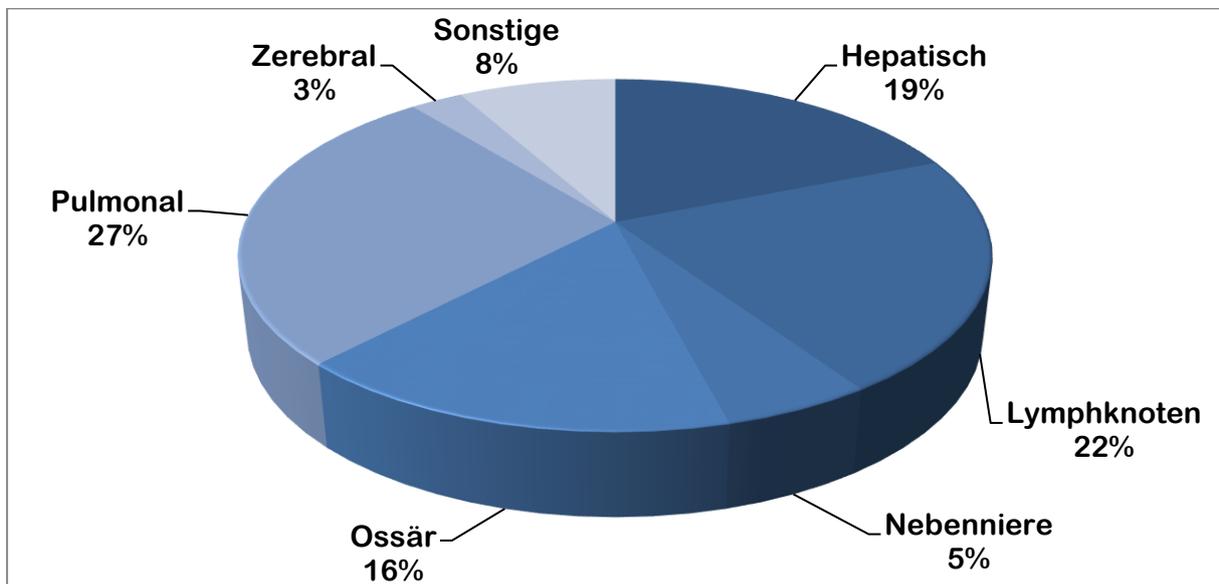
4.17 Fernmetastasen

Bei 22 Patienten (21%) traten im Verlauf der Beobachtung Fernmetastasen auf. Die mediane metastasenfreie Zeit betrug 13 Monate (Intervall: 2 - 51 Monate). Die Lokalisation der am häufigsten aufgetretenen Metastase war die Lunge (n = 10, 10%), gefolgt von den nicht-regionalen Lymphknoten (n = 8, 8%) der Leber (n = 7, 7%) und dem Skelettsystem (n = 6, 6%). Die genauen Häufigkeiten der verschiedenen Fernmetastasen für das Gesamtkollektiv und die beiden Subgruppen sind in *Tabelle 21* und *Abbildung 15* aufgelistet.

Tabelle 21: Fernmetastasen

Fernmetastasen	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Alle Lokalisationen	22 (21)	13 (24)	9 (19)
Hepatische Metastase	7 (6)	3 (8)	4 (7)
Lymphknotenmetastase	8 (8)	4 (7)	4 (8)
Nebennierenmetastase	2 (2)	0	2 (4)
Ossäre Metastase	6 (6)	3 (6)	3 (6)
Pulmonale Metastase	10 (10)	7 (13)	3 (6)
Zerebrale Metastase	1 (1)	1 (2)	0
Sonstige Lokalisation	3 (3)	3 (6)	0

Abbildung 15: Fernmetastasen



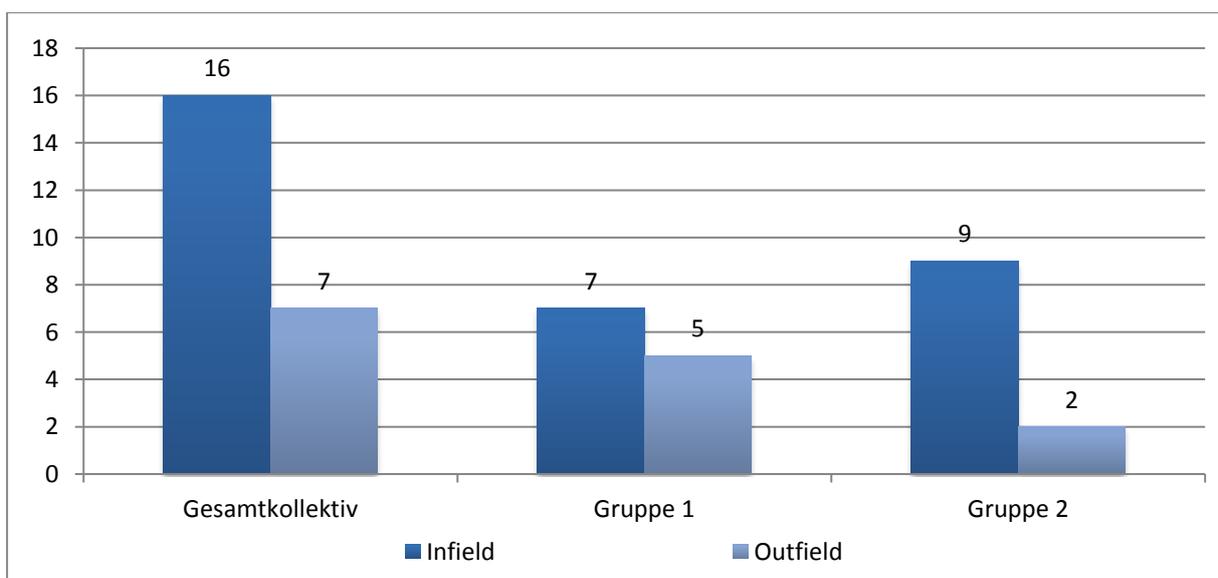
4.18 Rezidivrate

Ein loko-regionales Rezidiv trat bei insgesamt 23 Patienten (22%) auf nach einer medianen Zeit von 12 Monaten (Intervall: 6 - 52 Monate). Dabei handelte es sich in 16 Fällen (70%) um ein Rezidiv innerhalb der bestrahlten Region (Infield-Rezidiv) und in 7 Fällen (30%) um ein Rezidiv, welches sich außerhalb des Bestrahlungsfeldes befand (Outfield-Rezidiv). Die unterschiedliche Verteilung in den beiden Subgruppen kann in *Tabelle 22* und *Abbildung 16* gesehen werden (p-Wert = 0.482).

Tabelle 22: Rezidivraten

Rezidive	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Rezidive - Gesamt	23 (22)	12 (22)	11 (24)
Infield	16 (16)	7 (13)	9 (20)
Outfield	7 (7)	5 (9)	2 (4)

Abbildung 16: Rezidivraten



5. Einfluss der verschiedenen prognostischen Faktoren auf das Überleben

Im Folgenden soll ein Überblick über den Einfluss der untersuchten prognostischen Faktoren bzw. Patientencharakteristika auf die verschiedenen Überlebensraten (Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und krankheitsfreies Überleben) gegeben werden. Untersucht wurden:

Geschlecht, TNM-Stadium, Stadiengruppierung nach UICC, Grading, Lokalisation des Tumors, Länge des Tumors, ECOG-Klassifikation, Alter des Patienten bei Therapiebeginn, Gewichtsverlust, PET-CT-Diagnostik, applizierte Gesamtdosis, Verwendung von Cisplatin, ypT- und ypN-Stadium, Regressionsgrad und Resektionsstatus.

Der Übersicht halber wird sich auf die Beschreibung der signifikanten Faktoren begrenzt.

Eine Signifikanz zeigte sich für die Faktoren:

ECOG-Stadium, Gewichtsverlust, ypT- und ypN-Stadium, Regressionsgrad, Behandlung mit Cisplatin und Resektionsstatus.

5.1 Einfluss der ECOG-Stadien

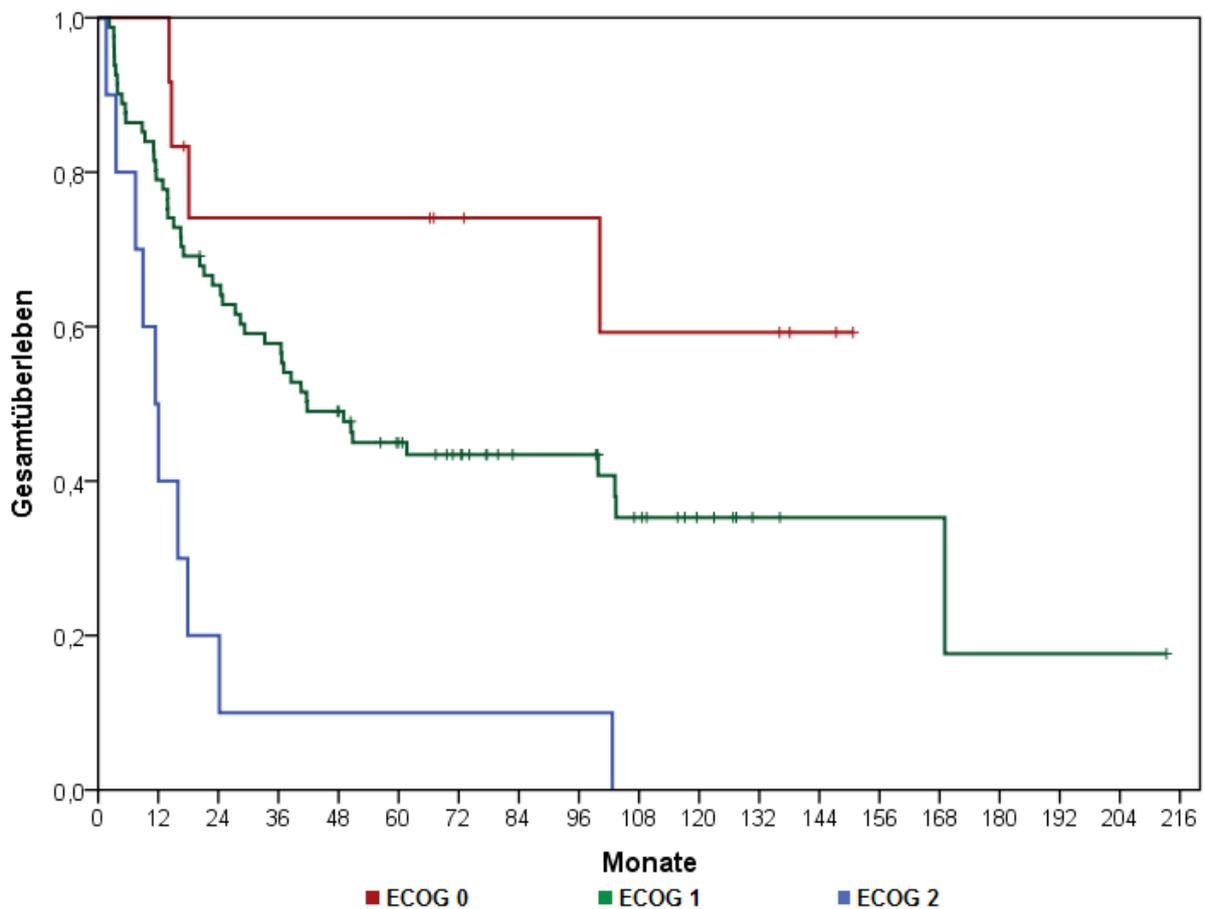
Vergleicht man die Überlebenskurven unter Berücksichtigung der einzelnen ECOG-Stadien, so erkennt man, dass Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG 2) auch ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit ECOG Stadium 0 oder 1 hatten (ECOG 2 vs. ECOG 0/1: p-Wert < 0.001). Dies zeigte sich auch bezüglich des rezidivfreien und krankheitsfreien Überlebens. Die 5-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen ECOG-Stadien sind in *Tabelle 23* gelistet. Eine graphische Darstellung des

Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der unterschiedlichen Stadien zeigt *Abbildung 17*.

