

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen
Universität München, Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

Die Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms

**Retrospektive Studie aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie der Technischen Universität München von
1993 bis 1997**

Frank Pohl

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H.J. Feldmann
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 26.04.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 06.12.2000 angenommen.

GLIEDERUNG

1 Einleitung

2 Material und Methode

2.1 Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv

2.2 Definitionen

2.2.1 Altersklassen

2.2.2 Begleiterkrankungen

2.2.3 Alkoholkonsum

2.2.4 Aktivitätsindex nach Karnofsky

2.2.5 ECOG-Score

2.2.6 Bestrahlungstechnik

2.2.7 RTOG-Score

2.2.8 Langzeitüberlebende

2.3 Klassifikationsschemata

2.3.1 Tumorhistologie

2.3.2 TNM-Klassifikation der UICC

2.3.3 Stadieneinteilung des AJCC

2.3.4 Differenzierungsgrad

2.3.5 Remission

2.3.6 Nachuntersuchung

2.4 Statistische Methoden

3 Ergebnisse

3.1 Anamnese und Klinik vor Krankheitsbeginn

3.1.1 Patientenkollektiv

3.1.2 Geschlechtsverteilung

3.1.3 Altersverteilung

3.1.4 Begleiterkrankungen

3.1.5 Nikotin- und Alkoholabusus

3.1.6 Gewichtsverlust und Karnofsky-Index vor Therapie

3.1.7 Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme vor Therapiebeginn

3.1.8 Vorbehandlungen

3.2 Tumorstaging und Lokalisation

3.2.1 Tumorart

3.2.2 Tumorhistologie

3.2.3 TNM-Klassifikation der UICC

3.2.3.1 T-Klassifikation

3.2.3.2 N-regionäre Lymphknotenmetastasen

3.2.3.3 M-Fernmetastasen

3.2.4 Stadieneinteilung des AJCC

3.2.5 Differenzierungsgrad

3.2.6 Tumorlokalisation und Längenausdehnung

3.2.7 Verfahren zur Bestimmung der Tumorausdehnung

3.3 Therapie

3.3.1 Chirurgische Therapie

3.3.2 Strahlentherapie

3.3.2.1 Behandlungsarten, Zielvolumina und Bestrahlungstechnik

3.3.2.2 Intrakavitäre Bestrahlung

3.3.2.3 Simultane Chemotherapie

3.3.2.4 Abweichungen vom geplanten Therapieverlauf

3.3.3 Akute und chronische Nebenwirkungen

- 3.4 Therapieergebnisse
 - 3.4.1 Therapieansprechen und Remission
 - 3.4.2 Gewichtsverlust während Therapie und Karnofsky-Index nach Therapie
 - 3.4.3 Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme nach Therapie
- 3.5 Überlebenswahrscheinlichkeit
 - 3.5.1 Gesamtkollektiv
 - 3.5.2 Geschlecht
 - 3.5.3 Alter
 - 3.5.4 Anamnese und Klinik vor Krankheitsbeginn
 - 3.5.5 Tumorart,-lokalisierung und -histologie
 - 3.5.6 Karnofsky-Index vor Therapie
 - 3.5.7 TNM-Klassifikation der UICC und Stadieneinteilung des AJCC
 - 3.5.8 Differenzierungsgrad
 - 3.5.9 Tumurlängenausdehnung
 - 3.5.10 Behandlungsarten
 - 3.5.11 Remission
- 3.6 Lokale Kontrolle
 - 3.6.1 Rezidivfreies Überleben
 - 3.6.2 Einfluß der Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben
 - 3.6.3 Zeit bis zur Metastasierung
- 3.7 Die Patienten mit kompletter Remission
- 3.8 Falldarstellung von Langzeitüberlebenden
 - 3.8.1 Fall 1
 - 3.8.2 Fall 2
 - 3.8.3 Fall 3
 - 3.8.4 Fall 4
 - 3.8.5 Fall 5
- 4 Diskussion**
- 5 Zusammenfassung**
- 6 Literaturverzeichnis**
- 7 Anhang**
- 8 Danksagung**

1. EINLEITUNG

Die bösartigen Neubildungen haben einen hohen Stellenwert in der Bevölkerung und im Gesundheitswesen. Die Gesamtzahl an Krebsneuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland wird von der Dachdokumentation Krebs für das Jahr 1997 auf ca. 338.000 geschätzt [40]. Genaue Daten liegen aufgrund der gegenwärtigen noch unvollständigen Krebsregistrierung nicht vor. Für das Ösophaguskarzinom wird die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei den Männern auf 3200 und bei den Frauen auf 900 pro Jahr geschätzt. Etwa 2000 Todesfälle pro Jahr sind durch das Ösophaguskarzinom verursacht [40].

Das Ösophaguskarzinom hat in Deutschland eine Inzidenz von ein bis zwei Prozent aller malignen Tumoren. Die weltweite Inzidenz liegt bei 2,5-6,0 pro 100.000 Männer und 1,5-2,5 pro 100.000 Frauen [47/453]. In Ländern wie Japan, Südafrika, Iran, Indien und China tritt es wesentlich häufiger auf. Als wesentliche begünstigende Faktoren werden in Westeuropa der Alkohol- und Nikotinkonsum angeschuldigt [43/94].

Die beiden primären Behandlungsmodalitäten des klinisch lokalisierten Ösophaguskarzinoms sind Operation und Strahlentherapie. Normalerweise werden frühe Krankheitsstadien primär der Operation zugeführt, während bei fortgeschrittener Erkrankung die Strahlentherapie im Vordergrund steht [47/456]. Eine konsequente Verbesserung der Bestrahlungstechnik und zahlreiche Versuche, die Strahlentherapie mit anderen Therapieformen, wie der Chemotherapie zu kombinieren, hatten zur Folge, daß die Strahlentherapie immer bessere Ergebnisse aufwies [17/73]. Es gibt allerdings keine prospektiven randomisierten Studien, die einen direkten Vergleich zwischen den Möglichkeiten der Operation und der Bestrahlung zuließen, da eine hochpositive Patientenselektionierung zugrunde liegt [47/456].

Die Prognose von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom ist noch immer ungünstig. Die allgemeine durchschnittliche Fünf-Jahres-Überlebensrate wird beim Ösophaguskarzinom unabhängig von der Therapie mit 10% angegeben, die mediane Überlebenszeit liegt bei ungefähr 10 Monaten [38].

Bei alleiniger Strahlenbehandlung werden die Fünf-Jahres-Überlebensraten mit 3,6-7% beziffert [47/461,17/72], andere Autoren geben für die externe Strahlenbehandlung 1-8% an [35/883]. Jüngere Studien [17/74,24,8,2,20] berichten über Überlebensraten nach 1,2 und 5 Jahren von 30-75%, 10-54% und etwa 7-30%. Bei den Fällen, die einer chirurgischen Behandlung zugänglich sind, schwanken die Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 8-25%, jedoch bei einer Operationsmortalität, die abhängig von der Erfahrung der Operateure 16-20% beträgt [31].

Patienten im Frühstadium der Erkrankung haben eine bessere Überlebenschance. Fortgeschrittene und inoperable Tumore, die mit der alleinigen perkutanen Strahlentherapie behandelt werden, liefern oft enttäuschende Ergebnisse. Bei geringeren Tumorstadien und detailliert geplanten und ausgearbeiteten Behandlungsschemata, wie der perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie, zeigen sich bei günstiger Selektion vielversprechende Ergebnisse [47/461]. Zur Verringerung der Rezidivrate werden diese Behandlungen zunehmend mit einer intrakavitären Strahlentherapie (Afterloading) kombiniert.

Obwohl die alleinige Bestrahlung von vielen Medizinern lange Jahre als Palliativtherapie betrachtet wurde, läßt sich heute nicht mehr leugnen, daß die Strahlentherapie unter bestimmten Voraussetzungen eine Therapiealternative mit kurativem Ansatz darstellt.

Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit direkt relevanten Fragen nachgehen, die für die strahlentherapeutische Behandlung des Ösophaguskarzinoms von Bedeutung sind. Anhand des Krankengutes der Klinik für Strahlentherapie und Radiologischer Onkologie der Technischen Universität München wurden innerhalb eines bestimmten Zeitraumes Patientendaten mit nachfolgender Fragestellung erhoben und ausgewertet.

1. Welche epidemiologischen Merkmale waren durch das Krankengut gegeben?
 - Geschlecht, Altersverteilung
 - Vorerkrankungen und Anamnese Faktoren
2. Welche pathohistologischen Befunde wurden erhoben?
 - Tumorstaging
 - Klassifikationen (AJCC, UICC, Grading)
 - Tumurlänge
3. Welche Faktoren beeinflussen die Behandlungsergebnisse der Patienten?
4. Wie waren die strahlentherapeutischen Behandlungsergebnisse?
 - Postradiogene Komplikationen
 - Post- zu prästrahlentherapeutischem Aktivitätsindex
5. Welche Spätergebnisse ließen sich erzielen?
 - Überlebenszeiten
 - Lokale Kontrolle
 - Metastasenfreie Zeit
6. Welche strahlentherapeutische Behandlung bietet die besten Ergebnisse?
 - Radiotherapie allein versus kombinierte Radiochemotherapie
 - Zusätzliche intrakavitäre Bestrahlung als Afterloading

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.1993 bis 31.12.1997 wurden 45 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München wegen eines Ösophaguskarzinoms unter kurativer oder palliativer Zielsetzung mit alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie behandelt.

Zur Erhebung der relevanten Daten wurde ein Erhebungsbogen erstellt (Anhang 1). Die aus den Krankenakten gewonnenen Informationen wurden numerisch codiert und in den Erhebungsbogen eingetragen.

Die Berechnungen der Überlebensraten erfolgten für die Patienten, die regelmäßig die Nach-sorgesprechstunde in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie wahrgenommen hatten, anhand der dort dokumentierten Daten. Für die Patienten, die nicht die Nachsorgesprechstunde der Poliklinik besucht hatten, erfolgten die Berechnungen anhand einer Anfrage bei den zuständigen Hausärzten, die einen Fragebogen zur Ermittlung der Langzeitergebnisse erhielten (Anhang 2). Dabei bezog sich die Anfrage auf den 13.10.1998 als Stichtag.

2.2 Definitionen

2.2.1 Altersklassen

Zur Veranschaulichung der Altersstruktur der Patienten wurde eine Aufteilung in einzelne Altersklassen vorgenommen:

- 1.) Patienten jünger als 50 Jahre alt
- 2.) Patienten von 50 - 59 Jahren
- 3.) Patienten von 60 - 69 Jahren
- 4.) Patienten älter als 70 Jahre

2.2.2 Begleiterkrankungen

Als Begleiterkrankungen wurden chronische Erkrankungen bezeichnet, die der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose des Ösophaguskarzinoms aufwies.

2.2.3 Alkoholkonsum

Alkoholkonsum bzw. -abusus wurde bei Frauen ab einer Menge von 20 g/Tag, bei Männern ab einer Menge von 40 g/Tag angenommen.

2.2.4 Aktivitätsindex nach Karnofsky

Zur Abschätzung der Mobilität und zur Objektivierung des subjektiven Befindens des einzelnen Patienten wurde vor und nach der Bestrahlung der Aktivitätsindex nach Karnofsky angewandt, wobei folgende Definition gilt [22,26]:

100%: Patient zeigt keinerlei Krankheitssymptome, hat keine Beschwerden.

90%: Patient zu normaler Tätigkeit fähig, zeigt nur kleinere Krankheitssymptome.

80%: Patient zu normaler Tätigkeit fähig, jedoch nur unter Anstrengung, zeigt Krankheitssymptome.

70%: Patient zu normaler Tätigkeit nicht mehr fähig, kann sich aber noch selbst versorgen.

60%: Patient kann sich noch selbst versorgen, benötigt nur vereinzelt Unterstützung.

50%: Patient benötigt erhebliche Unterstützung sowie häufige medizinische Versorgung.

40%: Patient kann nicht mehr für sich selbst sorgen, benötigt besondere Versorgung.

30%: Patient ist schwerbehindert (jedoch nicht moribund), Krankenhauseinweisung.

20%: Patient ist schwerkrank, Intensivbehandlung im Krankenhaus erforderlich.

10%: Patient ist moribund, seine Gesundheitslage verschlechtert sich zusehends.

0%: Patient ist tot.

2.2.5 ECOG-Score

Vergleichbar mit dem Karnofsky-Index existiert im englischen Sprachbereich der sogenannte ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group). Dieser Score erlaubt ebenfalls eine Abschätzung der Mobilität und eine Objektivierung des subjektiven Befindens der Patienten. Es gilt folgende Einteilung [13] (in Klammern der entsprechende Karnofsky-Index):

Grad 0 (100%): Patient ist voll aktiv, in der Lage alle Tätigkeiten wie vor der Krankheit zu verrichten.

Grad 1 (80-90%): Patient ist eingeschränkt bei anstrengenden Tätigkeiten, aber in der Lage einfache Arbeit zu übernehmen.

Grad 2 (60-70%): Patient ist in der Lage sich selbst zu versorgen, kann aber nicht mehr arbeiten.

Grad 3 (40-50%): Patient kann sich nicht mehr selbst versorgen, benötigt Unterstützung, ist zu mehr als 50% des Tages an Bett oder Stuhl gebunden.

Grad 4 (10-30%): Patient ist komplett behindert, benötigt volle Unterstützung, ist ständig an Bett oder Stuhl gebunden.

Grad 5 (0%): Patient ist tot.

2.2.6 Bestrahlungstechnik

Als erster Schritt erfolgte die Lagerung des Patienten am Therapiesimulator, die der exakten späteren Lagerung auf dem Bestrahlungstisch entsprach. Der Therapiesimulator ist ein spezielles Röntgengerät zur Simulation der geometrischen Bedingungen des Bestrahlungsgerätes. In dieser Lagerung wurde zur Bestrahlungsplanung und zur genauen Tumorkontrastierung ein Computertomogramm des Thorax, bzw. der zu bestrahlenden Region durchgeführt. Die einzelnen computertomographischen Schnitte hatten einen Abstand von 1 cm (**Abbildung 1**).

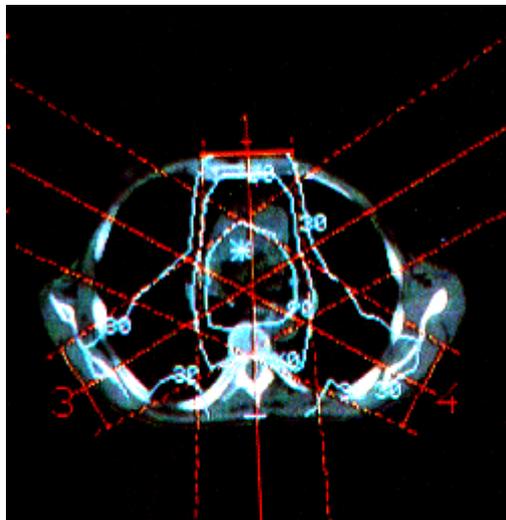


Abbildung 1: Therapieplanungs-CT in Rückenlage in Höhe des mittleren Ösophagus-Drittels
(rote Linien: Feldanordnung)[28/361]

Nun erfolgte das Einzeichnen der einzelnen Tumoren und der wichtigen umgebenden Normalgewebe und die Bestimmung der Zielvolumina. Unter dem Begriff Zielvolumen versteht man den Körperabschnitt, in dem eine therapeutisch wirksame Dosis homogen appliziert wird. Es orientiert sich an der Größe und dem Ausbreitungsmodus des Tumors. Das Zielvolumen enthält die makroskopische Ausbreitung des Tumors (Tumorvolumen) mit einem Sicherheitsabstand von einigen Zentimetern [28/359]. In unseren Fällen war der Sicherheitsabstand craniocaudal jeweils 5 cm und der seitliche Sicherheitsabstand 2 cm. Im sogenannten Boost-Volumen betrug der Sicherheitsabstand craniocaudal jeweils 2 cm und der seitliche Sicherheitsabstand ebenfalls 2 cm.

Anschließend wurden die jeweiligen Bestrahlungsfelder (drei oder vier Felder) in einer dreidimensionalen Rekonstruktion des Patienten bezüglich ihrer Lage, Größe und Richtung dargestellt („beam's eye view“ **Abbildung 2**).

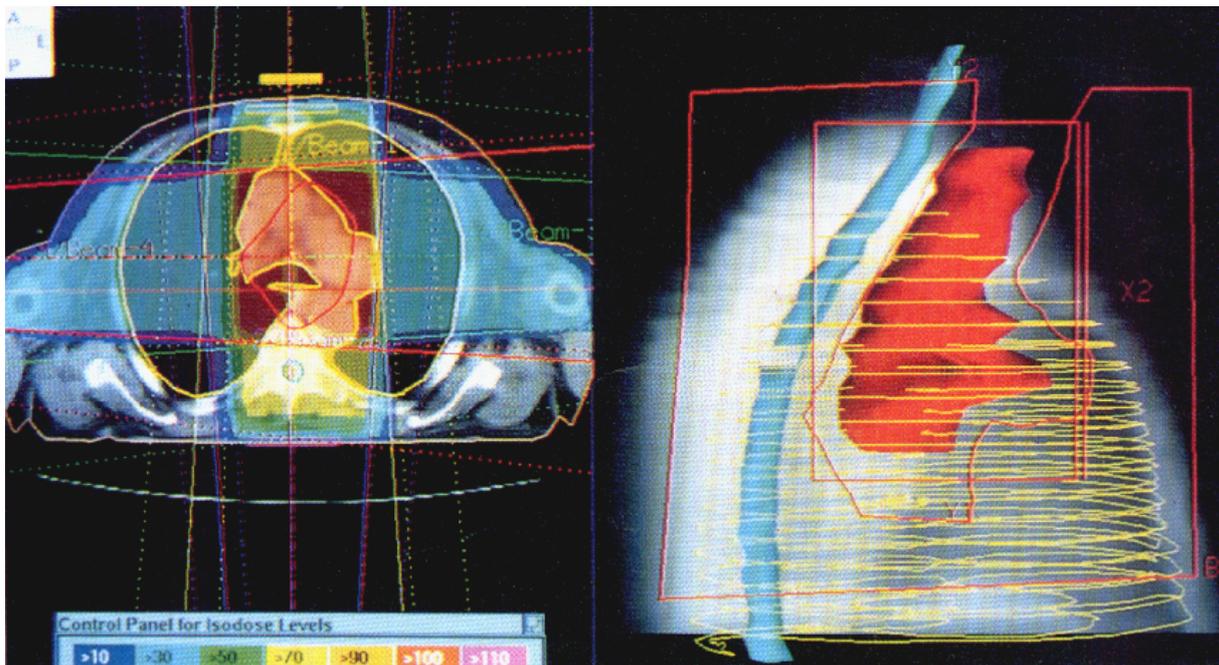


Abbildung 2: Strahlentherapieplanung mit Hilfe der Drei-Felder-Technik und 3D-Dosisverteilung (links) und Feldanordnung mittels „beam's eye view“ (rechts) unter Schonung kritischer Organe (z.B. Rückenmark „blau“ und Lungenflügel „gelb“) [16/92]

Es erfolgte nun die Berechnung der dreidimensionalen Dosisverteilung sowie die Darstellung von Dosis-Volumen-Histogrammen wichtiger Organe. Im Anschluß an die Simulatorplanung wurden die Bestrahlungsfelder am Patienten eingezeichnet.

Der Primärtumor wurde mit Photonen der Energie 15 MeV bestrahlt, die Fraktionierung betrug 1,6 Gy, 1,8 Gy, bzw. 2 Gy pro Tag, insgesamt fünfmal pro Woche. Das primäre Zielvolumen umschloß den Primärtumor und den paraösophagealen Lymphabfluß (in einigen Fällen auch zervicaler und supraclaviculärer Lymphabfluß). Bestrahlt wurde über anterior/posterior, schräg rechts sowie schräg links laterale Felder (siehe auch **Abbildung 1 und 2**). Die im Ergebnisteil genannten Feldgrößen in cm² ergaben sich durch Multiplikation der anterior/posterioren Bestrahlungsfeldlängen.

In 44% kamen perkutan im Anschluß daran Boostbestrahlungen in feldverkleinernder Technik auf den Primärtumor zum Einsatz. Bei 44% erfolgte die Dosiserhöhung in der Primärtumorregion durch intrakavitäre Bestrahlung.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden folgende Bestrahlungsgruppen gebildet:

- Gruppe 1: alleinige perkutane Bestrahlung (n=24)
- Gruppe 2: perkutane und intrakavitäre Bestrahlung (n=20)
- Gruppe 3: alleinige intrakavitäre Bestrahlung (n=1)

Die applizierten Gesamtdosen der einzelnen Bestrahlungsgruppen zeigt die **Tabelle 1**:

Gesamtdosis in Gy	Gruppe 1 (n=24)	Gruppe 2 (n=20)	Gruppe 3 (n=1)
25	-	-	1
40	1	-	-
48,6-54	8	-	-
56,4-60	14	3	-
60,8-70	1	16	-
>70	-	1	-

Tabelle 1: Gesamtdosen der einzelnen Bestrahlungsgruppen

Bei der intrakavitären Bestrahlung wurde mittels Breischluck, Computertomographie und Ösophagoskopie die Bestimmung der Tumurlängenausdehnung oder des Resttumors vorgenommen. Bronchoskopisch schloß man Trachealinfiltrationen und damit die Gefahr der Bildung von tracheobronchialen Fisteln aus.

Zur Planung wurde eine Teststrahlenquelle, die einem Draht mit Markierungen im 0,25-1 cm Abstand entspricht, in den Afterloadingkatheter eingeführt. Diese Markierungen sind strahlenundurchgängig und werden somit bei den anschließend durchgeführten Kontrollröntgenaufnahmen abgebildet. Anhand der Kontrollröntgenaufnahmen wurden die Verweilorte der Strahlenquelle bestimmt, die zur Bestrahlung des Tumors und eines Sicherheitssaumes von 3 cm distal und proximal nötig war. Die Bestrahlungszeit an den einzelnen Orten konnte computergestützt berechnet werden. Typischerweise wurde die Bestrahlungszeit so kalkuliert, daß die berechnete Dosis in einer Entfernung von 1 cm zur Strahlenquelle gegeben wurde [16/91].

2.2.7 RTOG-Score

Zur Ermittlung des Scores zur Toxizität bei der Behandlung mit Strahlen nach der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) wurde **Tabelle 2** verwendet [36]:

Score	0	1	2	3	4
Pharynx/ Ösophagus	keine Neben- wirkungen	leichte Dysphagie/ Odynophagie	deutliche Dysphagie/ Odynophagie	schwere Dysphagie/ Odynophagie Dehydratation Gewichtsverlust > 15%	Obstruktion Ulzeration Perforation Fistel
Ernährung	normal	normale Nahrungs- aufnahme Gewichtsverlust < 5%	Nahrungsaufnahme vermindert Gewichtsverlust < 15%	keine Nahrungsaufnahme Gewichtsverlust > 15% Sonden/ i.v. Ernährung	-
Larynx	keine Stridor Hämoptysen	keine Neben- wirkungen	leichte Heiserkeit Reizhusten Enanthem	deutliche Heiserkeit Reizhusten leichtes Halsweh Ödem	massive Heiserkeit Flüstersprache starke Schmerzen massives Ödem
Übelkeit/ Darm- Erbrechen	keine	keine	geringe Übelkeit	mäßige Übelkeit	starke Übelkeit
Ileus, Darm-		Erbrechen 1x/Tag keine Antiemetika	Erbrechen 2-5x/Tag Antiemetika nötig	Erbrechen 6-10x/Tag trotz Antiemese	obstruktion perforation Fisteln
Diarrhoe	keine	gering vermehrt 2-3 Stühle/Tag Änderung der Stuhlqualität	mäßig vermehrt 4-6 Stühle/Tag mäßige Krämpfe Parasympatho- lytika	stark vermehrt 7-9 Stühle/Tag starke Krämpfe Infusionstherapie erforderlich	Darm- obstruktion Ileus, Darm- perforation Fisteln

Tabelle 2: RTOG-Score

2.2.8 Langzeitüberlebende

Als Langzeitüberlebende wurden alle Patienten mit einer Überlebenszeit von mehr als 30 Monaten bezeichnet.

