

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie
der Universität zu Köln

Direktor: Priv.- Doz. Dr. med. Christian Baues (kommissarisch)

**Monozentrische Studie zum Konzeptvergleich
einer definitiven Radio-Chemotherapie des
Ösophaguskarzinoms
im Hinblick auf Gesamtüberleben und
progressfreies Überleben**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Annika Diedrich
aus Bonn

promoviert am 28. Juli 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. M. Baues
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. R. J. Wiesner

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von mir in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie erhoben.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie durch das ärztliche, sowie pflegerische Team ermittelt.

Die statistische Auswertung wurde mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) mithilfe von SPSS durchgeführt.

Köln, den 03.10.2022



Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 03.10.2022

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Anita Deder', is written in a cursive style.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. C. M. Baues für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Tilman René de la Haye bedanken, der mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen und lieben Worten begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. EINLEITUNG	8
1.1 Hintergrund.....	8
1.2 Inzidenz national & international	9
1.3 Anatomie des Ösophagus.....	11
1.4 Vergleich: Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom	12
1.5 TNM Klassifikation	13
1.6 Risikofaktoren	17
1.7 Vorerkrankungen und genetische Prädisposition	19
1.8 Therapiekonzepte.....	20
1.9 Grundlagen der Strahlentherapie und Bestrahlungstechnik.....	21
1.10 Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	23
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1 Rekrutierung.....	24
2.2 Einschlusskriterien	24
2.3 Ausschlusskriterien	24
2.4 Erhebungszeitpunkte der ausgewerteten Daten.....	25
2.5 Probanden	25
2.6 Datenerhebung.....	26
2.7 ECOG	26
2.8 Statistische Verfahren.....	27
3. ERGEBNISSE	28

3.1	Die Stichprobe	28
3.2	Vorerkrankungen und Komorbiditäten.....	33
3.3	Nikotinabusus.....	34
3.4	Alkoholabusus.....	36
3.5	ECOG-Index	37
3.6	Prätherapeutische Symptomatik	40
3.7	GTNM-Klassifikation	41
3.8	Chemotherapie Zyklen	43
3.9	Bestrahlung	43
3.10	Unterstützung der Nahrungsaufnahme	45
3.11	Toxizität im Verlauf.....	47
3.12	Überleben	50
4.	DISKUSSION	54
4.1	Prüfung der Hypothese	55
4.1.1.	Überleben.....	55
4.1.2.	Toxizität.....	57
4.1.3.	ECOG-Index	59
4.2	Stärken der Studie.....	60
4.3	Limitationen der Studie.....	60
4.4	Zukünftige therapeutische Optionen.....	61
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	61
5.	ANHANG	63
5.1	Abbildungsverzeichnis	64
5.2	Tabellenverzeichnis	64
6.	LITERATURVERZEICHNIS	65

Abkürzungsverzeichnis

5FU/Cis = 5-Fluorouracil/Cisplatin

AC = Adenokarzinom

Ca = Karzinom

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor

GERD = Gastroösophageale-Refluxkrankheit

Gy = Gray (Maßeinheit für ionisierende Strahlung)

IMRT = intensitätsmodulierte Radiotherapie

OS = Gesamtüberleben (Overall survival)

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

PEC = Plattenepithelkarzinom

PEG = perkutan endoskopische Gastrostomie

PFS = progressfreies Überleben (progress free survival)

VHF = Vorhofflimmern

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich um eine Neoplasie im Bereich der Speiseröhre, die aufgrund ihrer Lokalisation häufig erst spät diagnostiziert wird. Beschwerden entwickeln Patienten meist erst in fortgeschrittenen Stadien, weshalb das Ösophaguskarzinom insgesamt eine eher ungünstige Prognose aufweist.¹ Das Ösophaguskarzinom belegt international Platz 6 der krebsassoziierten Todesursachen, mit einer Sterblichkeitsrate von 89% bei einer verhältnismäßig geringen Erkrankungswahrscheinlichkeit der 0–74-jährigen von 0,67%. (vgl. Abb. 1)^{2,3}

List of cancers with the highest mortality rate from the World Health Organization (WHO) Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018

Cancer	Mortality (million)					Risk 0–74 years (%)			Death rate (%)
	Total	Men	Women	Ratio	Age-standardized	Total	Men	Women	
All cancers	9.555	5.386	4.169	1.29	101.1	10.63	12.71	8.7	53
Lung (and trachea and bronchus)	1.761	1.185	0.576	2.06	18.6	2.22	3.19	1.32	84
Liver (and intrahepatic bile ducts)	0.781	0.548	0.233	2.35	8.5	0.98	1.46	0.53	93
Stomach	0.783	0.513	0.269	1.91	8.2	0.95	1.36	0.57	76
Breast	0.627	–	0.627	–	13.0	–	–	1.41	30
Colon	0.551	0.290	0.261	1.11	5.4	0.54	0.66	0.44	50
Esophagus	0.509	0.357	0.151	2.36	5.5	0.67	1.00	0.36	89
Pancreas	0.432	0.227	0.205	1.11	4.4	0.50	0.59	0.41	94
Thyroid	0.411	0.156	0.255	0.61	0.42	0.05	0.04	0.05	7
Prostate	0.359	0.359	–	–	7.6	–	0.60	–	28
Cervix uteri	0.311	–	0.311	–	6.9	–	–	0.77	55
Rectum	0.310	0.184	0.126	1.46	3.2	0.35	0.46	0.26	44
Leukemia	0.309	0.180	0.129	1.39	3.5	0.33	0.40	0.26	71
Non-Hodgkin's lymphoma	0.249	0.146	0.103	1.42	2.6	0.27	0.35	0.21	49
Bladder	0.200	0.148	0.052	2.87	1.9	0.18	0.29	0.08	36
Kidney	0.175	0.114	0.061	1.86	1.8	0.20	0.28	0.12	43

Abbildung 1: Liste der Krebsarten mit der höchsten Mortalitätsrate 2018²

Daher ist es umso wichtiger Frühzeichen und Risikofaktoren der Erkrankung zu erkennen, um einen möglichst hohen Therapieerfolg zu erzielen. Da die möglichen Therapieoptionen allesamt mit starken Nebenwirkungen und einer Einschränkung der Lebensqualität der Patienten verknüpft sind, sollten die bestehenden Optionen, besonders im Hinblick auf die aktuelle 5-Jahres-Überlebensquote von 10-15%, gut gegeneinander abgewogen werden.⁴ Das Ösophaguskarzinom unterteilt sich histologisch in das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. Die vollständige chirurgische Resektion des Tumors ist immer noch mit dem besten Outcome verknüpft, wenn es sich um einen lokalisierten Tumor ohne Lymphknotenbefall handelt. Allerdings ist diese therapeutische Option bei den meisten fortgeschrittenen Tumoren nicht mehr anwendbar. Dann kommen multimodale Therapiekonzepte, bestehend aus chirurgischer Resektion, Chemotherapie und Radiotherapie zum Einsatz.⁵

1.2 Inzidenz national & international

Mit Hilfe der Daten des deutschen Krebsregisters konnte die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms über die letzten Jahre hinweg kontinuierlich dokumentiert werden. Während die Zahl der Neudiagnosen bei Frauen zwischen 1999 und 2016 in Deutschland von 1120 auf 1770 anstieg, erhöhte sich die Zahl an Neudiagnosen bei Männern in Deutschland von 4050 auf 5540. Bemerkenswert ist dabei eine beinahe Verdopplung der Adenokarzinomrate, während sich die Quote der Plattenepithelkarzinome nur geringfügig erhöht hat.⁶(vgl. Abb. 2)

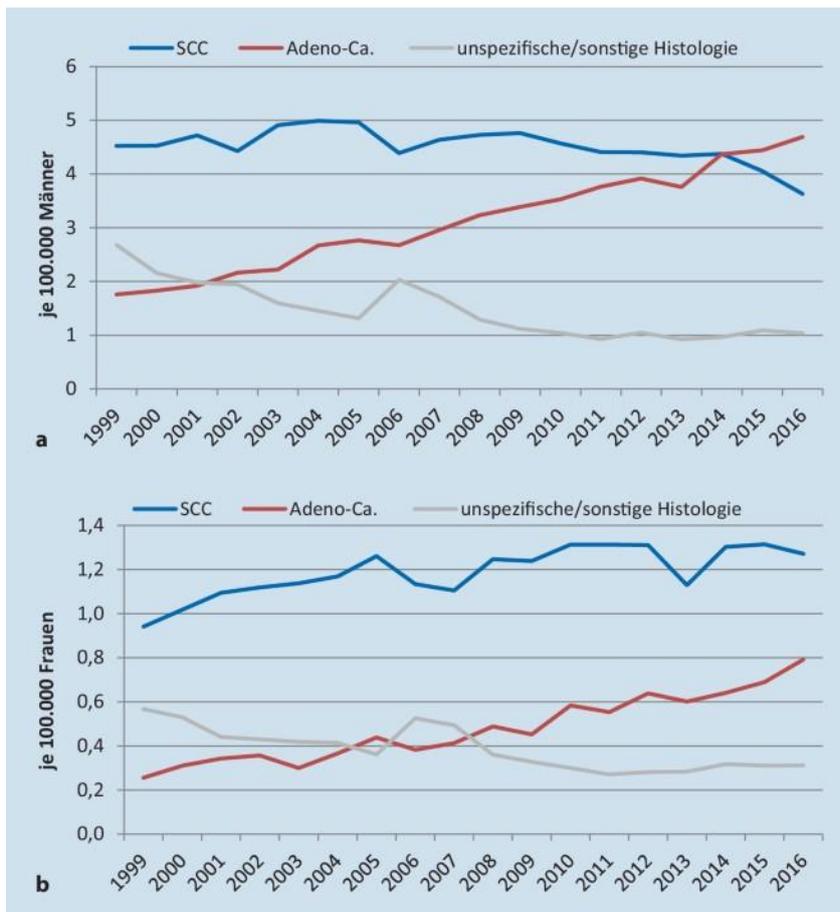


Abbildung 2: Inzidenz Ösophaguskarzinom Deutschland 1999-2016⁶

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt in Deutschland bei Männern bei 67 Jahren, bei Frauen mit Adenokarzinom bei 73 Jahren und bei Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom bei 70 Jahren.

Die folgende Abbildung verdeutlicht, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in den meisten Fällen schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorliegt.

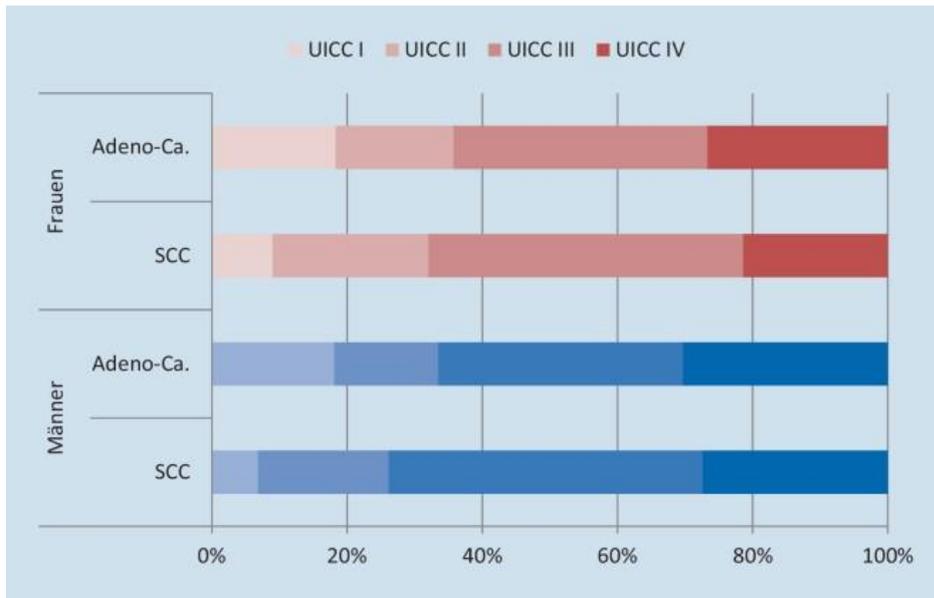


Abbildung 3: Tumorstadium bei Erstdiagnose⁶

Mehr als 20% der diagnostizierten Neoplasien sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im Stadium IV. Stadium III und IV liegen sogar bei über 60% der Erstdiagnosen vor.⁶

Weltweit betrachtet kommt das Plattenepithelkarzinom weitaus häufiger vor, wobei People of Color dreimal so oft betroffen sind wie hellhäutige Personen, im Vergleich zum Adenokarzinom, welches vor allem bei weißen Männern auftritt. Geographisch lässt sich von China bis in den mittleren Osten ein sogenannter „cancer-belt“ (Krebs-Gürtel) feststellen, was vermutlich mit Faktoren wie Nährstoffmangel, Alkoholkonsum und anderen externen Karzinogenen zusammenhängt. Insgesamt ist die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms weltweit von 1996 bis 2009 um 0,5% gestiegen.^{7,8}

1.3 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus bezeichnet ein ca. 25-30cm langes, schlauchförmiges Hohlorgan, was vor allem dem Transport der Nahrung dient. Er beginnt am Unterrand des Ringknorpels des Kehlkopfes und mündet schließlich in den Magen. Lagebedingt kann man den Ösophagus in 3 Abschnitte unterteilen:

1. Pars cervicalis des Ösophagus (= Halsabschnitt)
Länge: 7–8 cm
2. Pars thoracica des Ösophagus (= Brustabschnitt)
Länge: 16 cm
3. Pars abdominalis des Ösophagus (= Bauchabschnitt)
Länge: 1–3 cm

In seinem Verlauf kommt es zu 3 Engstellen:

1. Ösophagusmund (= Constrictio pharyngooesophagealis, Constrictio cricoidea bzw. obere Ösophagusenge)
2. Aortenenge (= Constrictio bronchoaortica bzw. mittlere Ösophagusenge)
3. Zwerchfelleuge (= Constrictio phrenica oder Constrictio diaphragmatica bzw. untere Ösophagusenge)

Versorgt wird der Ösophagus im Pars cervicalis von den Rr. oesophageales aus der A. thyroidea inferior aus dem Truncus thyrocervicalis, im Pars thoracica von den Rr. oesophageales aus der Aorta und im Pars abdominalis von den Rr. Oesophagealesb aus der A. gastrica sinistra aus dem Truncus coeliacus. Innerviert wird der Ösophagus sensibel über den Nervus Vagus, symphatisch über das Ganglion stellatum und die Ganglia thoracica II-V und parasymphatisch im oberen Teil über den Nervus laryngeus recurrens und im unteren Teil über den Nervus Vagus.

Während sich im unteren Drittel des Ösophagus glatte Muskulatur befindet, liegen im oberen Drittel Skelettmuskulatur und im mittleren Drittel beide Muskelarten vor.⁹⁻¹²

1.4 Vergleich: Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom

Weltweit betrachtet gibt es immer noch weitaus mehr Plattenepithel- als Adenokarzinome. Allerdings steigt die Rate der Adenokarzinome besonders im westlichen Teil der Welt seit den 70er Jahren konstant an, während Plattenepithelkarzinome in ihrer Inzidenz leicht rückläufig sind. Beide Karzinome betreffen hauptsächlich männliche Patienten. Während Patienten mit einem Adenokarzinom im Durchschnitt adipös und 8 Jahre älter als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind, betrifft das Plattenepithelkarzinom meist durch langjährigen Alkoholmissbrauch kachektische Patienten mit Nikotinabusus. Auch Zweittumore kommen bei Ösophaguskarzinompatienten häufig vor. Während beim Plattenepithelkarzinom sekundär meist Pharynx, Hypopharynx oder die Lunge betroffen sind, entwickeln sich in Folge des Adenokarzinoms häufiger Magen oder Kolonkarzinome. Gastrointestinale Vorerkrankung stellen eine wichtige Prädisposition sowohl für das Adeno-, als auch für das Plattenepithelkarzinom dar. Histologisch unterscheiden die beiden Subtypen sich ebenfalls. Das Plattenepithelkarzinom entsteht aus einer Dysplasie des Zylinderepithels, das Adenokarzinom entwickelt sich aus der Vorstufe der Barrett-Mukosa. Durch Nikotin und Alkoholeinfluss kommt es häufiger zu Mutationen des p53 Gens, was die maligne Entartung des Ösophagusgewebes unterstützt und so zur Ausbildung eines Plattenepithelkarzinoms führen kann. Auch eine Vermehrung von Cyclin D1 spielt bei der Entstehung des Plattenepithels eine wichtige Rolle und kennzeichnet ein erhöhtes Metastasierungsrisiko,

sowie eine schlechtere Prognose. Das Adenokarzinom entsteht in 90% der Fälle aus einer Barrett-Mukosa. Diese Entwicklung bezeichnet man auch als Metaplasie-Dysplasie-Adenokarzinom-Sequenz. Wie beim Plattenepithelkarzinom spielt auch beim Adenokarzinom das Tumorsuppressorgen p53 eine wichtige Rolle und steigert das Risiko einer Karzinomentwicklung. Da dem Barrett-Ösophagus häufig eine Refluxösophagitis vorausgeht, konnte bei betroffenen Patienten eine erhöhte Expression von COX-2-mRNA festgestellt werden.¹³⁻¹⁵

1.5 TNM Klassifikation

In der TNM Klassifikation bezeichnet T die Tumorausbreitung, N den Lymphknotenstatus und M die Fernmetastasierung. Dabei bezeichnen die regionären Lymphknoten diejenigen, welche im lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisiert sind. Während die zöliakalen und paraösophagealen Lymphknoten dazuzählen, ordnet man die supraklavikulären einer anderen Gruppe zu.

In der TNM-Klassifikation definiert T den Primärtumor, bezogen auf den Ösophagus ergibt sich folgende klinische Klassifikation:

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

Tabelle 1: T-Klassifikation Ösophaguskarzinom

N bezeichnet die regionären Lymphknoten, wobei 7 oder mehr regionäre Lymphknoten histologisch untersucht werden sollten. Wird eine geringere Anzahl an Lymphknoten untersucht, die aber tumorfrei sind, so wird pN0 klassifiziert und in Klammern die Anzahl an untersuchten Lymphknoten hinzugefügt.