Tabelle 23: Überlebensraten nach ECOG-Stadium

Überlebensraten-ECOG	ECOG 0 n = 12	ECOG 1 n = 81	ECOG 2 n = 10	p-Wert
5 - Jahres-OS	74 ± 13 %	45 ± 6 %	10 ± 10 %	0.001
5 - Jahres-RFS	75 ± 13 %	44 ± 6 %	10 ± 10 %	0.001
5 - Jahres-DFS	67 ± 14 %	41 ± 6 %	10 ± 10 %	0.001

Abbildung 17: ECOG-Stadien



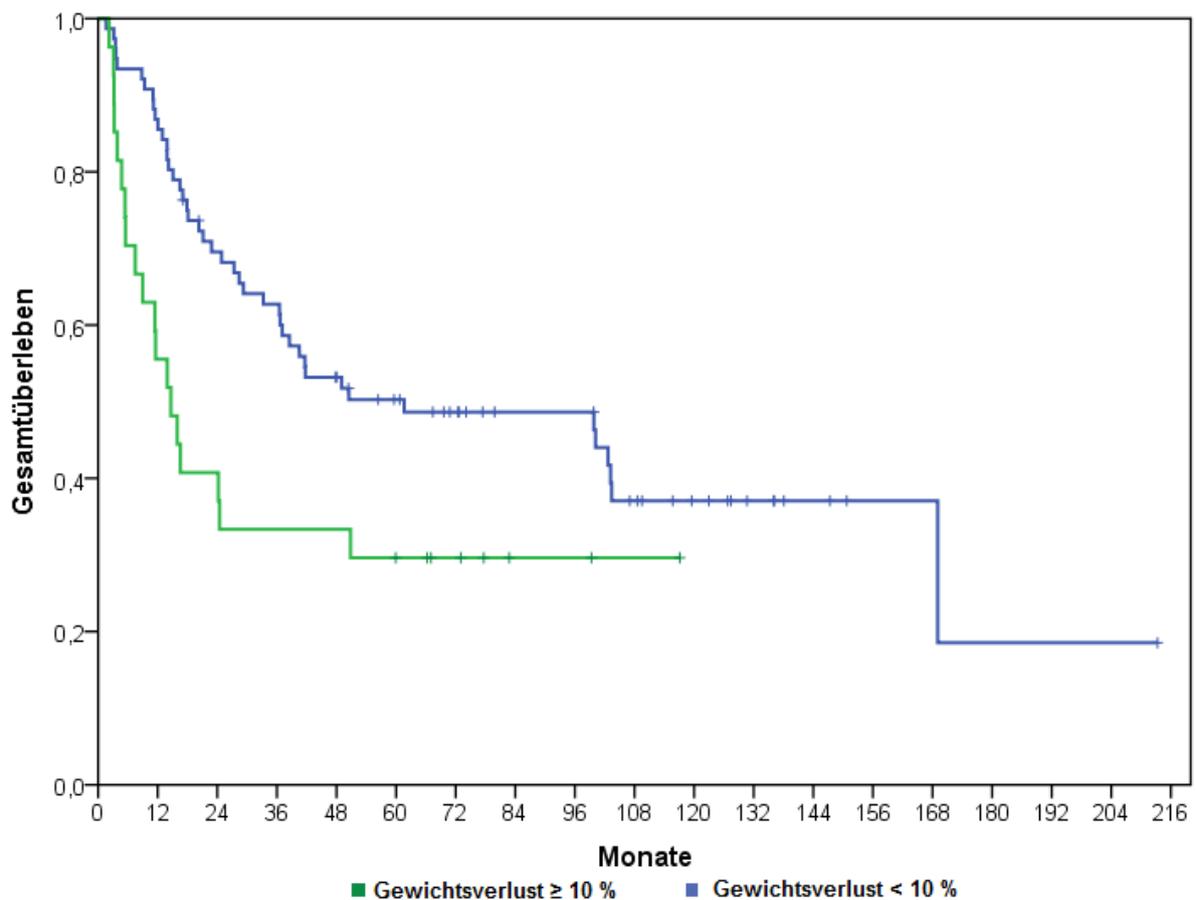
5.2 Einfluss des Gewichtsverlusts

Ein Gewichtsverlust von über 10% des Ausgangsgewichts des Patienten war mit einer deutlichen Verschlechterung des Gesamtüberlebens assoziiert. Für die 2-, 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von Patienten mit weniger als 10% Gewichtsverlust ergab sich ein Wert von $70 \pm 5\%$, $50 \pm 6\%$ bzw. $37 \pm 6\%$. Im Gegensatz dazu lagen die jeweiligen Werte bei Patienten mit über 10% Gewichtsverlust nach 2 Jahren bei $41 \pm 10\%$ und nach 5 Jahre bei $30 \pm 9\%$ (p-Wert = 0.012). Eine graphische Darstellung der Überlebenskurven zeigt *Abbildung 18*. Diese deutlichen Unterschiede zeigten sich auch bezüglich DFS und RFS (siehe *Tabelle 24*).

Tabelle 24: Überlebensraten nach Gewichtsverlust

Überlebensraten- Gewichtsverlust	< 10 % n = 76	≥ 10 % n = 27	p-Wert
5 - Jahres-OS	$50 \pm 6 \%$	$30 \pm 9 \%$	0.012
5 - Jahres-RFS	$49 \pm 6 \%$	$30 \pm 9 \%$	0.018
5 - Jahres-DFS	$45 \pm 6 \%$	$30 \pm 9 \%$	0.046

Abbildung 18: Gewichtsverlust



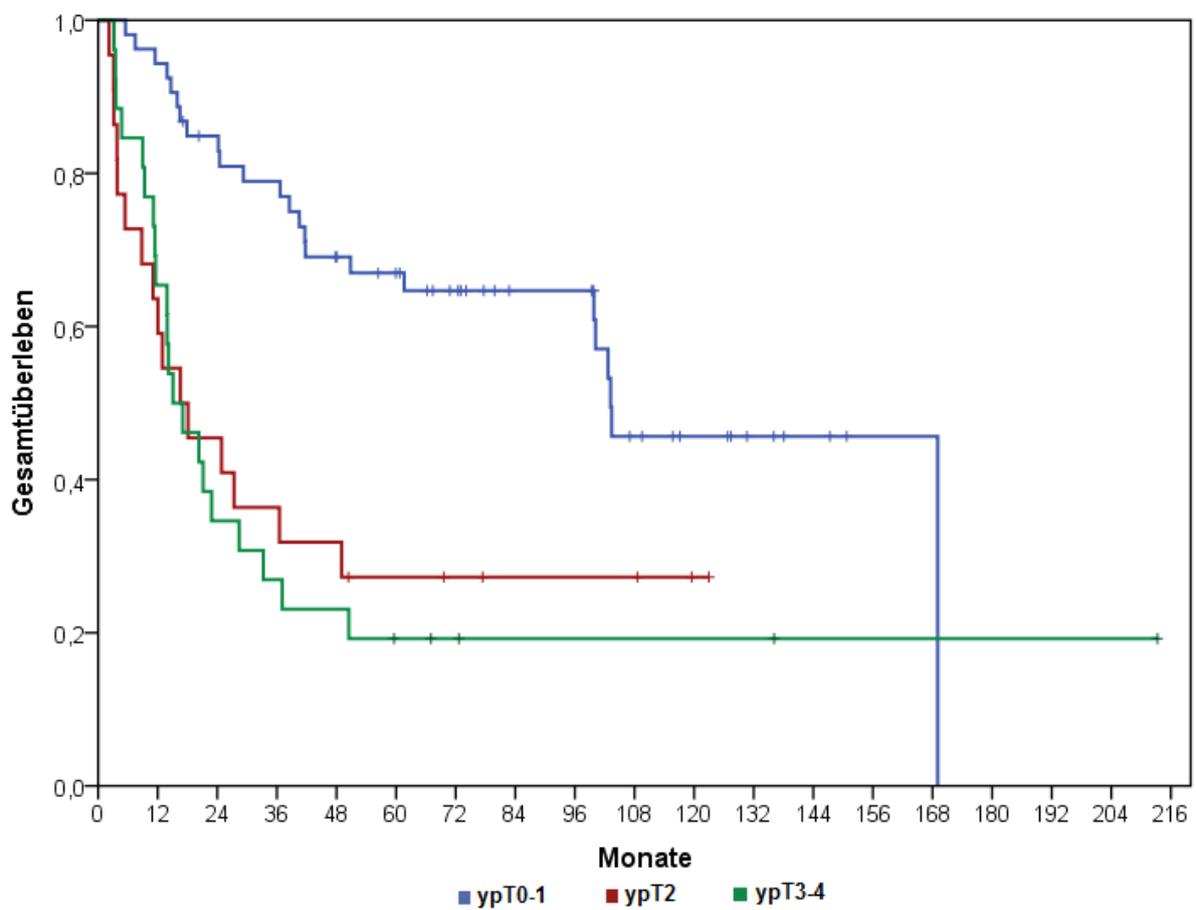
5.3 Einfluss der ypT-Stadien

Das ypT-Stadium nach erfolgter n-RCTx hat einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben ausgeübt. Zur weiteren Auswertung wurden einzelne Stadien zusammengefasst, um Gruppen mit einer ausreichenden Größe zu erhalten (ypT0-1 vs. ypT2 vs. ypT3-4) und anschließend miteinander bezüglich OS, RFS und DFS verglichen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen wurden in *Tabelle 25* und *Abbildung 19* zusammengefasst.

Tabelle 25: Überlebensraten nach ypT-Stadium

Überlebensraten-ypT-Stadium	ypT0-1 n = 53	ypT2 n = 22	ypT3-4 n = 26	p-Wert
5 - Jahres-OS	67 ± 7 %	27 ± 9 %	19 ± 8 %	<0.001
5 - Jahres-RFS	65 ± 7 %	27 ± 9 %	19 ± 8 %	<0.001
5 - Jahres-DFS	61 ± 7 %	27 ± 9 %	15 ± 7 %	<0.001