2.3 Klassifikationsschemata

Zur Klassifizierung des Ösophaguskarzinoms wurden die folgenden Schemata angewandt:

2.3.1 Tumorhistologie

Es wurde zwischen zwei verschiedenen histologischen Typen unterschieden [14/279]:

- Plattenepithelkarzinom: Tumor, der von den Zellen der äußeren Haut oder auch von Schleimhäuten ausgeht.
- Adenokarzinom: Tumor, der von zylinderzellhaltigen Schleimhäuten oder den drüsigen Organen ausgeht. Er ahmt die Drüsenstruktur nach und bildet Lichtungen, die er mit ein- oder mehrreihigen, kubischen oder zylindrischen Karzinomzellen umgibt. Bilden diese Geschwulstzellen Schleimseen, so werden sie als muzinös bezeichnet.

2.3.2 TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

Zur korrekten Stadieneinteilung wurden die Patienten entsprechend des TNM-Systems der UICC von 1997 [19] eingeteilt:

T-Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert die Tunica mucosa und / oder Submukosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert die Tunica adventitia
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

N-Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen

- MX Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

2.3.3 Stadieneinteilung des AJCC (American Joint Committee on Cancer)

Zur weiteren Beurteilung von Prognosefaktoren und Überlebenszeiten wurde zusätzlich zum TNM-System die Stadieneinteilung des AJCC von 1997 [15] angewandt:

Stadium 0: Tis, N0, M0
 Stadium 1: T1, N0, M0
 Stadium 2 A: T2, N0, M0
 T3, N0, M0
 Stadium 2 B: T1, N1, M0
 T2, N1, M0
 Stadium 3: T3, N1, M0
 T4, jedes N, M0
 Stadium 4: Jedes T, jedes N, M1

2.3.4 Differenzierungsgrad

Die Einteilung nach dem histopathologischen Differenzierungsgrad (G = Grading) entsprach den folgenden Richtlinien der UICC [19]:

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

2.3.5 Remission

Es wurde zwischen vier verschiedenen Arten der Remission unterschieden [46]:

- Komplette Remission (CR=Complete Response): vollständige Rückbildung aller Tumor-manifestationen
- Partielle Remission (PR=Partial Response): Tumorrückbildung um mehr als 50% gegenüber dem Ausgangsbefund
- Geringgradige Remission (MR=Minor Response): Tumorrückbildung um weniger als 50% gegenüber dem Ausgangsbefund
- Keine Remission (NC=No Change): keine Änderung gegenüber dem Ausgangsbefund

In der ersten Nachuntersuchung wurde eine oder mehrere der nachfolgenden apparativen Zusatzuntersuchungen durchgeführt und befundet:

- Breischluck
- Computer-Tomographie
- Endo-Sonographie
- Ösophagoskopie

Durch den Vergleich mit den prätherapeutischen Befunden konnte dann der Erfolg der Therapie in die oben genannten Remissionsgrade eingeteilt werden.

2.3.6 Nachuntersuchung

Die Patienten wurden im Median zwei Wochen nach Therapieende nachuntersucht. Das Minimum lag hier bei einer Woche, das Maximum bei acht Wochen.

Für die Patienten, die regelmäßig die Nachsorgesprechstunde der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie besuchten, erfolgte eine halbjährliche Nachuntersuchung. Die anderen Patienten wurden durch die Hausärzte betreut.

2.4 Statistische Methoden

Die Berechnungen der Überlebenszeiten, wie auch alle anderen Analysen, wurden mit dem Personalcomputer durchgeführt. Zur Auswertung der ermittelten Daten kam das Programm SPSS für Windows Version 6.0, das "Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften" zur Anwendung. Jeder Patient wurde mit einer Identifikationsnummer ausgestattet, die entsprechenden Informationen mit numerischen Variablen kodiert.

Die Grundgesamtheit, die hinter "(n=)" oder aber hinter einem Schrägstrich "/" angegeben ist, bezieht sich auf die absolut erhobenen Daten. Fehlende Werte wurden nicht in die Berechnung einbezogen.

Zur Ermittlung der Überlebenszeiten wurde die Methode nach Kaplan und Meier zur Signifikanzanalyse der Überlebenszeiten der log-rank Test verwendet. Die statistische Signifikanz der anderen Untersuchungen wurde anhand von zweidimensionalen Kreuztabellen überprüft und mit dem Chi-Quadrat-Test [5] berechnet. Als statistisch signifikant wurden jeweils Aussagen bewertet, deren Signifikanzniveau $p < 0,05$ war.

3 ERGEBNISSE

3.1 Anamnese und Klinik vor Krankheitsbeginn

3.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 31.12.1997 wurden 45 Patienten untersucht, die wegen eines Ösophaguskarzinoms unter kurativer oder palliativer Zielsetzung primär bestrahlt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 10,8 Monate, bei einem Minimum von 5 Monaten und einem Maximum von 69 Monaten.

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Von den untersuchten 45 Patienten waren:

- 38 (84,4%) Männer
- 7 (15,6%) Frauen

Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten entsprach somit 1,0 : 5,4.

3.1.3 Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der Diagnose des Ösophaguskarzinoms war der jüngste Patient 44 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. Das mediane Durchschnittsalter zur Zeit der Erhebung betrug 59 Jahre. Zur Veranschaulichung der Altersstruktur wurde eine Aufteilung in einzelne Altersklassen vorgenommen. Die **Abbildung 3** gibt die Verteilung auf die einzelnen Altersklassen und das jeweilige Geschlecht im untersuchten Patientengut wieder.

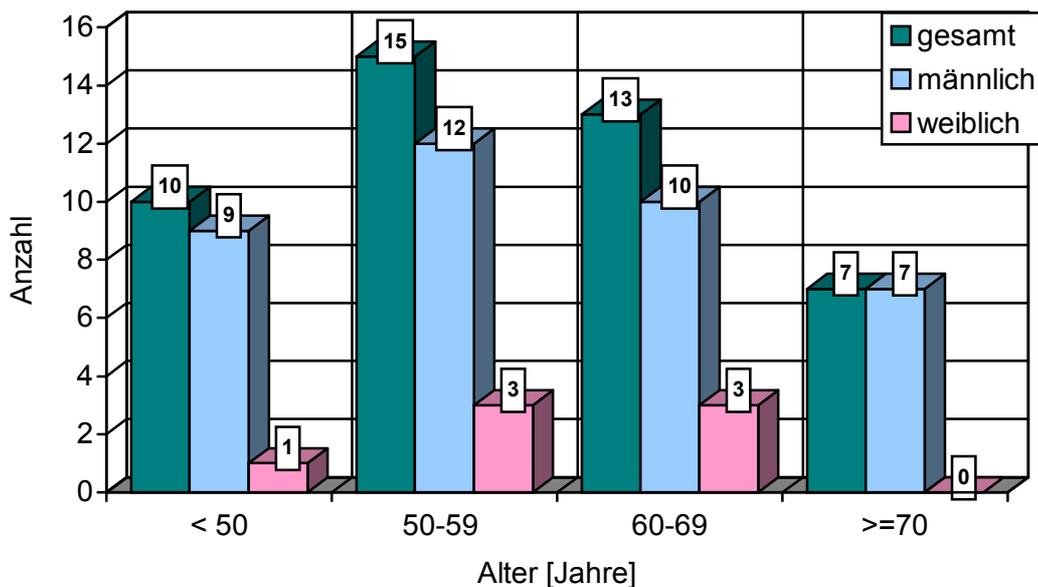


Abbildung 3: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung (Die Ziffern auf den Säulen entsprechen der Anzahl der Patienten)

3.1.4 Begleiterkrankungen

Von den untersuchten 45 Patienten hatten 30 (66,6%) chronische Begleiterkrankungen. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren bei 8 Patienten (26,7%) die koronare Herzkrankheit, bei 9 Patienten (30%) der Hypertonus, bei 4 Patienten (13,3%) die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, bei 5 Patienten (16,7%) die Leberzirrhose und bei weiteren 5 Patienten (16,7%) die periphere arterielle Verschlusskrankheit.

3.1.5 Nikotin- und Alkoholabusus

38 Patienten (84,4%) konsumierten regelmäßig Alkohol, 35 Patienten (77,8%) waren Raucher. Die Menge der von ihnen gerauchten Zigaretten zeigt **Tabelle 3**:

Zigaretten/Tag	n	(%)
bis 10	5	(14,3)
11-20	14	(40,0)
21-30	5	(14,3)
> 30	11	(31,4)

Tabelle 3: Anzahl gerauchter Zigaretten bei 35 untersuchten Patienten

3.1.6 Gewichtsverlust und Karnofsky-Index vor Therapie

Im untersuchten Patientengut bemerkten 23 Patienten (51,1%) einen Gewichtsverlust vor Therapiebeginn. Davon verloren 17 (73,9%) bis zu ein Kilogramm/Woche, 6 (26,1%) über ein Kilogramm/Woche.

Der durchschnittliche Karnofsky-Index vor Therapie lag bei 83%, mit einem Minimum von 50% und einem Maximum von 100%.

Der Karnofsky-Index vor Therapie verteilte sich wie folgt:

Karnofsky-Index	100	90	80	70	60	50
Anzahl Patienten	2	19	17	6	0	1

Tabelle 4: Prätherapeutische Verteilung des Karnofsky-Index

3.1.7 Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme vor Therapiebeginn

Zu den speziellen Krankheitssymptomen, die vor Therapiebeginn untersucht wurden, gehörten:

- Schluckbeschwerden bei 35 Patienten (77,8%),
- Schmerzen im Tumorgebiet bei 15 Patienten (33,3%),
- Blutungen in der Speiseröhre bei 2 Patienten (4,4%).

Die Nahrungsaufnahme war bei 38 (84,4%) in fester Form, bei 3 (6,7%) in breiiger Form und bei 4 (8,9%) Patienten nur noch in flüssiger Form möglich.

3.1.8 Vorbehandlungen

In acht Fällen wurde vor der Strahlentherapie mit anderen Maßnahmen vorbehandelt (**Tabelle 5**):

Maßnahme	n
Laserung	2
Stenteinlage	1
Zungenteilresektion/Neck-dissection/Tracheotomie	1
Ösophagusresektion mit retrosternalem Magenhochzug	1
Bougierung	3

Tabelle 5: Behandlungen vor Strahlentherapie bei 8 Patienten

3.2 Tumorstaging und Lokalisation

3.2.1 Tumorart

44 (97,8%) der für diese Studie untersuchten Patienten hatten einen Primärtumor. Eine Patientin entwickelte 10 Monate nach operativer Behandlung (Ösophagusresektion und retrosternaler Magenhochzug) ein Rezidiv an der Anastomose (25 cm ab Zahnreihe).

3.2.2 Tumorhistologie

Die histologischen Untersuchungen ergaben bei 43 Patienten (95,6%) ein Plattenepithelkarzinom. Ein Patient (2,2%) wies ein Adenokarzinom, ein weiterer (2,2%) ein undifferenziertes Karzinom auf.

3.2.3 TNM-Klassifikation der UICC

3.2.3.1 T-Klassifikation

Die Klassifizierung der 45 Patienten nach dem T-Stadium ist in **Tabelle 6** dargestellt. Die Mehrzahl der Patienten (64,4%) hatte ein Karzinom des Stadiums T3.

T-Klassifikation der UICC	n	(%)
TX	2	(4,4)
T1	2	(4,4)
T2	7	(15,6)
T3	29	(64,4)
T4	5	(11,2)

Tabelle 6: T-Klassifikation im eigenen Patientengut

3.2.3.2 N-regionäre Lymphknotenmetastasen

Regionäre Lymphknotenmetastasen wurden bei 30 Patienten (66,7%) diagnostiziert; dies entsprach dem N-Stadium N1.

Die Lokalisation der regionären Lymphknotenmetastasen zeigt die **Tabelle 7**. Bei einem Patienten diagnostizierten wir paraösophageale, supraclaviculäre und zervikale Lymphknotenmetastasen.

Lokalisation der Lymphknotenmetastasen	n	(%)
Paraösophageal	29	(64,5)
Paraösophageal, supraclaviculär und zervikal	1	(2,2)
Truncus coeliacus	0	(0)
Keine	15	(33,3)

Tabelle 7: Lokalisation der Lymphknotenmetastasen bei 30 Patienten

3.2.3.3 M-Fernmetastasen

Bei 42 Patienten wurden keine Fernmetastasen diagnostiziert. Lediglich ein Patient (2,2%) hatte eine Fernmetastase (M1) in der Lunge. Bei zwei Patienten (4,4%) konnte das Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilt werden (MX).

3.2.4 Stadieneinteilung des AJCC (American Joint Committee on Cancer)

Das American Joint Committee on Cancer faßt die verschiedenen TNM-Klassifikationen zu einer Stadieneinteilung zusammen (siehe Seite 12). Diese Einteilung wurde auch für das vorliegende Patientengut vorgenommen (**Abbildung 4**). Dabei zeigte sich, daß die meisten Patienten (64,4%) dem Stadium 3 zuzuordnen sind.

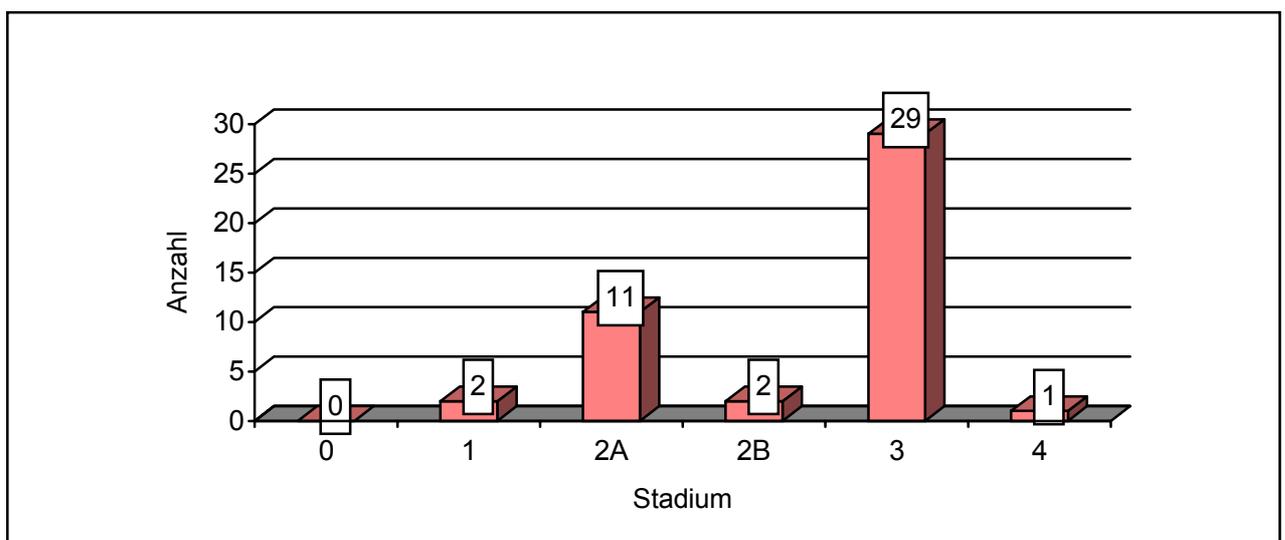


Abbildung 4: Stadieneinteilung des AJCC (die Ziffern auf den Säulen entsprechen der Anzahl der Patienten)

3.2.5 Differenzierungsgrad

Bei der Beurteilung der Differenzierungsgrade der Karzinome stellte sich heraus, daß die meisten Patienten (88,9%) mäßig bis schlecht differenzierte Karzinome aufwiesen (**Tabelle 8**).

Differenzierungsgrad	n	(%)
Grad 1	3	(6,7)
Grad 2	19	(42,2)
Grad 3	21	(46,7)
Grad 4	2	(4,4)

Tabelle 8: Differenzierungsgrad im untersuchten Patientengut

3.2.6 Tumorlokalisierung und Längenausdehnung

Bei 22 Patienten (48,9%) war der Tumor infrabifurkal und bei 23 Patienten (51,1%) suprabifurkal lokalisiert. Die Längenausdehnung der Karzinome im Ösophagus wurde mit Hilfe der Ösophagoskopie gemessen und spezifiziert (**Abbildung 5**). Dabei hatten die meisten Patienten (68,9%) eine Tumurlänge von 5 oder mehr cm.

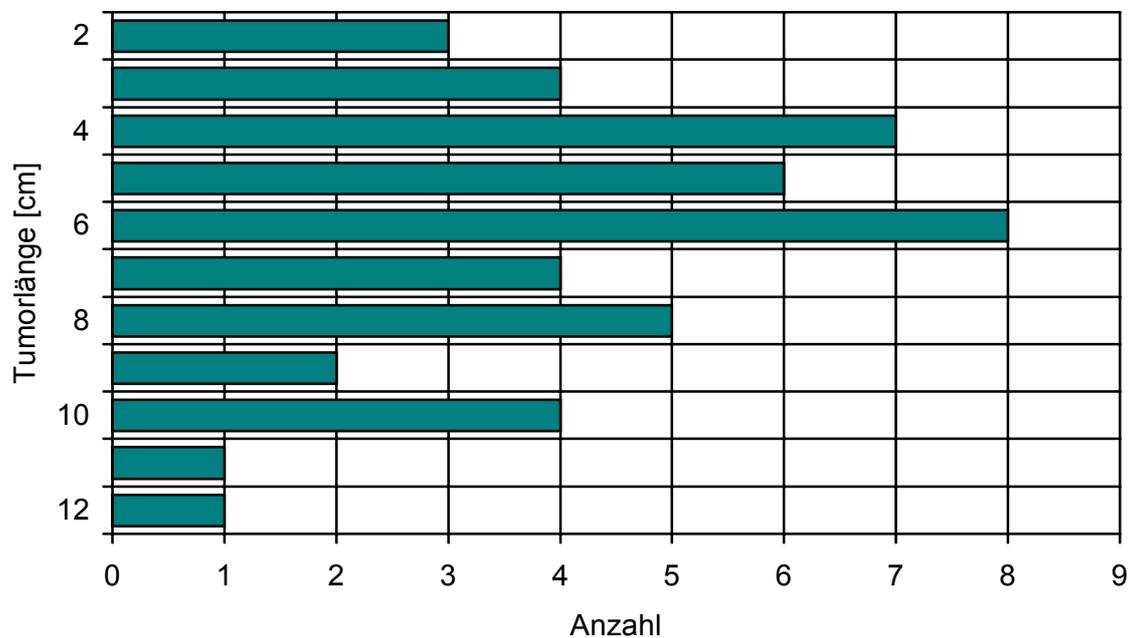


Abbildung 5: Tumurlängenausdehnung bei den untersuchten 45 Patienten

3.2.7 Verfahren zur Bestimmung der Tumorausdehnung

Vor Beginn der Strahlentherapie wurde die Tumorausdehnung durch die folgenden Untersuchungsverfahren gesichert:

Untersuchungsverfahren	n	(%)
Breischluck	6	(13,3)
Computer-Tomographie	45	(100)
Ösophagoskopie	45	(100)
Endo-Sonographie	32	(71,1)
Kernspin	2	(4,4)

Tabelle 9: Verfahren zur Bestimmung der Tumorausdehnung

3.3 Therapie

3.3.1 Chirurgische Therapie

Es wurde lediglich eine Patientin (2,2%) zweizeitig, mit zunächst durchgeführter Ösophagusresektion und retrosternalem Magenhochzug, operiert. Vor der Operation erhielt sie eine perkutane Bestrahlung.

3.3.2 Strahlentherapie

3.3.2.1 Behandlungsarten, Zielvolumina und Bestrahlungstechnik

Die Patienten unseres Untersuchungszeitraumes wurden entweder allein durch perkutane Bestrahlung (Gruppe 1, n=24), durch perkutane und intrakavitäre Bestrahlung (Gruppe 2, n=20) oder durch intrakavitäre Bestrahlung allein (Gruppe 3, n=1) behandelt.

In Gruppe 1 und 2 (43 Patienten=97,7%) war das Zielvolumen der Primärtumor mit dem dazugehörigen paraösophagealen Lymphabfluß. Bei 7 (15,9%) dieser Patienten wurde zusätzlich der zervicale und supraclaviculäre Lymphabfluß miterfaßt. Bei einer Patientin (2,2%) war das Zielvolumen auf den Rezidivtumor gerichtet, ein weiterer erhielt eine alleinige intrakavitäre Bestrahlung (Gruppe 3).

Die Planung der Bestrahlung wurde bei 3 Patienten (6,7%) konventionell und bei 42 Patienten (93,3%) mittels 3D Planung durchgeführt.

Die einzelnen Bestrahlungsdaten für die Patienten der Gruppe 1 und 2 sind in den folgenden **Tabellen** zusammengestellt:

Feldgröße in cm ²	n	(%)
<100	2	(4,6)
100-150	14	(31,8)
151-200	7	(15,9)
201-250	11	(25,0)
251-300	6	(13,6)
> 300	4	(9,1)

Tabelle 10: Feldgrößen des anterior/posterioren Feldes in cm² (n=44)

Bei 20 dieser Patienten wurden im Anschluß Boostbestrahlungen unter Verkleinerung der Feldgrößen durchgeführt. Diese Feldgrößen gibt die **Tabelle 11** an:

Feldgröße in cm ²	n	(%)
<100	8	(40,0)
100-150	7	(35,0)
151-200	4	(20,0)
>200	1	(5,0)

Tabelle 11: Feldgrößen des anterior/posterioren Feldes in cm² bei Boostbestrahlung (n=20)

Die Dosisverteilung im untersuchten Patientengut gliederte sich folgendermaßen:

Gesamtdosis [Gy]	Dosis [Gy] bei		Anzahl der Patienten
	Bestrahlung (1.Feld)	Boostbestrahlung (2.Feld)	
40	30	10	1
48,6	48,6	--	1
49,6	32	17,6	1
50	20	30	1
50	30	20	1
50	50	--	6
50,4	39,6	10,8	2
50,4	50,4	--	1
50,8	50	10,8	1
54	45	9	1
54	54	--	2
56,4	50	6,4	1
59,2	59,2	--	1
59,4	50,4	9	3
59,4	59,4	--	1
60	20	40	1
60	30	30	2
60	50	10	4
60	60	--	12
70	50	20	1

Tabelle 12: Dosisverteilung im untersuchten Patientengut

Zusammengefaßt ergaben sich somit folgende Gesamtdosen:

Dosis perkutan [Gy]	n	(%)
40	1	(2,3)
48,6-54,0	17	(38,6)
56,4-60	25	(56,8)
70	1	(2,3)

Tabelle 13: Gesamtdosen im untersuchten Patientengut

Die Einzeldosen betragen bei 3 Patienten (6,8%) 1,6 Gy, bei 11 Patienten (25%) 1,8 Gy und bei 30 Patienten (68,2%) 2,0 Gy. Die Bestrahlung wurde 5x pro Woche durchgeführt.

35 Patienten (79,5%) wurden ohne Bestrahlungspause behandelt, bei 9 Patienten (20,5%) wurde eine ein- bis achtwöchige Pause während der Bestrahlungsserie eingelegt.

3.3.2.2 Intrakavitäre Bestrahlung

Die intrakavitäre Strahlentherapie wurde bei 21 Patienten (46,7%) durchgeführt. Dabei kam bei 20 Patienten (Gruppe 2=44,4%) die Kombination mit der perkutanen Bestrahlung und bei einem Patienten (Gruppe 3=2,2%) die alleinige intrakavitäre Strahlentherapie zum Einsatz.

Die Anzahl der intrakavitären Bestrahlungen schwankte mit einem Minimum von einer bis zu einem Maximum von fünf Sitzungen (**Tabelle 14**). Im Mittel wurden zwei intrakavitäre Bestrahlungen mit einer Dosis von 5 Gray (gemessen in 1 cm Entfernung von der Strahlenquelle) durchgeführt.

Die bestrahlte Länge im Ösophagus betrug im Median 10 cm, bei einem Minimum von 6 cm und einem Maximum von 19 cm.

Eine tabellarische Übersicht über die applizierten perkutanen und intrakavitären Dosen stellt die **Tabelle 14** dar:

Anzahl Patienten	Einzel-dosis IB [Gy]	Sitzungen	Dosis IB [Gy]	Dosis perkutan [Gy]	Gesamtdosis IB+perkutan [Gy]
1	5	1	5	60	65
1	3	2	6	54	60
1	7	1	7	60	67
11	5	2	10	50-60	60-70
2	5	3	15	50	65
4	5	4	20	50-70	70-90
1	5	5	25	-	-

Tabelle 14: Gesamt- und Einzeldosen der 21 Patienten mit intrakavitärer Bestrahlung (IB)

3.3.2.3 Simultane Chemotherapie

In 32 Fällen (71,1%) wurde eine simultane kontinuierliche Chemotherapie mit 5-Fluouracil in einer Dosierung von 300 mg/m²/Tag angewandt.