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 2: N-Klassifikation Ösophaguskarzinom

M bezeichnet die Fernmetastasierung:

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: M-Klassifikation Ösophaguskarzinom

Anhand der TNM-Klassifikation lassen sich sowohl Plattenepithel-, als auch Adenokarzinome in klinische Stadien einteilen, wobei zwischen klinischen und pathologischen Stadien unterschieden werden muss.¹⁶

	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Klinisches Stadium - Plattenepithelkarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0
Stadium II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
Stadium IVA	T4a, T4b	Jedes N	M0
Stadium IVA	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Pathologisches Stadium - Plattenepithelkarzinome			
Stadium 0	pTis	pN0	M0
Stadium IA	pT1a	pN0	M0
Stadium IB	pT1b	pN0	M0
	pT2	pN0	M0
Stadium II	pT3	pN0	M0
	pT1	pN1	M0
Stadium IIIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
Stadium IIIB	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1, pN2	M0
	pT4a	pN0, pN1	M0
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1

Abbildung 4: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs - Plattenepithelkarzinome¹⁷

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Klinisches Stadium - Adenokarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVA	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Pathologisches Stadium - Adenokarzinome			
Stadium 0	pTis	pN0	M0
Stadium IA	pT1a	pN0	M0
Stadium IB	pT1b	pN0	M0
Stadium IIA	pT2	pN0	M0
Stadium IIB	pT1a, pT1b	pN1	M0
Stadium IIIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1, pN2	M0
	pT3, pT4a	pN0	
Stadium IIIB	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1, pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1

Abbildung 5: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs - Adenokarzinome¹⁷

Zusätzlich zu dieser Einteilung kann bei Adenokarzinomen der Tumorregressionscore nach Becker et. Al angewandt werden. Demnach beschreibt Regressionsgrad 1a eine komplette Regression, Grad 1b eine subtotale Regression (1-<10% Residualtumor/Tumorbett), Grad 2 eine partielle Regression (10-<50% Residualtumor/Tumorbett) und Grad 3 eine geringe oder keine Regression (>50% Residualtumor/Tumorbett).¹⁷

1.6 Risikofaktoren

Mehrere Faktoren können die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms beeinflussen. Dazu zählen sowohl äußere Noxen als auch genetische Prädispositionen und bestimmte Vorerkrankungen. Besonders ältere Männer scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer malignen Neoplasie aufzuweisen.^{4,17}

Unter den Noxen ist Nikotinabusus einer der wichtigsten Faktoren. Er erhöht das Risiko sowohl für die Entstehung des Adeno-, als auch für das Plattenepithelkarzinom. Im Vergleich zu Nichtrauchern haben Raucher ein 5fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms.

Der Konsum von Alkohol steigert durch die Umwandlung in Acetaldehyd durch die Alkohol-Dehydrogenase die Chance von Genmutationen und fördert so ebenfalls die Entstehung von Dysplasien im oberen Gastrointestinaltrakt.

Auch dem Verzehr der Betelnuss wird eine Förderung der Entwicklung des Ösophaguskarzinoms zugeschrieben. In Südostasien und Indien, wo Kautabak Anteile der Betelnuss enthält, ist die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms höher, als in Ländern, in denen der Kautabak ohne Betelnuss auskommt.^{4,17,18}

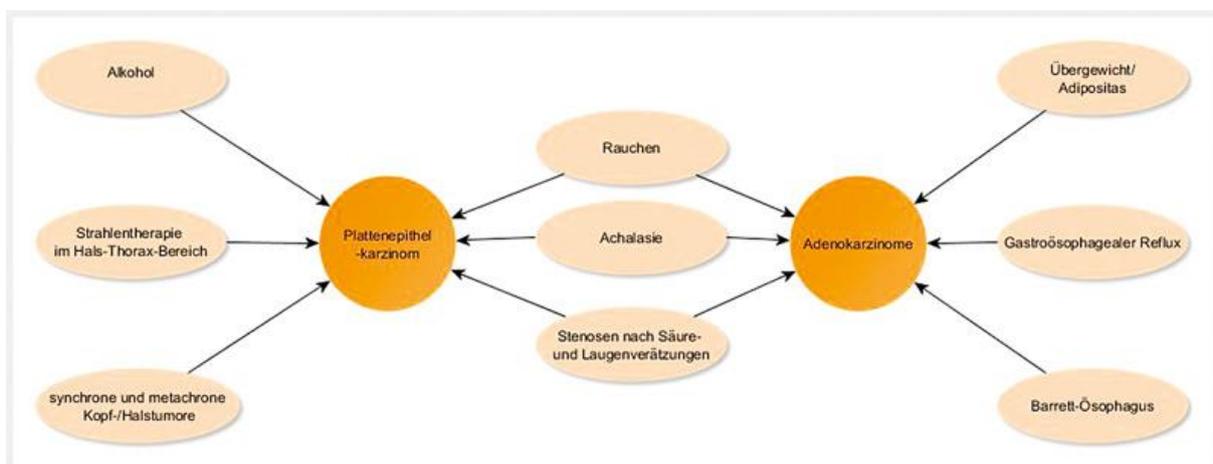


Abbildung 6: Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms¹⁷

Trotz vieler Gemeinsamkeiten ist es wichtig auf die Unterschiede der Risiken für die beiden histologischen Subtypen: Plattenepithel- und Adenokarzinom einzugehen. Beim Plattenepithelkarzinom stellen Nikotin- und Alkoholabusus die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Neoplasie dar. Das Risiko eines Rauchers ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu entwickeln, ist verglichen mit einem Nichtraucher um das Fünffache erhöht. Beim Alkoholabusus kommt es nicht nur auf die konsumierte wöchentliche Menge an Alkohol an, sondern auch auf die Art des Alkohols. Dadurch lassen sich global betrachtet typische Hot-Spots ausmachen, in denen die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms unter Einfluss eines bestimmten Getränks besonders hoch ist. So stechen zum Beispiel Nordfrankreich (Brandie), Südafrika (Maisbier), Carolina (spezielle Whiskey Sorten) besonders hervor. Während Teein und Koffein keine Kanzerogenität nachgewiesen werden konnten, gibt es wohl einen Zusammenhang zwischen Mate und der Ausbildung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Eine 2003 in China veröffentlichte Metaanalyse zeigt außerdem einen Zusammenhang zwischen Nahrung mit einer hohen Stickstoffkomponente und dem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.¹⁹

Bei dem Adenokarzinom spielt vor Allem Adipositas eine entscheidende Rolle. Das Risiko im Laufe des Lebens ein Adenokarzinom des Ösophagus zu entwickeln ist für Personen mit einem BMI zwischen 25-30 im Vergleich zur normalgewichtigen Bevölkerung um das 1,52-fache erhöht. Stark adipöse Menschen mit einem BMI über 30 sind noch stärker gefährdet (Männer 2,2-fach erhöhtes Risiko, Frauen 2,0-fach erhöhtes Risiko). Ursächlich für diese Risikosteigerung ist sowohl die physikalisch bedingte Druckerhöhung und damit einhergehend die wahrscheinlichere Ausbildung einer GERD als auch ein hormonabhängiger Mechanismus, der von Entzündungsmarkern, welche von Adipozyten sekretiert werden, gebildet wird. Während Alkoholabusus beim Adenokarzinom eher eine untergeordnete Rolle spielt, erhöht Nikotinabusus auch das Risiko für die Ausbildung eines Adenokarzinoms um das 2,7-fache verglichen mit Nichtrauchern. Protektiv wirken insbesondere nicht steroidale Antirheumatika, Protonenpumpeninhibitoren und Statine.^{19,20}

Risk factor	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
Geography	Southeastern Africa, Asia, Iran, South America	Western Europe, North America (United States), Australia
Race	Black > White	White > Black
Gender	Male > Female	Male > Female
Alcohol	++++	-
Tobacco	++++	++
Obesity	-	+++
GERD	-	++++
Diet: Low fruits and vegetables	++	+
Socioeconomic conditions	++	-
Genetic aspects	++	+

Abbildung 7: Risikofaktoren des PEC und AC des Ösophagus²⁰

1.7 Vorerkrankungen und genetische Prädisposition

Menschen mit einem hellen Hauttyp (Typ I-III) haben verglichen mit der hispanischen Bevölkerung ein zweifach erhöhtes Risiko ein AC des Ösophagus zu entwickeln, verglichen mit Menschen mit Hauttyp IV-VI sogar ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko. Insgesamt ist die Geschlechterverteilung beim Ösophaguskarzinom zwischen Männern und Frauen 2:1, betrachtet man aber nur das Plattenepithelkarzinom, so haben Männer ein 38-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms aus der Vorstufe eines Barrett-Ösophagus. Zusätzlich erwähnenswert ist, dass das Plattenepithelkarzinom 87% der Ösophaguskarzinome in der schwarzen Bevölkerung, aber nur 45% der Karzinome in der weißen Bevölkerung ausmacht. Als eine der ausschlaggebenden Vorerkrankungen für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms sollte die Gastroösophageale-Refluxkrankheit (GERD) erwähnt werden. Patienten mit Sodbrennen und Reflux haben ein 5-fach erhöhtes Risiko ein Karzinom zu entwickeln, Patienten mit GERD entwickeln in 10% der Fälle einen Barrett-Ösophagus, der dann wiederum prädisponierend für ein Plattenepithelkarzinom ist. Protektiv im Rahmen des Lebensstils kann eine Ernährung mit ungesättigten und Omega-3-Fettsäuren, sowie ein hoher Gehalt an Ballaststoffen, Vitamin C und E angesehen werden, wohingegen eine „typisch westliche“ Diät mit einem hohen Fettanteil und viel Fleisch eher kontraproduktiv und risikosteigernd ist.

Plattenepithelkarzinome zeigten nach vollständiger Gensequenzierung in 83% der Fälle eine somatische Mutation im PT53-Gen. Doch auch Mutationen in Zellzyklus-Kontrollgenen, wie CDKN2A, RB1, NFE2L2, CHEK1 und CHEK2, konnten in 10% der Plattenepithelkarzinome nachgewiesen werden. Zudem konnte eine Überexpression von mehreren Zellzykluskontrollgenen, wie CCND1 in 46.4% der Fälle, CDK4/CDK6 in 23.6% der Fälle, und MDM2 in 5.7% der Fälle nachgewiesen werden. Auch der epidermale

Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) spielt in der Entstehung des Ösophaguskarzinoms eine wichtige Rolle. Er ist in 59,6–76% der PEC Patienten überexprimiert und geht einher mit einer schlechteren Prognose. Auch die Expression des vascular endothelial growth factors (VEGF)-C nimmt bei dem Adenokarzinom des Ösophagus eine wichtige Funktion ein. Studien belegen, dass das PFS der Patienten ohne Mutation in dem Allel bei 29,3 Monaten liegt, während Patienten mit Mutante nur ein PFS von 11,7 Monaten hatten. In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass die Gluthation Peroxidase 7 (GPX7) wohl einen protektiven Effekt auf das ösophageale Epithel hat. Sie verhindert das Risiko durch oxidativen Stress DNA Schäden und Doppelstrangbrüche hervorzurufen.^{4,18,21,22}

1.8 Therapiekonzepte

Je weiter oral die Lokalisation des Karzinoms, desto schwieriger ist eine operative Entfernung. Aus diesem Grund wird im mittleren und kaudalen Abschnitt wenn möglich eine abdominothorakale Ösophagusexstirpation mit mediastinaler Lymphknotendissektion durchgeführt, während im zervikalen Teil des Ösophagus die kombinierte Radiochemotherapie das Therapiekonzept der Wahl darstellt.²³

Doch auch operable Tumore werden meist neoadjuvant oder postoperativ zusätzlich mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt, um das Outcome der Patienten zu verbessern. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich durch diese kombinierte Therapie sowohl das PFS als auch das OS merklich verbessern. Durch die Entdeckung spezieller Biomarker könnte es in Zukunft möglich sein, Patienten auszuwählen, die nicht, oder besonders gut auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie ansprechen. Beispielsweise könnte MiR-330-5p durch die Reduktion des Transkriptionsfaktors E2F1 die Apoptose der Krebszellen unterstützen, während miR-221 die Bildung von 5FU-resistentem Tumorgewebe fördert. Diese wissenschaftlichen Fortschritte können dabei helfen, zukünftig auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapieformen wählen zu können.^{4,24–26}

Die Empfehlung einer definitiven Radiochemotherapie soll dann gestellt werden, wenn der Tumor nach Beschluss einer Tumorkonferenz als nicht operabel eingestuft wird, der Patient aufgrund seiner Konstitution und körperlichen Verfassung nicht operabel ist, oder nach ausführlicher Aufklärung die Durchführung einer Operation ablehnt. Dieses Therapiekonzept gilt sowohl beim PEC als auch beim AC als kurativer Ansatz; abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und der TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose. Als Chemotherapiekonzepte werden hauptsächlich die Kombinationen aus 5FU/Cis oder die Kombination aus Carboplatin & Paclitaxel (CROSS-Schema) verwendet (siehe Abb. 8).^{4,27}

Substanzen	Dosierung	Applikation	Tage
1. 5-Fluorouracil (5-FU)/ Cisplatin			
5-FU Cisplatin	1000 mg/m ² 75 mg/m ²	24h-Infusion i.v. (60 min)	d1-4, 29-32 d1, 29
2. Carboplatin/Paclitaxel			
Carboplatin Paclitaxel	AUC 2 50 mg/m ²	i.v. (60 min) i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29 d 1, 8,15, 22, 29
3. FOLFOX			
Oxaliplatin Folinsäure 5-FU 5-FU	85 mg/m ² 200 mg/m ² 400 mg/ m ² 1600 mg/m ²	i.v. 2h i.v. 2h i.v. 10 min i.v. 46 h	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1-2 Wiederholung alle 2 Wo., 3 Zyklen wäh- rend der neoadjuvan- ten Radiochemothera- pie

Abbildung 8: Mögliche Chemotherapieregime bei definitiver Radiochemotherapie¹⁷

1.9 Grundlagen der Strahlentherapie und Bestrahlungstechnik

Der Erfolg einer Strahlentherapie ist abhängig von mehreren Faktoren. Zunächst einmal muss zwischen der kurativen und der palliativen Radiotherapie unterschieden werden. Die Tumorkontrolle beschreibt das Ziel einer lokal kurativen Strahlentherapie ohne ein erneutes Tumorstadium innerhalb von 5-10 Jahren. Bei der Tumorstadiumsverzögerung handelt es sich nicht mehr um einen kurativen Ansatz, sondern um die Steigerung von Lebenszeit und -Qualität des Patienten (palliative Behandlung).

Die Strahlensensibilität des Tumors steigt nach dem Bergonie-Tribondeau-Gesetz mit der Proliferationsrate und sinkt mit dem Differenzierungsgrad des Tumors. Plattenepithel- und Adenokarzinome werden nach dieser Regel als intermediär strahlensensibel beschrieben. Für eine ausreichende Tumorkontrolle benötigt man allgemein meistens zwischen 60-80Gy. Die Gesamtbehandlungszeit sollte so kurz wie möglich gehalten werden, da aufgrund von verstärkter Repopulierung eine Verlängerung der Behandlungszeit zu einer verringerten

Tumorkontrolle führen kann. Als Einzeldosis sollten etwa 2Gy appliziert werden, da eine Erhöhung der Dosis pro Fraktion nicht zu einer besseren Tumorkontrolle, wohl aber zu einem erhöhten Risiko für spätere Strahlenfolgen führt. Je nach Tumor werden verschiedene Strahlungsarten angewandt. Hierbei unterscheidet man zwischen Photonen-, Neutronen- und der Therapie durch geladene Teilchen. Die Photonentherapie unterteilt sich noch einmal in Röntgentherapie (heutzutage nur noch für sehr oberflächlich gelegene Tumore) und die Megavolt-, oder Hochvolttherapie. Diese verwendet eine höhere Energie im Bereich von 6-30 MV und erreicht ihr Dosismaximum durch den Aufbaueffekt erst in tieferen Gewebsschichten. Die Neutronentherapie funktioniert ähnlich wie die Protonentherapie, hat bei gleicher Strahlendosis jedoch eine höhere biologische Wirksamkeit. Daher wird die Neutronentherapie häufig bei strahlenresistenten Tumoren angewandt, hat insgesamt jedoch einen geringen Stellenwert, da Neutronen sich nur schwer an die gezielte Tumorform anpassen lassen und nur wenige Einrichtungen vorhanden sind. Die Therapie mit geladenen Teilchen hat den großen Vorteil, dass sie aufgrund ihrer Ladungsenergie eine festgelegte maximale Reichweite hat. Dadurch lässt sich die Therapie sehr gut steuern und umliegendes, tumorfreies Gewebe kann geschont werden. Trotz des hohen Metastasierungsrisikos wird beim initial nicht metastasierten Ösophaguskarzinoms eine multi-modal ausgerichtete, kurative Therapie mit dem Ziel der Tumorelimination gewählt. Im Falle einer kombinierten Radiochemotherapie können Radio- und Chemotherapie dem Patienten gleichzeitig verabreicht werden. Es wird der befallene Teil des Ösophagus mit einem Sicherheitsabstand von 5-8cm nach proximal und distal, sowie die regionären Lymphknotenpakete perkutan bestrahlt. Heutzutage wird nach CT-gestützter Planung die Mehrfeldertechnik nur noch selten angewandt. Dabei wird die Strahlung über zwei oder mehr Strahlungsfelder appliziert. Dadurch kann die erforderliche Maximaldosis erreicht werden, ohne das umliegende Gewebe zu stark miteinzubeziehen. Die Shrinking-field-Technik beschreibt dabei die Reduktion des Zielvolumens nach 45Gy. Insgesamt beträgt die Dosis bei kurativem Ansatz 50-60 Gy.

Die Mehrfeldertechnik nutzt eine isozentrische Einstelltechnik und bestrahlt das Zielvolumen mit meistens drei, oder vier gegeneinander gestellte Strahlenfeldern. Die vier Feldertechnik bezeichnet man auch als 4-Felder-Box oder Kreuzfeuerbestrahlung. Durch diese Technik kann das gesunde Gewebe optimal geschont und trotzdem die maximale Wirkung gegen den Tumor erreicht werden.²³

Aktuell werden meistens die RapiArc oder IMRT zur Bestrahlung von malignem Gewebe genutzt. Die IMRT zeichnet sich durch einen größtmöglichen Schutz des tumorfreien Gewebes aus, indem die Strahlendosis im Tumor mit Hilfe geeigneter Bestrahlungsplanung möglichst intensiviert wird, ohne das umliegende Gewebe zu schädigen. Dies gelingt durch eine Optimierung der 3D-konformierenden Radiotherapie mittels geeigneter Software, wodurch sowohl die Strahlungsrichtung als auch die Intensität auf den Tumor abgestimmt werden kann.