Abbildung 19: ypT-Stadium



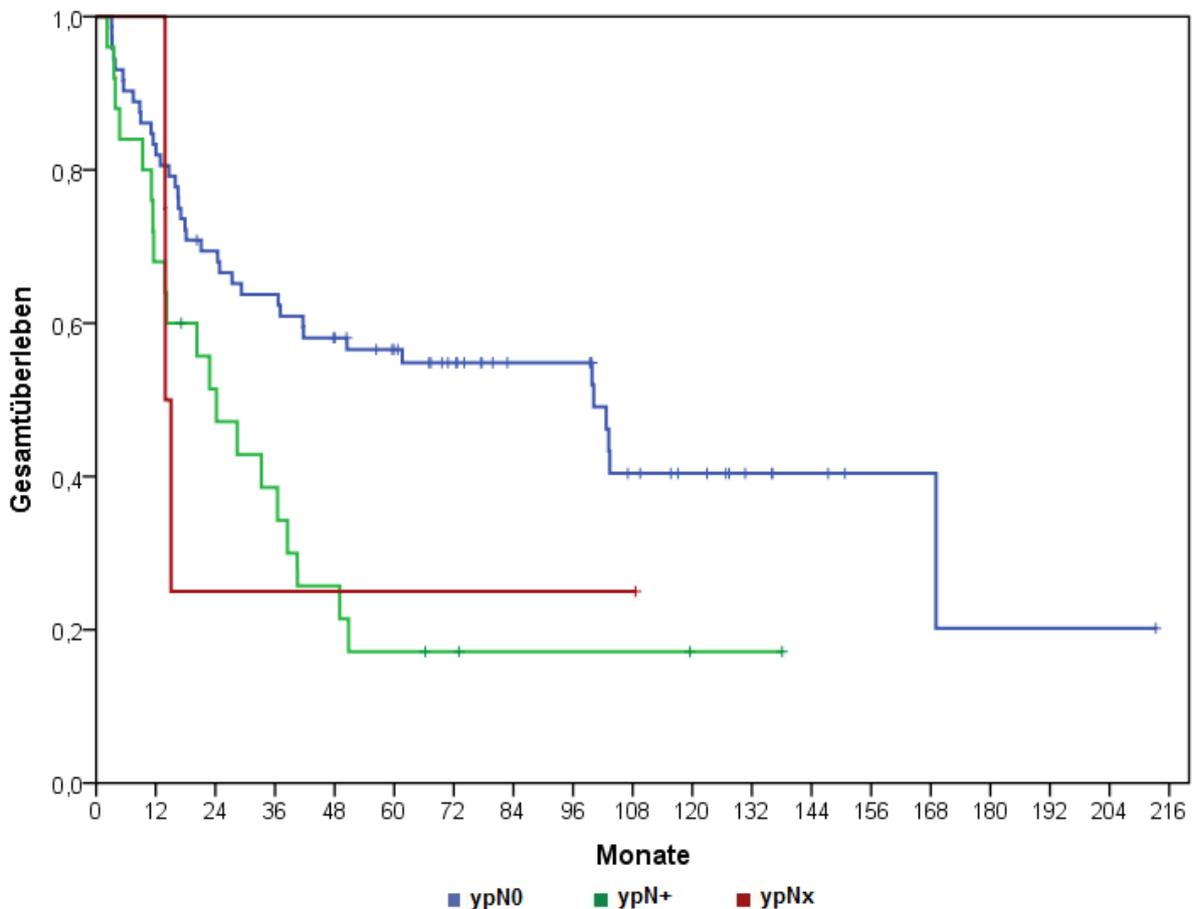
5.4 Einfluss der ypN-Stadien

Auch das ypN-Stadium war signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. So zeigte sich für Patienten mit ypN0-Stadium eine 2-,5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von $69 \pm 5\%$, $57 \pm 6\%$ bzw. $40 \pm 7\%$. Im Vergleich dazu schnitten die Patienten mit ypN+-Stadium mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von $51 \pm 10\%$ nach 2 Jahren und $17 \pm 8\%$ nach 5 Jahren deutlich schlechter ab (p-Wert = 0.012). Dieser Unterschied besteht auch beim Vergleich des 5-Jahres-RFS bzw. DFS, was sich in *Tabelle 26* erkennen lässt. Die Überlebenskurven bezüglich des ypN-Stadiums sind in *Abbildung 20* dargestellt. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Anzahl der Patienten mit ypNx-Stadium nur bei 4 (4%) lag, weshalb die Ergebnisse für diese Gruppe nicht überinterpretiert werden sollten.

Tabelle 26: Überlebensraten nach ypN-Stadium

Überlebensraten-ypN-Stadium	ypN0 n = 72	ypN+ n = 25	ypNx n = 4	p-Wert
5 - Jahres-OS	$57 \pm 6 \%$	$17 \pm 8 \%$	$25 \pm 22 \%$	0.012
5 - Jahres-RFS	$55 \pm 6 \%$	$18 \pm 8 \%$	$25 \pm 22 \%$	0.010
5 - Jahres-DFS	$52 \pm 6 \%$	$16 \pm 7 \%$	$25 \pm 22 \%$	0.004

Abbildung 20: ypN-Stadium



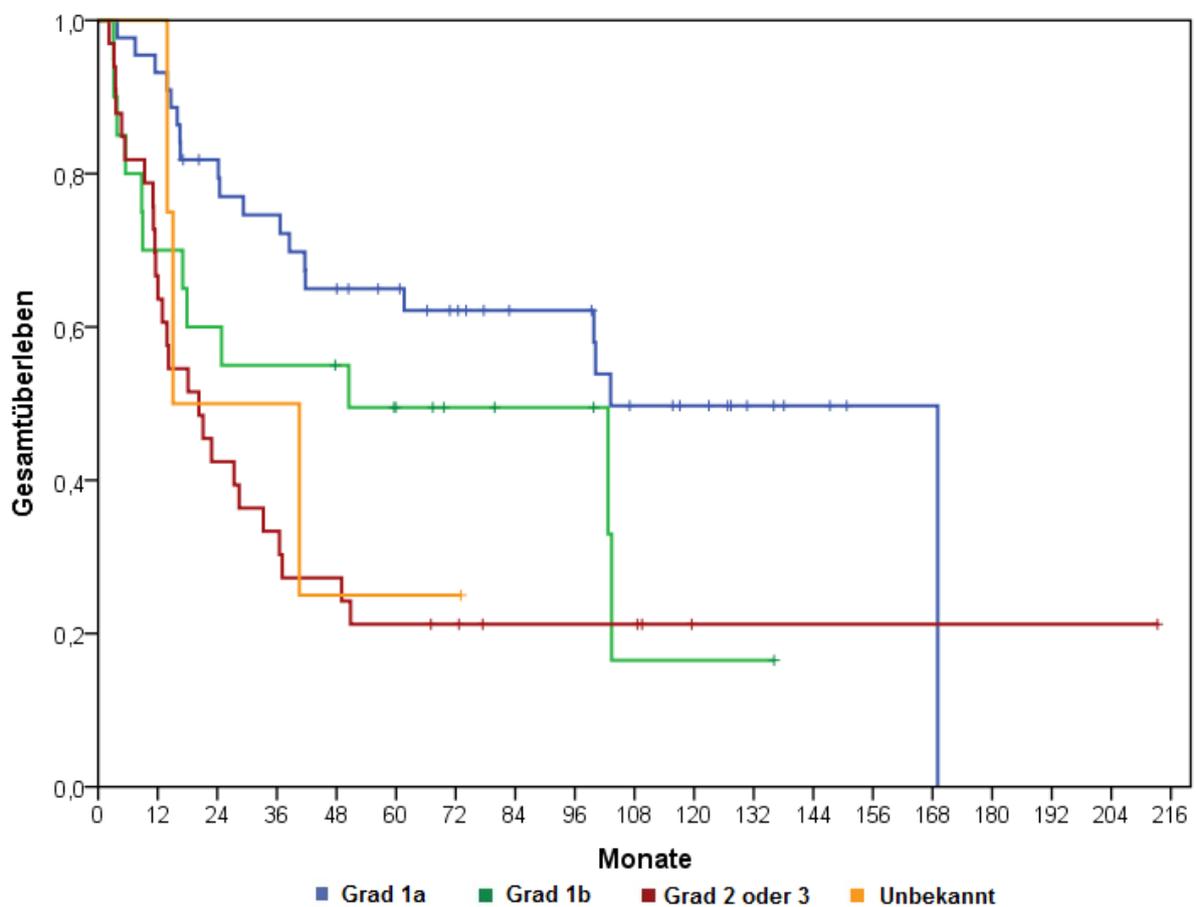
5.5 Einfluss des Regressionsgrades

Wir haben die Überlebensraten von Patienten mit pCR (Regressionsgrad 1a), pSTR (Regressionsgrad 1b) gegen die Regressionsgrade 2 und 3 miteinander verglichen. Dabei zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse für Patienten mit pCR (5-Jahres-OS: $65 \pm 7\%$) oder pSTR (5-Jahres-OS: $50 \pm 11\%$) im Vergleich zur Gruppe der „Wenig- bzw. Non Responder“ (5-Jahres-OS: $21 \pm 7\%$, p-Wert = 0.006). Die entsprechenden Überlebenskurven zeigt *Abbildung 21*, die weiteren Überlebensraten für das RFS und DFS die *Tabelle 27*.

Tabelle 27: Überlebensraten nach Regressionsgrad (Becker)

Überlebensraten- Regressionsgrad	1a n = 44	1b n = 20	Non Resp. n = 33	Unbekannt n = 4	p-Wert
5 - Jahres-OS	65 ± 7 %	50 ± 11 %	21 ± 7 %	25 ± 22	0.006
5 - Jahres-RFS	63 ± 7 %	50 ± 11 %	21 ± 7 %	25 ± 22	0.005
5 - Jahres-DFS	58 ± 8 %	44 ± 11 %	21 ± 7 %	25 ± 22	0.004

Abbildung 21: Regressionsgrade



5.6 Einfluss durch die Verwendung von Cisplatin

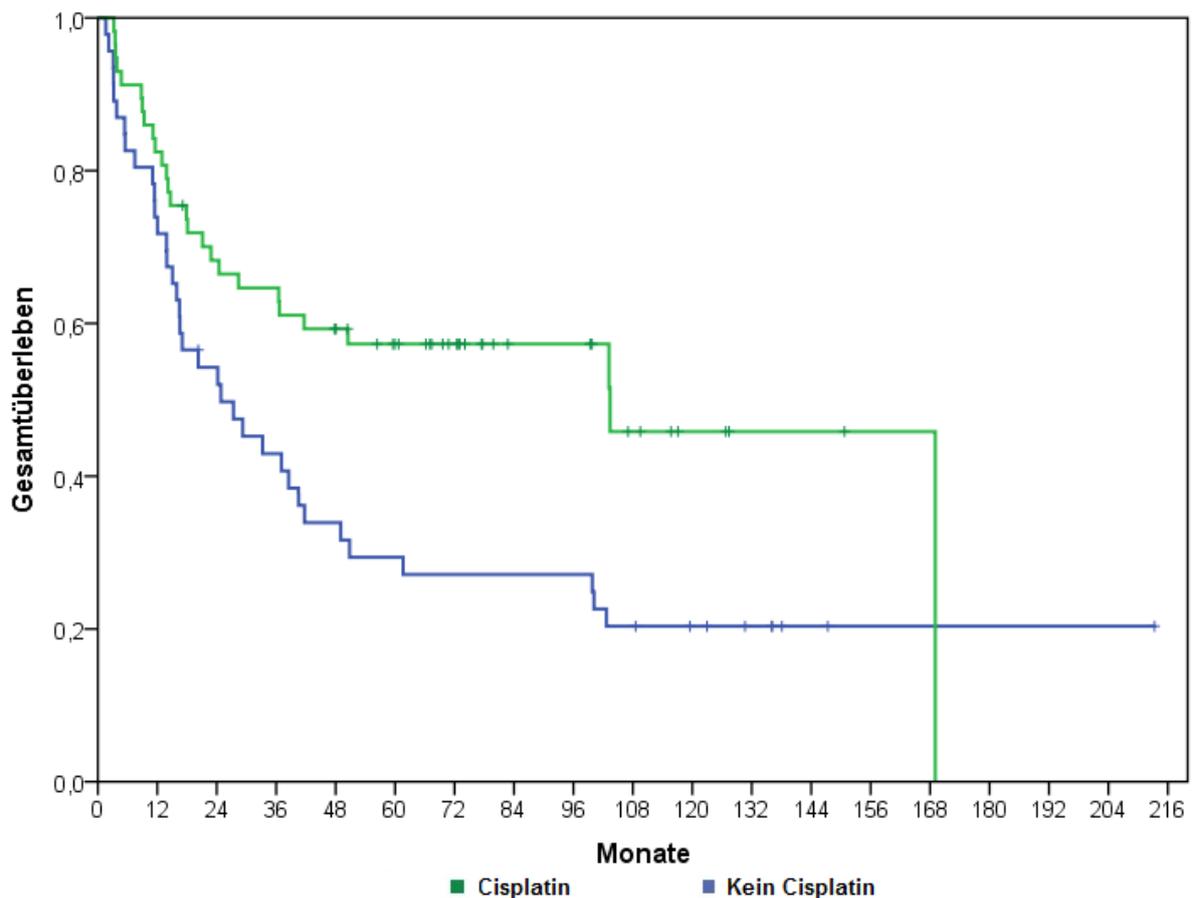
Durch die Verwendung von Cisplatin in der CTx konnte ein signifikanter Unterschied gegenüber der alleinigen Verwendung von 5-FU beobachtet werden.

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate mit Cisplatin lag bei $57 \pm 7\%$ im Vergleich zu $29 \pm 7\%$ ohne Cisplatin ($p\text{-Wert} = 0.007$). Die zugehörigen Überlebenskurven sind in *Abbildung 22* dargestellt. Die weiteren 5-Jahres-Überlebensraten für das RFS und DFS finden sich in der *Tabelle 28*.