3.3.2.4 Abweichungen vom geplanten Therapieverlauf

Bei 5 Patienten (11,1%) ergaben sich Abweichungen vom eigentlich geplanten Therapieverlauf. So wurde bei drei Patienten die zunächst für eine präoperative Bestrahlung geplant waren, die Operation abgesetzt und der alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung der Vorzug gegeben. Dabei lehnte ein Patient die geplante Operation ab und zwei Patienten wurden aufgrund ihrer Lungenfunktion nachträglich als inoperabel eingestuft.

Bei einem Patienten wurde aufgrund einer stark ausgeprägten Ösophagitis die Strahlentherapie bei einer Gesamtdosis von 48,6 Gy abgebrochen. Bei einem weiteren Patienten wurde aufgrund einer Leberfunktionsverschlechterung die Chemotherapie eingestellt.

3.3.3 Akute und chronische Nebenwirkungen

Die untersuchten Patienten zeigten nach Strahlentherapie verschiedene Nebenwirkungen, deren Stärke nach dem RTOG-Score (siehe Seite 10) eingeteilt wurde (**Abbildung 6**):

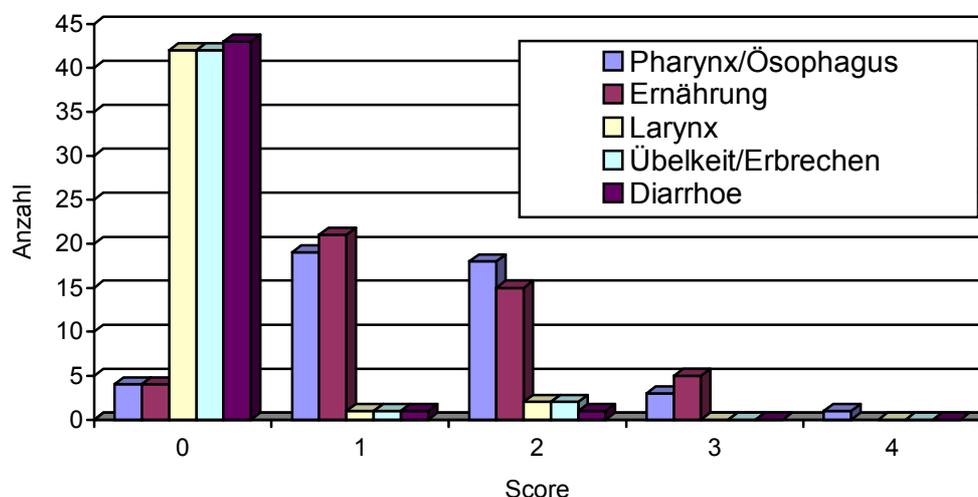


Abbildung 6: RTOG-Score

Die akuten Nebenwirkungen waren eher als gering einzustufen. Leichte bis mittlere Beeinträchtigungen ließen sich im Tumorbereich (Pharynx/Ösophagus) mit den entsprechenden Folgen bezüglich der Ernährung erkennen.

Bei den chronischen Nebenwirkungen kam die radiogene Stenose bei 9 Patienten (20%) am häufigsten vor. In unserem Patientengut fand sich außerdem ein Patient, der eine Ulceration erlitt. Weitere chronische Nebenwirkungen, insbesondere von seiten der Lunge, des Herzens oder des blutbildenden Systems, fanden sich nicht.

Die Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, hatten keine signifikant höhere Nebenwirkungsrate als die ohne Chemotherapie.

3.4 Therapieergebnisse

3.4.1 Therapieansprechen und Remission

Die Patienten wurden im Mittel drei Wochen nach Therapieende nachuntersucht. Analog zur Diagnosesicherung vor der Therapie, wurde auch nach der Therapie das Tumorsprechen durch Zusatzuntersuchungen gesichert. Hier wurde in (Mehrfachnennungen möglich)

- 5/45 Fällen (11,1%) der Breischluck,
- 16/45 Fällen (35,6%) die Computer-Tomographie,
- 6/45 Fällen (13,3%) die Endo-Sonographie
- 35/45 Fällen (77,8%) die Ösophagoskopie angewandt.

Die Nachuntersuchungen erfolgten in der Regel ein bis acht Wochen nach Abschluß der Therapie. **Abbildung 7** zeigt das Ansprechen der Ösophaguskarzinome im untersuchten Patientengut:

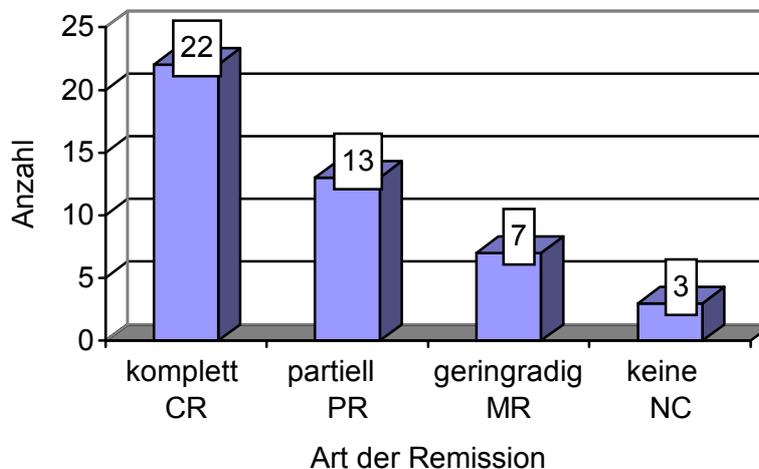


Abbildung 7: Remissionen (die Ziffern auf den Säulen entsprechen der Anzahl der Patienten)

Somit erreichten also:

- 22 Patienten (48,9%) eine komplette Remission
- 13 Patienten (28,9%) eine partielle Remission
- 7 Patienten (15,5%) eine geringgradige Remission und
- 3 Patienten (6,7%) keine Remission

Vergleicht man darüberhinaus die einzelnen Behandlungsarten, so wurde die höchste Remissionsquote von der Gruppe 2 erreicht, also der Gruppe, in der die Patienten mit perkutaner und intrakavitärer Bestrahlung behandelt wurden. 95% dieser Patienten hatten eine komplette oder partielle Remission. In Gruppe 1, also der Gruppe, in der die Patienten mit alleiniger perkutaner Bestrahlung behandelt wurden, zeigten dagegen nur 62,5% der Patienten eine komplette oder partielle Remission (**Tabelle 15**). Dieses Ergebnis war signifikant ($p=0,0394$) schlechter als das der Gruppe 2. Eine zusätzlich durchgeführte simultane Chemotherapie verbessert die Remissionsquote nur in Gruppe 2. Die Gruppe 1 profitierte nicht davon ($p=0,078$).

Behandlungsart	Remissionsquote			
	komplett CR n (%)	partiell PR n (%)	geringgradig MR n (%)	keine NC n (%)
Gruppe 1 (n=24) (alleinige perkutane Bestrahlung)	7 (29,2)	8 (33,3)	6 (25)	3 (12,5)
Gruppe 2 (n=20) (perkutaner und intrakavitäre Bestrahlung)	15 (75)	4 (20)	1 (5)	-/-
Gruppe 3 (n=1) (alleinige intrakavitäre Bestrahlung)	-/-	1 (100)	-/-	-/-

Tabelle 15: Remissionsquote und Behandlungsart

3.4.2 Gewichtsverlust während der Therapie und Karnofsky-Index nach Therapie

Während der Therapie kam es bei 33 Patienten (73,3%) zu einem Gewichtsverlust. Davon verloren 22 Patienten (66,7%) bis zu vier Kilogramm, die anderen 11 (33,3%) über vier Kilogramm.

Als Maß für das Allgemeinbefinden soll hier der Karnofsky-Index nach Therapie verglichen werden mit dem prätherapeutischen Aktivitätsindex. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die prätherapeutischen Werte aus der **Tabelle 4** noch einmal mit aufgeführt (**Tabelle 16**).

Karnofsky-Index	100	90	80	70	60	50	40	30
vor Therapie	2	19	17	6	0	1	0	0
nach Therapie	0	10	13	10	3	7	1	1

Tabelle 16: Karnofsky-Index vor und nach Therapie

Ein bis acht Wochen nach Therapie sank der durchschnittliche Index von prätherapeutisch 83% auf 72%. Das Minimum lag nun bei 30%, das Maximum bei 90%.

3.4.3 Krankheitssymptome und Nahrungsaufnahme nach Therapie

Abbildung 8 vergleicht die prä- und posttherapeutischen Krankheitssymptome und die Qualität der Nahrungsaufnahme.

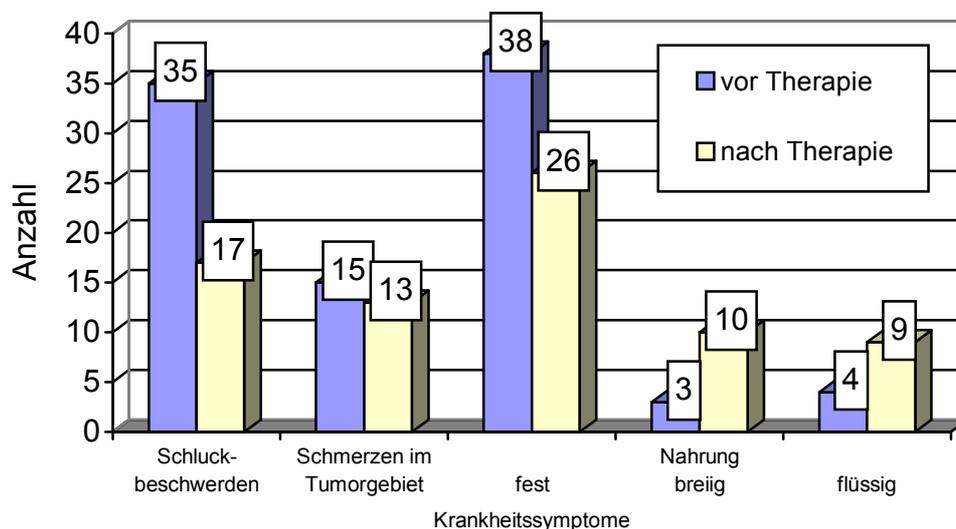


Abbildung 8: Symptome und Nahrungsaufnahme vor und nach Therapie (Die Ziffern auf den Säulen entsprechen der Anzahl der Patienten)

Insgesamt findet sich eine signifikante Abnahme der Schluckbeschwerden ($p=0,039$). Schmerzen im Tumorgebiet sind annähernd gleich häufig geblieben. Die Fähigkeit zur Nahrungsaufnahme in den verschiedenen Formen verschlechterte sich deutlich, erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p=0,363$).

3.5 Überlebenswahrscheinlichkeit

Als Überlebenszeit der Patienten wurde die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tod des Patienten, bzw. bis zum 13.10.1998 als Stichtag berechnet.

Die folgenden Darstellungen untersuchen die Gesamtüberlebenszeit und beziehen sich auf:

- das Gesamtkollektiv
- das Geschlecht
- das Alter
- anamnestische Faktoren
- Tumorart, -lokalisierung und -histologie
- den Karnofsky-Index vor Therapie
- die TNM-Klassifikation der UICC und die Stadieneinteilung des AJCC
- den Differenzierungsgrad
- die Tumurlängenausdehnung
- die Behandlungsarten
- die Remissionen

Dargestellt wurden der Median der Überlebenszeit und die Überlebenswahrscheinlichkeit. Besonders betrachtet wurde die 1- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit.

3.5.1 Gesamtkollektiv

Die mediane Überlebenszeit bis zum Tod betrug für alle Patienten 10,8 Monate. 38 Erkrankte erlagen ihrem progredienten Tumorleiden, 6 Patienten lebten zum Zeitpunkt des Stichtages noch und ein Patient erlag einer dilatativen Kardiomyopathie.

Abbildung 9 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Hinblick auf das Gesamtkollektiv der Patienten:

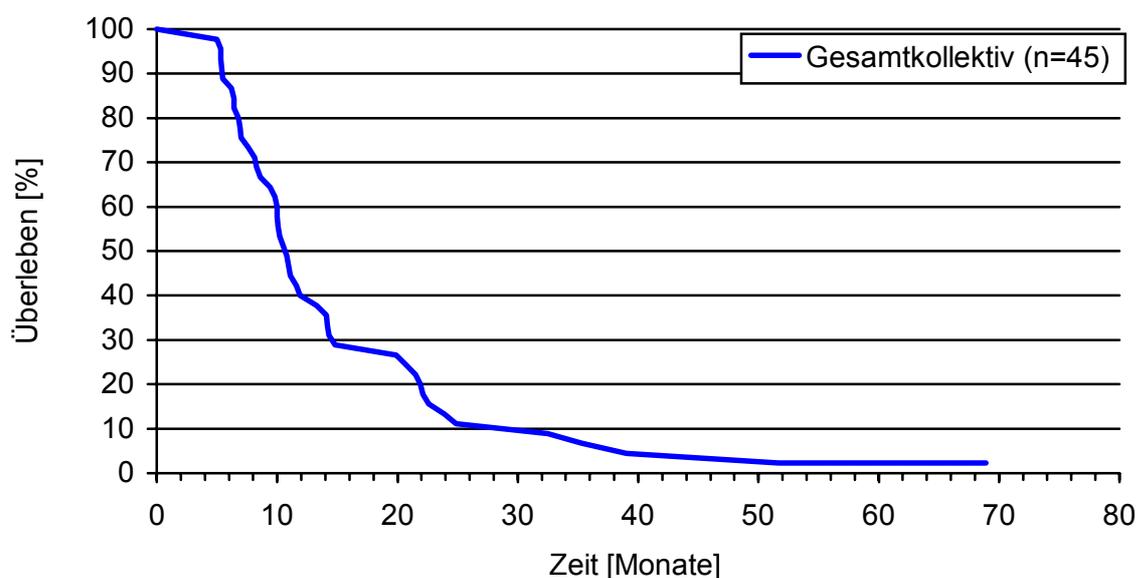


Abbildung 9: Überlebensraten des Gesamtkollektivs

Die Überlebenswahrscheinlichkeit fiel nach einem Jahr auf 40%, nach 2 Jahren auf 13,3% und nach 3 Jahren auf 6%.

3.5.2 Geschlecht

Der Median der Überlebenszeit betrug für das:

- weibliche Geschlecht 14,1 Monate
- männliche Geschlecht 10,8 Monate

Die Männer im untersuchten Patientenkollektiv besaßen eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Frauen. Bei den Männern betrug die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 36,8% und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 10,5%, bei den Frauen fiel die Überlebensrate nach einem Jahr auf 57,1% und nach zwei Jahren auf 28,6%. Im log-rank Test zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,269$).

In der **Abbildung 10** wird die Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Geschlechter dargestellt.

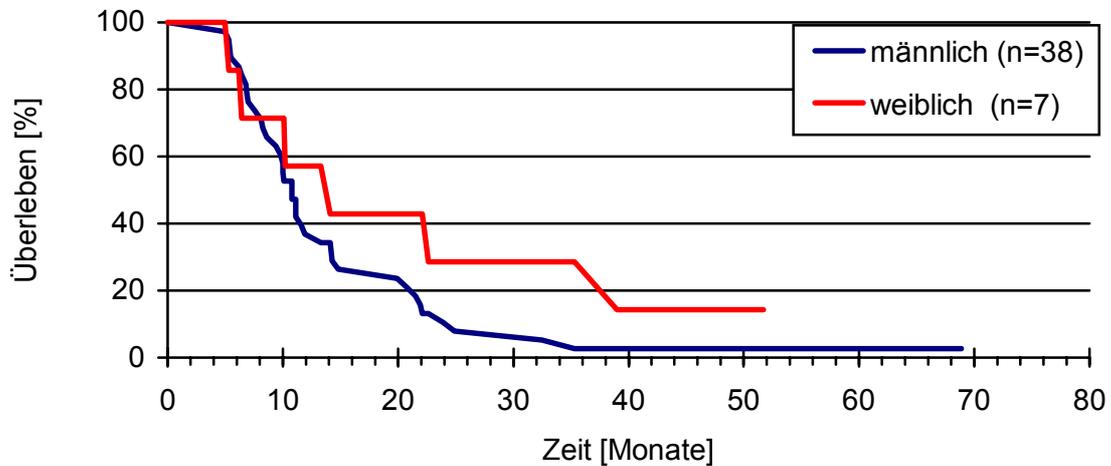


Abbildung 10: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.5.3 Alter

Betrachtet man die Überlebenswahrscheinlichkeit für die vier, auf Seite 6 definierten Altersklassen, so zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede ($p=0,740$). Der besseren Übersichtlichkeit halber sind die Überlebensraten nur noch für zwei Altersklassen, nämlich für die bis zu 60-Jährigen und für die über 60-Jährigen, graphisch dargestellt.

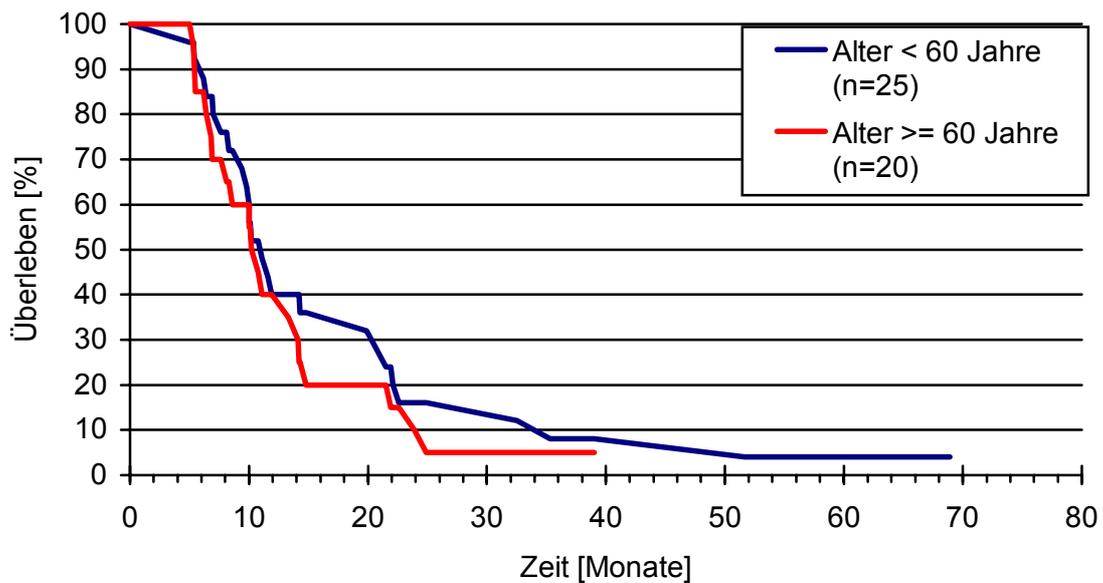


Abbildung 11: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Für diese beiden Altersklassen betrug der Median der Überlebenszeit:

- 11,1 Monate für die bis zu 60-Jährigen
- 10,8 Monate für die über 60-Jährigen

und die 1-Jahres bzw. 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit

- 40% und 16% bei den Patienten bis zu 60 Jahren
- 40% und 10% bei den Patienten über 60 Jahren

Im log-rank Test ergaben sich keine statistischen Signifikanzen zwischen diesen beiden Altersklassen ($p=0,370$).

3.5.4 Anamnese und Klinik vor Krankheitsbeginn

Die anamnestischen Daten und die Klinik der Patienten vor Krankheitsbeginn hatten insgesamt keinen oder nur einen äußerst kleinen, statistisch nicht signifikanten Einfluß auf die Überlebensrate.

So spielte das Vorhandensein von chronischen Begleiterkrankungen ($p=0,972$) und der Alkoholkonsum ($p=0,163$) keine Rolle. Lediglich der Nikotinkonsum hatte einen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (**Abbildung 12**).

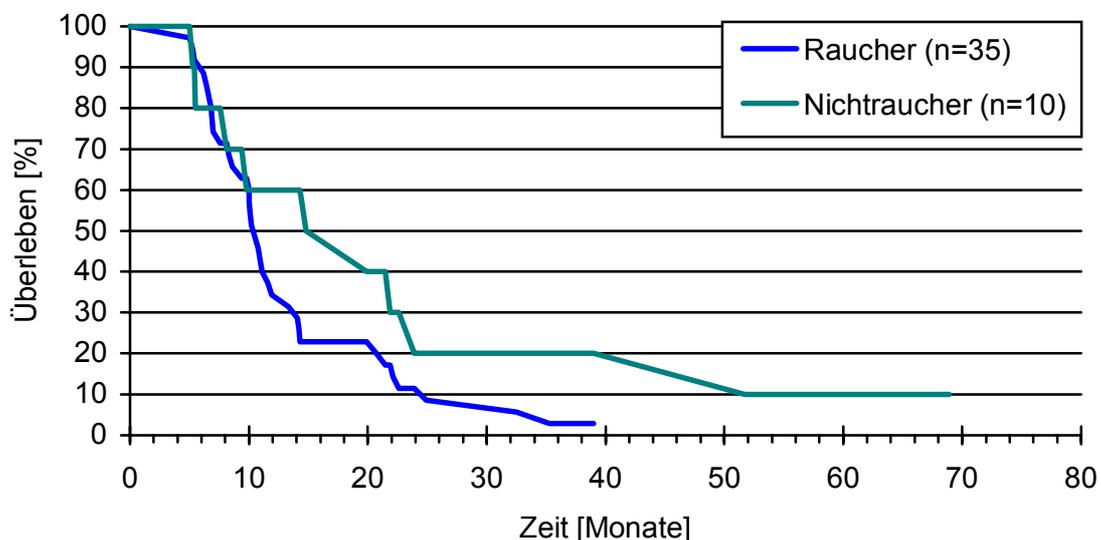


Abbildung 12: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

Die mediane Überlebenszeit für die Raucher war mit 10,8 Monaten geringer als die der Nichtraucher mit 14,8 Monaten. Auch die 1-Jahres- und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Raucher war mit 34,3% und 11,4% geringer als die der Nichtraucher mit 60%, bzw. 20%, ohne allerdings eine statistische Signifikanz ($p=0,104$) aufzuweisen.

Die klinische Symptomatik der Patienten vor Diagnose des Ösophaguskarzinoms ließ in den von uns untersuchten Parametern, wie Schluckbeschwerden, Schmerzen im Tumorgebiet und die Qualität der Nahrungsaufnahme keine Einflüsse erkennen. Die zwei Patienten mit einer Blutung bei Klinikaufnahme verstarben 6,8 und respektive 10 Monate nach Diagnosestellung.

3.5.5 Tumorart, -lokalisierung und -histologie

Die einzige Patientin mit einem Rezidiv überlebte 14,8 Monate bei einem medianen Gesamtdurchschnitt von 10,8 Monaten.

Bei der Lokalisation des Ösophaguskarzinoms zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 11,1 Monaten bei infrabifurkaler und von 10,0 Monaten bei suprabifurkaler Lokalisation ($p=0,818$). Die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei infrabifurkaler Lokalisation stellte sich mit 41% und 9% dar, entsprechend mit 39% und 13% bei suprabifurkaler Lokalisation.

Der Patient mit dem histologisch gesicherten Adenokarzinom überlebte 6,4 Monate und der Patient mit dem undifferenzierten Karzinom 32,5 Monate.

3.5.6 Karnofsky-Index vor Therapie

Betrachtet man den Karnofsky-Index vor Therapie in Bezug auf das Überleben, so stieg die mediane Überlebenszeit mit dem Prozentwert des Karnofsky-Index (**Abbildung 13**). Bei einem Karnofsky-Index von 50% betrug die mediane Überlebenszeit 5,3 Monate, bei 70% 8,1 Monate, bei 80% 10,8 Monate, bei 90% 11,6 Monate und bei 100% 14,1 Monate. Dieser Sachverhalt war statistisch signifikant ($p=0,000$).