Bei der RapidArc, oder auch volumetrischen Bogenbestrahlung wird die Strahlung mit Hilfe eines um den Patienten rotierenden Arms intensitätsmoduliert abgegeben. Dadurch können sowohl das bestrahlte Feld als auch die Bestrahlungsdauer minimiert werden.²⁸ Im direkten Vergleich besticht die RapidArc Technologie durch eine besonders zielgenaue, konzentrierte Bestrahlung und einen geringeren Zeitaufwand. Allerdings wurde bei der RapidArc Technologie im Vergleich zur IMRT festgestellt, dass es aufgrund von Low-Dose Bestrahlungen des umliegenden Lungengewebes häufiger zu Pneumonitis kommen kann.²⁹

1.10 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die definitive Radiochemotherapie hat in der Behandlung des inoperablen Ösophaguskarzinoms als Therapie der Wahl den höchsten Stellenwert. Allerdings ist diese, besonders durch die häufig im oberen Ösophagus-Drittel befindliche Lokalisation der Neoplasie, mit vielen, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen, assoziiert.

Beispielsweise können Dysphagie, Inappetenz, oder Schmerzen zu einem verfrühten Abbruch der Therapie führen. Auch Fisteln und eine Mediastinitis können auftreten. Allerdings können Patienten durch eine adäquate supportive Unterstützung in der Regel die Therapie Zeit- und Dosis-gerecht erhalten.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, anhand retrospektiver Datenanalysen unerwünschte Nebenwirkungen der verschiedenen Therapiekonzepte und Bestrahlungstechniken darzustellen und einen Beitrag für die Therapieoptimierung und die Reduktion der therapieassoziierten Nebenwirkungen zur erreichen.

Der Behandlungserfolg wird anhand des PFS, sowie des OS der Patienten überprüft.

Außerdem soll ein besonderes Augenmerk auf den Vergleich der beiden am häufigsten verwendeten Chemotherapie-Konzepte geworfen werden:

1. 5FU/Cis
2. CROSS-Schema

Des Weiteren soll diese Arbeit auf die Unterschiede zwischen den beiden histologischen Subtypen insbesondere im Hinblick auf Nebenwirkungen und prätherapeutische Symptomatik eingehen.

2. Material und Methoden

2.1 Rekrutierung

Die Studienteilnehmer wurden aus dem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln anhand ihrer onkologischen Diagnose und des Datums der Erstdiagnose ausgewählt.

Die Datenerhebung und -Analyse fand vollständig retrospektiv, nach Abschluss der Behandlung statt.

Anschließend wurden alle sensiblen Patientendaten durch mich anonymisiert.

Das Design der Studie entspricht einer anonymisierten, monozentrischen Beobachtungsstudie und dient dem Konzeptvergleich einer definitiven Radio-Chemotherapie des Ösophaguskarzinoms im Hinblick auf PFS und OS.

2.2 Einschlusskriterien

- Diagnose: Ösophaguskarzinom
- Inoperabel
- Kurativer Therapieansatz
- Therapie der Wahl: definitive Radiochemotherapie
- Zeitraum der Therapie zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2017

2.3 Ausschlusskriterien

- ≤ 1 vollständiger Zyklus Chemotherapie
- Palliativer Therapieansatz
- Zustand nach Operation
- Neoadjuvante Radiochemotherapie
- Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiert
- Tumor als Zweittumor/Metastase gewertet
- Alternative Chemotherapie zu 5FU/Cis oder CROSS-Schema erhalten

2.4 Erhebungszeitpunkte der ausgewerteten Daten

- Erstdiagnose
- Unmittelbar nach dem ersten Therapiezyklus
- Follow-Up 1 bis 5

2.5 Probanden

Zu Beginn der Datenerhebung konnten 108 Patienten mit der Erstdiagnose eines inoperablen Karzinoms des Ösophagus in die Studie eingeschlossen werden. Nach Prüfung des Therapieziels schieden 34 Patienten aus, da bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein palliativer Status vorlag. Weitere 4 Patienten hatten sich im Verlauf dazu entschieden, die Therapie nicht an der Uniklinik Köln durchführen zu lassen. Bei 7 Patienten wurden im Zuge des Stagings Metastasen festgestellt, was ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie führte. 11 Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie aufgrund zu starker Nebenwirkungen, oder aus persönlichen Gründen die Therapie abbrechen mussten und nicht mindestens einen vollständigen Zyklus Chemotherapie erhalten hatten. Weitere 11 Patienten wurden als Loss-to-follow-Up gewertet, da es nach Diagnosestellung zu keiner weiteren Terminvereinbarung kam. Somit ergab sich ein zu analysierendes Patientenkollektiv von 41 Probanden. Davon erhielten 30 Patienten (73,17%) die Diagnose eines Plattenepithel-, 11 (26,83%) die Diagnose eines Adenokarzinoms. 15 Patienten (36,59%) wurden mit 5FU/Cis behandelt, während 26 Patienten (63,41%) eine Therapie nach dem CROSS-Schema erhielten. (vgl. Abb. 9 & 10)



Abbildung 9: Histologie des Karzinoms bei Erstdiagnose

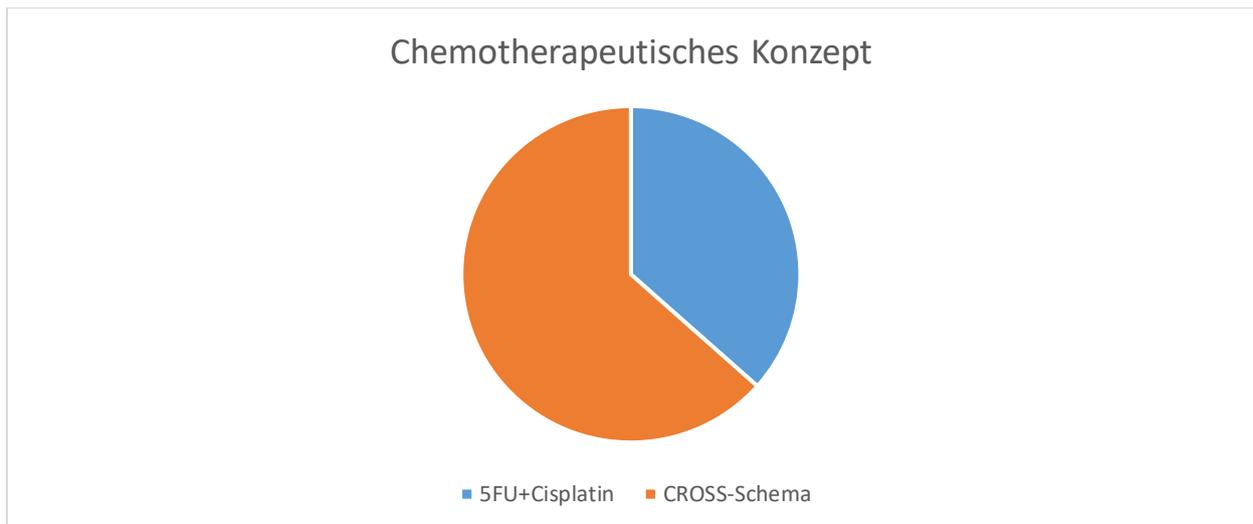


Abbildung 10: Chemotherapeutisches Therapiekonzept

2.6 Datenerhebung

Die Erhebung der patientenbezogenen Daten erfolgte aus den digital angelegten Patientenakten aus der medizinischen Administrationssoftware Orbis sowie aus den abgehefteten Patientenakten des Archivs der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife Center und Strahlentherapie.

Als primäre Endpunkte wurden das OS und das PFS gewählt.

Sekundäre Endpunkte waren die Qualität und Quantität aufgetretener Nebenwirkungen, Risikofaktoren und Noxen, die die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms begünstigen, unterstützende Maßnahmen der Nahrungsaufnahme, wie Stent, Ports, oder PEG's, sowie das subjektive Empfinden der Patienten, gemessen anhand des ECOG-Index vor und nach der Therapie.

2.7 ECOG

Der ECOG Performance Status ist ein prognostischer Faktor, um die funktionalen Fähigkeiten des Patienten analysieren zu können. Er wird vor Allem im Bereich der Chirurgie und Onkologie angewandt. Entwickelt wurde er durch die Eastern Cooperative Oncology Group.³⁰ Er dient der vereinfachten Anwendung des Karnofsky Index. Unterteilt wird er in:

Grad 0

keinerlei Beschwerden oder Anzeichen der Krankheit (Karnofsky 100%)
 minimale Symptome, normale Aktivität (Karnofsky 90%)

Grad 1

Symptome erkennbar, Aktivitäten unter Anstrengung möglich (Karnofsky 80%)

deutliche Symptome, Selbstversorgung möglich, Arbeit und Aktivität nicht (Karnofsky 70%)

Grad 2

Hilfestellung erforderlich, Selbständigkeit noch weitestgehend vorhanden (Karnofsky 60%)

Regelmäßige Hilfestellung und medizinische Versorgung erforderlich (Karnofsky 50%)

Grad 3

Behindertenstatus, qualifizierte Hilfe erforderlich (Karnofsky 40%)

Schwerbehindertenstatus, Hospitalisation (Karnofsky 30%)

Grad 4

schwerstkrank, intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (Karnofsky 20%)

morbibund, schnelle und unaufhaltbare Verschlechterung (Karnofsky 10%)

Grad 5

Tod (Karnofsky 0%)³¹

2.8 Statistische Verfahren

Zunächst wurden die erforderlichen Daten in eine Tabelle einer Software von Microsoft Office 365 eingepflegt. Nach Sichtung und Eliminierung der Loss-to-Follow-Up Fälle wurde der fertige Datensatz in nominaler, metrischer und ordinaler Skalierung in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Dateneditor der Version 28.01 übertragen, ausgewertet und zur graphischen Illustration genutzt.

Um extreme Werte und Ausreißer aus dem Kollektiv zu identifizieren und die Werte auf ihre Normalverteilung zu testen wurden der Shapiro Wilk Test, sowie Boxplots für die zu untersuchenden Werte verwendet. Da es unter den Fällen keine Ausreißer gab, musste das Kollektiv nicht weiter eingegrenzt werden.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ ($p > 0,05$) festgelegt.

Im Teil der deskriptiven Statistik wurden die einzelnen Werte auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten hin untersucht.

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der statistisch relevanten Unterschiede in zwei Gruppen unterteilt. Zunächst wurden die Differenzen zwischen Patienten mit einem PEC und Patienten mit einem AC untersucht. Dann wurde auf die Differenzen zwischen Patienten eingegangen, die mittels 5FU/Cis oder dem CROSS Schema therapiert wurden.

Die Auswertung der Differenzen und Abhängigkeiten zwischen den Geschlechtern, der Tumorphistologie und der Therapiekonzepte erfolgte mit Hilfe von 4-Felder-Tafeln und Kreuztabellen.

Zur Überlebenszeitanalyse des Patientenkollektivs wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Anschließend wurde ein Chi-Quadrat-Test und ein Log-Rank-Test durchgeführt, um die Überlebensverteilung auf Gleichheit prüfen zu können.

Zuletzt konnte die Überlebenszeitanalyse mit Hilfe einer Kaplan-Meier Kurze graphisch dargestellt werden.

Zur graphischen Illustration wurden einzelne Ergebnisse und Parameter mit Hilfe von Microsoft Office 365 als Kreis-, Linien-, oder Balkendiagramme dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Die Stichprobe

Die Stichprobe umfasste initial 108 Patienten mit der Erstdiagnose eines inoperablen Karzinoms des Ösophagus. Nach Prüfung des Therapieziels, Abwarten der Stagingergebnisse und Filtern der Patienten, die aufgrund persönlicher Entscheidungen, oder zu starker Nebenwirkungen als Loss-to-follow-up gewertet werden mussten, ergab sich ein zu analysierendes Patientenkollektiv von 41 Probanden. Die Auswahl, der für die statistische Analyse zugrundeliegenden Patienten kann in dem Flussdiagramm (Abb. 11) nachvollzogen werden.

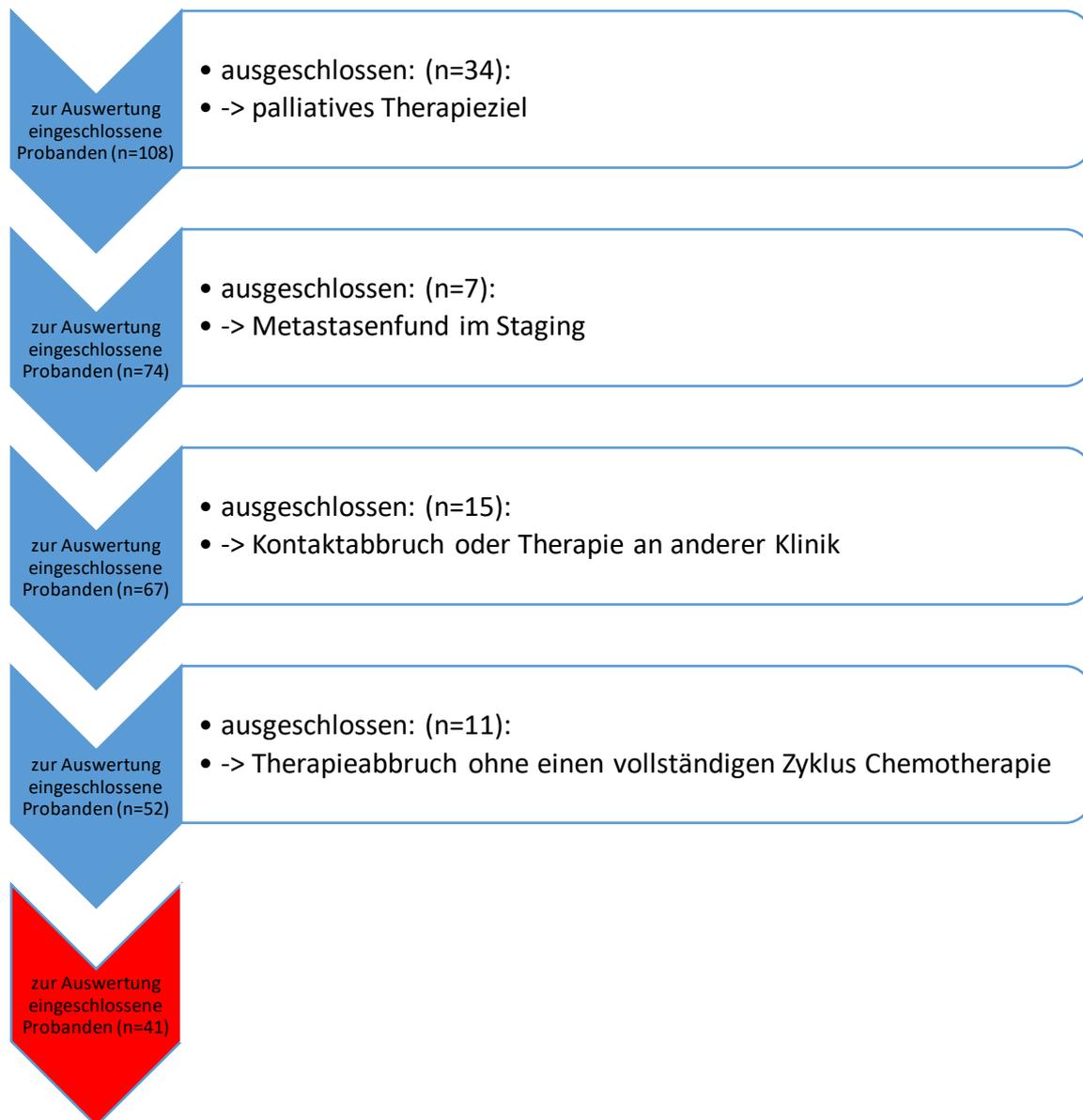


Abbildung 11: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Stichprobe

Die Stichprobe enthielt 32 Patienten (78,05%) mit der Erstdiagnose eines Plattenepithel-, 9 Patienten (21,95%) mit der Erstdiagnose eines Adenokarzinoms. 15 Patienten (36,59%) wurden mit 5FU/Cis behandelt, während 26 Patienten (63,41%) eine Therapie nach dem CROSS-Schema erhielten. (Abb.12)

Das Kollektiv setzt sich aus 9 Frauen (21,95%) und 32 Männern (78,05%) zusammen. Bemerkenswert ist, dass bei allen Frauen ein PEC auftrat, während Männer zu 71,87% ein PEC und zu 28,13% ein AC entwickelten. (Abb.13)

Das Alter bei Erstdiagnose variierte von 51-88 Jahren, wobei Personen mit der ED eines PEC im Schnitt 74,72 Jahre alt waren, Personen mit einem AC im Schnitt 68,22 Jahre. Der Median beim PEC lag bei 74,5 Jahren, beim AC bei 69 Jahren. (vgl. Tabelle 4-5 & Abb.12-14)

		Therapiekonzept		Gesamt
		5FU/Cis	CROSS	
Tumor Histologie	PEC	11	21	32
	AC	4	5	9
Gesamt		15	26	41

Tabelle 4: Kreuztabelle Tumorphistologie – Therapiekonzept

		Tumorphistologie		Gesamt
		PEC	AC	
Geschlecht	weiblich	9	0	9
	männlich	23	9	32
Gesamt		32	9	41