Tabelle 28: Überlebensraten nach Cisplatingabe

Überlebensraten- Cisplatin	Cisplatin n = 57	Kein Cisplatin n = 46	p-Wert
5 - Jahres-OS	$57 \pm 7\%$	$29 \pm 7\%$	0.007
5 - Jahres-RFS	$55 \pm 7\%$	$30 \pm 7\%$	0.005
5 - Jahres-DFS	$50 \pm 7\%$	$30 \pm 7\%$	0.006

Abbildung 22: Cisplatin



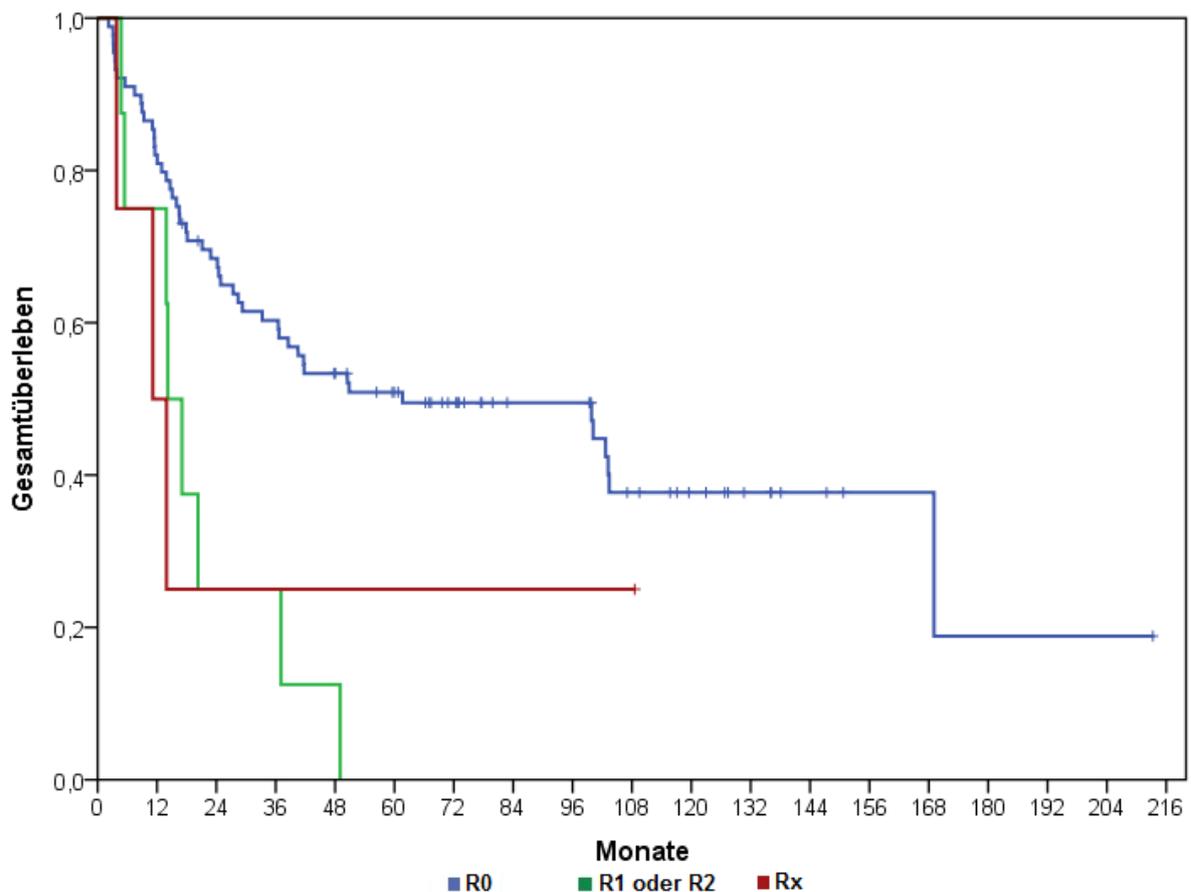
5.7 Einfluss des Resektionsstatus

Ob ein Patient eine R0-Resektion erhielt oder nicht hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Gesamtüberlebensraten. So lag die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit R0-Resektion bei $51 \pm 5\%$, wohingegen nach 5 Jahren kein Patient mit R1 oder R2-Resektion noch am Leben war (p-Wert = 0.004). Die Überlebenskurven der verschiedenen Resektionsstatus werden in *Abbildung 23* gezeigt, die zugehörigen Überlebensraten für das RFS und DFS in *Tabelle 29*. Die Anzahl der Patienten mit Rx-Resektionsstatus lag nur bei 4 (4%). Deshalb sollten die Ergebnisse für diese Gruppe nicht überinterpretiert werden.

Tabelle 29: Überlebensraten nach Resektionsstatus

Überlebensraten- Resektionsstatus	R0 n = 89	R1/R2 n = 8	Rx n = 4	p-Wert
5 - Jahres-OS	51 ± 5 %	0 %	25 ± 22 %	0.004
5 - Jahres-RFS	50 ± 5 %	0 %	25 ± 22 %	0.004
5 - Jahres-DFS	47 ± 5 %	0 %	25 ± 22 %	0.010

Abbildung 23: Resektionsstatus



5.8 Einfluss der prognostischen Faktoren auf die Regressionsraten

Da das Erreichen einer pCR mit einem deutlich besseren Überleben assoziiert war, haben wir ebenfalls die Einflüsse der einzelnen prognostischen Faktoren auf die unterschiedlichen Remissionsraten untersucht. Hierbei konnte sich keiner der untersuchten Faktor als signifikant erweisen. Es gab jedoch eine Tendenz zu den besseren Remissionsrate (Becker 1a oder 1b) bei Patienten der Subgruppe 2 (45Gy, 5-FU ± Cisplatin, p-Wert = 0.143), welche bereits unter Punkt 4.12 *Pathologischer Regressionsgrad* und in *Tabelle 18* beschrieben wurden.

6. Toxizitäten und Komplikationen

Akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen nach oder während der n-RCTx größer Grad 2 traten bei 33% (n = 34) der Patienten auf. Darunter waren die häufigsten eine neu aufgetretene Dysphagie (n = 20, 19%), eine akute Ösophagitis bzw. Mukositis (n = 13, 13%) und eine akute Heiserkeit (n = 7, 7%). Schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen größer Grad 2 traten bei 9 Patienten (9%) auf. Bezüglich der Verteilung der Toxizitäten in die beiden untersuchten Subgruppen konnten sich keine signifikanten Unterschiede erkennen lassen (p-Wert = 0.730). Die genaue Anzahl der verschiedenen Nebenwirkungen für die einzelnen Gruppen ist in *Tabelle 30* gelistet.

Tabelle 30: Akute Nebenwirkungen

Akute Toxizitäten > Grad 2	Gesamtkollektiv n = 103 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 48 (%)
Nicht hämatologisch - Gesamt	34 (33)	17 (31)	17 (35)
Heiserkeit	7 (7)	3 (6)	4 (8)
Dysphagie	20 (19)	9 (16)	11 (23)
Ösophagitis und Mukositis	12 (12)	8 (15)	4 (8)
Übelkeit	3 (3)	1 (2)	2 (4)
Abszessbildung	2 (2)	0	2 (4)
Husten	2 (2)	0	2 (4)
Kreatininabfall	2 (2)	1 (2)	1 (2)
Strahlenpneumonitis	1 (1)	0	1 (2)
Schweres Fieber	1 (1)	0	1 (2)
Hämatologisch - Gesamt	9 (9)	4 (7)	5 (10)
Neutropenie	9 (9)	4 (7)	5 (10)
Thrombozytopenie	2 (2)	1 (2)	1 (2)

Hierbei ist zu beachten, dass es bei manchen Patienten zu mehreren relevanten Nebenwirkungen kam.

Als häufigste operationsbezogene Komplikation trat eine Pneumonie auf (n = 19, 19%), gefolgt von einer Wundinfektion (n = 17, 17%) und einer neu aufgetretenen Rekurrensparese (n = 11, 11%). Die Anzahl der Anastomoseninsuffizienzen (AI) ist mit 5 Fällen (5%) auffällig gering. Dies ist dadurch zu begründen, dass wir ausschließlich eine AI aufgelistet haben, welche im weiteren Verlauf eine operative Intervention benötigte (Stenteinlage, Bougierung). Deshalb wurde die Variable als „Klinische Anastomoseninsuffizienz“ klassifiziert. Auch in Hinsicht der intra- und postoperativen Komplikationen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden analysierten Gruppen erkennen (p-Wert = 0.527, siehe *Tabelle 31*).

Tabelle 31: Intra- und postoperative Komplikationen

OP-Komplikationen	Gesamtkollektiv n = 101 (%)	Gruppe 1 n = 55 (%)	Gruppe 2 n = 46 (%)
Pneumonie	19 (19)	8 (17)	11 (20)
Wundinfektion	17 (17)	8 (17)	9 (16)
Rekurrensparese	11 (11)	4 (9)	4 (7)
Klinische Anastomoseninsuffizienz	5 (5)	3 (7)	2 (4)
TVT* oder Lungenembolie	2 (2)	2 (4)	0
Supraventrikuläre Tachykardien	2 (2)	2 (4)	0
Schweres Fieber	1 (1)	0	1 (2)

*TVT = Tiefe Venenthrombose

7. Multivariate Analysen

Im nächsten Schritt wurde eine multivariate Analyse aller Faktoren durchgeführt, welche in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Dabei wurde untersucht, welche der Faktoren mit einem schlechteren Gesamtüberleben korrelierten. Diese waren das ECOG-Stadium, ein relevanter Gewichtsverlust, das ypT-Stadium und der Regressionsgrad. Die Applikation von Cisplatin (p-Wert = 0.428), das ypN-Stadium (p-Wert = 0.062) und der Resektionsstatus (p-Wert = 0.147) konnten in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert werden. Auch die Einteilung in eine der beiden Subgruppen stellte sich nicht als ein signifikanter Faktor heraus (p-Wert = 0.120). Eine Übersicht der signifikanten Ergebnisse dieser Analyse ist in *Tabelle 32* dargestellt.

Tabelle 32: Signifikante Multivariate Analysen

Multivariate Analysen	p-Wert	HR	KI 95%
ECOG 2 vs. ECOG 0–1	< 0.001	4.420	2.160 – 7.284
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ vs. $< 10\%$	0.025	2.108	1.062 – 3.922
ypT-Stadium			
- ypT3–4 vs. ypT2	0.007	2.570	1.154 – 4.826
- ypT3–4 vs. ypT0–1	0.001	3.269	2.012 – 5.951
Regression			
- Grad 2–3 vs. Grad 1a	< 0.001	3.039	1.889 – 5.710
- Grad 2–3 vs. Grad 1b	0.070	1.570	1.342 – 2.085

8. Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen

Um die unterschiedlichen Einflüsse der beiden Behandlungsprotokolle zu erkennen, wurde eine ausführliche Subgruppenanalyse durchgeführt. Wie in Abschnitt 4.1 - 4.18 gezeigt werden konnte, waren die beiden Patientengruppen in Anbetracht der demographischen und grundsätzlichen Tumor-Eigenschaften gut miteinander vergleichbar.

Eine statistische Relevanz ergab sich für die Unterschiede der pCR- und pSTR-Raten zwischen den beiden Subgruppen. In Subgruppe 1 lag eine pCR-Rate (Regressionsgrad Becker 1a) von 36% vor im Vergleich zu 53% in Subgruppe 2. Der Anteil an Patienten mit pSTR (Regressionsgrad Becker 1b) lag in Subgruppe 1 bei 18% und in Subgruppe 2 bei 22% (p-Wert = 0.011). Diese Verteilung wurde bereits in *Tabelle 18* erwähnt.

Vergleicht man die R0 vs. R1/R2 Raten unter Ausschluss der Rx-Fälle, so ergibt sich ein R0-Rate von 90% für Gruppe 1 und 93% für Gruppe 2. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p-Wert = 0.721).

Bezüglich der Verteilung der Toxizitäten nach n-RCTx und Komplikationen nach OP in den beiden Subgruppen konnten sich keine relevanten Unterschiede erkennen lassen (p-Wert = 0.730). In beiden Gruppen war die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung nach n-RCTx die Dysphagie (Gruppe 1: n = 9, 16% und Gruppe 2: n = 11, 23%) und die häufigste OP-Komplikation eine Pneumonie (Gruppe 1: n = 8, 17% und Gruppe 2: n = 11, 20%). Die genaue Verteilung der verschiedenen Nebenwirkungen und Komplikationen wurde bereits in *Tabelle 30* und *31* aufgeführt.