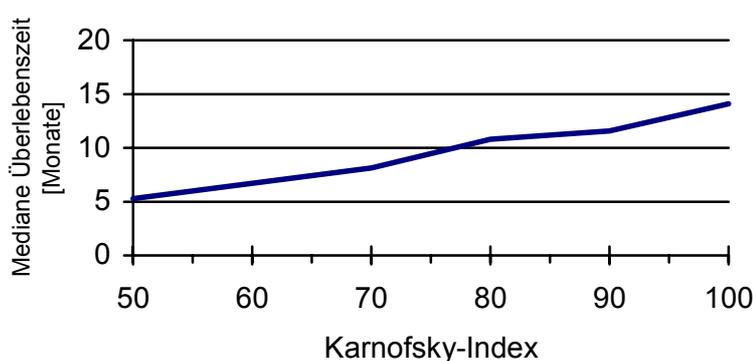


Abbildung 13: Mediane Überlebenszeit und Karnofsky-Index

In der paarweisen Analyse der Signifikanz zwischen den einzelnen Karnofsky-Indices in Bezug auf das mediane Überleben, ergaben sich folgende in der **Tabelle 17** dargestellten Werte (weil nur ein Patient den Karnofsky-Index von 50% erreichte, wurde hier keine Signifikanzberechnung durchgeführt):

Karnofsky-Index	70	80	90
80	0,519		
90	0,268	0,527	
100	0,123	0,110	0,144

Tabelle 17: Paarweise Analyse im log-rank Test nach Karnofsky-Indices

Der Unterschied zwischen den einzelnen Karnofsky-Indices wies keine statistische Signifikanz auf.

Bildete man aufgrund der geringen Fallzahlen Gruppen, nämlich Patienten mit einem prätherapeutischen Karnofsky-Index von 50-80% und Patienten mit einem prätherapeutischen Karnofsky-Index von 90-100%, so fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,137$) für die mediane Überlebenszeit (**Abbildung 14**). Sie lag für die Gruppe mit einem Karnofsky-Index von 50-80% bei 10,8 Monaten, für die Gruppe mit einem Karnofsky-Index von 90-100% bei 14,1 Monaten.

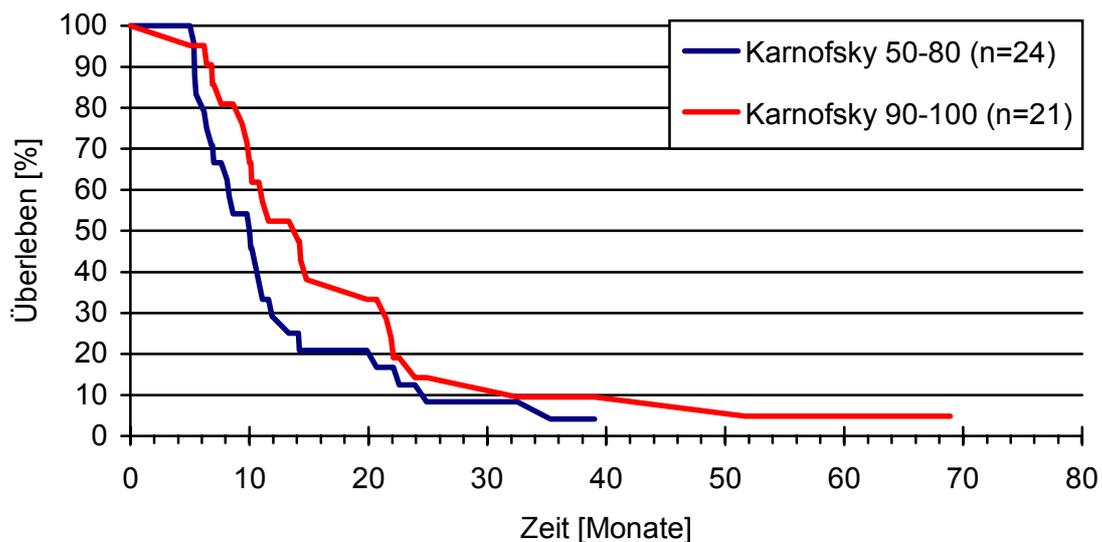


Abbildung 14: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index vor Therapie

Für die Gruppe mit einem Karnofsky-Index von 50-80% lag die 1-Jahres- und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei 29,2%, bzw. 9%. Bei Patienten mit dem Karnofsky-Index von 90-100% betrug die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 51%, bzw. 14,3% ($p=0,137$). Die zwei Patienten mit der längsten Überlebenszeit von 51,7 und 68,9 Monaten befanden sich in der Gruppe mit einem Karnofsky-Index von 90-100%.

3.5.7 TNM-Klassifikation der UICC und Stadieneinteilung des AJCC

Die Überlebensraten für die einzelnen T-, N- und M-Stadien zeigen die nachfolgenden **Abbildungen 15** und **16**. Bei der T-Klassifikation sind die Stadien T1 und T2, sowie T3 und T4 zusammengefaßt worden.

Die mediane Überlebenszeit für die Gruppe T1 und T2 betrug 14,1 Monate, für T3 und T4 10,2 Monate. Die 1-Jahres-, bzw. 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag für die Gruppe T1 und T2 bei 55,5%, bzw. 22,2% und für die Gruppe T3 und T4 bei 35,3%, bzw. 11,8% ($p=0,429$).

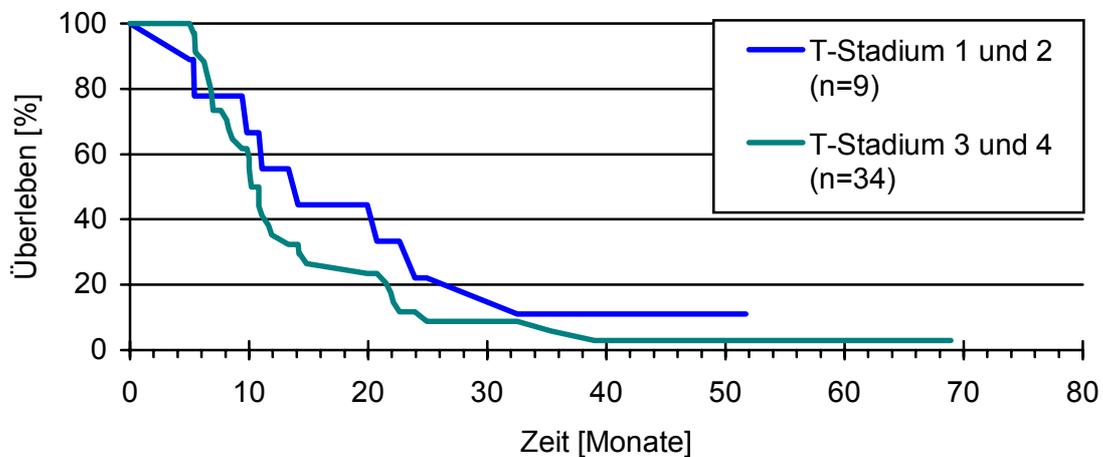


Abbildung 15: Überlebensraten in Abhängigkeit von der T-Klassifikation

Bei den N-Stadien ergibt sich folgender Zusammenhang:

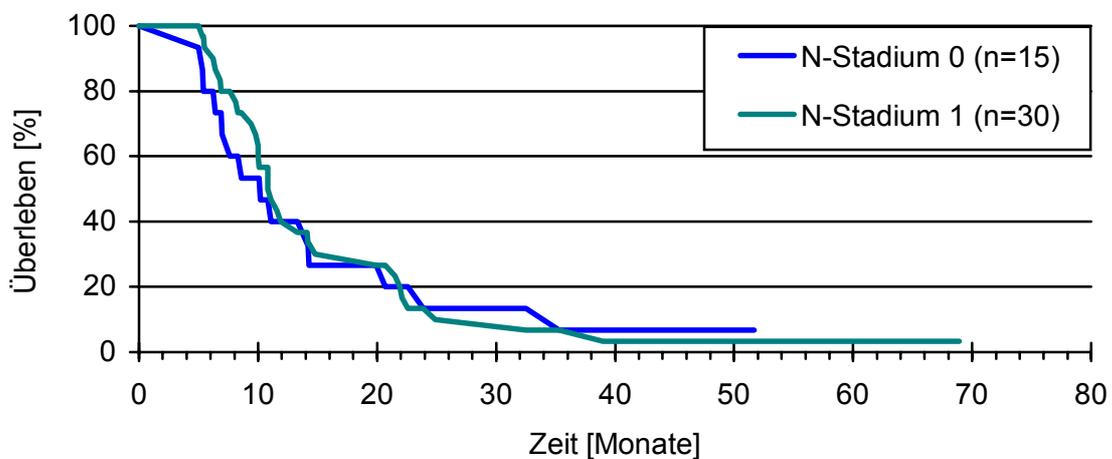


Abbildung 16: Überlebensraten in Abhängigkeit von der N-Klassifikation

In beiden N-Stadien betrug die mediane Überlebenszeit 10,8 Monate. Die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war für das N0 Stadium 40%, bzw. 13,3% und für das N1-Stadium 36,7%, bzw. 13,3%. Es ergab sich somit kein signifikanter Unterschied ($p=0,790$).

Betrachtet man das Überleben in Bezug auf die Stadieneinteilung des AJCC, so findet man für die einzelnen Stadien keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeiten. In der paarweisen Analyse mittels log-rank Test für die Stadien 1, 2A, 2B, 3 und 4 lagen alle Signifikanzen über $p=0,550$.

Bildet man aufgrund der geringen Fallzahlen zwei Gruppen, Patienten mit Stadium 1, 2A und 2B und Patienten mit Stadium 3 und 4, so zeigt sich die in **Abbildung 17** dargestellte Überlebenskurve:

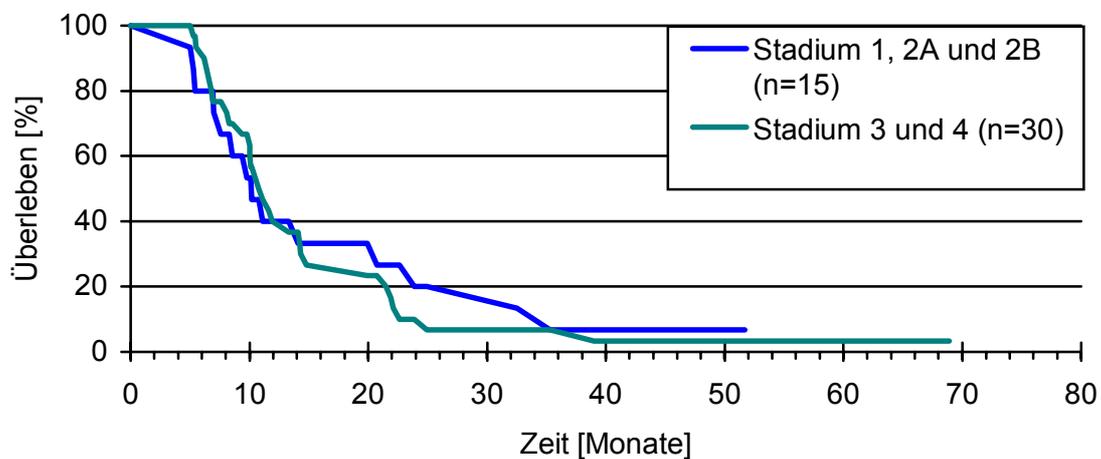


Abbildung 17: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung des AJCC

Auffallend ist, daß ein niedrigeres Stadium in unserem Patientenkollektiv offenbar keine Überlebensverbesserung mit sich bringt. Die mediane Überlebensrate betrug bei den Patienten mit den Stadien 1,2A und 2B 10,2 Monate, bei den Patienten mit den Stadien 3 und 4 10,8 Monate. Auch die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Stadien 1,2A und 2B lag mit 40%, respektive 20% nicht statistisch signifikant über derer der Stadien 3 und 4 mit 40% und 10% ($p=0,842$).

3.5.8 Differenzierungsgrad

Die mediane Überlebenszeit nahm nicht mit dem Differenzierungsgrad ab (**Abbildung 18**). Für Grad 1,2,3 und 4 betrug die medianen Überlebenszeiten 13,3, 10,1, 11,9 und 6,9 Monate. Für Grad 2 und Grad 3 betrug die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 26,3%, bzw. 47,6%, die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 5,3%, bzw. 14,3%. Der paarweise durchgeführte log-rank Test zeigte allerdings keine statistische Signifikanz ($p=0,073$). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in Grad 1 und 4 erfolgte hier keine Bestimmung der 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit.

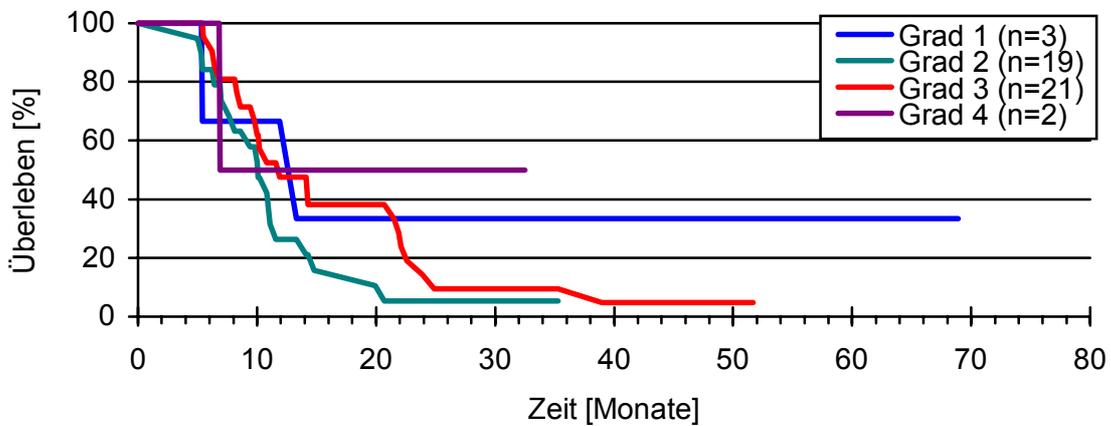


Abbildung 18: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Zur besseren Übersichtlichkeit und wegen der niedrigen Fallzahlen in Grad 1 und 4 erfolgte für die Differenzierungsgrade eine Gruppenbildung (**Abbildung 19**).

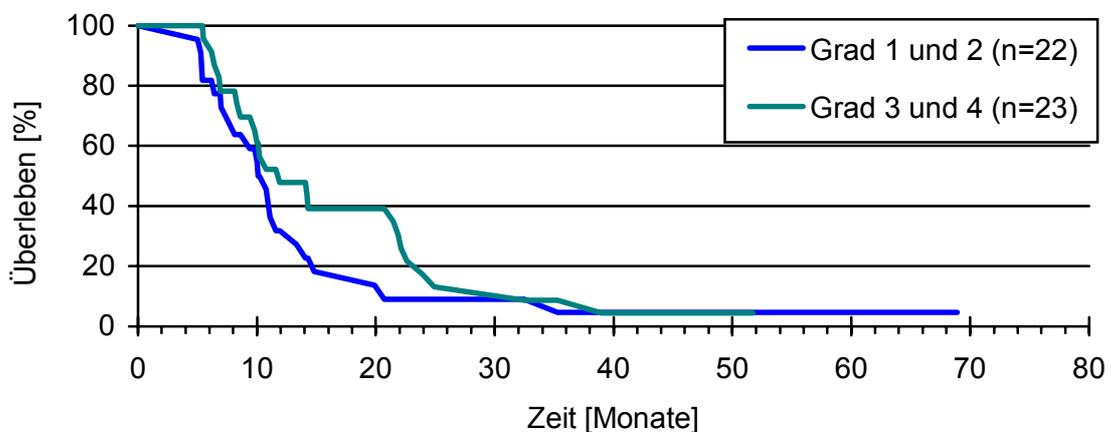


Abbildung 19: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Die Gruppe der Patienten mit den Differenzierungsgraden 3 und 4 wiesen in den ersten 24 Monaten eine bessere Überlebensrate auf als die mit den Differenzierungsgraden 1 und 2.

Die mediane Überlebenszeit betrug

- 10,1 Monate für die Differenzierungsgrade 1 und 2
- 11,9 Monate für die Grade 3 und 4.

Die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war

- 31,8%, bzw. 9,1% für die Differenzierungsgrade 1 und 2
- 47,8%, bzw. 17,4% für die Differenzierungsgrade 3 und 4

Dieser Sachverhalt war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,308$).

3.5.9 Tumurlängenausdehnung

In der **Abbildung 20** ist die Längenausdehnung der Karzinome im Ösophagus und deren Einfluß auf die Überlebensrate dargestellt:

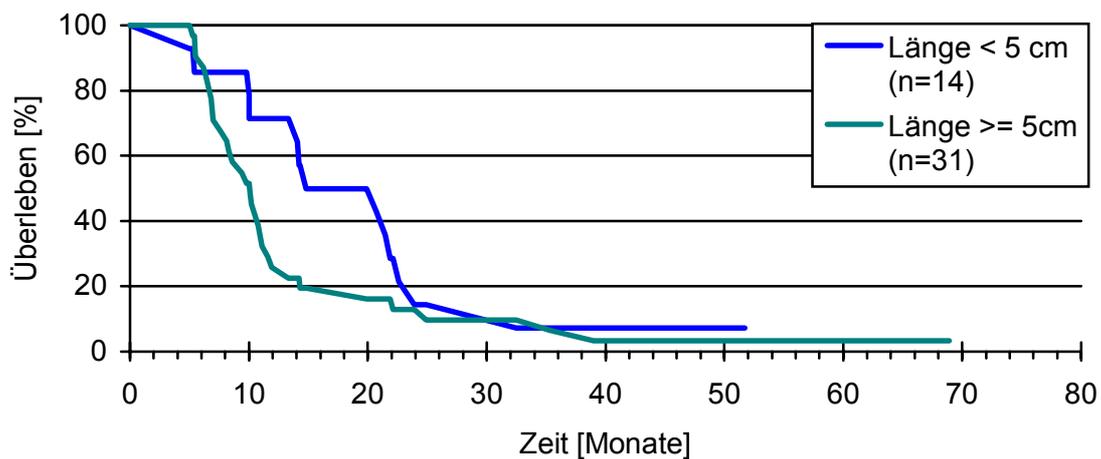


Abbildung 20: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Längenausdehnung

Die mediane Überlebenszeit betrug

- für die Ösophaguskarzinome < 5 cm 14,8 Monate
- für die Ösophaguskarzinome > = 5 cm 10,1 Monate

Die 1-Jahres- und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war

- für die Ösophaguskarzinome < 5 cm 71,4%, bzw. 14,3%
- für die Ösophaguskarzinome > = 5 cm 25,8% bzw. 12,9%

Ab einer Überlebensrate von 2 Jahren glich sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nahezu an ($p=0,181$).

3.5.10 Behandlungsarten

Entsprechend der Behandlung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 umfaßt die Patienten die perkutan bestrahlt wurden, Gruppe 2 diejenigen, die zusätzlich eine intrakavitäre Bestrahlung erhielten. Die Überlebenskurven dieser beiden Gruppen zeigt die **Abbildung 21**:

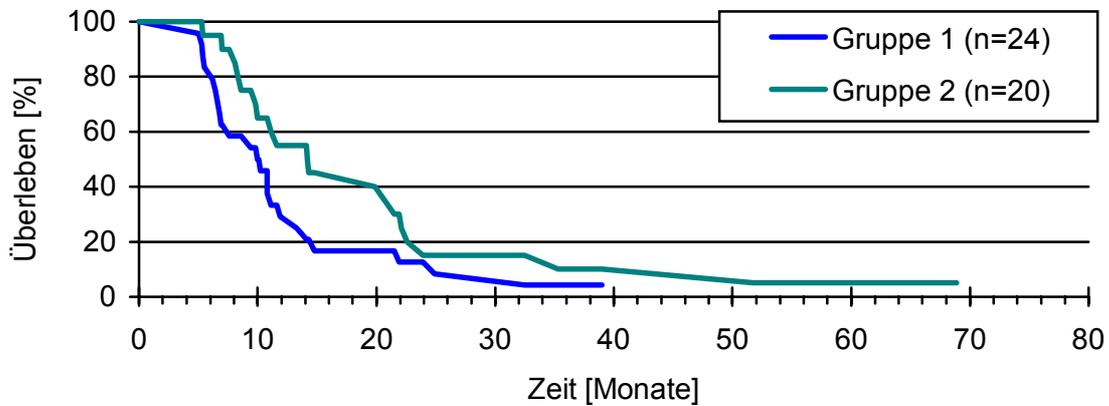


Abbildung 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Behandlungsart

Die mediane Überlebenszeit betrug für die Gruppe 1 10 Monate und für die Gruppe 2 14,2 Monate. Lediglich ein Patient wurde nur intrakavitär bestrahlt. Er verstarb nach 10,1 Monaten. Die 1-Jahres- und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug für die Gruppe 1 29,2% und 12,5%, für die Gruppe 2 55% und 15%, erreicht aber keine statistische Signifikanz ($p=0,059$).

Die Stadien 1 und 2A nach AJCC lagen in der Gruppe 1 bei 5 Patienten (20,8%) und in der Gruppe 2 bei 8 Patienten (40%) vor. Die höheren Stadien 2B, 3 und 4 nach AJCC waren in der Gruppe 1 bei 19 Patienten (79,2%) und in der Gruppe 2 bei 12 Patienten (60%) vorhanden. Somit überwiegt ein, statistisch allerdings nicht signifikanter, Stadienvorteil zugunsten der niedrigeren Tumorstadien in Gruppe 2 ($p=0,306$).

Die Überlebensraten in Abhängigkeit von der durchgeführten simultanen Chemotherapie mit 300mg/m²/Tag 5-Fluouracil zeigt **Abbildung 22**:

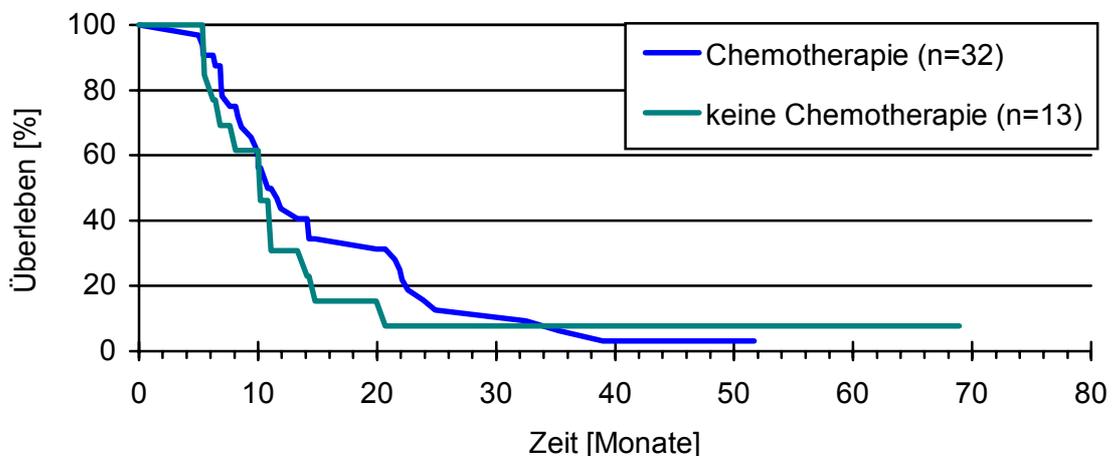


Abbildung 22: Überlebensraten in Abhängigkeit von simultaner Chemotherapie

Ohne Chemotherapie betrug die mediane Überlebenszeit 10,2 Monate, mit Chemotherapie lag sie bei 10,8 Monate. Die 1-Jahres- und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei den Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, bei 43,8%, bzw. 15,6%. Die Patienten ohne Chemotherapie schnitten hier mit 30,8%, bzw. 7,7% schlechter ab, das Ergebnis erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,636$).

3.5.11 Remission

Patienten, bei denen eine komplette Remission erreicht werden konnte, hatten eine bessere Prognose als Patienten, die lediglich eine partielle oder keine wesentliche Änderung aufwiesen (**Abbildung 23**). Dieser Sachverhalt schlägt sich auch in den medianen Überlebenszeiten und in den 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten nieder (**Tabelle 18**).