Tabelle 5: Kreuztabelle Geschlecht – Tumorphistologie

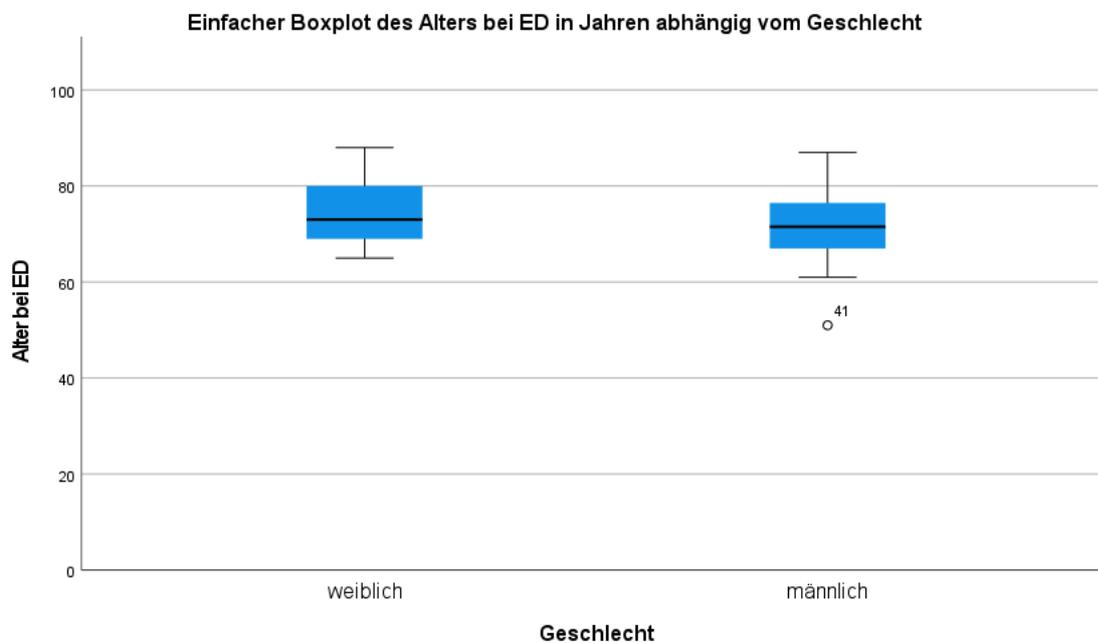


Abbildung 12: Boxplot Alter bei ED abhängig von Geschlecht

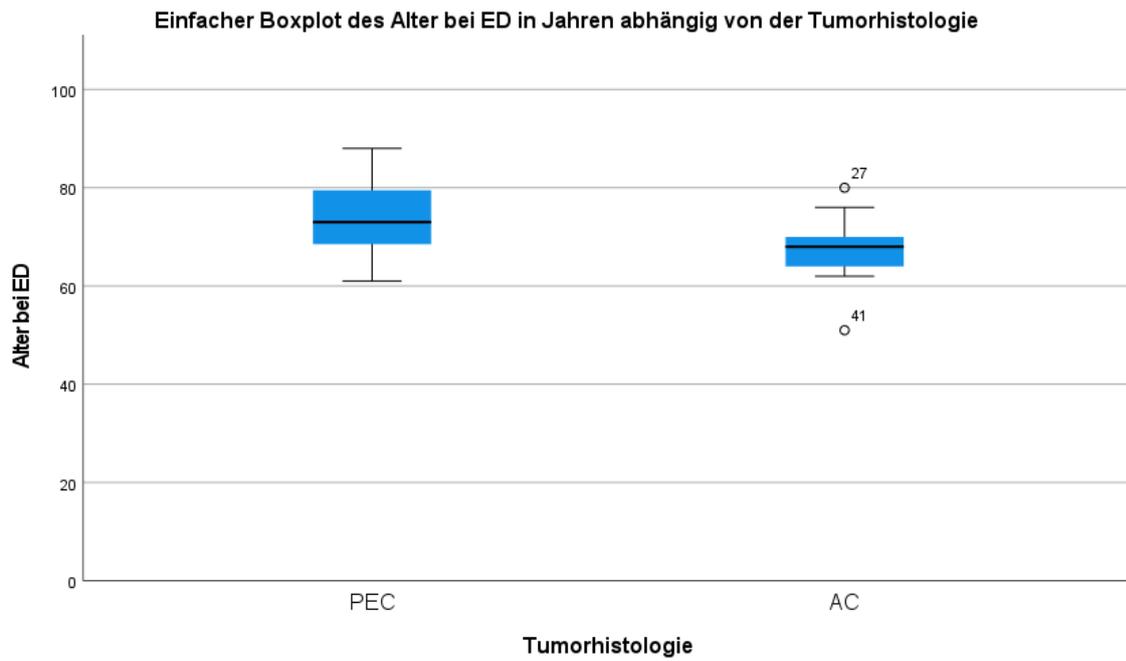


Abbildung 13: Boxplot Alter bei ED abhängig von Tumorhistologie

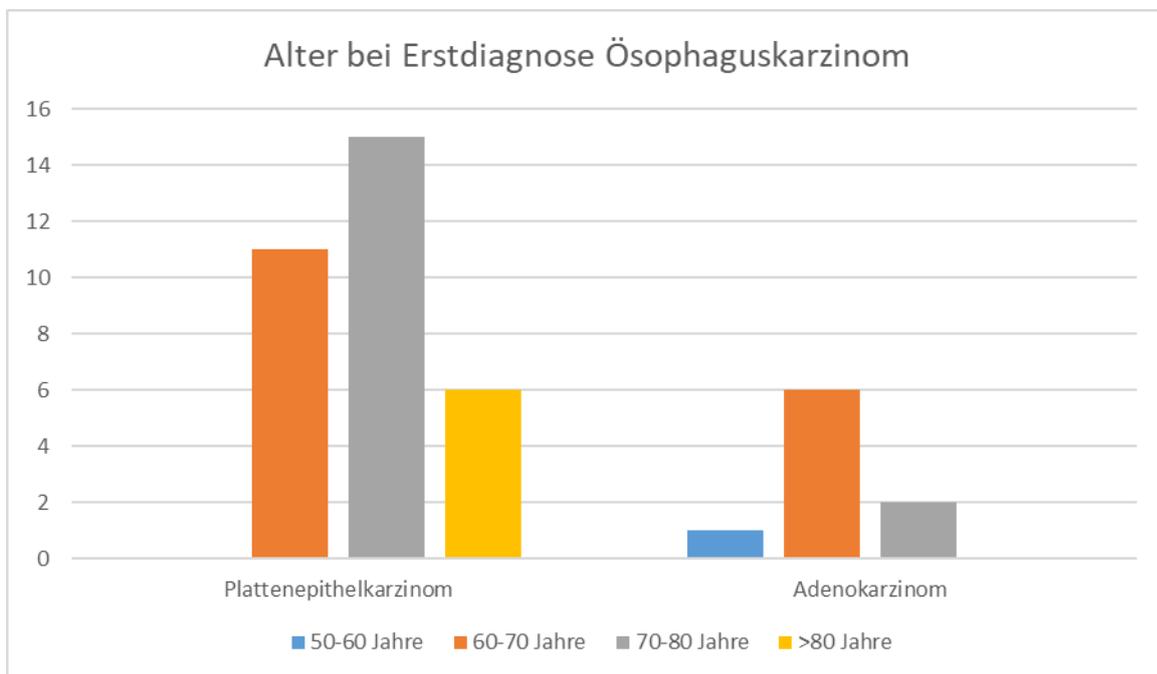


Abbildung 14: Alter bei Erstdiagnose Ösophaguskarzinom

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert		Std.- Abweichung	Varianz	Schiefe		Kurtosis	
				Statistik	Std.- Fehler			Statistik	Std.- Fehler	Statistik	Std.- Fehler
Alter bei ED in Jahren	41	51	88	72,32	1,213	7,770	60,372	-,077	,369	,295	,724
Gewicht vor Therapie in kg	34	38,0	120,0	81,276	3,2155	18,7492	351,532	-,448	,403	,147	,788
PackYears	41	0	80	21,66	3,720	23,818	567,280	,728	,369	-,549	,724
Therapiedauer in Tagen	41	8	96	47,37	2,399	15,359	235,888	,298	,369	2,077	,724
PFS in Tagen	27	61	1067	328,56	52,562	273,121	74594,872	1,462	,448	1,545	,872
Gesamtüberleben / Zeit bis letzter Kontakt in Tagen	41	61	1541	596,34	69,234	443,317	196529,930	,687	,369	-,735	,724
Gültige Werte (listenweise)	22										

Tabelle 6: Deskriptive Statistik

Das Gewicht der Teilnehmer variierte zwischen 38 und 120kg zu Beginn der Therapie, mit einem Mittelwert von 81,3kg.

Insgesamt dauerte die Therapie zwischen 8 und 96 Tagen, mit einem Mittelwert von 47,3 Tagen und einem Median von 48 Tagen. Das PFS variierte zwischen 61 Tagen und 1067 Tagen, was knapp 3 Jahren entspricht.

Das Gesamtüberleben variierte von 61 bis 1541 Tagen, wobei darunter 13 Personen waren, die den Kontakt zur Klinik abgebrochen haben und dadurch kein aktueller Überlebensstatus erhoben werden konnte. (vgl. Tabelle 6)

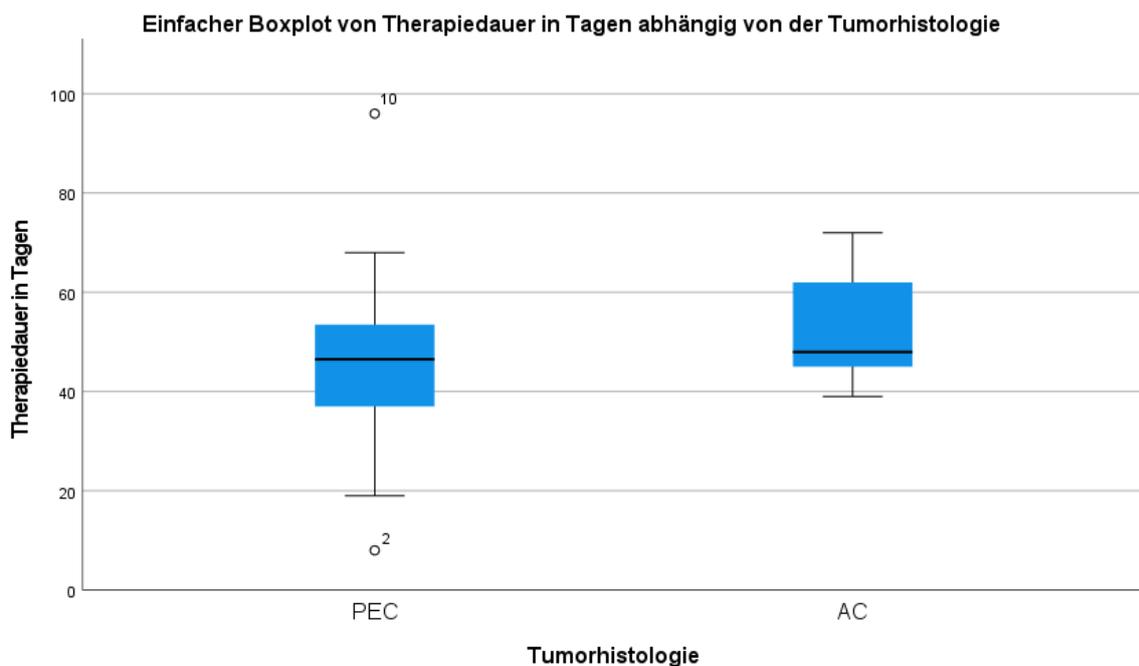


Abbildung 15: Boxplot Therapiedauer abhängig von Tumorhistologie

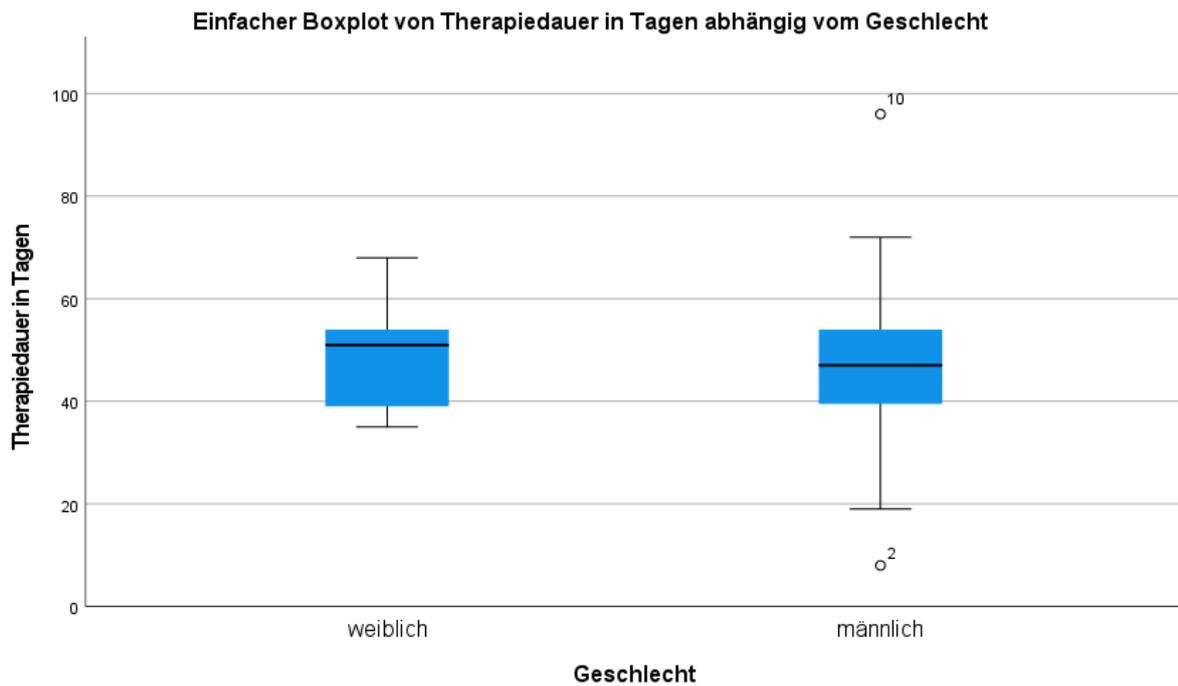


Abbildung 16: Boxplot Therapiedauer abhängig von Geschlecht

3.2 Vorerkrankungen und Komorbiditäten

Insgesamt wiesen 7 Patienten (17,07%) zum Zeitpunkt der ED keine protokollierten Vorerkrankungen oder Komorbiditäten auf. Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis konnten bei 27 Patienten (65,85%) festgestellt werden. Davon hatten 10 Patienten (24,39%) eine koronare Herzerkrankung, 18 Patienten (43,90%) eine Hypertonie, 6 Patienten (14,63%) eine pAVK und 6 Patienten (14,63%) ein diagnostiziertes VHF. Bei 7 Patienten (17,07%) war ein Diabetes mellitus Typ II vorbekannt, 5 Patienten (12,20%) hatten zum Zeitpunkt der ED bereits eine diagnostizierte Leberzirrhose, 4 (9,76%) Patienten eine COPD und 3 Patienten (7,32%) eine diagnostizierte Depression. Bei 10 Patienten (24,39%) war in der Historie bereits ein Karzinom anderen Ursprungs festgestellt worden. (vgl. Abb. 17)

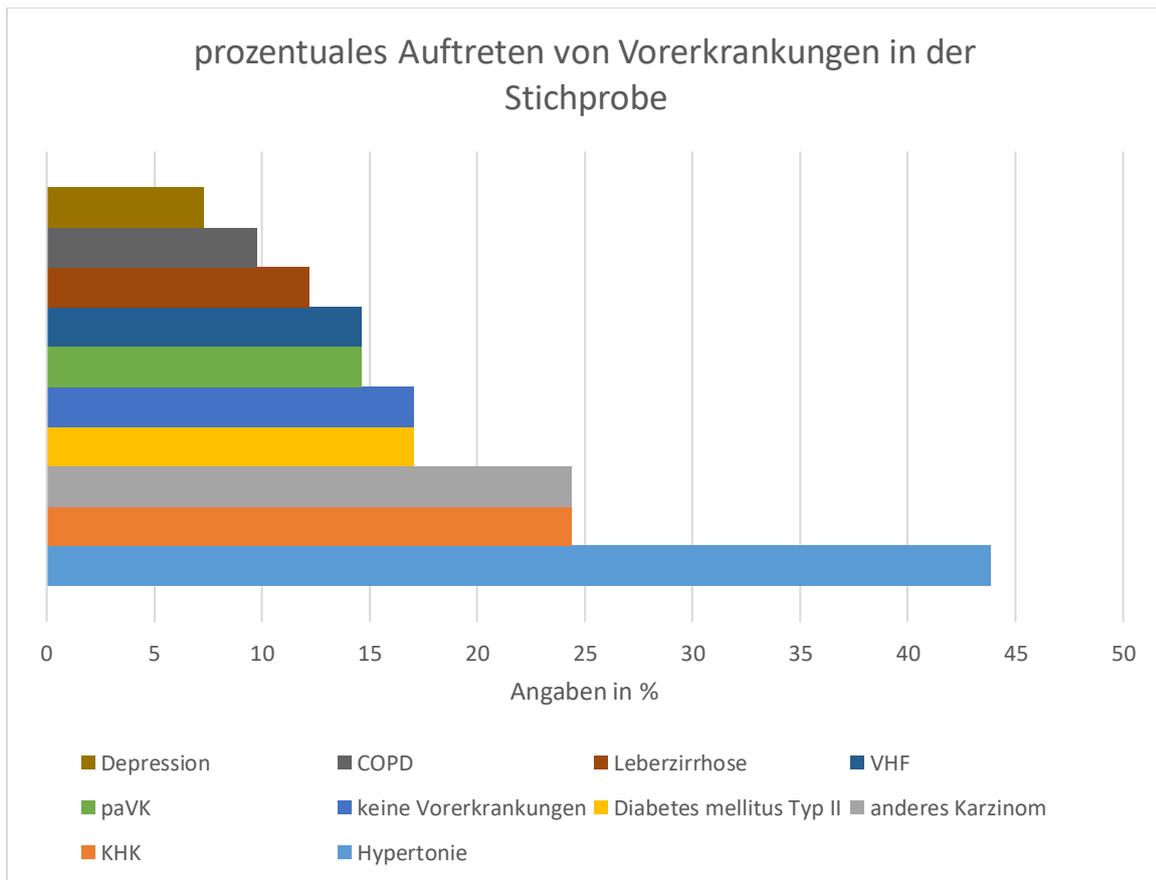


Abbildung 17: prozentuales Auftreten von Vorerkrankungen in der Stichprobe

3.3 Nikotinabusus

Insgesamt gaben 22 Patienten (53,7%) einen Nikotinabusus an. Beim AC waren es 77,8%, beim PEC 46,9%. Im Schnitt hatten die Patienten 40,4 Packyears mit einer minimalen Abweichung von 40,7 Packyears beim AC und 40,2 Packyears beim PEC. Der Median lag bei 37,5 Packyears. (vgl. Abb. 18 & Tabelle 7-8)