Ein Lokalrezidiv trat in Gruppe 1 bei 12 Patienten (22%) auf und in Gruppe 2 bei 11 Patienten (24%, p-Wert = 0.482). In Gruppe 1 lag der Anteil der Infield-

Rezidive bei 58% (n = 7) und in Gruppe 2 bei 82% (n = 9). Die genaue Aufteilung wurde in *Tabelle 22* gezeigt.

Fernmetastasen waren im Verlauf bei 13 Patienten (24%) in Gruppe 1 und bei 9 Patienten (19%) in Gruppe 2 zu beobachten (p-Wert = 0.633), wobei in Gruppe 1 pulmonalen Metastasen (n = 7, 13%) und in Gruppe 2 Lymphknotenmetastasen (n = 4, 8%) am häufigsten vorkamen (genaue Auflistung siehe *Tabelle 21*).

Der Vergleich der Überlebenskurven für das OS, RFS und DFS ist jeweils in den *Abbildung 1, 24* und *25* dargestellt. Bei den jeweiligen 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der beiden Gruppen zeichnete sich eine Tendenz für ein besseres Überleben in Gruppe 2 ab, jedoch ohne statistische Signifikanz (OS: p-Wert = 0.117, RFS: p-Wert = 0.087 und DFS: p-Wert = 0.124).

Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben (RFS)

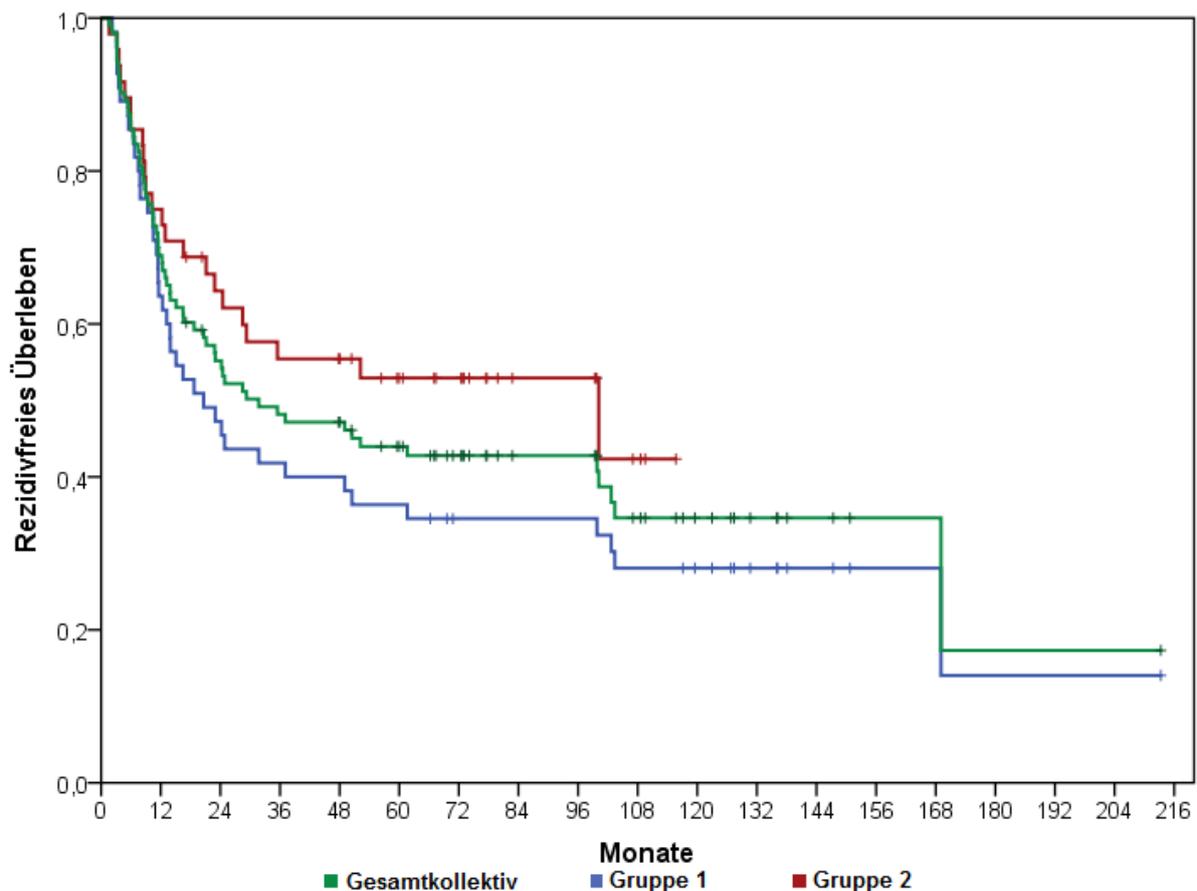
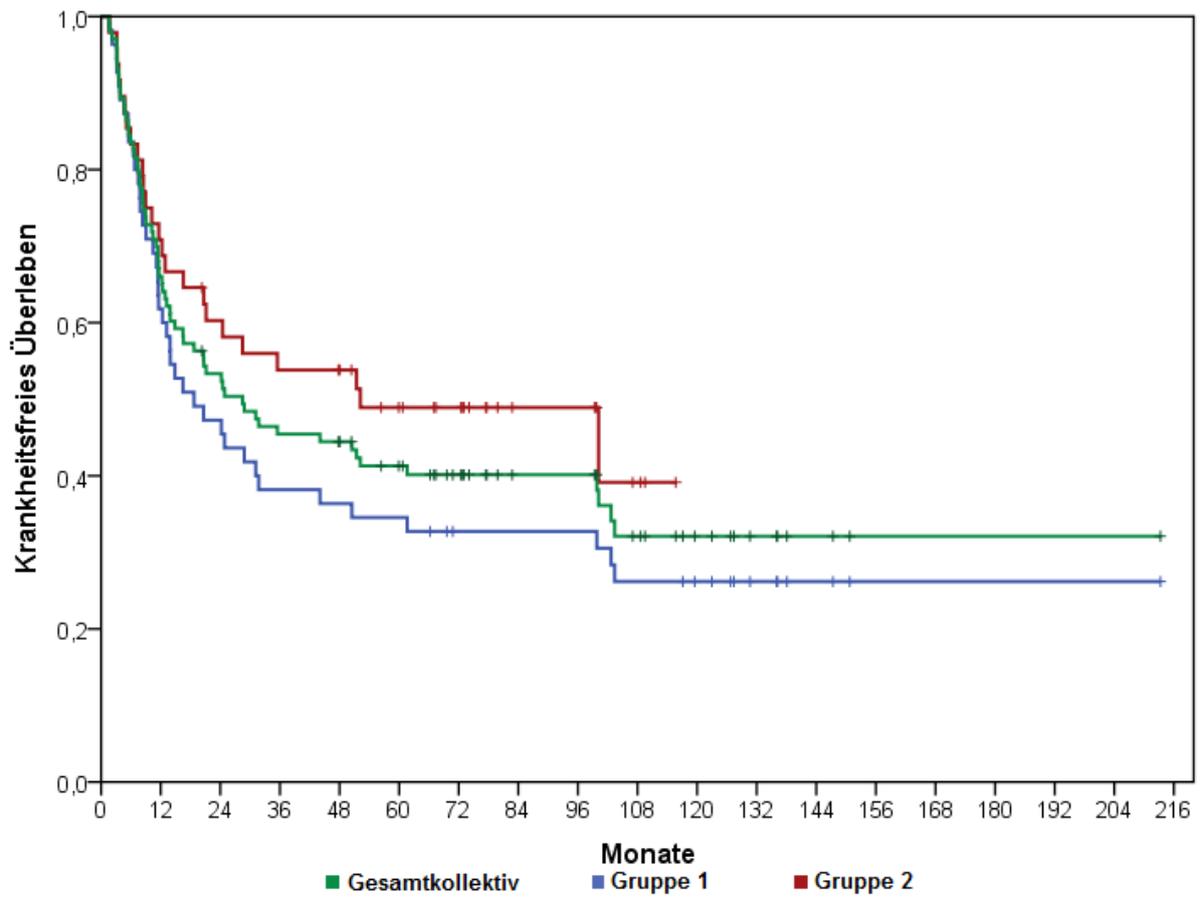


Abbildung 25: Krankheitsfreies Überleben (DFS)



9. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse von Patienten mit PECA des Ösophagus im fortgeschrittenen Stadium berichtet, welche am Klinikum rechts der Isar, München, mittels n-RCTx und anschließender Operation behandelt worden sind. Die mediane Nachbeobachtungszeit war mit mehr als 9 Jahren außerordentlich lang. Der hauptsächliche Nutzen der n-RCTx basiert auf dem Konzept der präoperativen Devitalisierung und Reduktion der Tumormasse sowie der Beseitigung von Lymphknotenmetastasen und möglicher mikroskopischer Fernmetastasen. In der Theorie sollten diese Einflüsse stets zu einer besseren Operabilität und letztendlich auch zu besseren Ergebnissen in Bezug auf das OS und das DFS führen. Die Vorteile dieses multimodalen Ansatzes durch eine mögliche Verbesserung der Resektionsraten und Reduktion der Lokalrezidivraten muss jedoch stets gegen eine möglicherweise erhöhte perioperative Morbidität und ein erhöhtes Vorkommen von akuten Nebenwirkungen bei diesen Patienten abgewogen werden. Weiterhin besteht für einen kleinen Anteil an Patienten, welche nicht genügend auf die n-RCTx ansprechen, eine ungerechtfertigte Verzögerung möglicher anderer kurativer Optionen (Siewert et al. 1996).

Ein weiteres Thema, welches von großem wissenschaftlichen Interesse ist, ist die pathologische Regressionsrate und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass für Patienten, bei denen eine pCR erreicht werden konnte, deutlich bessere Ergebnisse bezüglich OS, RFS und DFS zu beobachten waren. Zu diesem Ergebnis kommen auch andere Studien, welche sich mit dieser Thematik beschäftigt haben. (Fink et al. 1995, Ancona et al. 2001, Brucher et al. 2006, Kranzfelder et al. 2011, Ordu et al. 2014). Im Jahre 2012 berichteten van Hagen et al. in einer der größten zu diesem Thema existierenden randomisierten Studien, der CROSS-Studie, eine pCR-Rate von 49% bei Patienten mit fortgeschrittenem PECA nach n-RCTx (van Hagen et al.

2012). Dies ist gut mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar (44%, siehe 4.12 *Pathologischer Regressionsgrad*). Die leicht bessere pCR-Rate in der CROSS-Studie lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass eine Anzahl von 46 der in unserer Arbeit untersuchten Patienten (45%) mit der alleinigen Gabe von 5-FU als CTx behandelt wurde. Dies lässt sich in Anbetracht der Ergebnisse als suboptimales Behandlungskonzept bezeichnen (siehe 8. *Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen*). Hierfür spricht auch, dass die pCR-Rate in der Subgruppe 2 bei 52% lag.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zur CROSS-Studie besteht darin, dass in dieser Patienten mit einer Tumurlänge > 8 cm und einem Tumorradius > 5 cm, ungenügender Kalorienaufnahme oder einem Gewichtsverlust $> 10\%$ ausgeschlossen wurden. Dies könnte sowohl zu einem deutlich besseren Ausgangskollektiv an Patienten als auch zu einer Auswahl an weniger aggressiven Tumoren geführt haben. Im klinischen Alltag begegnet einem jedoch ein nicht zu unterschlagener Anteil an Patienten, auf welche mindestens eines dieser Kriterien zutrifft. Von daher lässt sich nicht sicher beurteilen, ob das in der CROSS-Studie vorgeschlagene CROSS-Regime (41,4 Gy Gesamtstrahlendosis mit 1,8 Gy ED, CTx mit Carboplatin [AUC2] und Paclitaxel 50 mg/m²/Woche) auch für solche Patienten zu empfehlen ist. In unserer Kohorte fanden sich z.B. 27 Patienten (26%) mit einem Gewichtsverlust von über 10% und weitere 9 Patienten (9%) mit einer Tumurlänge von über 8 cm. Dies hätte dazu geführt, dass mehr als ein Drittel der Patienten dieser Arbeit von der CROSS-Studie ausgeschlossen worden wären. Stellt man eine Berechnung an, in welcher diese Patienten ebenfalls von der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen worden wären, so wäre z.B. das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben in der Subgruppe 2 von 45% auf 63% angestiegen. Es ist jedoch zu beachten, dass solche Vergleiche zwischen einzelnen Studien immer unter möglichen Fehlern und Verzerrungen leiden können wie z.B. unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien oder verschiedenen Staging-Protokollen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn Studien

zu verschiedenen Zeitpunkten oder in unterschiedlichen Studiendesigns (z.B. randomisiert vs. nichtrandomisiert oder retrospektiv vs. prospektiv) durchgeführt werden.