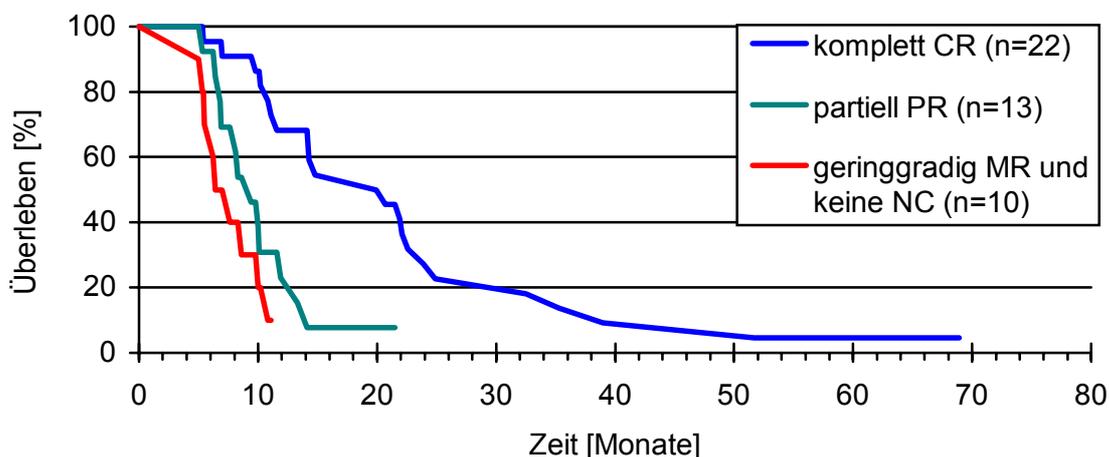


Abbildung 23: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Remission

Remissionsrate	mediane Überlebenszeit (Monate)	1-Jahres- überlebens- wahrschein- lichkeit (%)	2-Jahres- überlebens- wahrschein- lichkeit (%)
komplett	19,9	68,2	27,3
partiell	9,4	23,1	-/-
geringgradig/keine	6,4	-/-	-/-

Tabelle 18: Mediane Überlebensrate und 1-Jahres/2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug zur Remissionsrate

In der paarweisen Analyse der Signifikanz ergaben sich folgende Werte:

Remission	komplett	partiell
partiell	p=0,000	
geringgradig/keine	p=0,000	p=0,078

Tabelle 19: Paarweise Analyse im log-rank Test nach Remission

Somit besteht zwischen der kompletten Remission und den anderen Remissionsraten eine signifikant längere Überlebenszeit.

3.6 Lokale Kontrolle

3.6.1 Rezidivfreies Überleben

Bisher wurde nur auf die allgemeine Überlebenszeit der Patienten eingegangen. In diesem Abschnitt soll das rezidivfreie Überleben, also die Zeit, in der die Patienten in den Nachuntersuchungen rezidivfrei waren (komplette Remission CR), bzw. die Zeit, in der kein erneutes Wachstum des Resttumors oder des Ursprungstumors aufgetreten ist (partielle (PR), geringgradige (MR) und keine (NC) Remission), untersucht werden.

Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit lag bei 18 Monaten und die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei 6 Monaten.

Nach einem Jahr der Kontrollphase waren 31,1% (14 Patienten) und nach zwei Jahren 20% (9 Patienten) rezidivfrei (**Abbildung 24**):

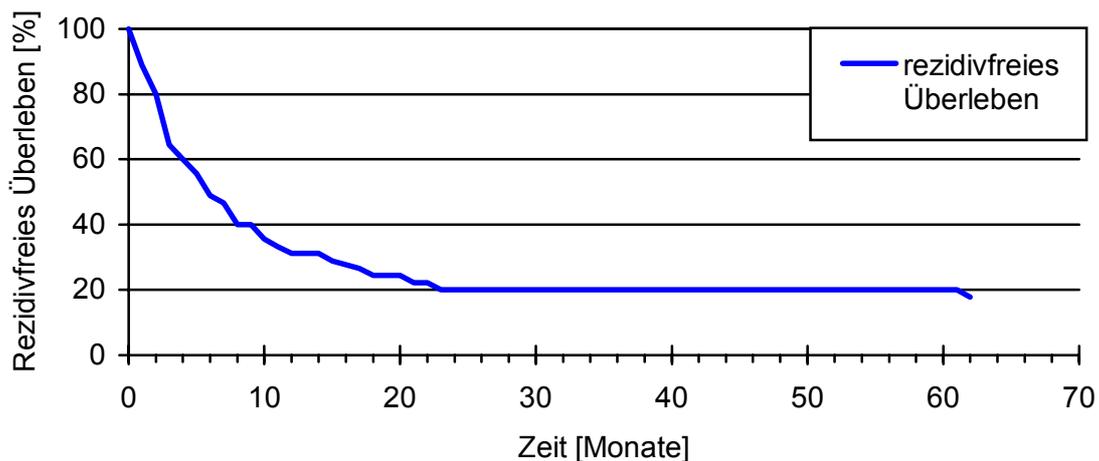


Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben im eigenen Patientengut

Ein Vergleich des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von den Behandlungsgruppen (**Abbildung 25**) zeigt nach einem und zwei Jahren einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten der Gruppe 2, d.h. für die Patienten, die sich einer perkutanen und intrakavitären Bestrahlung unterzogen hatten. Nach einem Jahr waren 55%, nach zwei Jahren 35% rezidivfrei, im Vergleich dazu in der Gruppe 1, also für die Patienten, die mit einer alleinigen perkutanen Bestrahlung behandelt wurden, 12,5%, respektive 8,3% ($p=0,002$).

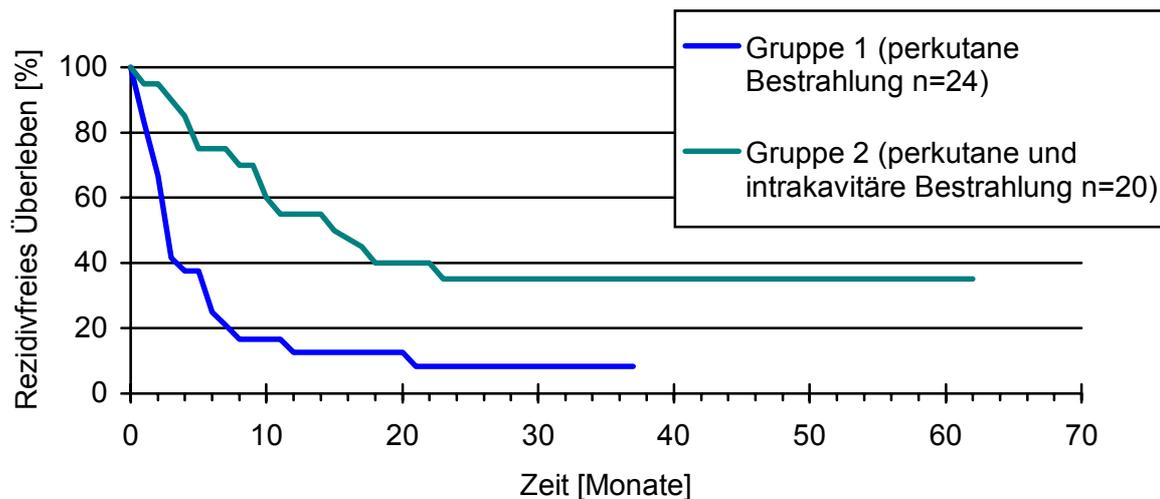


Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsart

Der Mittelwert und der Median der tumorfreien Zeit lag mit 28 und 15 Monaten in Gruppe 2 deutlich über der Zeit von 9 und 3 Monaten in der Gruppe 1. Der Patient in Gruppe 3, der nur intrakavitär bestrahlt wurde, war 4 Monate tumorfrei (graphisch nicht dargestellt).

3.6.2 Einfluß der Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben

Das rezidivfreie Überleben verlängerte sich im Median für die Patienten, die eine simultane Chemotherapie erhielten, von sechs auf sieben Monate (**Abbildung 26**).

Es waren 34,4% der Patienten nach einem Jahr und 21,9% nach zwei Jahren rezidivfrei. Hingegen lag die 1-Jahresrezidivfreiheit bei den Patienten ohne Chemotherapie bei 23,8% und die 2-Jahresrezidivfreiheit bei 15,4%. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht ($p=0,198$).

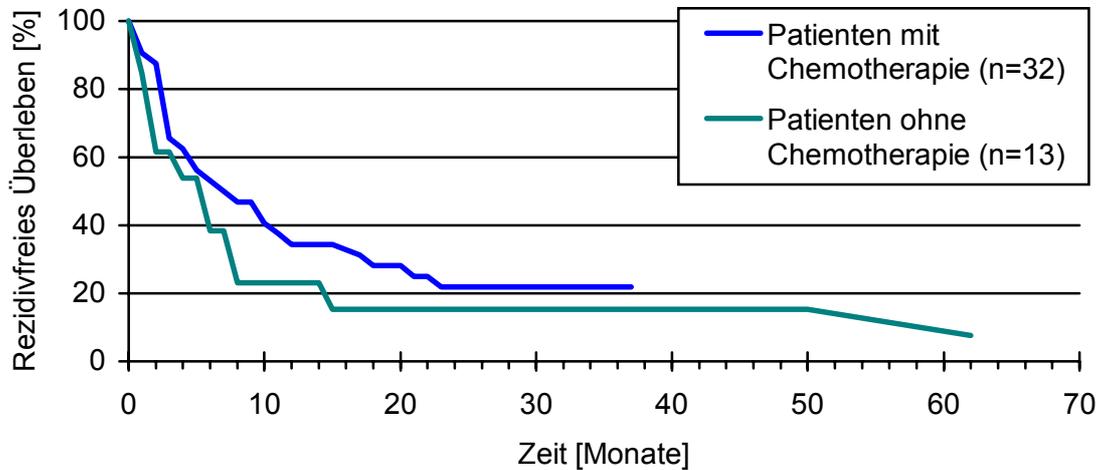


Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der durchgeführten Chemotherapie

3.6.3 Zeit bis zur Metastasierung

Bezüglich einer Metastasierung konnten retrospektiv bei zwei Patienten keine Daten mehr erhoben werden. Daher ist die Grundgesamtheit auf 43 Patienten vermindert.

Die Fernmetastasen wurden bei den Nachuntersuchungen durch Zusatzuntersuchungen gesichert. Hierzu wurden (Mehrfachnennungen möglich) in

- 12/12 Fällen (100%) die Computer-Tomographie,
- 6/12 Fällen (50%) andere diagnostische Maßnahmen (viermal Röntgen Thorax, einmal Oberbauchsonographie, einmal Knochenszintigramm und einmal Hautinspektion und Histologie) ergriffen.

Insgesamt traten bei 12 Patienten (27,9%) Metastasen auf. Sieben Patienten davon gehörten zu der Gruppe 1, waren also perkutan bestrahlt worden, und machten somit 29,2% der Patienten dieser Gruppe aus. Fünf Patienten gehörten zu der Gruppe 2, erhielten also zuzüglich eine intrakavitäre Bestrahlung, und machten 27,8% der Patienten dieser Gruppe aus. Die Häufigkeit des Auftretens von Metastasen zeigte somit in den Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,816$).

Nach einem Jahr waren noch 77,8%, nach 2 Jahren 75,6% der Patienten metastasenfrei, d.h. die Entwicklung von Metastasen erfolgte in unserem Patientengut vor allem in den ersten zwölf Monaten.

Die Metastasen fanden sich bei 6 Patienten (50%) in der Lunge, bei 5 Patienten (41,7%) in der Leber. Einzelne Metastasen gab es im Kleinhirn, Haut, HWS und in der Nebenniere. Drei Patienten (25%) hatten multiple Metastasen.

3.7 Die Patienten mit kompletter Remission

An dieser Stelle erfolgt noch einmal eine selektive Betrachtung der 22 Patienten mit kompletter Remission (CR).

Vierzehn dieser Patienten waren jünger als 60 Jahre, acht älter als 60 Jahre. Dies entspricht der Altersverteilung des eigenen Patientengutes und entsprach keiner signifikanten Ungleichverteilung ($p=0,286$). Auch die Geschlechtsverteilung zeigte mit einem Verhältnis von 4,5:1 zugunsten der Männer keine groben Abweichungen in Bezug auf das Gesamtkollektiv mit 5,4:1 ($p=0,635$).

In Bezug auf die Anamnese und die klinischen Symptomen vor Krankheitsbeginn ergaben sich im Vergleich mit den Patienten der anderen Remissionsstadien (PR,MR und NC) ebenfalls keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten (**Tabelle 20**).

Faktor	Signifikanz (p)
Begleiterkrankungen	0,833
Alkoholkonsum	0,243
Nikotinkonsum	0,348
Gewichtsverlust vor Therapie	0,762
Karnofsky-Index vor Therapie	0,382
Schluckbeschwerden	0,425
Schmerzen im Tumorgebiet	0,399
Blutungen	0,157
Nahrungsaufnahme	0,492
Vorbehandlungen	0,752

Tabelle 20: Signifikanzniveau bei Vergleich der Anamnesefaktoren der Patienten mit kompletter Remission (CR) und der Patienten anderer Remissionsstadien (PR,MR und NC)

Bei der Stadieneinteilung nach TNM wiesen die Patienten mit kompletter Remission signifikant ($p=0,050$) häufiger (33,3%) die Tumorstadien T1 und T2 auf, als die Patienten mit partieller, geringgradiger oder keiner Remission (9%).

Regionäre Lymphknotenmetastasen wurden bei 59% bei Patienten mit kompletter Remission und bei 73,9% der Patienten mit partieller Remission oder keiner wesentlichen Änderung gefunden ($p=0,292$).

Bei der Stadieneinteilung des AJCC wiesen die Patienten mit kompletter Remission nicht signifikant häufiger niedrigere Tumorstadien auf. Hier hatten 36,4% der Patienten mit kompletter Remission und 21,7% der Patienten mit partieller, geringgradiger oder keiner Remission die Stadien 1 und 2A ($p=0,279$).

Der Differenzierungsgrad war zwischen den Remissionsgruppen absolut gleichverteilt ($p=0,652$) und die suprabifurkale, bzw. infrabifurkale Lokalisation des Tumors spielte in unserem Patientengut in Bezug auf den Remissionsgrad ebenfalls keine Rolle ($p=0,884$).

Eine Tumurlänge kleiner als 5 cm hatten 40,9% der Patienten mit kompletter Remission und 21,7% der Patienten mit den anderen Remissionsgraden (PR,MR und NC) ($p=0,165$).

Die Gesamtdosen, die die Patienten erhielten, unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,196$).

Wie im Kapitel Tumoransprechen und Remission schon erwähnt, ist die jeweilige gewählte Behandlungsart in Bezug auf die Remission statistisch hochsignifikant. Die Patienten mit kompletter Remission erhielten in 68,2% eine perkutane Bestrahlung mit anschließender intrakavitärer Bestrahlung, die Patienten mit partieller, geringgradiger oder keiner Remission hingegen nur in 21,7% der Fälle ($p=0,006$). In dieser Gruppe überwog die Behandlung mit alleiniger perkutaner Bestrahlung (73,9%).

Bezüglich der Nebenwirkungen der Bestrahlungsbehandlung nach RTOG-Score ergaben sich keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten (die ermittelten Signifikanzen lagen hier jeweils über $p=0,200$).

Die Patienten mit kompletter Remission hatten die besten Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität nach der Bestrahlungsbehandlung, d.h. sie wiesen einen höheren Karnofsky-Index auf, hatten weniger Schluckbeschwerden (feste Nahrungsaufnahme war häufiger möglich) und hatten weniger Schmerzen als die Patienten der anderen Remissionsgrade. Eine Ausnahme bildete der Gewichtsverlust während der Therapie, der sich von den anderen Remissionsgraden nicht unterschied ($p=0,602$) (**Tabelle 21**).

Faktor nach Therapie	Signifikanz (p)
Karnofsky-Index	0,030
Schluckbeschwerden	0,041
Schmerzen im Tumorgebiet	0,028
Feste Nahrungsaufnahme möglich	0,033

Tabelle 21: Signifikanzniveau bei Vergleich der klinischen Symptome nach Therapie bei den Patienten mit kompletter Remission (CR) und den Patienten anderer Remissionsstadien (PR,MR und NC)

3.8 Falldarstellung von Langzeitüberlebenden

3.8.1 Fall 1

Es handelt sich um einen männlichen zum Zeitpunkt der Aufnahme 56 jährigen Patienten. Folgende Begleiterkrankungen waren zum Aufnahmezeitpunkt bekannt:

- Leberzirrhose; Z.n. Hepatitis B und C; Ösophagusvarizen und eine unklare Raumforderung an der linken Niere; Nikotinkonsum wurde verneint, Alkoholkonsum im Sinne unserer Definition bejaht.

Bei Aufnahme sahen wir einen Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100%, in den letzten Wochen und Monaten keine Gewichtsabnahme; klinische Symptome hatte der Patient nicht. Die Nahrungsaufnahme von festen Speisen war problemlos möglich; sonstige Vorbehandlungen keine.

Bei dem festgestellten Primärtumor handelte es sich um ein infrabifurkales Plattenepithelkarzinom von ca. 6 cm Länge, Stadium T3N1M0, bei einem Differenzierungsgrad 1. Die Lymphknotenmetastasen waren paraösophageal lokalisiert.

Der Patient bekam eine perkutane Strahlentherapie, die den Primärtumor und den paraösophagealen Lymphabfluß als Zielvolumen hatte. Folgende Bestrahlungsparameter wurden verwandt:

- Feldgröße 120 cm²; 2. Feld 84 cm²
- Einzeldosis 1,6 Gy bei einer Fraktionierung von 5 pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy
- keine Bestrahlungspause

Im Anschluß daran eine einmalige intrakavitäre Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 5 Gy und einer bestrahlten Länge von 12 cm. Eine simultane Chemotherapie erhielt der Patient nicht.

Im Behandlungsverlauf keine wesentlichen Nebenwirkungen.

Vier Wochen nach der Strahlentherapie stellte sich der Patient zur Nachuntersuchung vor:

- komplette Remission, verifiziert durch die Ösophagoskopie
- keinerlei Schmerzen; Nahrungsaufnahme für feste Speisen unauffällig; Gewichtsverlust während der Therapie 4 kg (RTOG-Score Grad 1); Karnofsky-Index 90%

In der lokalen Kontrolle war der Patient 61 Monate unauffällig. Er hatte bis zu diesem Zeitpunkt keine erneuten Beschwerden. In einem durchgeführten CT Abdomen zeigten sich dann allerdings Metastasen in der Leber; Auftreten 62 Monate nach Diagnosestellung. Zum Stichtag den 13.10.98 überlebte der Patient 68,9 Monate.

3.8.2 Fall 2

Es handelt sich um eine weibliche zum Zeitpunkt der Aufnahme 52 jährige Patientin. Folgende Begleiterkrankungen waren zum Aufnahmezeitpunkt bekannt:

- Nikotinkonsum wurde verneint, Alkoholkonsum im Sinne unserer Definition bejaht.

Bei Aufnahme sahen wir eine Patientin mit einem Karnofsky-Index von 90%, in den letzten Wochen und Monaten keine Gewichtsabnahme; klinische Symptome mit Schluckbeschwerden und Schmerzen im Tumorbereich. Die Nahrungsaufnahme von festen Speisen war problemlos möglich; sonstige Vorbehandlungen keine.

Bei dem festgestellten Primärtumor handelte es sich um ein suprabifurkales Plattenepithelkarzinom von ca. 4 cm Länge, Stadium T2N0M0, bei einem Differenzierungsgrad 3.

Die Patientin bekam eine perkutane Strahlentherapie, die den Primärtumor und den paraösophagealen, zervicalen und supraclaviculären Lymphabfluß erfaßte. Folgende Bestrahlungsparameter wurden verwandt:

- Feldgröße 264 cm²; 2. Feld 120 cm²
- Einzeldosis 2,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5 pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy
- keine Bestrahlungspause

Im Anschluß daran eine zweimalige intrakavitäre Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 5 Gy und einer bestrahlten Länge von 6 cm. Eine Chemotherapie mit 300 mg/m²/Tag 5-Fluouracil erhielt die Patientin simultan.

Im Behandlungsverlauf traten geringe Schluckbeschwerden (RTOG-Score Grad 1) auf.

Zwei Wochen nach der Strahlentherapie stellte sich die Patientin zur Nachuntersuchung vor:

- komplette Remission, verifiziert durch die Ösophagoskopie
- keinerlei Schmerzen; Rückbildung der vorbestehenden Schluckbeschwerden; Nahrungsaufnahme für breiige Speisen unauffällig; Gewichtsverlust während der Therapie 3,5 kg (RTOG-Score Grad 1); Karnofsky-Index 90%
- im Verlauf radiogene Stenose und abheilende Ulceration

In der lokalen Kontrolle war die Patientin 50 Monate unauffällig. Sie hatte zu diesem Zeitpunkt erneut geringe Schluckbeschwerden aufgrund der radiogenen Stenose.

Zum Stichtag den 13.10.98 überlebte die Patientin 51,7 Monate.

3.8.3 Fall 3

Es handelt sich um eine weibliche zum Zeitpunkt der Aufnahme 63 jährige Patientin. Folgende Begleiterkrankungen waren zum Aufnahmezeitpunkt bekannt:

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, multiple Allergien, Nikotinkonsum 15 Zig/d, Alkoholkonsum im Sinne unserer Definition bejaht.

Bei Aufnahme sahen wir eine Patientin mit einem Karnofsky-Index von 80%, in den letzten Wochen und Monaten Gewichtsabnahme um ca. 0,5 kg/Woche; klinische Symptome mit Schluckbeschwerden, keine Schmerzen im Tumorbereich. Die Nahrungsaufnahme von festen Speisen war nicht möglich; flüssige Speisen problemlos; sonstige Vorbehandlungen keine.

Bei dem festgestellten Primärtumor handelte es sich um ein suprabifurkales Plattenepithelkarzinom von ca. 8 cm Länge, Stadium T4N1M0, bei einem Differenzierungsgrad 3. Die Lymphknotenmetastasen waren paraösophageal lokalisiert.

Die Patientin bekam eine perkutane Strahlentherapie, die den Primärtumor und den paraösophagealen, zervicalen und supraclaviculären Lymphabfluß erfaßte. Folgende Bestrahlungsparameter wurden verwandt:

- Feldgröße 160 cm²
- Einzeldosis 1,6 Gy bei einer Fraktionierung von 5 pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 59,2 Gy
- keine Bestrahlungspause

Es wurde keine intrakavitäre Bestrahlung durchgeführt. Eine Chemotherapie mit 300 mg/m²/Tag 5-Fluouracil erhielt die Patientin simultan.

Im Behandlungsverlauf traten geringe Schluckbeschwerden (RTOG-Score Grad 1) auf.

Zwei Wochen nach der Strahlentherapie stellte sich die Patientin zur Nachuntersuchung vor:

- komplette Remission, verifiziert durch CT, Ösophagoskopie und Endosonographie
- keinerlei Schmerzen; Rückbildung der vorbestehenden Schluckbeschwerden; Nahrungsaufnahme für feste Speisen unauffällig; Gewichtsverlust während der Therapie 3 kg (RTOG-Score Grad 1); Karnofsky-Index 90%

In der lokalen Kontrolle war die Patientin 37 Monate unauffällig. Sie hatte zu diesem Zeitpunkt keine erneuten Beschwerden.

Zum Stichtag den 13.10.98 überlebte die Patientin 39 Monate.

3.8.4 Fall 4

Es handelt sich um einen männlichen zum Zeitpunkt der Aufnahme 49 jährigen Patienten. Folgende Begleiterkrankungen waren zum Aufnahmezeitpunkt bekannt:

- Nikotinkonsum 30 Zig/d, Alkoholkonsum im Sinne unserer Definition bejaht.

Bei Aufnahme sahen wir einen Patienten mit einem Karnofsky-Index von 80%, in den letzten Wochen und Monaten Gewichtsabnahme von insgesamt 12 kg; klinische Symptome mit Schluckbeschwerden; keine Schmerzen im Tumorbereich. Die Nahrungsaufnahme von festen Speisen war nicht möglich; flüssige Speisen problemlos; sonstige Vorbehandlungen mittels zweimaliger Bougierung.

Bei dem festgestellten Primärtumor handelte es sich um ein suprabifurkales Plattenepithelkarzinom von ca. 10 cm Länge, Stadium T3N0M0, bei einem Differenzierungsgrad 2.

Der Patient bekam eine perkutane Strahlentherapie, die den Primärtumor und den paraösophagealen Lymphabfluß erfaßte. Folgende Bestrahlungsparameter wurden verwandt:

- Feldgröße 138 cm²
- Einzeldosis 2,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5 pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy
- keine Bestrahlungspause

Im Anschluß daran, eine zweimalige intrakavitäre Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 5 Gy und einer bestrahlten Länge von 8 cm. Eine Chemotherapie mit 300mg/m²/Tag 5-Fluouracil erhielt der Patient simultan.