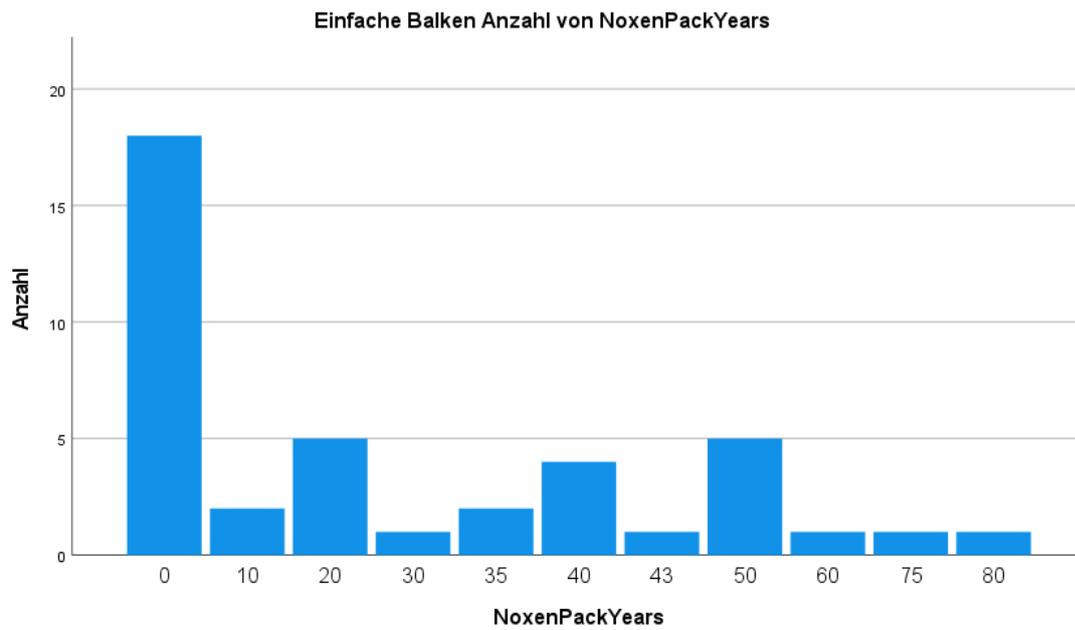


Abbildung 18: Verteilung der Packyears

Deskriptive Statistiken

	N Statistik	Minimum Statistik	Maximum Statistik	Mittelwert Statistik	Std.- Abweichung Statistik	Varianz Statistik	Schiefe		Kurtosis	
							Statistik	Std.-Fehler	Statistik	Std.-Fehler
NoxenPackYears	41	0	80	21,66	23,818	567,280	,728	,369	-,549	,724
Gültige Werte (listenweise)	41									

Tabelle 7: Pack Years

NoxenPackYears

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	18	42,9	43,9	43,9
	10	2	4,8	4,9	48,8
	20	5	11,9	12,2	61,0
	30	1	2,4	2,4	63,4
	35	2	4,8	4,9	68,3
	40	4	9,5	9,8	78,0
	43	1	2,4	2,4	80,5
	50	5	11,9	12,2	92,7
	60	1	2,4	2,4	95,1
	75	1	2,4	2,4	97,6
	80	1	2,4	2,4	100,0
		Gesamt	41	97,6	100,0
Fehlend	System	1	2,4		
Gesamt		42	100,0		

Tabelle 8: prozentuale Verteilung der Pack Years

3.4 Alkoholabusus

31,70% der Probanden (13 Personen) gaben einen Alkoholabusus an, bei Patienten mit einem AC waren es 22,20% (2 Personen), bei Patienten mit einem PEC 34,40% (11 Personen). Frauen gaben zu 22,22% an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Bei Männern waren es 34,38%. (vgl. Abb. 19-20)

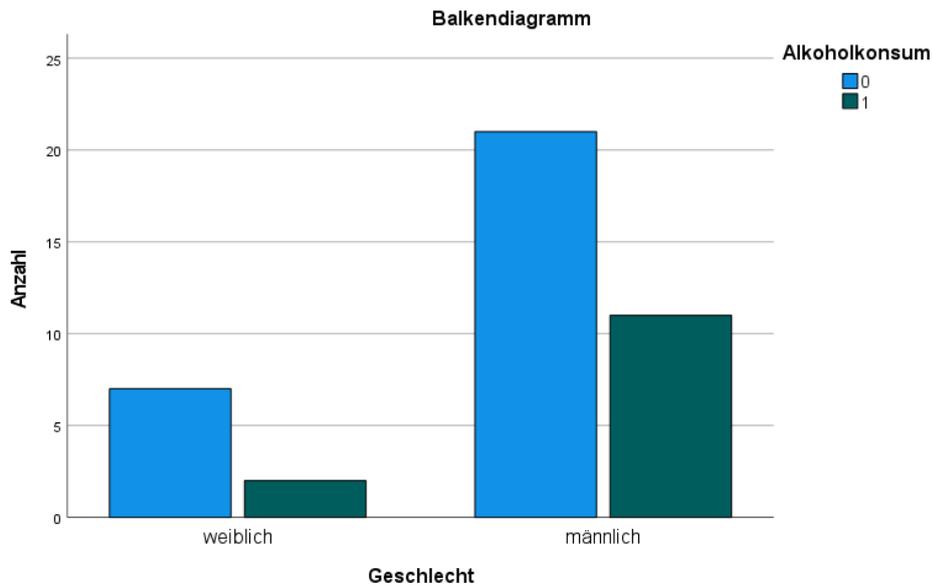


Abbildung 19: graphische Darstellung Alkoholkonsums abhängig vom Geschlecht

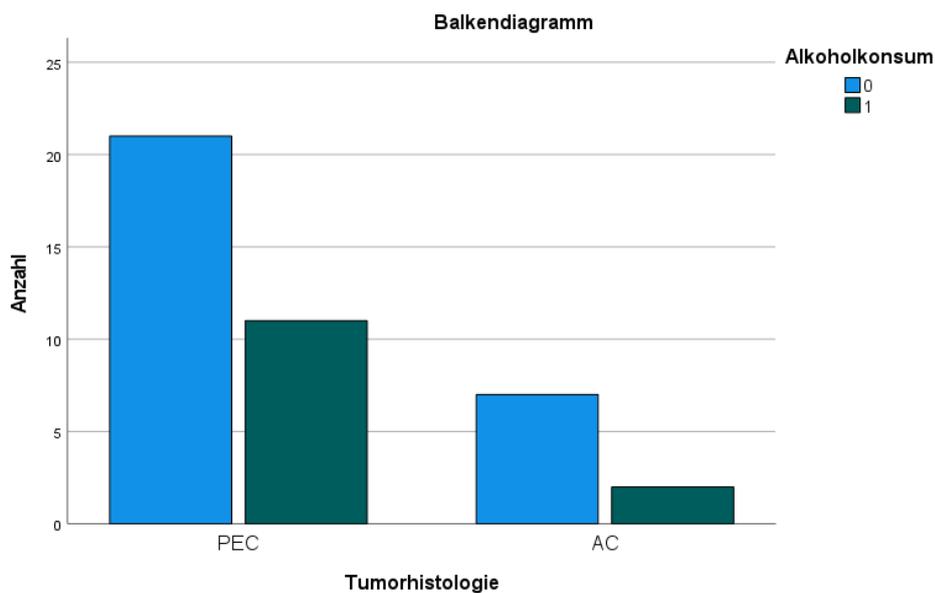


Abbildung 20: graphische Darstellung des Alkoholkonsums abhängig von der Tumorhistologie

3.5 ECOG-Index

Der ECOG-Index des gesamten Patientenkollektivs vor der Therapie variierte zwischen Werten von 0 bis 3. Insgesamt wurden 9 Patienten (22%) mit 0, 17 (41,5%) mit 1, 10 (24,4%) mit 2 und 5 (12,20%) mit 3 eingestuft.

Diese Angaben unterschieden sich im Hinblick auf die beiden Tumorhistologien. Beim AC waren es prätherapeutisch 3 Patienten (33,3%) mit ECOG 0, 2 (22,2%) mit 1, 2 (22,2%) mit 2 und 2 (22,2%) ECOG 3. Beim PEC waren es prätherapeutisch 6 Patienten mit einem ECOG von 0 (18,8%), 15 mit 1 (46,9%), 8 mit 2 (25%) und 3 Patienten mit einem ECOG von 3 (9,4%). (vgl. Abb. 21-23)

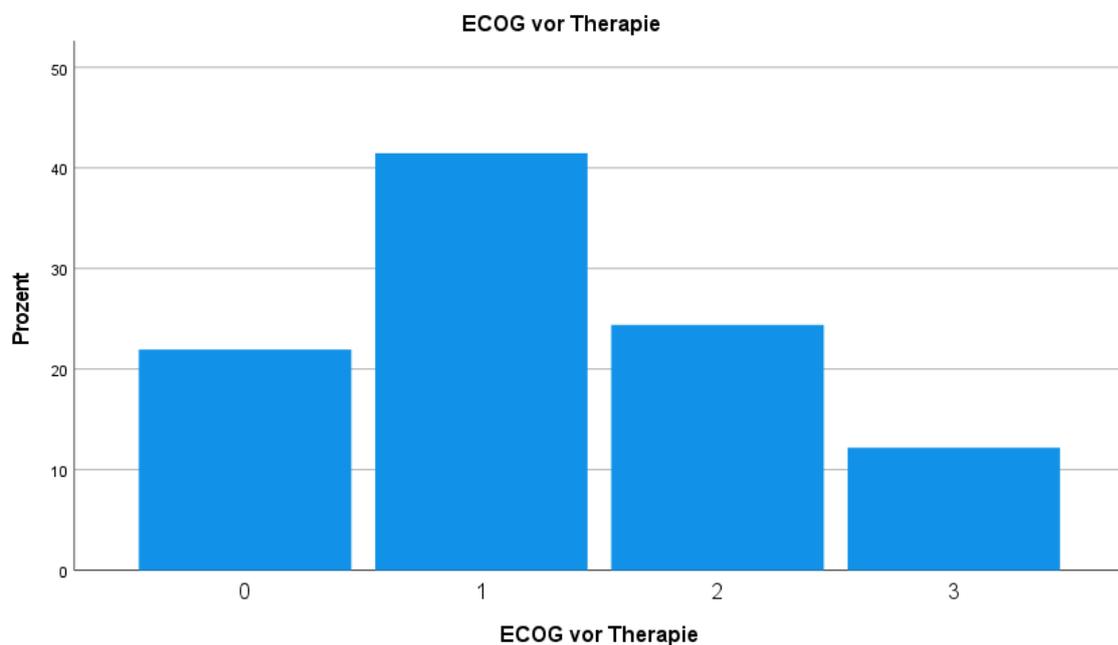


Abbildung 21: Balkendiagramm prätherapeutischer ECOG-Index gesamtes Kollektiv

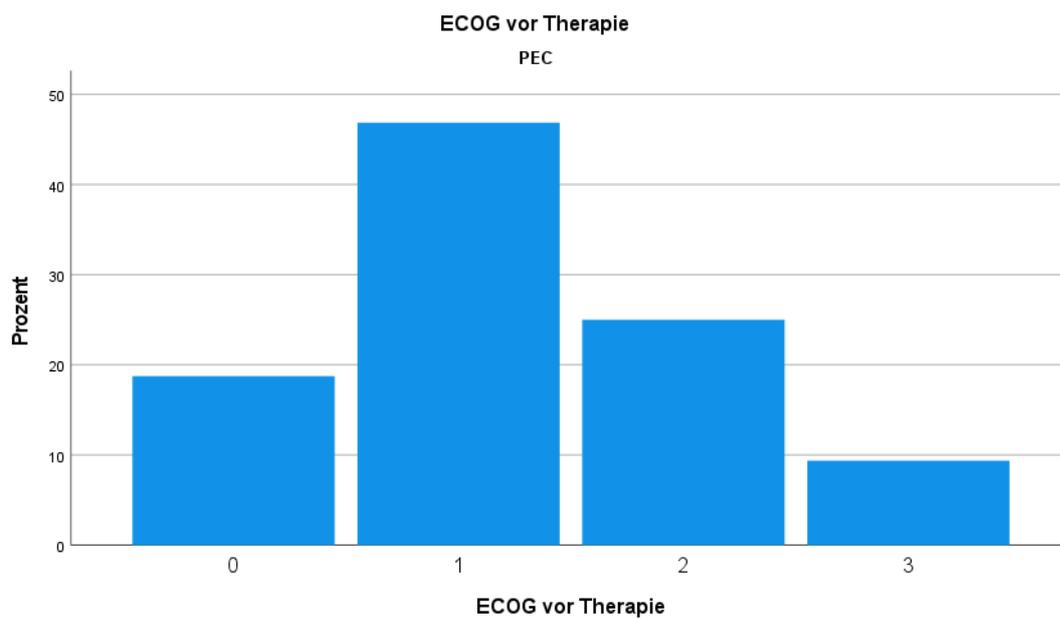


Abbildung 22: Balkendiagramm prätherapeutischer ECOG-Index PEC

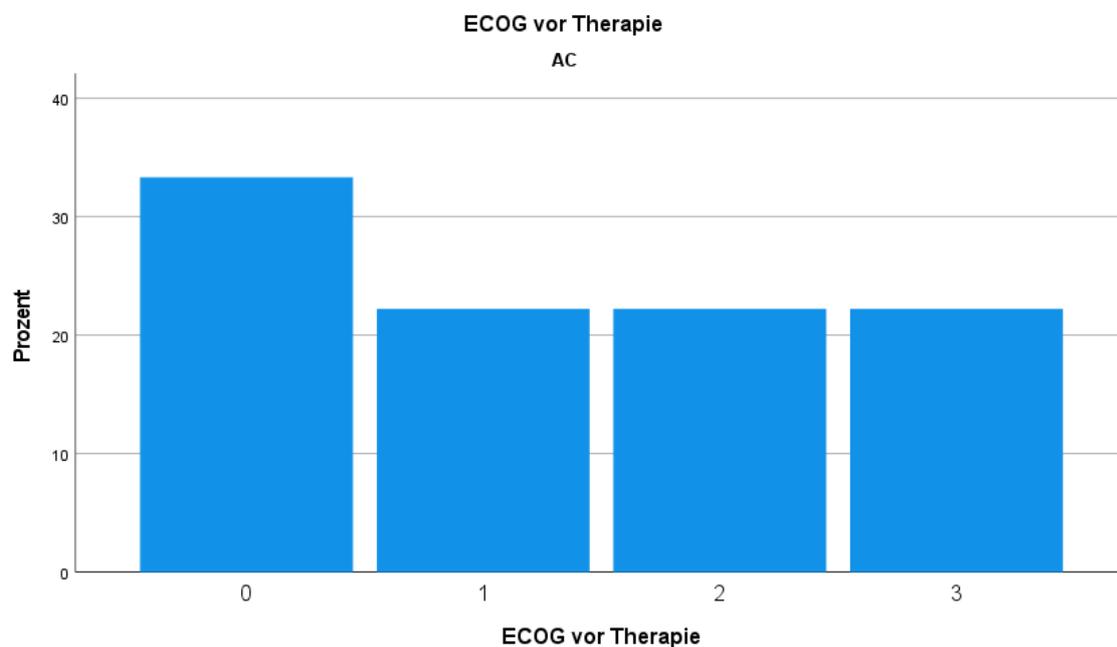


Abbildung 23: Balkendiagramm prätherapeutischer ECOG-Index AC

Der zeitliche Verlauf des ECOG je nach Tumorhistologie weist nur geringe Differenzen auf. Während Patienten mit einem PEC vor der Therapie einen durchschnittlichen ECOG von 1,25 aufwiesen, lag der prätherapeutische Wert bei Patienten mit einem AC bei 1,33.

Der zeitliche Verlauf des ECOG je nach Therapiekonzept weist ebenfalls nur geringe Differenzen auf. Während Patienten, die mit dem Therapiekonzept 5FU/Cis behandelt wurden vor der Therapie einen durchschnittlichen Wert von 1,25 aufwiesen, lag der prätherapeutische Wert bei Patienten, die mithilfe des CROSS-Schemas behandelt wurden bei 1,33. Der Verlauf ist in Abbildung 29 und 30 dargestellt.

Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

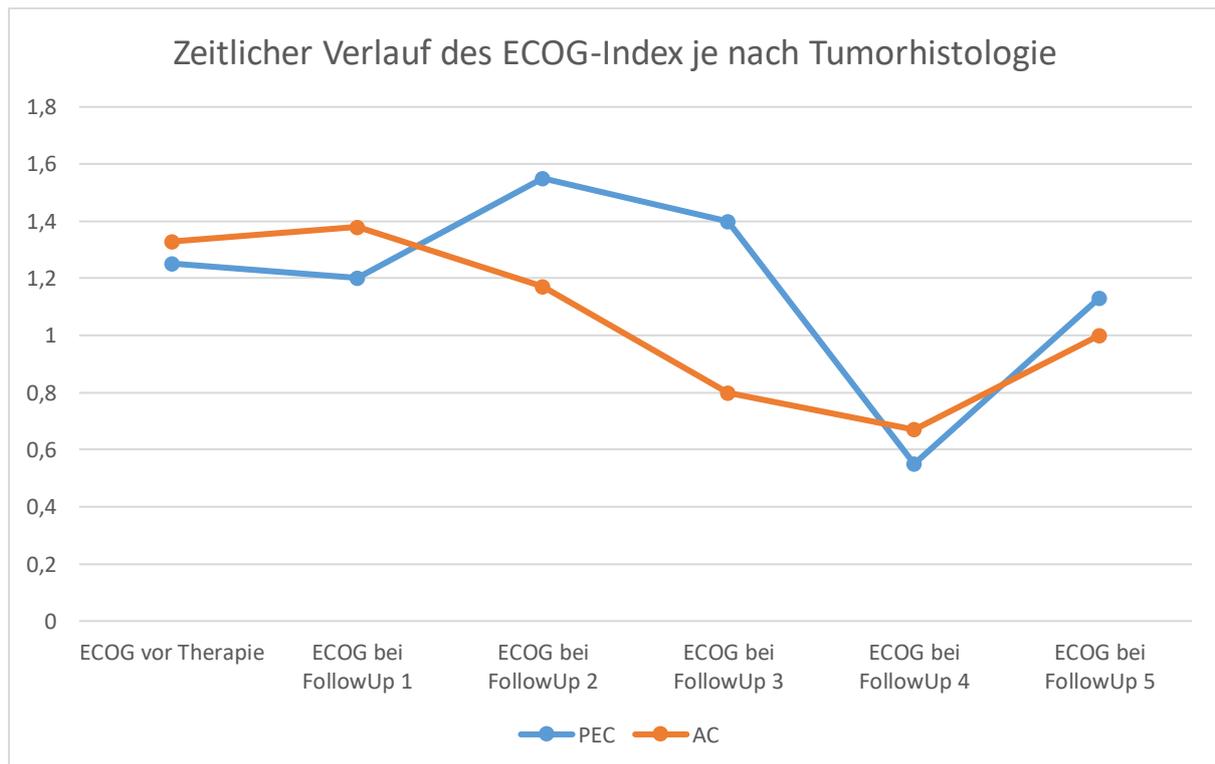


Abbildung 24: zeitlicher Verlauf des ECOG-Index je nach Tumorhistologie

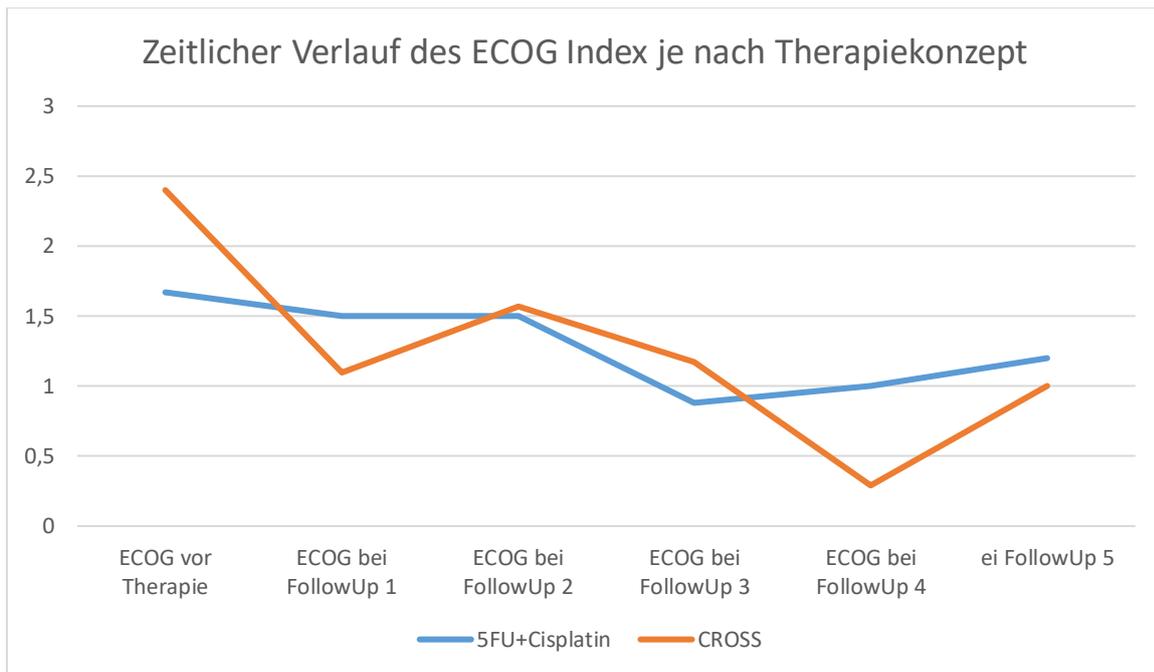


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf des ECOG Index je nach Therapiekonzept

3.6 Prätherapeutische Symptomatik

Bei der Befragung zu ihrer prätherapeutischen Symptomatik gaben 27 Patienten (65,85%) an unter Dysphagie zu leiden; darunter waren 6 Patienten mit einem AC und 21 mit einem PEC. Patienten mit AC gaben zu 66,67% an, an Dysphagie zu leiden. Beim PEC waren es 65,62%. Einen Gewichtsverlust beklagten 14 Patienten (34,15%) des gesamten Kollektivs, davon 2 (22,22%) der AC Patienten und 12 (37,50%) der PEC Patienten. Fieber und Nachtschweiß, die typische Kombination der B-Symptomatik, konnte bei keinem der Probanden prätherapeutisch festgestellt werden. Schmerzen wurden von insgesamt 7 Patienten (17,07%) angegeben, davon 1 (11,11%) der AC Patienten und 6 (18,75%) der PEC Patienten. Inappetenz trat insgesamt bei 3 Patienten (7,32%) des Kollektivs auf. Diese hatten alle die Erstdiagnose eines PEC, was anteilig einem Prozentsatz von 9,38% der PEC Patienten entspricht. (vgl. Abb. 26)

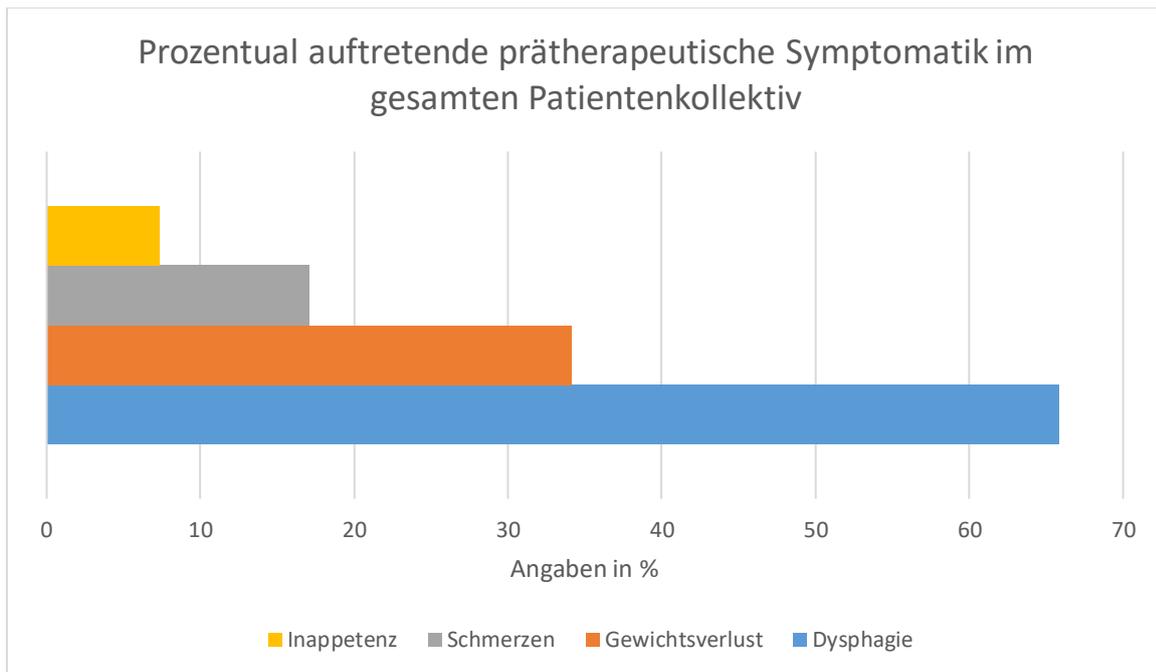


Abbildung 26: prozentuale prätherapeutische Symptomatik des gesamten Patientenkollektivs

3.7 GTNM-Klassifikation

In der Grading und TNM Klassifikation erreichten PEC ein Grading von durchschnittlich 2,43, AC ein Grading von 2,29. Die Tumorausbreitung lag bei PEC im Schnitt bei 2,8, bei AC bei 2,67. Lymphknoten waren bei PEC in 26 von 32 Fällen betroffen (81,25%), bei 4 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Lymphknoten betroffen (12,5%), bei 2 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Daten zum Lymphknotenstatus vor (6,25%). Bei den Patienten mit einem AC waren in 6 von 9 Fällen (66,67%) die Lymphknoten befallen, ein Patient hatte keine befallenen Lymphknoten (11,11%) und in zwei Fällen (22,22%) lagen keine Daten zum Lymphknotenstatus vor. Metastasen lagen aufgrund der Einschlusskriterien dieser Studie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei keinem der Patienten vor. (vgl. Tabelle 9)

Grading	PEC	AC
∅	2,43	2,29
1	0	0
2	17	7
3	13	2
4	0	0
Tumorausbreitung (T)		
∅	2,8	2,67
1	1	1
2	7	2
3	21	5
4	30	1
Lymphknoten (N)		
Befallen	26	6
Nicht befallen	4	1

Tabelle 9: TNM-Klassifikation nach Tumorhistologie

Das Grading der Patienten beider Behandlungsgruppen sowie die TumorgroÙe sind in der folgenden Tabelle aufgeföhrt (vgl. Tabelle 10):

Grading	5FU/Cis	CROSS
∅	2,50	2,35
1	0	0
2	7	15
3	7	8
4	0	0
Tumorausbreitung (T)		
∅	2,93	2,68
1	1	1
2	1	8
3	11	14
4	2	2
Lymphknoten (N)		
Befallen	12	20
Nicht befallen	2	3

Tabelle 10: TNM-Klassifikation nach Therapiekonzept

3.8 Chemotherapie Zyklen

Patienten, die nach dem CROSS Schema behandelt wurden, erhielten zwischen einem und zehn Zyklen Chemotherapie, mit einem Schnitt von 1,88 Zyklen. Patienten, die 5FU/Cis erhielten, erhielten ebenfalls zwischen einem und 10 Chemotherapiezyklen, mit einem Schnitt von 2,07 Zyklen. Betrachtet man den histologischen Subtyp des Karzinoms erhielten Patienten mit einem PEC zwischen einem und 10 Zyklen Chemotherapie, mit einem Schnitt von 1,78 Zyklen. Patienten mit einem AC erhielten zwischen einem & 10 Zyklen, mit einem Mittel von 2,56 Zyklen. Der häufigste Grund, der zu einem Therapieabbruch führte, war eine Thrombozytopenie, gefolgt von erhöhten Kreatininwerten und einer Leukopenie. Allerdings wurde insgesamt nur bei 7 der 41 Probanden der Grund für den Therapieabbruch schriftlich festgehalten.

3.9 Bestrahlung

Die verwendete Gesamtstrahlendosis während der Therapie variierte zwischen 39,6 und 59,4 Gray, mit einem Mittelwert von 49,52Gy bei Patienten die mit 5FU/Cis behandelt wurden und 50,08Gy bei Patienten, die nach dem CROSS Schema behandelt wurden. Die Strahlung der Einzeldosis betrug bei der 5FU/Cis Therapie im Mittel 1,8Gy, im Boost im Mittel 1,87Gy. Bei der Therapie nach dem CROSS Schema im Mittel während Einzeldosis und im Boos 1,82Gy. Die Fraktionierung variierte zwischen 22 & 28 Sitzungen bei der 5FU/Cis-Therapie und zwischen 17 und 33 Sitzungen bei der Therapie nach dem CROSS Schema, was einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie entspricht. 66,70% der Patienten, die mit 5FU/Cis behandelt wurden und 65,40% der Patienten, die mit dem CROSS Schema behandelt wurden, erhielten eine Strahlentherapie mithilfe der 3D-Planung. In 33,30% der Fälle mit 5FU/Cis und 34,60% der Fälle mit dem CROSS Schema wurde eine Radiotherapie nach IMRT oder Rapid Arc Technik verwendet (vgl. Tabelle 11-13).

Deskriptive Statistiken zur Bestrahlung

	N	Bereich	Minimu	Maximu	Mittelwert		Std.-	Varianz	Schiefe		Kurtosis		
			m	m	Statistik	Statistik	Abweichung		Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	
	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Std.-	Statistik	Statistik	Statistik	Std.-	Statistik	Std.-	
						Fehler				Fehler		Fehler	
5FU/Cis	Gesamtdosis	15	10,8	39,6	50,4	49,520	,7104	2,7514	7,570	-3,838	,580	14,809	1,121
	Einzel-dosis	15	,2	1,8	2,0	1,880	,0262	,1014	,010	,455	,580	-2,094	1,121
	Boost Dosis	14	4,0	60,0	64,0	62,214	,3947	1,4769	2,181	-,929	,597	-1,018	1,154
	Boost Einzel-dosis	14	,2	1,8	2,0	1,871	,0266	,0994	,010	,670	,597	-1,838	1,154
	Fraktionierung	15	6	22	28	26,40	,496	1,920	3,686	-,802	,580	-,127	1,121
	Gültige Werte (listenweise)	14											
CROSS	Gesamtdosis	26	19,8	39,6	59,4	50,077	,7245	3,6944	13,648	-1,119	,456	5,540	,887
	Einzel-dosis	26	,2	1,8	2,0	1,823	,0128	,0652	,004	2,558	,456	4,915	,887
	Boost Dosis	25	3,6	59,4	63,0	62,208	,2892	1,4462	2,092	-1,337	,464	-,169	,902
	Boost Einzel-dosis	25	,2	1,8	2,0	1,824	,0133	,0663	,004	2,491	,464	4,563	,902
	Fraktionierung	26	16	17	33	27,19	,592	3,020	9,122	-1,728	,456	4,947	,887
	Gültige Werte (listenweise)	25											

Tabelle 11: Deskriptive Statistik zur Bestrahlung

Bestrahlungstechnik

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
5FU/Cis	Gültig 3D-Planung	10	66,7	66,7	66,7
	IMRT/RapidArc	5	33,3	33,3	100,0
	Gesamt	15	100,0	100,0	
CROSS	Gültig 3D-Planung	17	65,4	65,4	65,4
	IMRT/RapidArc	9	34,6	34,6	100,0
	Gesamt	26	100,0	100,0	

Tabelle 12: Vendete Bestrahlungstechnik je nach Therapiekonzept

3D-Planung	<ul style="list-style-type: none"> - 4-Felderbestrahlung 15MV-Photonen - 6-Feldertechnik mittels 15 MV-Photonen ad 50,4Gy - 10 MV Photonen in einer isozentrischen 8-Felder-Technik durchgeführt werden. Anschließend Dosis-Aufsättigung in einer isozentrischen 7-Felder-Technik - 9-Felder-Bestrahlungsplanung an einem Linearbeschleuniger unter Nutzung von 6-MeV bzw. 15-MeV - 5 MeV-Photonen über eine 10-Felder-Technik ad 50,4 Gy Gesamtdosis. Der Boost wurde ebenfalls über eine 10-Felder-Technik mittels 15 MeV-Photonen ad 63 Gy appliziert
IMRT/RapidArc RT	<ul style="list-style-type: none"> - Dynamische IMRT 6MV-Photonen - Linearbeschleuniger mit 6 MeV-Photonen-Energie in Rapid Arc Technik

Tabelle 13: Definition der verwendeten Bestrahlungstechniken

3.10 Unterstützung der Nahrungsaufnahme

Eines der Hauptsymptome bei einem Ösophaguskarzinom ist die tumorbedingte Dysphagie, welche häufig zu der Notwendigkeit einer ernährungsunterstützenden Therapie führt. Prozentual gesehen ist bei dem Plattenepithelkarzinom häufiger eine Unterstützung notwendig gewesen als bei einem Adenokarzinom. Während prätherapeutisch 43,75% der Patienten mit einem PEC eine Unterstützung der Nahrungsaufnahme benötigen, sind es bei dem AC nur 22,22%. Im Verlauf der Therapie ist die Notwendigkeit der Unterstützung beim PEC kontinuierlich rückläufig, während es beim AC erst zu einem Anstieg kommt, der sich nachher wieder relativiert. Vergleicht man die unterschiedlichen Therapiekonzepte miteinander ist bei den Patienten die mit 5FU/Cis behandelt werden prätherapeutisch in 66,67% der Fälle eine

Ernährungsunterstützung notwendig, bei Patienten, die nach dem CROSS Schema behandelt werden, in 23,08%. Im Verlauf der Therapie kommt es bei beiden Therapieformen zu einer dynamischen Entwicklung der Ernährungsunterstützung; dargestellt in Abb. 27 & 28. Insgesamt kommt bei einem Großteil der Patienten eine PEG zum Einsatz, vereinzelt werden auch ein Jejunukatheter, ein Port, oder ein Ösophagusstent zur Ernährungsunterstützung verwendet.