Diese Arbeit hat eine Reihe von Stärken und Schwächen, auf welche an dieser Stelle genauer eingegangen werden soll.

Die wohl bedeutendste Einschränkung dieser Arbeit ist ihr retrospektives Design. Es ist ein bekannter Nachteil retrospektiver Studien, dass man die Richtung eines Kausalzusammenhangs nicht endgültig klären kann. Es ist stets zu überlegen, ob das vermeintliche Ergebnis in Wirklichkeit die vermeintliche Ursache bewirkt hat oder eine dritte Sache beides verursacht haben kann (der so genannte Confounder). Weiterhin konnten in alten Unterlagen bestimmte Daten nicht zuverlässig erhoben werden, was zu einem leicht lückenhaften Datensatz führte. Außerdem bestanden die beiden Subgruppen nur aus maximal 55 Patienten, was zu einer Limitierung der statistischen Auswertungen wie z.B. dem Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten führte. Die Ursache, dass es für einige sich überlappende Zeiträume mehr als einen gängigen Behandlungsplan in unserer Klinik gab, kann ebenfalls als Einschränkung dieser Studie gesehen werden.

Eine der größten Stärken dieser Arbeit ist sicherlich, dass sie im Klinikum rechts der Isar in München ausgeführt wurde, welches als ein High-Volume-Center für die Behandlung von Ösophaguskarzinomen angesehen werden kann. Weiterhin wurden alle Beurteilungen der histopathologischen Befunde routinemäßig in einer großen, modernen Pathologie durchgeführt. Außerdem haben wir durch das Ausschließen vieler heterogener Therapieschemata oder unterschiedlicher Tumorhistologien einer Reihe von Verzerrungen und Fehlerquellen vorgebeugt.

Ein bekanntes, nicht seltenes Problem für viele strahlentherapeutische Abteilungen ist der Umstand, dass sich nach einem Restaging, ca. 6-8 Wochen nach Ende der n-RCTx, neue Bedingungen oder veränderte Umstände vorfinden

lassen, welche den ursprünglich geplanten Behandlungsablauf behindern können. Diese können z.B. das Vorliegen neu aufgetretener Metastasen, ein fortgeschrittenes Wachstum des Tumors mit neuer Infiltration in benachbarte Organe (T4-Stadium) oder auch ein veränderter Patientenwille sein. Diese neuen Entwicklungen führen nicht selten zu einem Abbruch der geplanten Therapie oder zumindest zu einer nicht mehr durchgeführten chirurgischen Resektion. An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass zwischen 5% und 35% aller Patienten mit Ösophaguskarzinom, welche ursprünglich für ein neoadjuvantes Behandlungskonzept geplant sind, letztendlich aus verschiedenen Gründen doch keine Operation erhalten (Lee et al. 2004). Auch in dieser Arbeit mussten 53 Patienten ausgeschlossen werden, da ihr Behandlungsplan im beobachteten Verlauf von einem neoadjuvanten auf ein definitives RCTx-Konzept umgestellt wurde (siehe *3.4 Patientenanzahl*).

Studien, welche sich mit den Ergebnissen dieser Patienten beschäftigen, sind selten. Die Resultate unserer 53 Patienten wurden jedoch im Rahmen einer weiteren wissenschaftlichen Arbeit untersucht und veröffentlicht (Fakhrian et al. 2015).

Die Gründe, welche in dieser Studie zu einem Wechsel des Behandlungskonzeptes führten, waren: 1. Der Patient oder der behandelnde Arzt entschied sich gegen eine Operation und die Radiochemotherapie wurde ohne eine relevante Unterbrechung bis zu einer kurativen Dosis weitergeführt (n = 23, 43%). 2. Nach dem Restaging wurde vom Tumorboard entschieden, dass eine R0-Resektion sehr unwahrscheinlich sei, da der Tumor z.B. eine deutliche Progression aufwies oder der Patient als „unfit“ für die Operation angesehen wurde, sodass die RCTx mit kurativer Dosis fortgesetzt wurde (n = 15, 28%). 3. Der Patient lehnte nach der erfolgten RCTx jegliche weitere Therapieoption ab (n = 15, 28%).

Hierbei zeigte sich für das Gesamtkollektiv dieser sogenannten „Dropout“-Patienten eine Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren von $36 \pm 7\%$ und von $27 \pm 7\%$ nach 5 Jahren mit einem medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten (KI 95%: 12 - 27 Monate). Vergleicht man diese Zahlen mit denen der vorliegenden Arbeit, so lässt sich ein deutlich besseres Überleben für Patienten erkennen, bei denen nicht von dem ursprünglich geplanten Behandlungskonzept abgewichen wurde, welche also folglich eine chirurgische Resektion erhielten. Dies ist leicht zu verstehen, da es sich bei den „Dropout“-Patienten teilweise auch um Patienten handelte, welche nach dem Restaging nach erfolgter n-RCTx als „unfit“ für eine Operation angesehen wurden und sich somit bereits in einem schlechten Allgemeinzustand befanden. Weiterhin konnte in der erwähnten Studie gezeigt werden, dass Patienten, bei denen eine zweite Serie RCTx erst nach dem Restaging begonnen werden konnte, ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten hatten, bei denen das Konzept ohne Unterbrechung noch während der laufenden n-RCTx auf eine d-RCTx umgestellt wurde. Dies wird dadurch begründet, dass Tumorzellen in der für die Re-evaluierung nötigen Pause die Möglichkeit haben, sich erneut zu vermehren, da sie bis zu diesem Zeitpunkt nur mit einer für eine definitive RCTx ungenügenden Strahlendosis behandelt worden sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten durch diese zusätzliche zweite Serie RTx nach einer Unterbrechung noch ein Langzeitüberleben erreichen, ist gering. Aus diesem Grund sollte die Einteilung von Patienten in ein multimodales Behandlungskonzept nicht voreilig entschieden werden. Vielmehr sollte noch vor der Einteilung in ein Behandlungsschema besonders große Aufmerksamkeit auf die Faktoren Patienten-Compliance und die akkurate Einschätzung der Operabilität des Tumors gelegt werden. Vor allem sollten keine unrealistischen Erwartungen des Patienten an eine n-RCTx bestehen. Auch wenn die berichteten Überlebenszahlen der genannten Studie relativ gering sind, so sind die Ergebnisse doch durchaus

erwähnenswert, da sie eine der größten Analysen ihrer Art und weitere Literatur zu diesem Thema sehr rar ist.

Die CROSS-Studie hat endgültig gezeigt, dass eine gut abgestimmte multimodale Therapie der alleinigen chirurgischen Resektion in der Behandlung von Ösophaguskarzinomen überlegen ist (van Hagen et al. 2012).

Es gibt jedoch immer noch einige hypothetische Ansätze in der kurativen Behandlung von Ösophaguskarzinomen, welche in weiteren prospektiven, randomisierten Studien analysiert werden müssen, wie z.B. die Durchführbarkeit und Effizienz einer „Salvage“-Operation für Patienten, welche ungenügend auf eine d-RCTx (50,4 - 54 Gy) angesprochen haben. Dieses Thema ist bisher nur von wenigen Studien untersucht worden, welche jedoch durchaus zu interessanten Ergebnissen für die Behandlung von Ösophaguskarzinomen führten. So zeigten Markar et al. in einer der bisher größten durchgeführten Multi-Center-Studien zu diesem Thema eine 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit d-RCTx und anschließender „Salvage“-Operation von 43,3% im Vergleich zu 40,1% für Patienten mit n-RCTx und Ösophagektomie (p-Wert = 0.542) und ein DFS von 39,2% vs. 32,8% (p-Wert = 0.232) (Markar et al. 2015). Es konnte somit kein signifikanter Vorteil für eine der beiden Therapiemethoden gezeigt werden.

Für eine sichere Beurteilbarkeit des Nutzens einer „Salvage“-Operation sind jedoch weitere klinische Studien notwendig.

Es existieren mehrere Studien, welche zeigen, dass eine n-RCTx mit einer moderaten Strahlendosis im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Resektion nicht mit einer höheren Morbidität und Mortalität für die Versorgung von Ösophaguskarzinomen assoziiert ist. Die entscheidenden Einflussfaktoren auf die perioperative Morbidität und Mortalität in diesen Studien sind hingegen das Vorhandensein koronarer Herzkrankheiten, ein kongestiver Herzfehler (Herzinsuffizienz) und besonders die Erfahrung des jeweiligen Chirurgen.

Weiterhin hat die Versorgung des Tumors in einem High-Volume-Center für Ösophaguskarzinome einen protektiven Einfluss (Orringer et al. 2007, Wright et al. 2009, Hurmuzlu et al. 2010, Merritt et al. 2011).

In unserer Arbeit konnte weiterhin gezeigt werden, dass auch die Auswahl und Kombination der unterschiedlichen Chemotherapeutika für die n-RCTx einen bedeutenden Einfluss auf die Überlebensraten der Patienten hat. Für die Kombination mit einer RTx für eine n-RCTx eignet sich eine Vielzahl an unterschiedlichen chemotherapeutischen Agenzien (Kleinberg et al. 2007). In unserer Studie erwies sich Cisplatin gegenüber der alleinigen Gabe von 5-FU als überlegen. Diese Überlegenheit von Cisplatin gegenüber 5-FU wurde auch schon in anderen Studien beschrieben (Kranzfelder et al. 2011). Dass die Gabe von Cisplatin auch mit einer höheren pCR-Rate assoziiert ist und zu einem besseren Resektionsstatus führt, konnte ebenfalls bereits in mehreren Studien gezeigt werden (Kies et al. 1987, Forastiere et al. 1992, Courrech Staal et al. 2011). Erst vor kurzem wurde eine Studie von Fakhrian et al. veröffentlicht, in welcher sich diese Ergebnisse auch für den Vergleich zwischen Cisplatin und Oxaliplatin zeigten (Fakhrian et al. 2014). Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Studie lag bei 74 Monaten. Die beiden Patientengruppen waren bezüglich der demographischen und grundsätzlichen Tumoreigenschaften gut vergleichbar. Eine R0-Resektion konnte in der Cisplatin-basierten Behandlungsgruppe bei 37 von 39 Patienten (95%) erfolgen, verglichen mit 24 von 37 Patienten (65%) in der Oxaliplatin-basierten Gruppe (p-Wert = 0.002). Eine pCR konnte bei 18 Patienten (46%) der Cisplatin- und 8 Patienten (22%) der Oxaliplatin-Gruppe erreicht werden.

Neben den bisher erwähnten Faktoren hat auch die Höhe der applizierten Gesamtstrahlendosis einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkung der n-RCTx. Eine positive Korrelation zwischen Strahlendosis und loko-regionaler Kontrollrate (LRC) konnten Zhang et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 zeigen (Zhang et al. 2005). Sie berichteten eine 3-Jahres-LRC von 36% bei Patienten, welche mit > 51 Gy bestrahlt wurden, im Vergleich zu 19% bei Patienten mit \leq 51 Gy (p-Wert = 0.011). Auch die pCR-Rate war signifikant höher in der Gruppe der höheren Gesamtstrahlendosis (46% vs. 23%, p-Wert = 0.048).

Suh et al. berichten sowohl ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als auch eine bessere LRC von jenen Patienten, welche eine „High-Dosis“-Therapie von über 60 Gy erhielten (mediane Dosis 63 Gy, Intervall: 60 - 81 Gy, n = 77) im Vergleich zu Patienten ihrer „Standard-Dosis“-Gruppe (mediane Dosis 54 Gy, Intervall 45 – 59,4 Gy, n = 49, p-Wert = 0.010) (Suh et al. 2014).