Im Behandlungsverlauf keine wesentlichen Nebenwirkungen.

Zwei Wochen nach der Strahlentherapie stellte sich der Patient zur Nachuntersuchung vor:

- komplette Remission, verifiziert durch die Ösophagoskopie
- keinerlei Schmerzen; Nahrungsaufnahme für feste Speisen unauffällig; kein Gewichtsverlust während der Therapie; Karnofsky-Index 90%

In der lokalen Kontrolle war der Patient 20 Monate unauffällig. Er hatte bis zu diesem Zeitpunkt keine erneuten Beschwerden. Nach 23 Monaten zeigte sich ein lokales Rezidiv. Zur weiteren Behandlung des Rezidivs sind keine Daten bekannt.

Der Patient verstarb im Monat November 1997, 35,3 Monate nach Therapiebeginn.

3.8.5 Fall 5

Es handelt sich um einen männlichen zum Zeitpunkt der Aufnahme 53 jährigen Patienten. Folgende Begleiterkrankungen waren zum Aufnahmezeitpunkt bekannt:

- 1990 Mundboden Ca mit Operation und Radiatio; toxische Hepatopathie und Polyneuropathie; Nikotinkonsum 60 Zig/d, Alkoholkonsum im Sinne unserer Definition bejaht.

Bei Aufnahme sahen wir einen Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90%, in den letzten Wochen und Monaten keine Gewichtsabnahme; klinische Symptome hatte der Patient nicht. Die Nahrungsaufnahme von festen Speisen war problemlos möglich; sonstige Vorbehandlungen keine.

Bei dem festgestellten Primärtumor handelte es sich um ein infrabifurkales Plattenepithelkarzinom von ca. 2 cm Länge, Stadium T2N1M0, bei einem Differenzierungsgrad 3. Die Lymphknotenmetastasen waren paraösophageal lokalisiert.

Der Patient bekam eine perkutane Strahlentherapie, die den Primärtumor und den paraösophagealen Lymphabfluß erfaßte. Folgende Bestrahlungsparameter wurden verwandt:

- Feldgröße 312 cm²
- Einzeldosis 2,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5 pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy
- keine Bestrahlungspause

Es wurde keine intrakavitäre Bestrahlung durchgeführt. Eine Chemotherapie mit 300mg/m²/Tag 5-Fluouracil erhielt der Patient simultan.

Im Behandlungsverlauf keine wesentlichen Nebenwirkungen.

Zwei Wochen nach der Strahlentherapie stellte sich der Patient zur Nachuntersuchung vor:

- komplette Remission, verifiziert durch CT und Ösophagoskopie
- keinerlei Schmerzen; Nahrungsaufnahme für feste Speisen unauffällig; kein Gewichtsverlust während der Therapie; Karnofsky-Index 90%

In der lokalen Kontrolle war der Patient 3 Monate unauffällig. Die weitere Betreuung erfolgte durch den Hausarzt. Bis zu seinem Tod am 23.03.1997 (Todesursache war eine dilatative Kardiomyopathie) war der Patient tumorfrei und ohne Beschwerden.

Der Patient überlebte 32,5 Monate.

4 DISKUSSION

Zur Planung und Durchführung der geschilderten Untersuchung waren folgende Ausgangsbedingungen zu berücksichtigen:

- Es handelte sich beim untersuchten Patientenkollektiv um ein in Bezug auf Tumorstaging, Operabilität versus strahlentherapeutischem Ansatz und Allgemeinzustand selektioniertes Patientengut, da nur die Patienten Eingang in die Studie fanden, die der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München zugeführt wurden. Das bedeutet, daß Ösophaguskarzinompatienten, die klinikintern von anderen Fachdisziplinen behandelt wurden, keine Berücksichtigung fanden. Außerdem wurde die Studie monozentrisch ausgerichtet. Somit sind die gewonnenen Daten nicht repräsentativ für Verlauf, Therapie und Letalität des Ösophaguskarzinoms insgesamt.
- Die Nachteile einer retrospektiven Studie liegen in der oft lückenhaften, ungenauen und uneinheitlichen Dokumentation der interessierenden Parameter in den Krankenakten. Dieser Nachteil würde bei einer prospektiven, multizentrischen Studie entfallen. Gleichzeitig wäre die Vergleichbarkeit der strahlen- und chemotherapeutischen Behandlungsformen besser gegeben, da durch die genaue Festlegung der relevanten Parameter die Anfälligkeit für systematische Fehler bedeutend geringer ist, als bei retrospektiven Studien.
- Viele der ausgewerteten Daten unserer Arbeit sind aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht statistisch signifikant, wegen ihrer klinischen Relevanz jedoch durchaus diskussionswürdig.
- Hinzu kommt, daß ein Vergleich der Ergebnisse mit denen der Literatur, insbesondere im Bereich der Strahlen- und Chemotherapie nur mit Einschränkung möglich ist, da zum Teil unterschiedliche Therapieschemata in den verschiedenen Zentren existieren. Auch die prätherapeutische Einteilung in Tumorstadien sowie das Einschätzen der Remissionsgrade mittels apparativer Diagnostik kann eine Abhängigkeit vom jeweiligen Untersucher zeigen.

Im folgenden werden die eigenen Resultate mit denen der Literatur verglichen.

Männer erkranken am weitaus häufigsten am Ösophaguskarzinom. Die Inzidenz weltweit, ist für Männer mit 2,5 bis 6,0 pro 100.000 Männer und 1,5 bis 2,5 pro 100.000 Frauen angegeben [49]. Dies bestätigt gleichzeitig die Geschlechtszusammensetzung der Vergleichsstudien, die einen Anteil von männlichen Patienten von 70-93% aufwiesen [11/33,24,42,17/71]. Auch in unserem Patientengut fanden wir 84% männliche Patienten.

In Bezug auf das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Ösophaguskarzinoms, in unserer Untersuchung 59 Jahre, wiesen die Vergleichsstudien ähnliche Altersverteilungen auf. Hier schwankten die Werte des Durchschnittsalters von 56,3 [8] und 62 [24], bis zu 68 Jahren [11/33]. Wesentlich ältere Patienten fanden sich in der Studie von Sakai et al.[42], in der 53% der Patienten älter als 70 Jahre waren. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, daß dort zum Zeitpunkt der Studie die Therapie der Wahl die chirurgische Behandlung darstellte. Die Operabilität ist bei jüngeren

Patienten wegen einer niedrigeren Rate von Vorerkrankungen eher gegeben, so daß aufgrund dieser Vorauswahl eine Patientenselektion stattgefunden hat.

Hinsichtlich der bestehenden Begleiterkrankungen und der Menge des Alkohol- und Nikotinkonsumes der Patienten fanden sich keine Mengenangaben in den vergleichbaren Studien. Hinreichend bekannt dürfte jedoch sein, daß Rauchen und Alkohol einer der ätiologischen Hauptfaktoren für das Ösophaguskarzinom sind [47/453,14/284]. In Westeuropa sei laut Schottenfeld [43/94] das Auftreten eines Ösophaguskarzinoms in 80-90% der Fälle mit Alkohol und Tabakkonsum assoziiert. So konsumierten auch in unserem Patientengut 84,4% der Patienten Alkohol und 77,8% der Patienten waren Raucher. Die in unserer Arbeit am häufigsten gefundenen Begleiterkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und der Hypertonus dürften auf den Konsum von Alkohol und Nikotin zurückzuführen sein, so daß deren Kombination mit dem Auftreten des Ösophaguskarzinoms nicht überrascht.

In den Vergleichsstudien [24, 8,11/33,38,42] wurde der Zustand der Patienten vor der Strahlentherapie bis auf eine Ausnahme [23] mit dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-Score) angegeben. Es fanden sich in drei Studien Patienten der Scorewerte 0,1 und 2 [24, 8, 11/33], mit einem durchschnittlichen Score von 0,5-1, diese Werte entsprechen Karnofsky-Index-Werten von 80-100%. In den Studien von Reddy [38] und Sakai [42] fanden auch einige Patienten mit dem ECOG-Score 3, respektive Karnofsky-Index 40-50%, Eingang in die Untersuchung, so daß der durchschnittliche ECOG-Score bei Reddy 1,8 und bei Sakai 1,3 betrug (Karnofsky-Index 60-80%). In der Studie von Hui [23] betrug der Karnofsky-Index durchschnittlich 80%. Insgesamt ist der Zustand der Patienten in den Studien vergleichbar mit dem unseres Patientengutes, in dem der durchschnittliche Karnofsky-Index 83% betrug.

Bezüglich der Nahrungsaufnahme vor der Strahlentherapie und des Gewichtsverlustes ließen sich in der Literatur folgende Angaben finden. In 90% der Fälle war eine Dysphagie das führende Symptom, knapp die Hälfte der Patienten hatte einen Gewichtsverlust [1]. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen in etwa überein: 77,8% der Patienten in unserem Kollektiv hatten Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust bemerkten 51,1% unserer Patienten. Während bei Hui [23] die meisten Patienten in der Lage waren unter Schluckbeschwerden breiige Kost zu essen, hatten bei Reddy [38] alle Patienten Schluckbeschwerden, 55,8% bei fester und 44,2% bei flüssiger Kost. In unserer Arbeit war bei 84,4% feste Nahrung möglich, 15,6% ernährten sich mit breiiger oder flüssiger Kost.

Die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnose hat einen entscheidenden Einfluß auf den Erfolg der Strahlentherapie und auf die Überlebensrate [24,8]. Die **Tabellen 22** und **23** vergleichen Tumorausdehnung und Lymphknotenmetastasierung, klassifiziert nach den TNM-, bzw. AJCC-Stadien im eigenen Krankengut, mit denen in der Literatur angegebenen Ergebnissen.

Autor	in [%]	TX	T1	T2	T3	T4	N0	N1	M0	M1
Reddy [38]		0	25	60	15	0	0	0	0	0
Sakai [42]		0	0	20	24	56	4	96	72	28
Eigene Ergebnisse		4	4	16	65	11	33	67	98	2

Tabelle 22: TNM-Klassifikation eigener Patienten verglichen mit Literaturangaben

Autor	in [%]	0	1	2A	2B	3	4
Jeremic [24]		0	43	18	18	21	0
Calais [8]		0	0	0	28	72	0
Eigene Ergebnisse		0	4	25	4	65	2

Tabelle 23: AJCC-Klassifikation eigener Patienten verglichen mit Literaturangaben

Insgesamt besteht ein erheblicher Unterschied in der Zusammensetzung der einzelnen Patientenkollektive. So wählte Reddy [38] grundsätzlich nur Patienten aus, die keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen hatten. Sakai [42] arbeitete an einem Zentrum, welches die chirurgische Therapie bevorzugte, so daß dementsprechend in der Strahlentherapiegruppe mehr weit fortgeschrittene Tumoren behandelt wurden. Jeremic [24] schloß Patienten mit dem Stadium 4 nach AJCC aus und Calais [8] wählte nur Patienten mit dem Stadium 2B und 3. Andere Autoren [17/71,23,11/33] machten nur unvollständige Angaben zur Tumorstadieneinteilung. Diese Sachverhalte müssen in der später folgenden Betrachtung der Überlebenszeiten berücksichtigt werden. Zusätzlich ist bei der Stadieneinteilung darauf zu achten, ob die Bestimmung der Invasionstiefe mit Hilfe der Endosonographie oder mit bildgebenden Verfahren durchgeführt wurde [47/455]. In den meisten Vergleichstudien finden sich hierzu jedoch keine Angaben, so daß etwaige Vergleiche unter Vorbehalt erfolgen müssen.

Die Verteilung der Tumorstadien in unserem Patientengut ist mit dem üblichen Entscheidungsweg unserer Klinik vereinbar. So werden infrabifurkale Tumoren jeder T-Kategorie und suprabifurkale Tumoren im T1- oder T2-Stadium ohne Bezug zum Tracheobronchialsystem nach Abklärung des Operationsrisikos (nach kardialer, hepatischer und pulmonaler Funktion) [3/842,6] grundsätzlich einer Operation zugeführt. Suprabifurkale Tumoren im T3 oder T4-Stadium, bzw. Patienten mit Fernmetastasen werden einer multimodalen Therapie unterzogen [45/319]. Als logische Folge befanden sich 75,6% unserer Patienten im T3- oder T4-Stadium. Hingegen ist die Festlegung des nodalen Status beim Ösophaguskarzinom derzeit noch unbefriedigend [45/320] und wurde demnach bei der Entscheidung der Operabilität in unserer Klinik nicht berücksichtigt.

Etwa 90% der Ösophaguskarzinome sind Plattenepithelkarzinome unterschiedlicher Differenzierung. Der Grad der Differenzierung scheint prognostisch nicht von Bedeutung zu sein [47/454]. So fanden sich in den Vergleichsstudien auch keine Angaben zum Differenzierungsgrad.

Hingegen ist die Ausdehnung des Primärtumors als wichtiger prognostischer Faktor anerkannt. Willich [47/456] beschreibt, daß Tumoren unter 5 cm Längenausdehnung in 40% der Fälle lokalisiert und Tumoren über 5 cm bereits in 75% der Fälle fernmetastasiert sind, obwohl diese zum gleichen Zeitpunkt mit den momentan zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten noch nicht nachweisbar waren. Die **Tabelle 24** vergleicht die Längenausdehnung der Tumoren in unserem Patientengut mit den Angaben der Vergleichsstudien.

Autor	Patienten (n)	< 5cm n (%)	>= 5 cm n (%)	unbekannt n (%)
Hui [23]	67	28 (42)	35 (52)	
Fietkau [17/71]	52	17 (32,6)	32 (61,5)	3 (5,9)
Reddy [38]	77	35 (45,5)	42 (54,5)	
Sakai [42]	25	13 (52)	12 (48)	
Jeremic [24]	28	16 (57,1)	12 (42,9)	
Calais [8]	53	7 (13,2)	46 (86,8)	
Denham [11]	169	nur Angabe der medianen Länge mit 5,3cm		
Eigene Ergebnisse	45	14 (31,1)	31 (68,9)	

Tabelle 24: Tumurlängenausdehnung im eigenen Patientengut verglichen mit Literaturangaben

Die Zusammensetzung der Patientenkollektive wiesen in den Vergleichsstudien in Bezug auf die Tumurlängenausdehnung starke Unterschiede auf. Dies ist mit der unterschiedlichen Bevorzugung der operativen und konservativen Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung zu erklären.

Im eigenen Patientengut konnten die akuten und chronischen Nebenwirkungen erfaßt werden, da sich die Patienten in einem Zeitraum von ein bis acht Wochen nach Strahlentherapie zur Nachuntersuchung in der Poliklinik vorstellten und anschließend entweder durch die Poliklinik oder den Hausarzt nachbetreut wurden. Sehr häufig entwickelt sich nach der Bestrahlungsserie eine Ösophagitis unterschiedlicher Ausprägung, die oft mit Schluckbeschwerden assoziiert ist [47/463]. In 41 Fällen war auch diese Nebenwirkung im vorliegendem Patientengut zu beobachten; 42,2% dieser Patienten hatten leichte, 40% hatten deutliche Schluckbeschwerden. Bei 40% der Patienten war die Nahrungsaufnahme normal, bei 33,3% vermindert. Chemotherapeutika können die Strahlenreaktion im Sinne einer Ösophagitis erheblich steigern [47/463], dies konnte aber in vorliegendem Patientengut nicht beobachtet werden.

Nach Abschluß der Strahlentherapie ist das Auftreten einer Ösophagusstenose, die bei bis zu 40% der Patienten in Erscheinung treten kann, die häufigste Komplikation [34]. Diese Stenosen können narbig oder auch tumorös sein, wobei letztere damit nicht therapiebedingt sind. Im eigenen Krankengut konnten wir die Stenose bei 20% der Patienten beobachten. Eine Ulceration sahen wir nur bei einem Patienten, obwohl insbesondere nach intrakavitären Bestrahlungen Ulcerationen häufiger gefunden werden [48/127].

Die **Tabelle 25** beschreibt die in einigen Studien aufgetretenen Komplikationen und Nebenwirkungen.

Autor	Patienten (n)	Behandlungsart	Nebenwirkungen n (%)
Hui [23]	67	RT+CT	Ösophagitis Grad 1+2: 34 (50,7) Ösophagitis Grad 3+4: 8 (11,9) Stenosen: 25 (37) Fisteln: 2 (3) Hämatologische: 3 (4,4) LAE: 1 (1,5)
Fietkau [17/72]	52	RT+CT+IB	Stenosen: 4 (7,7) Fisteln: 6 (11,5)
Sakai [42]	25	RT+CT	Ösophagitis: 10 (40) Anorexia: 10 (40) Nausea: 8 (32) Diarrhoe: 3 (14) keine Spätkomplikationen
Jeremic [24]	28	RT+CT	Ösophagitis: 14 (50) Nausea: 5 (18) Hämatologische: 16 (57,1)
Calais [8]	53	RT+CT+IB	Ösophagitis Grad 1+2: 29 (54,7) Ösophagitis grad 3+4: 18 (33,9) Stenosen: 7 (13,2) Fisteln: 2 (3,8) Hämatologische: 6 (11,3) Pneumonitis: 1 (1,9) Pericarditis: 1 (1,9)
Ergebnisse der vorliegenden Studie	45	RT+CT+IB	Ösophagitis Grad 1+2: 37 (82,2) Ösophagitis Grad 3+4: 4 (8,9) Stenosen: 9 (20) Ulceration: 1 (2,2)

Tabelle 25: Nebenwirkungen nach Strahlentherapie. RT = Radiotherapie; CT = Chemotherapie; IB = intrakavitäre Bestrahlung; LAE = Lungenarterienembolie

Im vorliegenden Kollektiv unterschieden sich die chronischen Nebenwirkungen nicht wesentlich von denen in der Literatur beschriebenen. Bei den akuten Nebenwirkungen lag unser Kollektiv bei der Ösophagitis mit einem Anteil von über 90% im oberen Bereich. Dies ist möglicherweise auf die Anwendung der intrakavitären Bestrahlung bei einem großen Teil der Patienten (46,7%) zurückzuführen. In der Literatur fand sich bei Calais [8], der ebenfalls einen hohen Anteil von Patienten mit intrakavitärer Bestrahlung behandelte, ein ähnlich hoher Anteil Ösophagitiden. Bei den Autoren, die keine intrakavitäre Bestrahlung anwendeten ist der Anteil der Ösophagitiden entsprechend geringer (**Tabelle 25**).

Als einzige Studie differenzierte die von Hui [23] zwischen den Nebenwirkungen der Patientengruppen mit und ohne Chemotherapie. Wie in der vorliegenden Studie fanden sich hier keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen, so daß eine Chemotherapie die Nebenwirkungen nicht zwangsläufig steigern muß.

Ösophaguskarzinome sprechen in der Regel auf eine Bestrahlung gut an, so daß etwa 80% der Patienten von der Bestrahlung zumindestens in palliativer Hinsicht profitieren [47/461]. Im vorliegenden Patientengut erreichten knapp 50% der Patienten eine komplette

Remission, weitere 30% profitierten von der Strahlentherapie im Sinne einer partiellen Remission.

Autor	Patienten (n)	Chemotherapie- substanz	Strahlendosis (Gy)	Remission CR (%)
Jeremic [24]	28	5-FU, CDDP	54	82
Sakai [42]	25	5-FU	60-74	52
Fietkau [17/74-76]	52	5-FU, CDDP, CP	54	46
Hui [23]	67	5-FU, CDDP	56-66	48
Byfield [7]	6	5-FU	60	83
Keane [27]	35	5-FU, MMC	45-50	48
Lokich [30]	13	5-FU	50	92
Coia [10/1786]	30	5-FU, MMC	56-60	87
Richmond [39]	25	5-FU, CDDP	56-60	57
John [25]	30	5-FU, MMC, CDDP	41-50	77
Chan [9]	21	5-FU, MMC	40-50	86
Seitz [44]	35	5-FU, CDDP	40	71
Herskovic [20]	61	5-FU, CDDP	50	73
<i>Eigene Ergebnisse:</i>				
Gesamt	45	5-FU	40-70	49
Gruppe 1	24	5-FU	40-70	29
Gruppe 2	20	5-FU	40-70	75

Tabelle 26: Komplette Remissionsraten in verschiedenen Studien seit 1980. 5-FU = 5-Fluouracil; MMC = Mitomycin; CDDP = Cisplatin; CP = Carboplatin

Bezüglich der kompletten Remission bestanden in den verschiedenen Studien deutliche Unterschiede (**Tabelle 26**). So variierte die Rate an kompletten Remissionen zwischen 45% und 92% mit einem Mittel von 69%. Verglichen mit anderen Studien war unsere Rate an kompletten Remissionen mit 49% nicht besonders hoch. Allerdings waren die Ösophaguskarzinome in unserer Studie relativ fortgeschritten. Leider fanden sich in den Vergleichsstudien kaum Angaben zu den Tumorstadien. In der Studie von Sakai [42], der Patienten hoher Tumorstadien behandelte, fanden sich ähnliche komplette Remissionsquoten wie in der vorliegenden Arbeit.

In der vorliegenden Studie war möglicherweise der große Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit und ohne intrakavitäre Bestrahlung auf eine Patientenselektion zurückzuführen. So behandelten wir im Trend ($p=0,306$) Patienten mit niedrigeren Tumorstadien deutlich häufiger mit einer zusätzlichen intrakavitären Bestrahlung (Gruppe 2). Außerdem wurden Patienten die unter perkutaner Bestrahlung eine gute Rückbildung, d.h. eine komplette oder partielle Remission des Ösophaguskarzinoms zeigten, eher einer zusätzlichen intrakavitären Bestrahlung zugeführt als Patienten die kein Ansprechen zeigten.

Unterschiede in den einzelnen Studien bestanden auch hinsichtlich der verwendeten Gesamtdosis und der Auswahl, bzw. dem Applikationsschema des Chemotherapeutikums. Seitz [44] applizierte beispielsweise 40 Gy, während andere Autoren bis zu 74 Gy verwendeten. Durch den Einsatz von Cisplatin/5-FU können nahezu identische Ergebnisse erreicht werden wie durch Mitomycin/5-FU. Auch die Intensität und die optimale Kombination der Chemotherapie mit der Strahlentherapie bleibt Gegenstand aktueller Studien.

Bezüglich des Karnofsky-Index nach abgeschlossener Therapie, beschrieb Hui [23] in Ihrer Studie einen durchschnittlichen Abfall von prätherapeutisch 84,5% auf 76% nach der Therapie. Dieser Abfall des Karnofsky-Index deckt sich in etwa mit den Ergebnissen unserer Arbeit (83% auf 72%). Knapp 78% unserer Patienten litten an Schluckbeschwerden vor der Therapie, nach der Strahlentherapie sank die Zahl der Patienten mit Schluckbeschwerden auf 38%. Fietkau [17/72] berichtete, daß 64% seiner Patienten nach der Therapie besser schlucken und langfristig 36% normal essen konnten. Auch hier entsprechen die Befunde in etwa den eigenen Ergebnissen. Es besteht in diesem Zusammenhang kein Unterschied zwischen den einzelnen Therapieschemata [17/72].

Bezüglich des initialen Tumoransprechens fand sich ein vergleichbares Patientenkollektiv in der Arbeit von Fietkau [17]:

In einer retrospektiven Studie wurden an der strahlentherapeutischen Klinik der Universität Erlangen 52 Patienten mit inoperablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus ausgewertet. Davon wurden 22 Patienten einer simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU oder Carboplatin/5-FU, 19 Patienten einer alleinigen Strahlentherapie, sechs Patienten einer sequentiellen Radiochemotherapie und fünf Patienten einer simultanen Radiochemotherapie mit diversen Chemotherapieschemata zugeführt. Bei 13 Patienten wurde eine zusätzliche intrakavitäre Strahlentherapie im High-dose-rate-Verfahren durchgeführt. Im Gesamtkollektiv erreichten 65% eine Remission (Vollremission 35%, Teilremission 31%). Die Gesamtüberlebensrate betrug nach drei Jahren 23%, nach fünf Jahren 7,6% (mediane Überlebenszeit 11 Monate). Lokalrezidive mußten bei 50% der Patienten festgestellt werden, Fernmetastasen bei 18%. Mit der simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU konnte die höchste Remissionsrate und die beste mediane Überlebenszeit mit 14 Monaten erreicht werden. Durch die zusätzliche intrakavitäre Strahlentherapie wurde die lokale Kontrolle tendenziell von 46% auf 54% erhöht, ebenso die Drei-Jahres-Überlebensrate von 20% auf 30%.