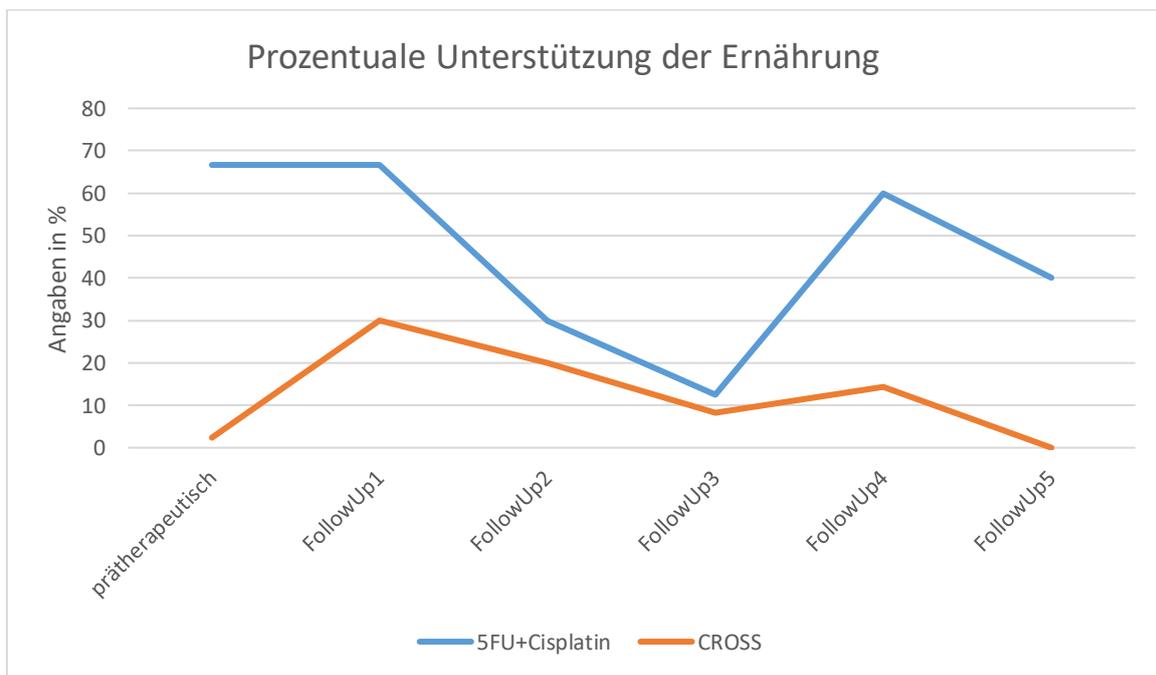


Abbildung 27: prozentuale Ernährungsunterstützung je nach Therapiekonzept

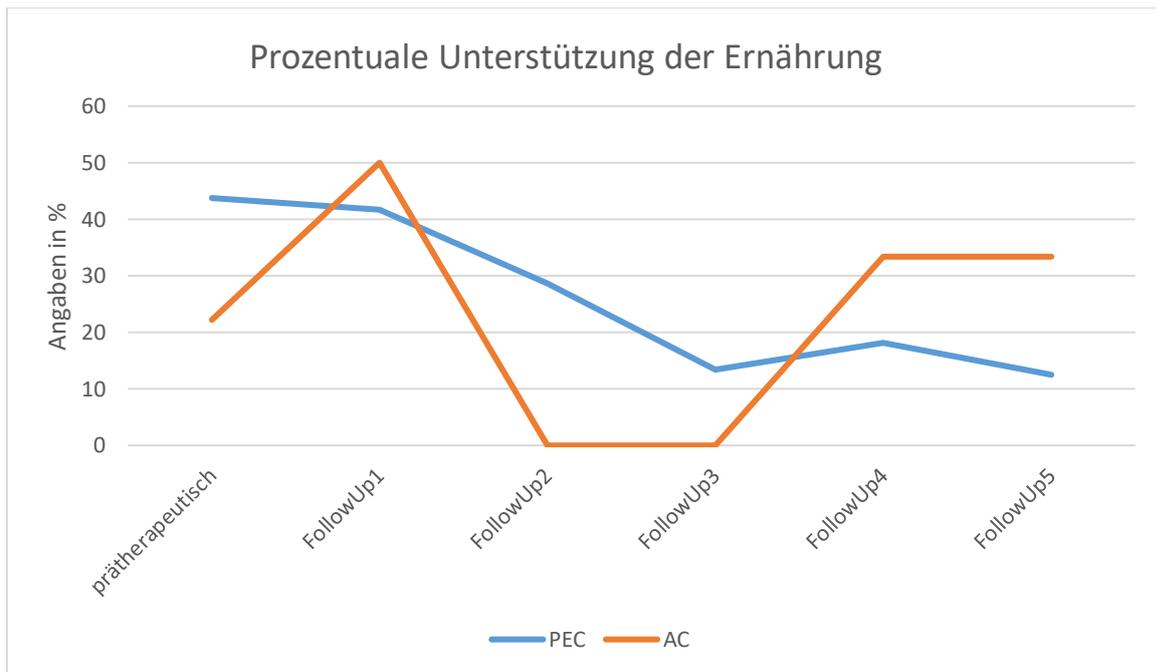


Abbildung 28: Prozentuale Ernährungsunterstützung je nach Tumorhistologie

3.11 Toxizität im Verlauf

Bei insgesamt 78,05% der Patienten traten direkt nach der Behandlung Nebenwirkungen auf. Bei Patienten, die eine Chemotherapie nach dem CROSS-Schema erhielten, waren es 80,77%, bei Patienten, die mit 5FU/Cis behandelt wurden waren es 73,33%. Nach der Behandlung ließ sich bei beiden Therapiekonzepten zunächst ein Progress der Nebenwirkungen vermerken, der im Verlauf jedoch wieder rückläufig war. (vgl. Tabelle 14 und Abb. 29)

	5FU/Cis		CROSS		P-Wert
	Patientenzahl	prozentual	Patientenzahl	prozentual	
Direkt nach Behandlung	11	73,33%	21	80,77%	0,299
FollowUp 1	7	58,33%	11	52,38%	0,524
FollowUp 2	5	50,00%	10	58,82%	0,590
FollowUp 3	3	33,33%	5	41,67%	0,464
FollowUp 4	4	66,67%	2	28,57%	0,742
FollowUp 5	3	60,00%	3	50,00%	0,662

Tabelle 14: Prozentuales Auftreten von Toxizitäten je nach Therapiekonzept

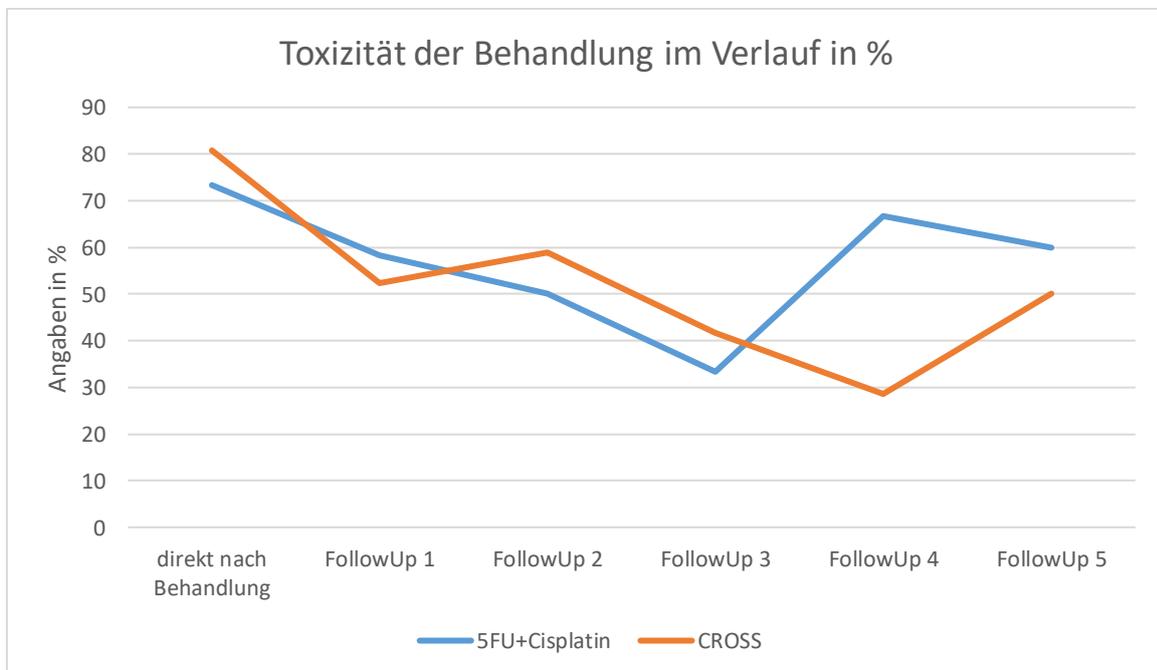


Abbildung 29: Prozentuales Auftreten von Toxizitäten je nach Therapiekonzept im Verlauf

Das am häufigsten beschriebene Symptom direkt im Anschluss an die Therapie war Dysphagie, welche von 20 Patienten des Kollektivs angegeben wurde (48,78%), gefolgt von lokalen Hautveränderungen (26,83%), Schmerzen (24,39%), Veränderungen des Blutbildes (19,51%) Übelkeit (17,07%) und Schwäche (14,63%). Vergleicht man die beiden Chemotherapie-Regime miteinander, so trat in der 5FU/Cis-Gruppe Dysphagie in 46,67% der Fälle auf und in der CROSS-Gruppe in 50% ($p=0,741$). Lokale Hautveränderungen in Form von trockener, oder geröteter Haut traten in der 5FU/Cis-Gruppe in 6,67% und in der CROSS Gruppe bei 38,46% ($p=0,001$). Schmerzen wurden unter 5FU/Cis in 33,33% empfunden und unter der CROSS-Therapie in 19,23% ($p=0,069$). Veränderungen im Blutbild traten bei 5FU/Cis in 13,33% und in der CROSS-Gruppe in 23,08% ($p=0,505$). Übelkeit empfanden 13,33% der Patienten nach 5FU/Cis und 19,23% ($p=0,335$) nach dem CROSS-Schema. Und abschließend bestand Schwäche bei 6,67% der Patienten nach 5FU/Cis und 19,23% nach CROSS-Therapie ($p=0,021$). (vgl. Tabelle 15)

Toxizität	Gesamt	%	5FU/Cis	%	CROSS	%	p-Wert
Dysphagie	20	48,78	7	46,67	13	50,00	0,741
Hautveränderungen	11	26,83	1	6,67	10	38,46	0,001
Schmerzen	10	24,39	5	33,33	5	19,23	0,069
Zytopenien	8	19,51	2	13,33	6	23,08	0,505
Übelkeit	7	17,07	2	13,33	5	19,23	0,335
Schwäche	6	14,63	1	6,67	5	19,23	0,021

Tabelle 15: Toxizität direkt nach Therapie je nach Therapiekonzept

Während des ersten Follow-Up-Termins, der im Schnitt 3 Monate nach Beendigung der Therapie stattfand, gaben 33,33% der Patienten an, die mit 5FU/Cis behandelt wurden, unter Dysphagie zu leiden. Bei der Gruppe, die nach dem CROSS Schema behandelt wurde, waren es 19,05% ($p=0,101$). Hautveränderungen traten unter 5FU/Cis in 16,67% der Fälle auf und unter CROSS in 4,76% ($p=0,026$). 8,33% der Patienten mit 5FU/Cisplatin litten auch nach 3 Monaten noch unter Schmerzen; nach der CROSS Therapie waren es 9,52% ($p=0,723$). Blutbildveränderungen fanden sich bei keinem der Patienten, die nach dem CROSS Schema therapiert worden waren, aber in 8,33% der Fälle nach 5FU/Cis ($p=0,006$). 8,33% litten nach 5FU/Cis unter Übelkeit, aber nur 4,76% nach CROSS ($p=0,006$). Auch 3 Monate nach Beendigung der Therapie gaben 8,33% der Patienten, die 5FU/Cis erhielten noch an sich schwach zu fühlen. Bei den Patienten, die eine Therapie nach dem CROSS Schema erhielten, waren es 4,76% ($p=0,428$). (vgl. Tabelle 16)

Toxizität	Gesamt	%	5FU/Cis	%	CROSS	%	p-Wert
Dysphagie	8	24,24	4	33,33	4	19,05	0,101
Hautveränderungen	3	9,09	2	16,67	1	4,76	0,026
Schmerzen	3	9,09	1	8,33	2	9,52	0,723
Zytopenien	1	3,03	1	8,33	0	0,00	0,006
Übelkeit	1	3,03	1	8,33	1	4,76	0,006
Schwäche	2	6,06	1	8,33	1	4,76	0,428

Tabelle 16: Toxizität je nach Therapiekonzept während FollowUp 1

3.12 Überleben

Die durchgeführte Überlebenszeitanalyse ermittelte in insgesamt 27 von 41 Fällen ein positives Ereignis (65,90%). Bei Patienten, die 5FU/Cis erhielten, waren es 73,30%, bei Patienten, die das CROSS Schema erhielten, 61,50%. Als Ereignis wurde der dokumentierte Eintritt des Todes bestimmt und zensiert wurden die Fälle, in denen bis zum 5. Follow-Up Termin kein Ereignis eingetreten war, oder es zu einem vorzeitigen Kontaktabbruch seitens des Probanden kam. In der Patientengruppe, welche mit 5FU/Cis behandelt wurde, mussten insgesamt 4 Fälle zensiert werden (26,7%). Die Gruppe, die nach dem CROSS Schema behandelt wurde, enthielt 10 zensierte Fälle (38,5%). Insgesamt ergibt sich daraus eine Zensierungsquote von 34,1%. Die statistische Auswertung kann in Tabelle 17 nachvollzogen werden.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Chemokonzept	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
5FU+Cisplatin	15	11	4	26,7%
CROSS	26	16	10	38,5%
Gesamt	41	27	14	34,1%

Tabelle 17: Statistische Analyse des Ereigniseintritts

Um festzustellen, ob es einen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Patientengruppen gibt, die mit unterschiedlichen Therapiekonzepten behandelt wurden, wurde ein Log-Rank Test durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Testung zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($\chi^2(1) = 0,037$, $p = 0,848$). (vgl. Tabelle 18)

Gesamtvergleiche

	Chi- Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	,037	1	,848

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Behandlung/Chemoart.

Tabelle 18: Log-Rank-Test, Gesamtüberleben

Der Mittelwert der Gesamtüberlebenszeit bei Patienten, die mit 5FU/Cis behandelt wurden, liegt bei 754,48 Tagen und der Median bei 808,00 Tagen. Dies entspricht 25,15 bzw. 26,93 Monaten. Bei Patienten, die nach dem CROSS Schema therapiert wurden, liegt der Mittelwert bei 746,06 Tagen und der Median bei 497,00 Tagen (vgl. Tabelle 19). Dies entspricht 24,87 bzw. 16,57 Monaten. Eine graphische Analyse der Daten, abhängig von dem gewählten Chemotherapiekonzept, ist an Abb. 30 als Kaplan Meier Kurve dargestellt.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Chemokonzept	Mittelwert ^a				Median		
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
			Untergrenze	Obergrenze			
5FU+Cisplatin	754,480	155,299	450,095	1058,866	808,000	404,888	14,419
CROSS	746,063	112,706	525,160	966,966	497,000	66,527	366,607
Gesamt	744,985	88,105	572,299	917,671	505,000	56,904	393,467

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 19: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

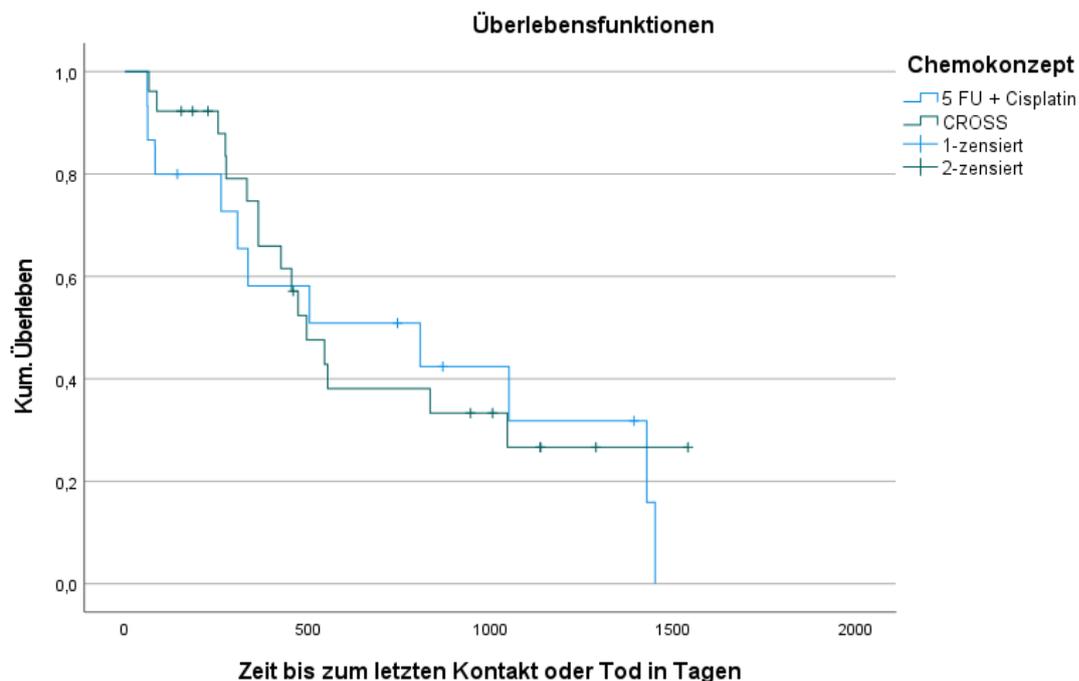


Abbildung 30: Graphische Darstellung der Überlebenszeitanalyse

Für das PFS lagen zum Zeitpunkt der Analyse Daten von 27/ 41 Patienten vor (65,85%). Die anderen wurden zensiert, da es entweder vor der Feststellung eines Progresses zum Eintreten des Todes kam, im Beobachtungszeitraum kein Progress festgestellt wurde, oder kein Progress dokumentiert war.

Der Mittelwert bei Patienten, die 5FU/Cis erhielten lag bei 321,40 Tagen, mit einem Minimum von 61 und einem Maximum von 1067 Tagen. Der Mittelwert bei Patienten, die nach dem CROSS Schema therapiert wurden, lag bei 332,76 Tagen mit einem Minimum von 65 und einem Maximum 965 Tagen. (siehe Abb. 20) Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab einen p-Wert von 0,92, wodurch sich kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergibt. (siehe Abb. 21) Graphisch kann diese Entwicklung anhand der Kaplan-Kurve in Abbildung 31 nachvollzogen werden.

Chemotherapiekonzept	N	Bereich	Minimum	Maximum	Mittelwert		Std.- Abweichung	Varianz		Schiefe		Kurtosis	
					Statistik	Statistik		Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik
5FU/Cis PFS	10	1006	61	1067	321,40	101,359	320,524	102735,822	1,664	,687	2,596	1,334	
Gültige Werte (listenweise)	10												
CROSS PFS	17	900	65	965	332,76	61,058	251,748	63376,941	1,463	,550	1,680	1,063	
Gültige Werte (listenweise)	17												

Tabelle 20: Deskriptive Statistik PFS

Test bei unabhängigen Stichproben

Levene-Test der Varianzgleichheit	F	Sig.	T	df	Signifikanz		t-Test für die Mittelwertgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Einseitiges p	Zweiseitiges p	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert
PFS Varianzen gleich	,410	,528	- ,102	25	,460	,919	-11,365	110,978	-239,928	217,199
Varianzen nicht gleich			- ,096	15,564	,462	,925	-11,365	118,329	-262,782	240,053

Tabelle 21: T-Test PFS

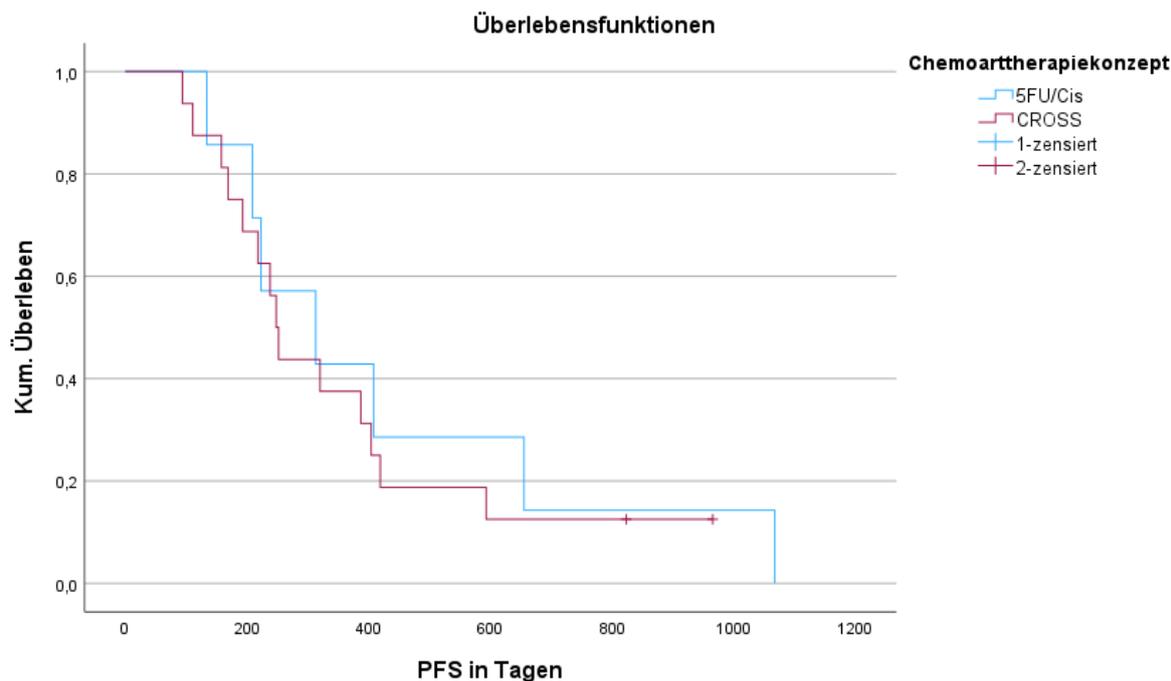


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Tagen

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es festzustellen, ob ein Unterschied im Outcome von Ösophaguskarzinompatienten je nach chemotherapeutischer Behandlung vorlag. Dabei wurden zwei Chemoarttherapiekonzepte miteinander verglichen. Die eine Behandlungsgruppe erhielt 5FU/ Cis, die andere Gruppe wurde nach dem CROSS Schema therapiert. Das Kollektiv bestand aus Patienten mit der Diagnose eines inoperablen Ösophaguskarzinoms, für die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein kuratives Therapiekonzept vorgesehen war.