Die Tendenz, dass eine höhere Strahlendosis zu besseren Ergebnissen führt, kann auch in unserem Patientenkollektiv erkannt werden. Vergleicht man unsere beiden Subgruppen miteinander, so fallen die Ergebnisse der Patienten der Gruppe 2 (45 Gy) im Vergleich zu denen der Gruppe 1 (40 Gy) kontinuierlich besser aus, teilweise auch mit statistischer Signifikanz (siehe 8. *Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen*). Es ist jedoch nicht sicher zu sagen, in wie weit dieses bessere Abschneiden nicht auch durch andere Faktoren wie z.B. die unterschiedlichen CTx-Schemata beeinflusst wurde. Daher wäre zur genaueren Beurteilung eine prospektive Studie, welche die Wirkung einer unterschiedlichen hohen Strahlendosis analysiert, notwendig gewesen.

10. ZUSAMMENFASSUNG

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus hat nach wie vor eine äußerst schlechte Prognose. Einer der Hauptgründe hierfür ist, dass sich die betroffenen Patienten häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium des Tumors vorstellen. Es existiert eine große Anzahl an unterschiedlichen Behandlungskonzepten, von denen die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Ösophagektomie als sogenanntes multimodales Konzept das vielversprechendste ist. Das Klinikum rechts der Isar ist eines der größten Zentren mit sehr hoher Expertise für die Behandlung von Ösophaguskarzinomen. Es wurden die Daten von mehr als 20 Jahren Erfahrung retrospektiv analysiert. Insgesamt stellten sich im untersuchten Zeitraum 311 Patienten mit Plattenepithelzellkarzinom des Ösophagus zur neoadjuvanten Radiochemotherapie in unserer Abteilung vor. Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Gesamtkollektiv von 103 Patienten.

Die ausführliche Analyse der unterschiedlichen prognostischen Faktoren konnte zeigen, dass eine komplette Remissionsrate ein wesentlicher Faktor für die unterschiedlichen Überlebensraten ist und somit prognosebestimmend. Weiterhin stellte die Verwendung von Cisplatin in der neoadjuvanten Chemotherapie einen wichtigen Faktor dar. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls für die unterschiedlichen ECOG-Stadien, den vor Beginn der Therapie erlittenen Gewichtsverlust, das ypT- und ypN-Stadium sowie den postoperativen Resektionsstatus. Es zeigten sich außerdem tendenziell bessere Ergebnisse für Patienten, welche mit einer Strahlendosis von 45 Gy behandelt wurden. Ebenfalls waren die kompletten Remissionsraten tendenziell höher bei Patienten, welche eine höhere Gesamtstrahlendosis im Rahmen der neoadjuvanten Radiotherapie erhielten. Vergleicht man die Überlebensraten dieser Arbeit mit jenen von Patienten, bei denen von dem

ursprünglich geplantem Behandlungskonzept abgewichen werden musste und welche folglich keine chirurgische Resektion erhielten, so lässt sich ein deutlich besseres Überleben für die Patienten dieser Arbeit erkennen. Deshalb sollte die Einteilung von Patienten in ein multimodales Behandlungsschema nicht voreilig entschieden werden, um einen späteren „Drop-Out“ aus diesem Konzept zu vermeiden.

Es fällt nicht leicht, die ideale Gesamtstrahlendosis der neoadjuvanten Radiotherapie und die optimale Kombination sowie Dosierung der unterschiedlichen Agenzien für die begleitende Chemotherapie eines multimodalen Therapiekonzeptes zu ermitteln, da eine große Anzahl an unterschiedlichen Faktoren berücksichtigt werden muss. Eine genaue Kenntnis über die verwendeten Staging- und Behandlungsmethoden ist von entscheidender Bedeutung, um die Wirksamkeit und Effektivität von unterschiedlichen Behandlungsformen zuverlässig beurteilen zu können. Ebenfalls müssen die prognostischen Faktoren klar definiert und sinnvoll aufgeteilt sein. Nur solche Studien, die diese Bedingungen erfüllen, können zur Verbesserung der Versorgung von an Ösophaguskarzinom erkrankten Patienten beitragen. In Anbetracht dessen können die Daten dieser Arbeit, welche die Ergebnisse eines einzelnen Zentrums innerhalb eines langen Zeitraumes ausführlich wiedergeben, einen relevanten Beitrag leisten.

11. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ancona, E., Ruol, A., Santi, S., Merigliano, S., Sileni, V.C., Koussis, H., Zaninotto, G., Bonavina, L. and Peracchia, A. (2001). "Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone." *Cancer* 91(11): 2165-2174.
2. Becker, K., Mueller, J.D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Böttcher, K., Siewert, J.R. and Höfler, H. (2003). "Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy." *Cancer* 98(7): 1521-1530.
3. Bedenne, L., Michel, P., Bouche, O., Milan, C., Mariette, C., Conroy, T., Pezet, D., Rouillet, B., Seitz, J.F., Herr, J.P., Paillot, B., Arveux, P., Bonnetain, F. and Binequet, C. (2007). "Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102." *J Clin Oncol* 25(10): 1160-1168.
4. Bloomfeld, R.S., Bridgers, D.I., 3rd and Pineau, B.C. (2005). "Sensitivity of upper endoscopy in diagnosing esophageal cancer." *Dysphagia* 20(4): 278-282.
5. Blot, W.J. and McLaughlin, J.K. (1999). "The changing epidemiology of esophageal cancer." *Semin Oncol* 26(5): 2-8.
6. Botet, J.F., Lightdale, C.J., Zauber, A.G., Gerdes, H., Urmacher, C. and Brennan, M.F. (1991). "Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT." *Radiology* 181(2): 419-425.
7. Brown, L.M., Hoover, R., Silverman, D., Baris, D., Hayes, R., Swanson, G.M., Schoenberg, J., Greenberg, R., Liff, J., Schwartz, A., Dosemeci, M., Pottern, L. and Fraumeni, J.F., Jr. (2001). "Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors." *Am J Epidemiol* 153(2): 114-122.
8. Brucher, B.L., Becker, K., Lordick, F., Fink, U., Sarbia, M., Stein, H., Busch, R., Zimmermann, F., Molls, M., Hofler, H. and Siewert, J.R. (2006). "The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas." *Cancer* 106(10): 2119-2127.
9. Brucher, B.L., Stein, H.J., Zimmermann, F., Werner, M., Sarbia, M., Busch, R., Dittler, H.J., Molls, M., Fink, U. and Siewert, J.R. (2004). "Responders benefit from neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma: results of a prospective phase-II trial." *Eur J Surg Oncol* 30(9): 963-971.

10. Burmeister, B.H. (2015). "Role of radiotherapy in the pre-operative management of carcinoma of the esophagus." *World J Gastrointest Oncol* 7(1): 1-5.
11. Castellsague, X., Munoz, N., De Stefani, E., Victora, C.G., Castelletto, R., Rolon, P.A. and Quintana, M.J. (1999). "Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women." *Int J Cancer* 82(5): 657-664.
12. Chavaudra, J. and Bridier, A. (2001). "Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62." *Cancer Radiother* 5(5): 472-478.
13. Chow, W.H., Blot, W.J., Vaughan, T.L., Risch, H.A., Gammon, M.D., Stanford, J.L., Dubrow, R., Schoenberg, J.B., Mayne, S.T., Farrow, D.C., Ahsan, H., West, A.B., Rotterdam, H., Niwa, S. and Fraumeni, J.F., Jr. (1998). "Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia." *J Natl Cancer Inst* 90(2): 150-155.
14. Cooper, J.S., Guo, M.D., Herskovic, A., Macdonald, J.S., Martenson, J.A., Jr., Al-Sarraf, M., Byhardt, R., Russell, A.H., Beitler, J.J., Spencer, S., Asbell, S.O., Graham, M.V. and Leichman, L.L. (1999). "Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group." *JAMA* 281(17): 1623-1627.
15. Courrech Staal, E.F., Aleman, B.M., van Velthuysen, M.L., Cats, A., Boot, H., Jansen, E.P., van Coevorden, F. and van Sandick, J.W. (2011). "Chemoradiation for esophageal cancer: institutional experience with three different regimens." *Am J Clin Oncol* 34(4): 343-349.
16. Devesa, S.S., Blot, W.J. and Fraumeni, J.F. (1998). "Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States." *Cancer* 83(10): 2049-2053.
17. Fakhrian, K., Ordu, A.D., Haller, B., Theisen, J., Lordick, F., Bisof, V., Molls, M. and Geinitz, H. (2014). "Cisplatin- vs. oxaliplatin-based radiosensitizing chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: a comparison of two preoperative radiochemotherapy regimens." *Strahlenther Onkol* 190(11): 987-992.
18. Fakhrian, K., Ordu, A.D., Nieder, C., Lordick, F., Kup, P.G., Theisen, J., Combs, S.E. and Geinitz, H. (2015). "Outcomes of patients with squamous cell carcinoma of esophagus who did not receive surgical resection after neoadjuvant radiochemotherapy." *Tumori* 101(3): 263-267.
19. Fink, U., Stein, H.J., Wilke, H., Roder, J.D. and Siewert, J.R. (1995). "Multimodal treatment for squamous cell esophageal cancer." *World J Surg* 19(2): 198-204.
20. Forastiere, A.A., Metch, B., Schuller, D.E., Ensley, J.F., Hutchins, L.F., Triozzi, P., Kish, J.A., McClure, S., VonFeldt, E. and Williamson, S.K. (1992). "Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-

- cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study." *J Clin Oncol* 10(8): 1245-1251.
21. GebSKI, V., Burmeister, B., Smithers, B.M., Foo, K., Zalberg, J., Simes, J. and Australasian Gastro-Intestinal Trials, G. (2007). "Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis." *Lancet Oncol* 8(3): 226-234.
 22. Gkika, E., Gauler, T., Eberhardt, W., Stahl, M., Stuschke, M. and Pottgen, C. (2014). "Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus." *Dis Esophagus* 27(7): 678-684.
 23. Global Burden of Disease Cancer, C. (2015). "The Global Burden of Cancer 2013." *JAMA* 1(4): 12-13.
 24. Gorey, K.M. and Vena, J.E. (1994). "Cancer differentials among US blacks and whites: quantitative estimates of socioeconomic-related risks." *J Natl Med Assoc* 86(3): 209.
 25. Greene, F.L. (2002). *AJCC cancer staging manual*, Springer Science & Business Media.
 26. Gronnier, C., Tréchet, B., Duhamel, A., Mabrut, J.-Y., Bail, J.-P., Carrere, N., Lefevre, J.H., Brigand, C., Vaillant, J.-C., Adham, M., Msika, S., Demartines, N., El Nakadi, I., Piessen, G., Meunier, B., Collet, D., Mariette, C. and GroupFRENCHAF, O.b.o.t.F.W. (2014). "Impact of Neoadjuvant Chemoradiotherapy on Postoperative Outcomes After Esophageal Cancer Resection: Results of a European Multicenter Study." *Ann Surg* 260(5): 764-771.
 27. Hofheinz, R., Frick, S. and Claßen, J. (2010). *Ösophaguskarzinom. Taschenbuch Onkologie 2010: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011*. J. Preiß, W. Dornoff, F.-G. Hagemann and A. Schmieder. München, Wien, New York, Zuckschwerdt Verlag: 204-207.
 28. Hurmuzlu, M., Ovrebø, K., Wentzel-Larsen, T., Muren, L.P., Viste, A. and Smaaland, R. (2010). "High-dose preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer patients does not increase postoperative pulmonary complications: correlation with dose-volume histogram parameters." *Radiother Oncol* 97(1): 60-64.
 29. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011). "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin* 61(2): 69-90.
 30. Kabat, G.C., Ng, S.K. and Wynder, E.L. (1993). "Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia." *Cancer Causes Control* 4(2): 123-132.
 31. Kaplan, E.L. and Meier, P. (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observations." *J Amer Statist Assoc* 53(282): 457-481.