Auffallend ist, daß im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit ein deutlicher Unterschied im Langzeitüberleben vorhanden ist, so betrug die mediane Überlebenszeit in unserer Studie 10,8 Monate, die Gesamtüberlebensrate nach drei Jahren betrug 6%, nach fünf Jahren 2,2%. Dies ist möglicherweise auf die Patientenselektion zurückzuführen, so wurden in der Studie von Fietkau wegen fehlender diagnostischer Möglichkeiten im Bereich der Endosonographie keine TNM-Stadien bestimmt [17/70]. Möglicherweise existiert aber auch ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven. So wurden in der Arbeit von Fietkau bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren nur bei 50% der Patienten Rezidive gefunden [17/72], in unserer Arbeit jedoch bei 80% der Patienten. Auch war die Rate an Fernmetastasen im vorliegenden Patientengut mit 27,9% um zehn Prozentpunkte höher als in der Vergleichsarbeit, so daß sich dies auf das Langzeitüberleben ausgewirkt haben könnte.

Autor	Mediane Überlebens- zeit (Monate)	Überlebenswahrscheinlichkeiten			
		1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)
Fietkau [17]	11	-	-	23	7,6
Hui [23]	14	-	-	-	18
Jeremic [24]	26	75	54	39	29
Calais [8]	17	-	-	27	18
Reddy [38]	10,7	47	18,5	-	-
Sakai [42]	-	-	32	-	-
Eigene Ergebnisse	10,8	40	13,3	6	2

Tabelle 27: Mediane Überlebenszeit und Überlebenswahrscheinlichkeiten

Die einzelnen Patientenkollektive der verschiedenen Studien sind bezüglich Alter, Geschlecht, TNM-Stadien, Grading, Tumurlänge und vieler weiterer Faktoren, unterschiedlich zusammengesetzt und selektioniert (**Tabelle 27**). Da diese Faktoren die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen, sind die großen Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten nicht überraschend. Desweiteren konnten Araujo [2] und Herskovic [20] in randomisierten Studien eine Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Bestrahlung bezüglich des 2-Jahres-Überlebens zeigen, so daß das gewählte Therapieverfahren ebenfalls Bedeutung hat.

In vorliegender Arbeit zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,269$), aber ein anschaulicher Trend bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zugunsten der Frauen. In der Studie von Jeremic [24] war die mediane Überlebenszeit der Frauen doppelt so hoch und die 2-Jahres-, bzw. 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten jeweils 30% höher als die der Männer. Denham [11/37] konnte statistisch signifikant feststellen, daß bei präoperativ bestrahlten Frauen in der postoperativen Histologie mehr tumorfreie Präparate vorhanden waren als bei Männern. Die Gesamtüberlebensrate der Frauen war jedoch in dieser Studie nicht verlängert. Da der prozentuale Anteil der Frauen in den verschiedenen Arbeiten oftmals gering und somit die statistischen Berechnungen eingeschränkt sind, wären hier weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven sinnvoll.

Im Jahre 1977 wies Pearson [35/884] für Patienten über 65 Jahre eine ungünstigere Prognose nach. Bezüglich der Altersgruppen konnte jedoch kein anderer Autor statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensraten nachweisen.

Interessanterweise stellten wir einen Trend ($p=0,104$) einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Nichtraucher im Patientenkollektiv fest. Grundsätzlich könnte dies auf das Vorhandensein von chronischen Folgeerkrankungen des Rauchens zurückzuführen sein. Im vorliegenden Patientengut konnten wir jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und chronischen Begleiterkrankungen finden ($p=0,972$).

Zahlreiche Autoren [24,8,23] beschrieben als ungünstige prognostische Faktoren einen reduzierten Allgemeinzustand. Zur Evaluierung des Allgemeinzustandes benutzten die meisten Autoren den ECOG-Score oder den Karnofsky-Index. Jeremic [24] stellte statistisch signifikant ($p=0,000$) fest, daß Patienten mit einem ECOG-Score von 0 oder 1 eine wesentlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit einem Score von 2. In der Studie von Calais [8] hatten die Patienten mit einem ECOG-Score von 0 ebenfalls eine bessere Prognose. Im vorliegenden Patientengut sahen wir tendenziell eine größere

Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Karnofsky-Index von größer als 90%. In der Studie von Hui [23] waren die Patienten mit einem Karnofsky-Index von größer 80% statistisch signifikant ($p=0,02$) länger am Leben als diejenigen mit einem Index von kleiner 80%. Die Untersuchungen legen nahe, daß der Allgemeinzustand vor der Therapie durchaus mit dem Patientenoutcome und den Überlebensraten korreliert.

Das Tumorstadium ist von beträchtlicher Bedeutung für die Prognose des Ösophaguskarzinoms. Dabei ist zu berücksichtigen, daß für eine therapeutische Stadieneinteilung die Endosonographie erforderlich ist, die nicht in allen Krankenhäusern zur Verfügung steht. Die Festlegung der Ausdehnung des Tumors und insbesondere des Lymphknotenstatus mit bildgebenden Verfahren ist mit Unsicherheiten behaftet.

Das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose wird wohl als eindeutig schlechtes prognostisches Kriterium allgemein anerkannt. Hingegen scheint der nodale Status, zumindest in Bezug auf die strahlentherapeutische Behandlung keine Tragweite zu haben. Wir konnten keinen Unterschied der Überlebensraten von Patienten mit dem N-Stadium 0 versus N-Stadium 1 eruieren. Leider fanden sich in der Literatur keine Arbeiten, die genaue Untersuchungen zum Lymphknotenstatus beinhalten. In Bezug auf die Penetrationstiefe berichtete Jeremic [24], von statistisch signifikant längeren Überlebensraten der Patienten mit den AJCC-Stadien 1 und 2 (wobei er das AJCC-Stadium 2 mit unterschiedlichem Lymphknotenstatus zusammengefaßt hat), im Vergleich zum Stadium 3. Calais [8] fand einen Überlebensvorteil des Stadiums 2 B im Gegensatz zum Stadium 3 nach AJCC. Dies deutet darauf hin, daß vor allem die Penetrationstiefe Einfluß auf die Überlebensrate nimmt.

Der Differenzierungsgrad scheint keinen Einfluß auf die Überlebensrate zu haben. Im eigenen Patientengut ließen sich hierzu keine statistisch signifikanten Aussagen oder Trends ablesen. In den Vergleichsstudien fanden sich häufig keine näheren Angaben.

Die Ausdehnung des Primärtumors ist ein wichtiger prognostischer Faktor. In unserem Kollektiv stellte sich ein Trend ($p=0,181$) einer besseren Überlebensrate von Patienten mit einer Tumurlängenausdehnung von kleiner als 5 cm heraus. Vor allem in den ersten zwei Jahren nach der Strahlentherapie zeigte sich eine größere Überlebenswahrscheinlichkeit. In der Studie von Jeremic [24] konnte statistisch signifikant ($p=0,000$) bestätigt werden, daß Patienten mit einer Tumurlängenausdehnung kleiner als 5 cm wesentlich bessere Überlebensraten aufwiesen, als solche mit einer Tumurlängenausdehnung größer als 5 cm. Die mediane Überlebenszeit stieg bei ersteren Patienten von 11 auf über 40 Monate an, die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war um das zehnfache erhöht. Hingegen konnte Calais [8] in seiner Studie keinen signifikanten Effekt bezüglich der Tumurlängenausdehnung feststellen. In seinem Patientengut hatten allerdings nur 13% der Patienten einen Tumor der kleiner als 5 cm in seiner Längenausdehnung war.

Da im vorliegenden Patientenkollektiv verschiedene Behandlungsarten angewandt wurden, betrachten wir im folgenden die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug auf die verschiedenen Therapiemodalitäten und Behandlungsarten getrennt voneinander.

Die **Tabelle 28** zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten verschiedener Autoren, getrennt aufgeführt nach alleiniger perkutaner Radiotherapie, simultaner Radiochemotherapie und der Kombination aus perkutaner und intrakavitärer Bestrahlung.

Autor	Patienten (n)	Dosis iRt (Gy)	Dosis pRT (Gy)	Chemotherapie (Mittel)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Lokale Kontrolle (%) (J)	Überlebensrate nach Jahren (%)			
							1	2	3	5
Fietkau	13	1-3x6	53	CDDP 5-FU	11	54 (4)	-	-	31	-
Fietkau	19	-	53	-	9,7	31 (4)	-	21	21	7
Fietkau	22	-	53	CDDP 5-FU	15	41 (4)	-	-	27	-
Jeremic	28	-	54	CDDP 5-FU	26	21 (5)	75	54	39	29
Calais	53	2x5	60-70	CDDP 5-FU MMC	17	43 (3)	-	-	27	18
Reddy	42	-	60-70	-	7,5	5 (2)	30	7	-	-
Reddy	35	-	40-60	CDDP 5-FU	14	26 (2)	64	30	-	-
Sakai	25	-	60	5-FU	-	56 (2)	-	32	-	-
Hui	42	-	56-66	-	14	-	-	28	-	-
Hui	25	-	56-66	CDDP 5-FU	18	-	-	40	-	-
John	74	-	61	-	8	23	-	13	-	-
John	30	-	50	CDDP 5-FU MMC	15	73	-	24	-	-
Herskovic	60	-	64	-	9	35	-	10	-	-
Herskovic	61	-	50	CDDP 5-FU	13	56	-	38	-	-
Müller	26	2x7	56	5-FU MMC	15	5	-	22	-	-
Chan	34	-	60	-	8	28 (2)	-	10	-	-
Chan	21	-	40-50	5-FU MMC	13	41 (2)	-	32	-	-
Eigene Ergebnisse	20	1-5x5	40-70	5-FU	14,2	35 (2)	55	15	-	-
Eigene Ergebnisse	24		40-70	5-FU	10	8 (2)	29	13	-	-

Tabelle 28: Verschiedene Behandlungsformen der Radiotherapie eigener Patienten verglichen mit Literaturergebnissen. iRT = intrakavitäre Radiotherapie (Afterloading); pRT = perkutane Radiotherapie; CDDP = Cisplatin; 5-FU = 5-Fluoruracil; MMC = Mitomycin C; Lokale Kontrolle = die prozentuale Rate an rezidivfreien Patienten, in Klammern die jeweilige Nachbeobachtungszeit in Jahren; **Grüne Schrift** = alleinige perkutane Radiotherapie; **Blaue Schrift** = perkutane Radiotherapie und Chemotherapie; **Rote Schrift** = perkutane Radiotherapie, Chemotherapie und intrakavitäre Bestrahlung

In vorliegendem Patientenkollektiv fanden wir einen eindeutigen Trend ($p=0,059$) zu besseren Überlebensraten zugunsten der Behandlungsgruppe 2, d.h. der Patienten die mit perkutaner Radiotherapie und intrakavitärer Bestrahlung behandelt wurden. Eine zusätzlich durchgeführte Chemotherapie konnte zwar die Überlebenszeit verlängern, dieses Ergebnis erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Ähnliche Ergebnisse fanden andere Autoren (**Tabelle 28**). In der Studie von Fietkau [17/74] erreichten die Patienten mit einer simultanen Chemotherapie die höchste mediane Überlebenszeit. Diese Patienten lebten im Vergleich mit den nur perkutan bestrahlten Patienten über fünf Monate länger. Auch in den anderen Studien, die einen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Therapieformen untersuchten [38,23,25,20,9] erwies sich die simultane Radiochemotherapie als effektivste Behandlungsmodalität.

Reddy [38] wies nach ($p=0,01$ bis $0,02$), daß die Überlebensrate und die lokale Kontrolle seiner Patienten in der Behandlungsgruppe mit Chemotherapie statistisch signifikant besser waren, als für die alleinig bestrahlten Patienten. Auch die Studien von John, Herskovic [25,20] und Chan [9] bestätigten dies. Im vorliegenden Patientengut konnten wir zwar keine signifikante Verlängerung des Überlebens infolge einer durchgeführten Chemotherapie erreichen, tendenziell verbesserte sich jedoch die lokale Kontrolle um 10%. Die simultane Radiochemotherapie muß daher als Standardbehandlung des inoperablen Ösophaguskarzinoms angesehen werden. Ungeklärt ist allerdings die Wahl und die Dosis, bzw. das Applikationsschema des Chemotherapeutikums. Grundsätzlich lassen sich durch Cisplatin/5-FU, Mitomycin C/5-FU, durch eine Dreierkombination oder auch durch 5-FU allein ähnliche Ergebnisse erzielen (**Tabelle 24**).

Ferner bestanden hinsichtlich der Strahlendosis erhebliche Unterschiede. Die verwendeten Gesamtdosen reichten von 40 bis über 70 Gy mit vergleichbaren Ergebnissen. Ob die konventionelle Fraktionierung mit Einzeldosen von bis zu 2 Gy an fünf Tagen pro Woche oder eine Hyperfraktionierung mit Einzeldosen von 1,5 Gy zwei mal täglich an fünf Tagen pro Woche bessere Ergebnisse bringt ist noch nicht hinreichend geklärt [24].

Interessanterweise erreichte Jeremic [24] hervorragende Ergebnisse mit hyperfraktionierter Radiochemotherapie. Die mediane Überlebenszeit betrug 26 Monate, die lokale Kontrolle 21% in 5 Jahren und die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 29%. Obwohl in dieser Studie die hämatologischen Nebenwirkungen (insbesondere die Leukopenien) relativ hoch waren, beeinflussten sie den Therapieverlauf nicht und verursachten auch keine therapieinduzierten Todesfälle. Zellkinetische Studien, wie die von Laing [29] zeigten, daß Ösophaguskarzinome eine kurze potentielle Verdoppelungszeit von 5,2 Tagen haben und so durchaus eine hyperfraktionierte Radiotherapie indiziert sein könnte. Nishimura [33] untersuchte 88 Patienten und verglich hyperfraktionierte mit konventionell fraktionierter Strahlentherapie und ermittelte ein statistisch signifikantes Ergebnis in der lokalen Kontrolle sowie in den 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten zugunsten der hyperfraktionierten Strahlentherapie. Welche Subgruppen von Patienten von einer hyperfraktionierten Strahlentherapie profitieren muß in prospektiven Studien geklärt werden.

Eine zusätzlich durchgeführte intrakavitäre Bestrahlung kann die lokale Kontrolle steigern. So verbesserte in der Studie von Fietkau [17/76] eine zusätzliche intrakavitäre Bestrahlung die lokale Kontrolle um mehr als 10%. Auch die Arbeiten von Calais, Müller [8,32] und unsere eigenen Ergebnisse sprechen dafür. So fanden wir im eigenen Patientengut eine statistisch hochsignifikante höhere lokale Kontrolle (nach 2 Jahren) von 35% der Patienten

die mit intrakavitärer Bestrahlung behandelt wurden. Im Gegensatz dazu stand eine lokale Kontrolle von 8% der Patienten die diese Therapie nicht erhielten .

In der Studie von Hishikawa [21/18] wurde zwischen alleinig perkutan bestrahlten und perkutan bestrahlten Patienten, die zusätzlich eine intrakavitäre Bestrahlung erhielten, unterschieden. Hier wurde in der ersteren Gruppe eine lokale Kontrollrate von 20% und in der letzteren Gruppe eine signifikant höhere lokale Kontrollrate von 63% festgestellt. Für weitergehende Aussagen wären Studien, die direkte Vergleiche einer simultanen Radiochemotherapie mit und ohne intrakavitäre Bestrahlung untersuchen, erforderlich.

Knapp 28% des Gesamtkollektivs entwickelten Metastasen, gleichverteilt auf die Behandlungsgruppen 1 (Patienten die nur perkutan bestrahlt wurden) und 2 (Patienten, die perkutan und intrakavitär bestrahlt wurden). Die **Abbildung 27** zeigt die prozentuale Häufigkeit und relativ große Variationsbreite in der Entwicklung von Metastasen. So hatten Jeremic [24] und Reddy [38] eine 1,6 bis 2,2fach höhere Rate an Metastasen in ihren Studien als im vorliegenden Patientengut.

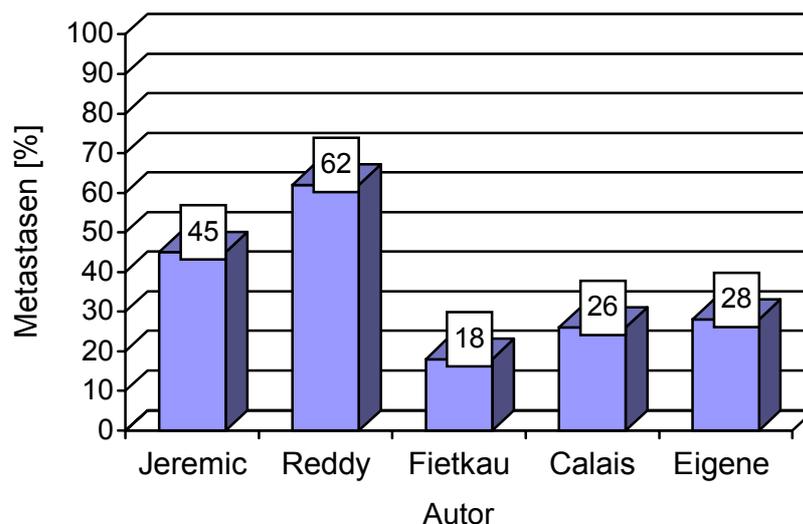


Abbildung 27: Prozentuale Häufigkeit von Metastasen eigener Patienten verglichen mit Literaturergebnissen (die Ziffern auf den Säulen entsprechen dem Prozentwert)

Zwischen den einzelnen Behandlungsarten fand Reddy [38] ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung von Metastasen. So war die Häufigkeit von Metastasen bei den Patienten, die zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, mit 60% in etwa genauso hoch, wie der Patienten ohne Chemotherapie (64%). Dies spricht dafür, daß durch die gewählte Behandlungsart das Auftreten von Metastasen nicht nennenswert beeinflusst werden kann. Andererseits stellte Reddy [38] einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit und ohne Chemotherapie in der Entwicklung von Knochenmetastasen fest. Die chemotherapeutisch behandelten Patienten entwickelten keine Knochenmetastasen, die Patienten ohne Chemotherapie wiesen dagegen zu 21% Knochenmetastasen auf. Möglicherweise kann man mit der Wahl und der Dosis des Chemotherapeutikums die Elimination von Mikrometastasen in bestimmten Organen beeinflussen.

Herskovic [20] verwendete beispielsweise vier Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU und applizierte zwei Kurse nach Abschluß der Strahlentherapie. Es wurde neben einer Reduktion der lokalen Rezidive auch eine Verminderung der Fernmetastasen erreicht. Ob durch die Chemotherapie nicht nur die Tumorrückbildung und die lokale Kontrolle, sondern ebenso die Metastasierungsrate günstig beeinflusst werden kann, müßten prospektive Studien zeigen.

Die komplette Remission, d.h. die vollständige Rückbildung aller Tumormanifestationen geht mit einer deutlichen Zunahme der Überlebenswahrscheinlichkeit einher (**Tabelle 29**).

Autor	Patienten (n)	Remission CR (%)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Behandlungsart
Jeremic [24]	28	82	26	RT+CT
Fietkau [17/76]	13	30	11	RT+CT+IB
Fietkau [17/74]	19	21	9,7	RT
Fietkau [17/74]	22	46	15	RT+CT
Hui [23]	67	48	14	RT+CT
John [25]	30	77	15	RT+CT
John [25]	74	30	8	RT
Chan [9]	21	86	13	RT+CT
Chan [9]	34	57	8	RT
<i>Eigene Ergebnisse:</i>				
Gesamt	45	49	10,8	
Gruppe 1	24	29	10	RT+CT
Gruppe 2	20	75	14,2	RT+CT+IB

Tabelle 29: Komplette Remissionsraten und Überlebensraten eigener Patienten verglichen mit Literaturergebnissen. RT = Radiotherapie; CT = Chemotherapie; IB = intrakavitäre Bestrahlung

Im untersuchten Patientengut war eine Zunahme des prozentualen Anteils von Patienten mit einer kompletten Remission und die Zunahme der medianen Überlebenszeit in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Gruppe 1 mit alleiniger perkutaner Bestrahlung und Gruppe 2 mit perkutaner und intrakavitärer Bestrahlung) zu erkennen. Dieser Anstieg könnte möglicherweise auf eine Patientenselektion zurückzuführen sein, da Patienten häufig einer intrakavitären Bestrahlung zugeführt wurden, die nach der perkutanen Bestrahlung eine gute Rückbildungstendenz (komplette oder partielle Remission) zeigten.

Eine komplette Remission zeigten alle Langzeitüberlebenden in der vorliegenden Studie. Desweiteren waren einige wichtige prognostische Kriterien die in der Diskussion bezüglich des Überlebens dargestellt wurden bei den Langzeitüberlebenden erfüllt (guter Allgemeinzustand vor Therapie, Erreichen einer kompletten Remission, Gesamtdosis). Bei den Tumorstadien, der Tumurlängenausdehnung und den Behandlungsverfahren zeigten die Patienten jedoch erhebliche Unterschiede, so daß in der vorliegenden Studie ein Langzeitüberleben nicht mit Standardkriterien beschrieben werden konnte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Mit der vorliegenden Arbeit sollten retrospektiv die Ergebnisse und Nebenwirkungen der unter kurativem Ansatz bestrahlten Patienten mit einem Ösophaguskarzinom ermittelt und den Ergebnissen der Literatur gegenübergestellt werden.

Zwischen 1993 und 1997 wurden 45 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München wegen eines Ösophaguskarzinoms unter kurativer oder palliativer Zielsetzung bestrahlt. Das Patientenkollektiv bestand aus sieben Frauen und 38 Männern, das mittlere Alter betrug 59 Jahre.

Anamnestisch hatten 30 Patienten chronische Begleiterkrankungen, 84,4% konsumierten regelmäßig Alkohol und 77,7% waren Raucher. Der durchschnittliche Karnofsky-Index vor Therapie lag bei 83%. Symptomatisch waren knapp 78% der Patienten, die meisten mit Schluckbeschwerden und Schmerzen.

Die Einteilung nach der Histologie ergab 43 Plattenepithelkarzinome, ein Adenokarzinom und ein undifferenziertes Karzinom. Die genaue Einteilung nach TNM-Stadium ergab folgendes Bild: T1: zwei, T2: sieben, T3: 29 und T4: fünf Patienten; N0: 15 und N1: 30 Patienten. Fernmetastasen wurden nur bei einem Patienten gefunden. Der dazugehörige Differenzierungsgrad war bei drei Grad 1, bei 19 Grad 2, bei 21 Grad 3 und bei zwei Patienten Grad 4.

Eine suprabifurkale Lokalisation wiesen 23, infrabifurkale 22 Patienten auf. Die Tumurlängenausdehnung war bei 20 Patienten kleiner als 5 cm, bei den anderen 25 Patienten größer als 5 cm.

Es wurden 24 Patienten allein durch perkutane Bestrahlung, 20 durch perkutane Bestrahlung und intrakavitäre Strahlentherapie und einer mittels intrakavitärer Strahlentherapie allein behandelt. Das Zielvolumen der Bestrahlungen war der Primärtumor mit dem paraösophagealen Lymphabfluß, bei sieben Patienten wurde zusätzlich der zervicale und supraclaviculäre Lymphabfluß miterfaßt. Die Bestrahlungsplanung wurde bei drei Patienten konventionell, bei 42 Patienten mittels 3D Planung durchgeführt. Die Einzeldosen betragen 1,6 bis 2 Gy pro Tag, insgesamt fünfmal pro Woche, mit Gesamtdosen von 40 bis 70 Gy. Im Mittel wurden zwei Sitzungen der intrakavitären Bestrahlung mit einer Dosis von 5 Gy durchgeführt. In 32 Fällen wandten wir eine simultane Chemotherapie mit 5-Fluouracil in einer Dosierung von 300mg/m²/Tag an.

An akuten Nebenwirkungen zeigten sich leichte bis deutliche Ösophagitiden mit Dysphagien und damit verbundenen Gewichtsverlusten von bis zu 15%. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe traten nur bei weniger als 8% des Gesamtkollektivs auf. Bei den chronischen Nebenwirkungen kam es bei 20% der Patienten zu einer radiogenen Stenose, ein Patient erlitt eine Ulceration.

Mit 48,9% erreichte knapp die Hälfte der Patienten eine komplette Remission, 28,9% erreichten eine partielle, 15,5% eine geringgradige und 6,7% keine Remission. Die höchste Remissionsquote fand sich bei den perkutan bestrahlten Patienten die zusätzlich eine intrakavitäre Bestrahlung erhielten.

Nach Therapie sank der durchschnittliche Karnosky-Index von prätherapeutisch 83% auf 72%. Außerdem erfolgte eine signifikante Abnahme der prätherapeutisch bestehenden Schluckbeschwerden.

Die mediane Überlebenszeit betrug für alle Patienten 10,8 Monate, die Überlebenswahrscheinlichkeit fiel nach einem Jahr auf 40%, nach 2 Jahren auf 13,3% und nach 3 Jahren auf 6%. Keinen Einfluß auf das Überleben hatten das Geschlecht, das Alter, die anamnestischen Daten und die klinischen Symptome vor Krankheitsbeginn, ferner die Tumorkalisation, der histologische Tumortyp und der Differenzierungsgrad.

Ein hoher Karnofsky-Index zeigte im Trend eine bessere Überlebensrate. Dies galt auch für ein niedriges TNM-Stadium und für eine Tumurlängenausdehnung weniger als 5 cm. Statistisch signifikant stellte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Remission dar. Hier hatten die Patienten mit kompletter Remission eindeutig höhere Überlebensraten.

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit lag bei 6 Monaten. Nach zwei Jahren waren 9 Patienten des Gesamtkollektivs, respektive 20% der Patienten rezidivfrei. In der Behandlungsgruppe mit intrakavitärer Bestrahlung ließ sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das rezidivfreie Überleben ermitteln. Hier waren 35% der Patienten nach zwei Jahren rezidivfrei, indessen nur 8% der Patienten ohne intrakavitäre Bestrahlung. Die Chemotherapie verbesserte im Trend die rezidivfreie Zeit um annähernd 10%.

Bei 27,9% des Patientenkollektivs, das heißt bei 12 Patienten traten Metastasen auf. Die Behandlungsart hatte hierauf keinen Einfluß. Die Lunge war in 50% der Fälle am häufigsten betroffen, gefolgt von der Leber mit 41,7%. Drei der Patienten hatten multiple Metastasen.

Die Patienten mit kompletter Remission wiesen signifikant häufiger die Tumorstadien T1 und T2 auf, desweiteren war die Tumurlängenausdehnung dieser Patienten deutlich kleiner. Sie erhielten signifikant häufiger (in 68,2% der Fälle) eine intrakavitäre Bestrahlung.

Sechs Patienten des Gesamtkollektivs lebten bis zum Stichtag den 13.10.1998 noch. Die längsten Überlebenszeiten betragen 68,9, bzw. 51,7 Monate.

Verbesserte Methoden der Bestrahlungsplanung und ergänzende Behandlungsverfahren, wie die simultane Chemotherapie und die intrakavitäre Bestrahlung stellen einen Fortschritt in der strahlentherapeutischen Behandlung des Ösophaguskarzinoms dar. Dies zeigt sich in verbesserten Überlebensraten und einer höheren lokalen Kontrollrate.

Bezüglich der Bestrahlungsplanung, der Auswahl des Chemotherapeutikums, der Intensität und der optimalen Kombination der Chemotherapie mit der Strahlentherapie sowie der Klärung der Bedeutung der intrakavitären Bestrahlung, müssen in Zukunft prospektiv randomisierte Studien zeigen, welche dieser Therapie bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom die optimale Behandlungsform darstellt.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Angegeben wurde im Text der Arbeit die laufende Nummer und bei Literaturstellen über 7 Seiten hinter dem Schrägstrich kursiv geschrieben diejenige Seite, auf welcher sich der sinngemäß übernommene Inhalt befindet (Richtlinie der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München).

- 1 Akiyama, H.; *Surgery for cancer of the esophagus*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990
- 2 Araujo, C.M.M.; Souhami, L.; Gil R.A.; Carvalho, R.; Garcia, J.A.; Froimtzuk, M.J.; Pinto, L.H.J.; Canary, P.C.V. *A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus*. *Cancer* 67 (1991) 2258-2261
- 3 Bartels, H.; Stein, H.J.; Siewert, J.R. *Esophagektomie for resectable esophageal cancer: Preoperative risk-analysis and postoperative mortality*. *Br. J. Surg.* (1997) 231-239
- 4 Brierley, J.D.; Oza, A.M. *Radiation and chemotherapy in the management of malignant esophageal strictures*. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 8 (2) (1998) 451-463
- 5 Brosius, G.; Brosius, F. *SPSS Base System und Professional Statistics International* Thomson Publishing Bonn, Albany [u.a.], 1995, 1. Auflage, 507-508
- 6 Bumm, R. and Panel of Experts *Staging and risk analysis in esophageal cancer. Results of a consensus conference*. *Dis. Esophagus* 9:20 (1996)
- 7 Byfield, J.E.; Barone, R.; Mendelsohn, J.; Frankel, S.; Quinol, L.; Sharp, T.; Seagren, S. *Infusional 5-fluouracil and x-ray therapy for non-resectable esophageal cancer*. *Cancer* 45 (1980) 703-708
- 8 Calais, G.; Dorval, E.; Louisot, P.; Bourlier, P.; Klein, V.; Chapet, S.; Reynaud-Bougnoux, A.; Hutten, N.; De Calan, L.; Aget, H.; Le Floch, O. *Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages II B and III esophageal carcinoma: results of a pilot study*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38 (4) (1997) 769-775
- 9 Chan, A.; Wong, A.; Arthur, K. *Concomitant 5-fluouracil infusion, mitomycin C and radical radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16 (1989) 59-65
- 10 Coia, L.R.; Engstrom, P.F.; Paul, A. *Nonsurgical management of esophageal cancer: Report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy*. *J. Clin. Oncol.* 5 (1987) 1783-1790
- 11 Denham, J.W.; Burmeister, B.H.; Lamb, D.S.; Spry, N.A.; Joseph, D.J.; Hamilton, C.S.; Yeoh, E.; O' Brien, P.O.; Walker, Q.J. *Factors influencing outcome following radio-chemotherapy for oesophageal cancer*. *Radiother. Oncol.* 40 (1996) 31-43
- 12 Earlam, R.; Cunnha-Melo, J.R. *Oesophageal squamous cell carcinoma*. *Br. J. Surg.* 67 (1980) 381-387
- 13 ECOG, *ECOG performance status*. *Am. J. Clin. Oncol.* 5 (1982) 649-655

- 14 Eder, M. *Geschwulstsystematik*. In: Eder, M.; Gedigk, P. (Hrsg.) *Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 1990, 33. Auflage, 269-289
- 15 Esophagus. In *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 5th ed., 65-69
- 16 Feldmann, H.J.; Grosu, A.; Molls, M. *Palliation of esophageal cancer: Endoluminal brachytherapy*. *Dis. Esophagus* 9 (1996) 90-97
- 17 Fietkau, R.; Grabenbauer, G.G.; Sauer, R. *Strahlentherapie des Osophaguskarzinoms. Ergebnisse nach alleiniger Strahlentherapie, simultaner Radiochemotherapie und intrakavitärer Bestrahlung*. *Strahlenther. Onkol.* 170 (2) (1994) 69-78
- 18 Hermanek, P.; Seib, H.; Wittekind, Ch. *TNM-Aktuell Teil 1. Klinische Bedeutung und gegenwärtiger Stand*. *Pathologe* 18 (1997) 153-159
- 19 Hermanek, P.; Henson, D.E.; Hutter, R.V.P.; Sobin, L.H. *UICC TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1993
- 20 Herskovic, A.; Martz, K.; Al-Sarraf, M.; Leichman, L.; Brindle, J.; Vaitkevicius, V.; Cooper, J.; Byhardt, R.; Davis, L.; Emami, B. *Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus*. *N. Engl. J. Med.* 326 (1992) 1593-1598
- 21 Hishikawa, Y.; Kamikonya, N.; Tanaka, S.; Miura, T. *Radiotherapy of esophageal carcinoma: Role of high-dose-rate intracavitary irradiation*. *Radiother. Oncol.* 9 (1987) 13-20
- 22 Hope, R.A.; Longmore, J.M.; Moss, P.A.H.; Warrens, A.N.; Krams, M.; Vorberg, K. *Exkurs: Karnofsky-Index zur Beurteilung des Allgemeinbefindens*. In: Hope, R.A.; Longmore, J.M.; Moss, P.A.H.; Warrens, A.N.; Krams, M.; Vorberg, K. *Oxford Handbuch der klinischen Medizin*. Verlag Hans Huber Stuttgart, 1990, 3. Auflage, 29
- 23 Hui, R.; Bull, C.A.; Gebski, V.; O' Rourke, I. *Radiotherapy and concurrent chemotherapy for oesophageal carcinoma*. *Australas. Radiol.* 38 (4) (1994) 315-319
- 24 Jeremic, B.; Shibamoto, Y.; Acimovic, L.; Matovic, Z.; Milicic, B.; Milisavljevic, S.; Nikolic, N. *Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-Fluouracil/Cisplatin chemotherapy for locoregional sqamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A phase II study*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (5) (1998) 1061-1066
- 25 John, M.J.; Flam, M.S.; *Esophagus*. In: John, M.J.; Flam, M.S.; Legha, S.S.; Phillips, T.L., eds. *An Integrated Approach to Cancer Treatment*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1993, 285-302
- 26 Karnofsky, D. *Cancer*. 1948/I, 634
- 27 Keane, T.J.; Harwood, A.R.; Elhakim, T.; Rider, W.D.; Cummings, B.J.; Ginsberg, R.J.; Cooper, J.C. *Radical radiation therapy with 5-fluouracil infusion and mitomycin C for oesophageal squamous carcinoma*. *Radiother. Oncol.* 4 (1985) 205-210

- 28 Krimmel, K.; Rube, Ch. *Physikalische Grundlagen der Strahlentherapie*. In: Lissner, J; Fink, U. (Hrsg.) Radiologie I. Enke Verlag Stuttgart. 1992, 4. Auflage, 353-362
- 29 Laing, J.H.E.; Rew, D.A.; Wilson, G.D. *Cell kinetics of human solid tumours*. Br. J. Radiol. 24 (1993) 163-167
- 30 Lokich, J.J.; Shea, M.; Chaffey, J. *Sequential infusional 5-fluorouracil followed by concomitant radiation for tumors of the esophagus and gastroesophageal junction*. Cancer 60 (1987) 275-279
- 31 Micaily, B.; Miyamoto, C.T.; Freire, J.E.; Brady, L.W. *Intracavitary brachytherapy for carcinoma of the esophagus*. Semin. Surg. Oncol. 13 (3) (1997) 185-189
- 32 Müller, R.P.; Staar, S.; Ingenhoff, E. *The role of HDR brachytherapy in the management of esophageal cancer*. In: Mould, R.F.; Müller, R.P.; eds.: Brachytherapy in Germany. Nucletron International B.V., Veenendaal, The Netherlands, 1992, 178-186
- 33 Nishimura, Y.; Ono, K.; Tsutsui, K.; Oya, N.; Okajima, K.; Hiraoka, M.; Abe, M. *Esophageal cancer treated with radiotherapy: Impact of total treatment time and fractionation*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 30 (1994) 1099-1105
- 34 O'Rourke, I.C.; Tiver, K.; Bull, C.; Gebiski, V.; Langlands, A.O.; *Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus*. Cancer 61 (1988) 2022-2026
- 35 Pearson, J.G. *The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer*. Cancer 39 (2) (1977) S. 882-890
- 36 Perez, C.A.; Brady, L.W. (Hrsg.) *Principles and practice of radiation oncology*. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1992, 2. Auflage, 53-55
- 37 Price, P.; Hoskin, P.J.; Hutchinson, T.; Stenning, S. *What is the role of radiation-chemotherapy in the radical non-surgical management of carcinoma of the oesophagus?* Br. J. Cancer 78 (4) (1998) 504-507
- 38 Reddy, S.P.; Lad, T.; Mullane, M.; Rosen, F.; Carrol, R.; Marks, J.E. *Radiotherapy alone compared with radiotherapy and chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus*. Am. J. Clin. Oncol. 18 (5) (1995) 376-381
- 39 Richmond, J.; Seydel, H.G.; Bae, Y.; Lewis, J.; Burdakin, J.; Jacobsen, G *Comparison of three treatment strategies for esophageal cancer within a single institution*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13 (1987) 1617-1620
- 40 Robert Koch-Institut *Chronische Krankheiten; Neue Schätzung der Gesamtzahl an Krebs Erkrankender* Im Internet:
<http://www.rki.de/CHRON/KREBS/Dachdok/ERGEBNIS/GESAMT97.HTM> 1-2
- 41 Rube, Ch.; Willich, N. *Tumoren des Ösophagus*. In: Lissner, J.; Fink, U. (Hrsg.) Radiologie II. Enke Verlag Stuttgart, 1990, 3. Auflage, 662-663
- 42 Sakai, S.; Inakoshi, H.; Sueyama, H.; Oda, J.; Ito, T.; Tsuchida, E.; Sugita, T.; Matsumoto, Y.; Saito, M.; Saito, A. *Concurrent radiotherapy and chemotherapy with protracted continuous infusion of 5-fluorouracil in inoperable esophageal squamous cell carcinoma*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31 (4) (1995) 921-927

- 43 Schottenfeld, D. *Epidemiology of cancer of the esophagus*. Semin. Surg. Oncol. 11 (1984) 92-100
- 44 Seitz, J.F.; Giovannini, M.; Padaut-Cesana; J.; Fuentes, P.; Giudicelli, R.; Gauthier, A.P.; Carcassonne, Y. *Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluouracil and cisplatin) and radiation therapy*. Cancer 66 (1990) 214-219
- 45 Siewert, J.R.; Stein, H.J.; Sendler, A. Chirurgische Relevanz präoperativer Diagnostik bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts- Entscheidungswege beim Ösophagus-, Magen-, Colon- und Rektumkarzinom. Chirurg 68 (1997) 317-324
- 46 Wendt, T.G. *Klinische Grundlagen der Strahlentherapie maligner Tumorerkrankungen*. In: Lissner, J; Fink, U. (Hrsg.) Radiologie I. Enke Verlag Stuttgart, 1992, 4. Auflage, 366-370
- 47 Willich, N. *Ösophagus*. In: Scherer, E.; Sack, H. (Hrsg.) Strahlentherapie – Radiologische Onkologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1996, 4. Auflage, 453-465
- 48 Yang, Z.; Hu, Y.; Gu, X. *Non-cancerous ulcer in the esophagus after radiotherapy for esophageal carcinoma – a report of 27 patients*. Radiother. Oncol. 19 (1990) 121-129
- 49 Young, J.L.; Pollack, E.S. *The incidence of cancer in the United States*. In: Schottenfeld, D.; Fraumeni, J.F. (Hrsg.) Cancer epidemiology and prevention. Saunders, Philadelphia, 1992, 141

8 ANHANG

Erhebungsbogen: Radiochemotherapie des Oesophaguscarcinoms

Patientendaten

Name:

Vorname:

Gebdatum (**gebdatum**):

Geschlecht (**sex**):

männlich = 1
weiblich = 2

letztes aus den Akten bekanntes Datum (**labdatum**):

Todesdatum (**toddatum**):

Anschrift:

Hausarzt:

Anschrift:

Telefonnummer:

Anamnese und Klinik vor Krankheitsbeginn

Zeitpunkt der Diagnose des Tumors (**diagtu**):

Begleiterkrankungen (**berkrank**):

ja = 1
Nein = 2

Nikotin in Zig / d (**nikotin**):

Alkohol (**alkohol**):

__ Zig / d
ja = 1
Nein = 2

Karnofsky Index vor Therapiebeginn (**karnofsk**):

Gewichtsabnahme bis zur Diagnosestellung (**gewichta**):

Schluckbeschwerden (**schluckb**):

__ %
__ kg / Woche
ja = 1
Nein = 2

Schmerzen im Tumorgebiet (**schmerz**):

ja = 1
Nein = 2

Blutungen (**blutung**):

ja = 1
Nein = 2

Nahrungsaufnahme vor Therapiebeginn (**nahrung**):

fest = 1
breiig = 2
flüssig = 3
gar nicht = 4

Infektionen (**infektio**):

lokal = 1
systemisch = 2
keine = 3

Bisherige Behandlungen (**bisbehan**):

Chemotherapie = 1
Laserungen = 2
Stenteinlagen = 3
andere = 4

Chirurgische Behandlung (**chirurg**):

keine = 5
ja = 1
Nein = 2

Diagnose

Tumorart (**tuart**):

Primärtumor = 1
Rezidiv = 2

Lokalisation des Primärtumors (**lokptu**):

infrabifurkal = 1
suprabifurkal = 2

Lokalisation des Rezidiv (**lokrez**):

Histologie (**histolog**):

Ausdehnung (**laenge; breite; tiefe**)

Diagnose gesichert durch

Breischluck (**diaggeseb**):

CT (**diaggesc**):

Oesophagoskopie (**diaggeso**) :

Endo-Sono (**diaggese**):

Andere (**diaggesa**):

Staging TNM-System T (**stagingt**):

N (**stagingn**)

M (**stagingm**)

Lokalisation Lymphknotenmetastasen
paraoesophageal (**loklymp**):

supraclaviculär (**loklymps**):

zervikal (**loklympz**):

Truncus coeliacus (**loklympt**):

keine (**loklympk**):

Fernmetastasen (**fernmeta**):

Lokalisation der Fernmetastasen (**lokfernm**):

Therapie

Therapiebeginn (**therbeg**):

Op durchgeführt (**op**):

Gründe für die Inoperabilität (**inop**):

Chemotherapie vor Radiotherapie (**chemrad**):

Substanzen (**substanz**):

Dosierung (cvrdos):

Radiotherapie (**radiothe**):

Zielvolumen

Primärtumor und paraoesophagealer Lymphabfluß (**zielvolp**):
(4-5-cm kraniocaudal)

Plattenepithelkarzinom = 1

Adenokarzinom = 2

andere = 3

Laenge __ in cm

Breite __ in cm

Tiefe __ in cm

ja = 1

Nein = 2

_ T

_ N

_ M

ja = 1

Nein = 2

ja = 1

Nein = 2

ja = 1

Nein = 2

Fluouracil = 1

Cisplatin = 2

Paclitaxel = 3

____ in mg /m2

alleinige perkutane = 1

Perkutane/Afterloading = 2

Afterloading = 3

ja = 1

Nein = 2

Anhang 1: Erhebungsbogen

Rezidivtumor (zielvolr):	ja = 1 Nein = 2
Zervicaler/supraclaviculärer Lymphabfluß (zielvolz):	ja = 1 Nein = 2
Truncus coeliacus (zielvolt):	ja = 1 Nein = 2
Bestrahlungstechnik (besttech):	konventionell = 1 3 D Plan = 2
Feldgröße (feldgroe):	__ in cm ²
Einzeldosis (einzdos):	__ in Gy
Fraktionierung (fraktion):	__ / Woche
Gesamtdosis (gesdos):	__ in Gy
Split course Pause (splitcou):	--
Afterloading:	
Einzeldosis (aeinzdos):	__ in Gy
Anzahl der Sitzungen (asitzung):	-
Bestrahlte Länge im Oesophagus (ablaenge):	__ in cm
Abweichungen vom geplanten Verlauf (abweichu):	ja = 1 Nein = 2
Gründe für die Abweichungen vom geplanten Verlauf (gruende):	-----
Simultane Chemotherapie (schemoth):	ja = 1 Nein = 2
Substanz(en) (ssubstan):	Fluouracil = 1 Cisplatin = 2 Paclitaxel = 3
Dosierung (sdosis):	_____ in mg
Nebenwirkungen der Behandlungen (nebenwir):	akut = 1 chronisch = 2 keine = 3
RTOG Score (rtog):	-----
Chronische Nebenwirkungen: Ulcerationen (ulcerati):	ja = 1 Nein = 2
Fibrosen (fibrosen):	ja = 1 Nein = 2
Stenosen (stenosen):	ja = 1 Nein = 2
Pneumonitis (pneumoni):	ja = 1 Nein = 2
Kardiotoxizität (kardioto):	ja = 1 Nein = 2
Hämatotoxizität (haematot):	ja = 1 Nein = 2
<u>Therapieergebnisse</u>	
Tumoransprechen / Zeit nach Therapieende (therende):	__ in Wochen
Remission (remissio):	komplett CR = 1 partiell PR = 2 klein MR = 3 keine NC = 4
Ausdehnung (elaenge; ebreite; etiefe):	Laenge __ in cm Breite __ in cm Tiefe __ in cm

gesichert durch Breischluck (eausgesb):	ja = 1 Nein = 2
CT (eausgesc):	ja = 1 Nein = 2
Oesophagoskopie (eausgeso):	ja = 1 Nein = 2
Endo-Sono (eausgese):	ja = 1 Nein = 2
Andere (eausgesa):	ja = 1 Nein = 2
Rückbildung der Schluckbeschwerden (eschluck):	ja = 1 Nein = 2
Schmerzen nach Therapie (eschmerz):	ja = 1 Nein = 2
Nahrungsaufnahme nach Therapie (enahrung):	fest = 1 breiig = 2 flüssig = 3 gar nicht = 4
Karnofsky Index nach Therapie (ekarnofs):	__ %
Gewichtsverlust während der Therapie (egewicht):	__ kg / Woche
Lokale Kontrolle; kein TU Wachstum (zeitlkon):	__ Monate
Zeitpunkt des erneuten Tumorwachstums (zeitwach):	__ Monate
Erneute Beschwerden (wbeschw):	ja = 1 Nein = 2
Therapiebedingte Ulcerationen (wulcerat):	ja = 1 Nein = 2
Fernmetastasen (wfernmet):	ja = 1 Nein = 2
Zeitpunkt (zfernmet):	__ in Monaten
Lokalisation (lfernmet):	-----
Fernmetastasen gesichert durch Breischluck (fmetgesb):	ja = 1 Nein = 2
CT (fmetgesc):	ja = 1 Nein = 2
Oesophagoskopie (fmetgeso):	ja = 1 Nein = 2
Endo-Sono (fmetgese):	ja = 1 Nein = 2
Andere (fmetgesa):	ja = 1 Nein = 2

Fritz Mustermann
 - Assistenzarzt Anästhesie am Klinikum XY
 Am Musterberg 28
 86170 Musterhausen
 Tel. 00000/90000

— · — · —

Fritz Muster, Am Musterberg 28, 86170 Musterhausen

Praxis
 Dr. med. «Name»
 «Adresse1»

«Postleitzahl» «Ort»

Ihr Patient «Patientvorname» «Patientname», geb. «Geburtsdatum»

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

im Rahmen meiner Promotionsarbeit am Klinikum Rechts der Isar (ltd. OA PD Dr. H.J. Feldmann)
 zum Thema „Radiochemotherapie des Oesophaguskarzinoms“, benötige ich Informationen zu o.g.
 Patienten.

Sie würden mir sehr helfen, wenn Sie nachfolgende Fragen beantworten und zurücksenden. Ein
 frankierter Rückumschlag liegt bei. Selbstverständlich werden die Daten vertraulich behandelt.

- Bis wann war Patient **tumorfrei**? (Monat/Jahr)
- Falls erneutes **Tumorwachstum**, wann aufgetreten? (Monat/Jahr)
- Hatte Patient nach Radiotherapie im Verlauf erneute **Beschwerden**? ja nein
- Hatte Patient radiotherapiebedingte **Ulzerationen**? ja nein
- Hatte Patient **Fernmetastasen**? ja nein
 Wenn ja, ab wann? (Monat/Jahr)
- Wenn ja, mit welcher Untersuchungsmethode wurden Fernmetasen gesichert: (z. B. CT,
 Oesophaguskopie...)?
- Falls Patient verstorben, bitte **Todesdatum und Todesursache** eintragen (Tag.Monat.Jahr):

Vielen Dank im voraus für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

(Fritz Mustermann)

Anhang 2: Folgeerhebungsbogen für den Hausarzt

8 DANKSAGUNG

Herrn Privatdozent Dr. H.J. Feldmann möchte ich ganz herzlich für die sehr gute Betreuung und hervorragende Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung dieser Untersuchung danken.

In gleichem Maße gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. M. Molls für die Überlassung des Themas.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei meiner Frau Sabine Pohl für die kritischen Durchsichten und Ihre Geduld bei der Entstehung dieser Arbeit.