32. Katlic, M.R., Wilkins, E.W., Jr. and Grillo, H.C. (1990). "Three decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts General Hospital." *J Thorac Cardiovasc Surg* 99(5): 929-938.
33. Kies, M.S., Rosen, S.T., Tsang, T.-K., Shetty, R., Schneider, P.A., Wallemark, C.B. and Shields, T.W. (1987). "Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer." *Cancer* 60(9): 2156-2160.
34. Kleinberg, L. and Forastiere, A.A. (2007). "Chemoradiation in the management of esophageal cancer." *J Clin Oncol* 25(26): 4110-4117.
35. Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H. and Büchler, P. (2011). "Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer." *Br J Surg* 98(6): 768-783.
36. Lee, J.L., Park, S.I., Kim, S.B., Jung, H.Y., Lee, G.H., Kim, J.H., Song, H.Y., Cho, K.J., Kim, W.K., Lee, J.S., Kim, S.H. and Min, Y.I. (2004). "A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma." *Ann Oncol* 15(6): 947-954.
37. Lin, Y., Totsuka, Y., He, Y., Kikuchi, S., Qiao, Y., Ueda, J., Wei, W., Inoue, M. and Tanaka, H. (2013). "Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China." *J Epidemiol* 23(4): 233-242.
38. Lordick, F., Ebert, M. and Stein, H.J. (2006). "Current treatment approach to locally advanced esophageal cancer: is resection mandatory?" *Future Oncol* 2(6): 717-721.
39. Lorenzen, S., Brucher, B., Zimmermann, F., Geinitz, H., Riera, J., Schuster, T., Roethling, N., Hofler, H., Ott, K., Peschel, C., Siewert, J.R., Molls, M. and Lordick, F. (2008). "Neoadjuvant continuous infusion of weekly 5-fluorouracil and escalating doses of oxaliplatin plus concurrent radiation in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: results of a phase I/II trial." *Br J Cancer* 99(7): 1020-1026.
40. Luketich, J.D., Friedman, D.M., Weigel, T.L., Meehan, M.A., Keenan, R.J., Townsend, D.W. and Meltzer, C.C. (1999). "Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans." *Ann Thorac Surg* 68(4): 1133-1136.
41. Lüllmann-Rauch, R. and Asan, E. (2012). *Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 386-389.
42. Malik, V., Harmon, M., Johnston, C., Fagan, A.J., Claxton, Z., Ravi, N., O'Toole, D., Muldoon, C., Keogan, M., Reynolds, J.V. and Meaney, J.F. (2015). "Whole Body MRI in the Staging of Esophageal Cancer - A Prospective Comparison with Whole Body 18F-FDG PET-CT." *Dig Surg* 32(5): 397-408.

43. Markar, S., Gronnier, C., Duhamel, A., Pasquer, A., Théreaux, J., du Rieu, M.C., Lefevre, J.H., Turner, K., Luc, G. and Mariette, C. (2015). "Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option?" *J Clin Oncol* [Epub ahead of print, July 20, 2015]
44. Merritt, R.E., Whyte, R.I., D'Arcy, N.T., Hoang, C.D. and Shrager, J.B. (2011). "Morbidity and mortality after esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation." *Ann Thorac Surg* 92(6): 2034-2040.
45. Messmann, H. (2011). *Ösophagus. Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1.000 Befunden*. H. Messmann, Georg Thieme Verlag: 135-139.
46. Nabavizadeh, N., Shukla, R., Elliott, D.A., Mitin, T., Vaccaro, G.M., Dolan, J.P., Maggiore, R.J., Schipper, P.H., Hunter, J.G., Thomas, C.R., Jr. and Holland, J.M. (2015). "Preoperative carboplatin and paclitaxel-based chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: results of a modified CROSS regimen utilizing radiation doses greater than 41.4 Gy." *Dis Esophagus* [Epub ahead of print, June 5, 2015]
47. Ordu, A.D., Nieder, C., Geinitz, H., Scherer, V., Kup, P.G., Schuster, T., Combs, S.E. and Fakhrian, K. (2014). "Association between radiation dose and pathological complete response after preoperative radiochemotherapy in esophageal squamous cell cancer." *Anticancer Res* 34(12): 7255-7261.
48. Orringer, M.B., Marshall, B., Chang, A.C., Lee, J., Pickens, A. and Lau, C.L. (2007). "Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned." *Ann Surg* 246(3): 363-372.
49. Pasini, F., de Manzoni, G., Zanoni, A., Grandinetti, A., Capirci, C., Pavarana, M., Tomezzoli, A., Rubello, D. and Cordiano, C. (2013). "Neoadjuvant therapy with weekly docetaxel and cisplatin, 5-fluorouracil continuous infusion, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer produced a high percentage of long-lasting pathological complete response: a phase 2 study." *Cancer* 119(5): 939-945.
50. Pöttgen, C. and Stuschke, M. (2012). "Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer – A meta-analysis of the randomized trials." *Cancer Treat Rev* 38(6): 599-604.
51. Riedel, M., Hauck, R.W., Stein, H.J., Mounyam, L., Schulz, C., Schömig, A. and Siewert, J.r.R. (1998). "Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer : A prospective study." *Chest* 113(3): 687-695.
52. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013). "Krebs in Deutschland 2009/2010." 9. Ausgabe. Berlin: 28-31.

53. Rosenberg, J.C., Franklin, R. and Steiger, Z. (1981). "Squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: an interdisciplinary approach." *Curr Probl Cancer* 5(11): 1-52.
54. Sharifi, A., Dolatshahi, S., Rezaeifar, A. and Ramim, T. (2014). "Sensitivity and specificity of endoscopy in diagnosis for Barrett's esophagus." *Tehran Univ Med J* 72(6): 396-403.
55. Shimoyama, S. (2013). "Definitive Chemo-Radiotherapy for Resectable Esophageal Cancer — Unresolved Problems Remain." *Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches*, Prof. Leticia Rangel (Ed.), InTech, <http://www.intechopen.com/books/cancer-treatment-conventional-and-innovative-approaches/definitive-chemo-radiotherapy-for-resectable-esophageal-cancer-unresolved-problems-remain>
56. Siewert, J.R., Stein, H.J., Feith, M., Bruecher, B.L., Bartels, H. and Fink, U. (2001). "Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world." *Ann Surg* 234(3): 360-367.
57. Siewert, J.R., Stein, H.J. and Fink, U. (1996). "Multimodality Therapy for Esophageal Cancer." *Oncologist* 1(4): 210-218.
58. Suh, Y.G., Lee, I.J., Koom, W.S., Cha, J., Lee, J.Y., Kim, S.K. and Lee, C.G. (2014). "High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II-III esophageal cancer." *Jpn J Clin Oncol* 44(6): 534-540.
59. Tang, L., Lee, A.H., Xu, F., Zhang, T., Lei, J. and Binns, C.W. (2014). "Fruit and vegetable consumption and risk of esophageal cancer: a case-control study in north-west China." *Dis Esophagus* 27(8): 777-782.
60. Tepper, J., Krasna, M.J., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Reed, C.E., Goldberg, R., Kiel, K., Willett, C., Sugarbaker, D. and Mayer, R. (2008). "Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781." *J Clin Oncol* 26(7): 1086-1092.
61. Thureau, K., Palmes, D., Franzius, C., Minin, E., Senninger, N., Juergens, K.U. and Bruewer, M. (2011). "Impact of PET-CT on primary staging and response control on multimodal treatment of esophageal cancer." *World J Surg* 35(3): 608-616.
62. Urschel, J.D. and Vasan, H. (2002). "A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer." *Am J Surg* 185(6): 538-543.

63. van Hagen, P., Hulshof, M.C.C.M., van Lanschot, J.J.B., Steyerberg, E.W., Henegouwen, M.I.v.B., Wijnhoven, B.P.L., Richel, D.J., Nieuwenhuijzen, G.A.P., Hospers, G.A.P., Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J.B., Busch, O.R.C., ten Kate, F.J.W., Creemers, G.-J., Punt, C.J.A., Plukker, J.T.M., Verheul, H.M.W., Bilgen, E.J.S., van Dekken, H., van der Sangen, M.J.C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J.C., Piet, A.H.M., van Rij, C.M., Reinders, J.G., Tilanus, H.W. and van der Gaast, A. (2012). "Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer." *N Engl J Med* 366(22): 2074-2084.

64. van Rossum, P.S., van Lier, A.L., Lips, I.M., Meijer, G.J., Reerink, O., van Vulpen, M., Lam, M.G., van Hillegersberg, R. and Ruurda, J.P. (2015). "Imaging of oesophageal cancer with FDG-PET/CT and MRI." *Clin Radiol* 70(1): 81-95.

65. Vilstrup, M.H. and Torigian, D.A. (2014). "[18F]Fluorodeoxyglucose PET in Thoracic Malignancies." *PET Clin* 9(4): 391-420.

66. Wannemacher, M., Wenz, F. and Debus, J. (2013). *Strahlentherapie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 134-136.

67. Wittekind, C. and Oberschmid, B. (2010). "Pathologie und neue UICC-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms." *Onkologie* 16(5): 453-461.

68. Wright, C.D., Kucharczuk, J.C., O'Brien, S.M., Grab, J.D. and Allen, M.S. (2009). "Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model." *J Thorac Cardiovasc Surg* 137(3): 587-595; discussion 596.

69. Wu, L.F., Wang, B.Z., Feng, J.L., Cheng, W.R., Liu, G.R., Xu, X.H. and Zheng, Z.C. (2003). "Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI." *World J Gastroenterol* 9(2): 219-224.

70. Zhang, Z., Liao, Z., Jin, J., Ajani, J., Chang, J.Y., Jeter, M., Guerrero, T., Stevens, C.W., Swisher, S., Ho, L., Yao, J., Allen, P., Cox, J.D. and Komaki, R. (2005). "Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(3): 656-664.

12. VERÖFFENTLICHUNGEN

Folgende Vorabveröffentlichungen von Teilergebnissen der Dissertationsschrift sind bereits erfolgt:

Fakhrian, K., Ordu, A.D., Lordick, F., Theisen, J., Haller, B., Omrcen, T., Molls, M., Nieder, C. and Geinitz, H. (2014). "Long-term outcomes of trimodality treatment for squamous cell carcinoma of the esophagus with cisplatin and/or 5-FU: more than 20 years' experience at a single institution." *Strahlenther Onkol* 190(12): 1133-1140.

Abstract:

PURPOSE:

The purpose of this article is to report the outcome of neoadjuvant radiochemotherapy (N-RCT) + surgery in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus at a single institution.

METHODS:

We retrospectively reviewed data from patients who were referred to our department for N-RCT. From 1988–2011, 103 patients were treated with N-RCT with cisplatin and/or 5-fluorouracil (5-FU). Group 1: (n = 55) from 1988–2006 with 39.6–40 Gy and 5-FU with (n = 17) or without cisplatin (n = 38). Group 2: from 2003–2010 with 44–45 Gy and 5-FU with (n = 40) or without cisplatin (n = 8). All patients underwent radical resection with reconstruction according to tumor location and 2-field lymph node dissection. The degree of histomorphologic regression was defined as grade 1a (pCR, 0 % residual tumor), grade 1b (pSTR, < 10 % residual tumor), grade 2 (10–50 % residual tumor), and grade 3 (> 50 % residual tumor).

RESULTS:

Median follow-up time from the start of N-RCT was 100 months (range 2–213 months). The median overall survival (OS) for the whole cohort was 42 months and the 5-year OS was 45 ± 5 %. In the multivariate analysis, worse ECOG performance status (p < 0.001), weight loss > 10 % before the start of the N-RCT (p = 0.025), higher pT category (p = 0.001), and grade 2/3 pathologic remission (p < 0.001) were significantly associated with a poor OS. PCR and pSTR rates for group 1 were 36 % and 18 % compared to 53 % and 22 % for group 2 (p = 0.011). There was a tendency for a better outcome in group 2 patients without statistical significance. The 5-year OS, disease-free survival and recurrent-free survival were 36 ± 7 %, 35 ± 6, and 36 ± 7 % for group 1 and 55 ± 7, 49 ± 7, and 53 ± 7 in group 2 (p = 0.117, p = 0.124, and p = 0.087). There was no significant difference between the two groups considering the postoperative morbidity and mortality.

CONCLUSION:

Higher radiation doses and more use of simultaneous cisplatin lead to higher pathologic response rates to N-RCT and may be associated with better survival outcomes. Prospective controlled trials are needed to assess the true value of intensified N-RCT regimens.