Der Schwerpunkt meiner Analyse lag dabei auf der Überlebenszeitanalyse der beiden Behandlungsgruppen. Es wurde sowohl auf das OS als auch auf das PFS eingegangen. Weitere Parameter, die das Outcome der Patienten verändern könnten, wie beispielsweise das Geschlecht, oder die Tumorphistologie wurden ebenfalls untersucht. Zusätzlich wurde das subjektive Empfinden der Patienten im Verlauf der Erkrankung und Behandlung anhand des ECOG-Indexes beobachtet und beschrieben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kein signifikanter Unterschied im Outcome der Patienten je nach Behandlungskonzept festgestellt werden konnte. Weder das PFS noch das OS unterschieden sich erheblich in den beiden Patientengruppen. Ebenfalls konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der notwendigen Ernährungsunterstützung und des subjektiven Befindens festgestellt werden. Es zeigten sich

allerdings signifikante Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der beiden Therapieregime, die besonders im Verlauf verdeutlicht werden konnten.

International betrachtet spiegeln sich die Ergebnisse dieser Arbeit in mehreren anderen Studien wider, auf die ich in der folgenden Diskussion genauer eingehen werde.

4.1 Prüfung der Hypothese

Zur Beurteilung der Effizienz der beiden möglichen Therapiekonzepte wurden mehrere Parameter miteinander verglichen. Das besondere Augenmerk lag dabei auf dem OS der Patienten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Eintreten eines Ereignisses, definiert als Kontaktabbruch oder Tod und dem PFS, was als Zeitraum des Datums der Erstdiagnose bis zur Feststellung eines Progresses der Erkrankung definiert wurde. Es wurden zwei Patientenkollektive miteinander verglichen, wobei eine Gruppe eine Radiochemotherapie mit 5FU/Cis erhielt und die andere eine kombinierte Radiochemotherapie nach dem CROSS-Schema. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einer kurativen Situation, ohne das Vorliegen von Metastasen.

4.1.1. Überleben

Die wichtigsten Aspekte, auf die in der vorliegenden Arbeit eingegangen werden sollte, waren das OS und das PFS. Verglichen wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren zwei verschiedene Patientenkollektive, die beide eine definitive Radiochemotherapie erhielten. Das mediane Überleben der beiden Behandlungsgruppen war nicht signifikant unterschiedlich und betrug in der 5FU/Cis Gruppe 808 Tage, in der CROSS-Gruppe 497 Tage bei einem P-Wert von 0,848. Zum selben Ergebnis kamen auch Nagarajan et al.³² und Münch et al.³³ in ihren 2021 und 2018 veröffentlichten Studien. Auch hier konnte im direkten Therapievergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Outcomes festgestellt werden. Demgegenüber konnte in der Studie von Hsieh, Chiang et. al.³⁴ ein signifikanter Unterschied bezüglich des OS und des PFS im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufgezeigt werden. Patienten, die die Chemotherapiekombination nach dem CROSS-Schema erhielten, hatten ein durchschnittliches OS von 18,6 Monaten verglichen mit 10,9 Monaten bei Patienten, die 5FU/Cis erhielten ($p=0,019$). In meiner Analyse ergab sich keine signifikante Differenz im durchschnittlichen OS. Gruppe 1 (5FU/Cis) erreichte ein durchschnittliches OS von 25,15 Monaten und Gruppe 2 (CROSS) ein durchschnittliches OS von 24,87 Monaten ($p=0,848$). Allerdings sollte in die Beurteilung der Ergebnisse die Ausgangssituation der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrachtet werden. Ein Ösophaguskarzinom wird meist erst dann

diagnostiziert, wenn es bereits symptomatisch ist, was generell für eine stärkere Tumorausbreitung spricht. Außerdem hatten die Patienten in meinem Kollektiv zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein höheres Alter erreicht (Mittelwert: 72,37 Jahre), was häufiger mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht. Das mediane Alter der Patienten des Kollektivs von Chiang et al. lag bei 60 Jahren.³⁴ Zusätzlich wurden in der Studie von Chiang et al. nur Patienten mit einem ECOG-Index <3 in das Kollektiv aufgenommen, wodurch die Kohorte einen besseren Gesundheits- und Allgemeinzustand hatte als die Patientengruppe meiner Arbeit. Es ist daher schwierig zu beurteilen, ob der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben der Patientengruppen ausschließlich vom ECOG der Patienten abhängt, oder ob es weitere Einflussfaktoren gibt.

Auch die geographischen Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz und Mortalität des Ösophaguskarzinoms geben Anreiz für weiterreichende Studien. So beschreiben Ferlay et al.³⁵ beispielsweise eine extreme Diskrepanz in der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms zwischen höher entwickelten Gebieten (67,7 Männer/18,4 Frauen pro 100.000) und weniger entwickelten Regionen (255,3 Männer/114,4 Frauen pro 100.000).³⁵ Es wird dabei nicht näher auf die Definition und Klassifizierung des Entwicklungsgrades des Landes eingegangen, allerdings kann man davon ausgehen, dass sowohl Ernährung, Lebensstil und Zufuhr von Noxen in Form von Alkohol und Nikotin, als auch der Zugang zu präventiver und kurativer medizinischer Versorgung eine wichtige Rolle spielen.

Auch die Ergebnisse des PFS ergaben in der Studie von Ferlay et al. einen signifikanten Unterschied. Während die Gruppe, die nach dem CROSS-Schema therapiert wurde im Schnitt ein PFS von 16,5 Monaten hatte, waren es bei Patienten, die mit 5FU/Cis therapiert wurden nur 8,4 Monate ($p=0,002$).³⁵ Damit konnte die Therapie nach dem CROSS-Schema ein deutlich besseres Outcome erzielen. Allerdings sollte beachtet werden, dass in der beschriebenen Studie lediglich Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom miteinander verglichen wurden. Die Daten wurden in Taiwan erhoben, wo die Inzidenz des PEC die des AC deutlich übersteigt. Diese Studie sollte zum Anreiz genommen werden zukünftig auch unsere Daten hinsichtlich der Tumorphistologie und der Wahl des Chemotherapiekonzeptes zu prüfen. Außerdem wurden Patienten, die nach Abschluss der definitiven Radiochemotherapie ein nachweisbares Tumor Downstaging erreicht hatten, nochmal im Hinblick auf die Operabilität des Tumors geprüft und gegebenenfalls operiert. Eine weitere Differenz zu meiner Arbeit war die statistische Zusammensetzung des Patientenkollektivs im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten. Während mein Kollektiv zu 78,05% aus männlichen Patienten bestand, waren es in der vorliegenden Studie zu 92,95% weibliche Teilnehmer. Leider geht die Studie nicht näher darauf ein, wie diese Dominanz der weiblichen Patienten zustande kam.

Pera et al.³⁶ beschreiben unter anderem einen Anstieg der Ösophaguskarzinominzidenz in der weiblichen Bevölkerung, was an der Annäherung der Lebensstilgewohnheiten der Frauen an die Männer liegen könnte.³⁶ In den letzten Jahren wurde immer häufiger auf die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen Männern und Frauen in klinischen Studien hingewiesen. Für zukünftige Arbeiten wäre es interessant, diesen Aspekt näher zu betrachten.

In meiner Arbeit findet sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das PFS. Gruppe 1 (5FU/Cis) hatte ein medianes PFS von 321,4 Tagen (10,71 Monate) und Gruppe 2 ein mediane PFS von 332,76 Monaten (11,09 Monate), ($p=0,92$). Allerdings sollte auch hier wieder die vergleichsweise kleine Patientenkohorte und die Heterogenität des Patientenkollektivs Beachtung finden. Zu denselben Ergebnissen kommen auch Münch et al. Und Nagarijan et al.^{32,33} Allerdings sollte angefügt werden, dass Münch et al. nicht das PFS, sondern das FFR (freedom from relapse) der beiden Behandlungsgruppen miteinander verglichen hat. Daher ist ein direkter Vergleich der Werte nicht uneingeschränkt möglich. Auch Honing et al. konnte im Hinblick auf das PFS keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellen. Die 5FU/Cis Gruppe hatte ein medianes PFS von 11,1 Monate und die CROSS Gruppe ein medianes PFS von 9,7 Monaten ($p=0,76$).³⁷ Damit liegen meine durchschnittlichen PFS-Daten für Gruppe 1 knapp unter den Werten von Honing et al. und die der Gruppe 2 leicht oberhalb der dort beschriebenen Überlebensrate.

4.1.2. Toxizität

Die Autoren der Arbeit von Honing et al. kommen zwar ebenfalls zu dem Schluss, dass es keinen signifikanten Unterschied im OS und PFS zwischen den beiden Behandlungsgruppen gibt, allerdings verdeutlicht diese Arbeit, dass die Therapie nach dem CROSS-Schema deutlich nebenwirkungsärmer ist, was wiederum zu einer höheren Compliance der Patienten führt. Während die Gruppe, welche mit 5FU/Cis behandelt wurde nur in 57% der Fälle die Therapie vollständig beendete, waren es in der Gruppe, die nach dem CROSS Schema therapiert wurden, 82% ($p=0,01$). Das lässt auf eine höhere Compliance und/ oder Tolerabilität bedingt durch geringere Nebenwirkungen schließen. In der 5FU/Cis Gruppe beschrieben 38% der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen, wohingegen es in der CROSS Gruppe nur 15% waren. Auch im Gesamtvergleich traten in Gruppe 2 deutlich weniger Nebenwirkungen auf als in Gruppe 1. In der Gruppe mit 5FU/Cis kam es während der Therapie zu zwei Todesfällen, die therapieassoziiert waren.³⁷ In meiner eigenen Analyse gaben initial direkt nach der Therapie 73,33% der Patienten an, die 5 FU/Cis erhielt, unter Nebenwirkungen zu leiden, während es bei den Patienten, die nach dem CROSS Schema therapiert wurden, 80,77% waren ($p=0,299$). Allerdings wandelte sich dieses Empfinden im Laufe der Follow Up

Termine. Vergleicht man die Angaben der Patienten zu ihren Nebenwirkungen am vierten Follow Up Termin, so waren es bei der 5FU/Cis Gruppe 66,67%, bei der CROSS Gruppe nur 28,57% ($p=0,742$). Beim 5. Follow Up Termin bei der 5FU/Cis Gruppe 60%, bei der CROSS Gruppe 50% ($p=0,662$). Somit spiegeln meine Werte die Ergebnisse von Honing et al. wider. Allerdings sollte die geringe Größe der Kohorte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Auch Nagarajan et al.³² kommt zu dem Ergebnis, dass die Therapie nach dem CROSS-Schema insgesamt nebenwirkungsärmer ist. Dabei bezieht er sich sowohl auf hämatologische als auch auf nicht hämatologische Nebenwirkungen. Obwohl unter beiden Therapieformen ein Gewichtsverlust der Patienten zu verzeichnen war, stellte sich der Gewichtsverlust unter dem CROSS Schema insgesamt geringer dar. Trotz einem vergleichbaren OS und PFS spricht sich Nagarajan letztendlich aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils für eine Therapie nach dem CROSS Schema aus.³²

In der 2021 veröffentlichten Studie von Dreyfuss et al. ergeben sich ebenfalls Unterschiede hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der beiden Chemotherapiekonzepte. Während unter 5FU/Cis bei 37% der Patienten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Dysphagie, im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes auftraten, waren es unter der CROSS Therapie nur 28%. Zytopenien wurden unter 5FU/Cis bei 37% festgestellt, unter CROSS bei 24%. Auch dermatologische Nebenwirkungen entwickelten sich häufiger unter der Gabe von 5FU/Cis (5%), verglichen mit der CROSS Therapie (0%). Insgesamt kommt Dreyfuss zu dem Schluss, dass Beschwerden des oberen Verdauungstraktes wie Dysphagie, Schmerzen, oder Kachexie aufgrund Gewichtsverlustes der häufigste Grund für eine Abnahme der Lebensqualität und der höchste Risikofaktor für ein schlechtes Therapieoutcome sind. Laut den Daten aus der Studie von Dreyfuss kommt es absolut gesehen nach operativen Therapien häufiger zu posttherapeutischen Komplikationen als nach definitiven.³⁸

Dabei sollte allerdings auch beachtet werden, dass die operative Therapieoption statistisch gesehen mit einer kürzeren Therapiedauer und einem erhöhten OS, sowie PFS einhergeht.³⁹

Auch die Ergebnisse meiner Arbeit spiegeln die aktuelle Studienlage wider. Zwar konnte direkt nach der Therapie ein signifikanter Unterschied zugunsten der 5FU/Cis Therapie festgestellt werden, allerdings war das Nebenwirkungsprofil während des Follow-Ups unter dem CROSS Schema deutlich niedriger. Signifikante Unterschiede gab es direkt nach der Therapie bezüglich dermatologischer Toxizität, wie Hautrötung und -trockenheit (5FU/Cis 6,67% / CROSS 38,46%) ($p<0,001$) und eines subjektiven Schwächeempfindens (5FU/Cis 6,67% / CROSS 19,23%) ($p=0,021$). Beim ersten Follow-Up Termin änderte sich das

Nebenwirkungsprofil allerdings zugunsten der CROSS Therapie. Hautnebenwirkungen konnten unter CROSS nur noch bei 4,76% der Patienten festgestellt werden, unter 5FU/Cis waren es 16,67% ($p=0,026$). Zytopenien traten unter der CROSS Therapie überhaupt nicht mehr auf, während es unter 5FU/Cis noch in 8,33% der Fälle zu Blutbildveränderungen kam ($p=0,006$). Auch das Übelkeitsempfinden sank unter der Gabe der CROSS Therapie deutlich (4,76%) im Vergleich zur Gabe von 5FU/Cis (8,33%) ($p=0,006$). Damit entsprechen meine Ergebnisse denen der zitierten vergleichbaren Studien. Diesbezüglich könnte man in Zukunft näher darauf eingehen, nach welchen Kriterien Patienten 5FU/Cis, oder eine Therapie nach dem CROSS Schema erhalten. Umso erstaunlicher ist es, dass die Patienten, die die CROSS Therapie erhalten haben, im Laufe der Zeit signifikant geringere Nebenwirkungen angeben. Auch wenn sich bezüglich des OS und PFS kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiekonzepten feststellen ließ, sollte in Zukunft das CROSS Schema mehr in den Fokus rücken. Denn ein geringeres Nebenwirkungsprofil erhöht nicht nur die alltägliche Lebensqualität der Patienten, sondern verspricht auch eine höhere Compliance im Hinblick auf folgende Therapiezyklen.

4.1.3. ECOG-Index

Haefner beschreibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Aktivitätszustand gemessen anhand des Karnofsky-Indexes, dem OS des Patienten ($p=0,02$) und dem PFS des Patienten ($p=0,03=$).⁴⁰ In meinen vorliegenden Daten entspricht der mediane prätherapeutische ECOG-Index 1,29 mit minimal besseren Werten (1,25) beim Plattenepithelkarzinom verglichen mit dem Adenokarzinom (1,33). Im Verlauf der Therapie ergibt sich nach Abschluss ein durchschnittlicher ECOG-Index von 1,20 bei Patienten, die 5FU/Cis erhielten und 1,00 bei Patienten, die nach dem CROSS-Schema therapiert wurden. Nagarajan et al. beschreibt posttherapeutische ECOG-Werte zwischen 1 und 2. Patienten, die mit 5FU/Cis behandelt wurden, hatten posttherapeutisch in 91% der Fälle einen ECOG-Index von 1 und in 9% der Fälle einen ECOG-Index von 2. Die Gruppe, die nach dem CROSS-Schema therapiert wurde hatte in 63% der Fälle einen ECOG Index on 1 und in 37% der Fälle einen ECOG-Index von 2 ($p=0,009$).³²

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dem ECOG Performance Status eine hohe Bedeutung als prognostischer Faktor sowohl in Bezug auf den primären Endpunkt des PFS als auch auf den sekundären Endpunkt des OS zuteilwird. Anders als bei der Auflistung und Erfassung von Toxizitäten, kann mit Hilfe des ECOG-Index auf die persönliche Entwicklung und Alltagsaktivität jedes einzelnen Patienten Rücksicht genommen werden. Gerade für den Verlauf halte ich diesen Wert deshalb für sehr bedeutend.

4.2 Stärken der Studie

Die Stärke der vorliegenden Analyse besteht im langen Beobachtungszeitraum, in dem die Daten der Patienten über die gesamte Therapiedauer hinweg ausführlich protokolliert wurden. Im Anschluss wurden regelmäßige Follow-Up Untersuchungen durchgeführt, währenddessen ebenfalls alle relevanten Daten erfasst wurden.

Ein weiterer Vorteil der Studie waren die strengen Auswahlkriterien zur Bildung des Patientenkollektivs. Durch gezieltes Eliminieren der Patienten, die sich keinem kompletten Therapiezyklus unterziehen konnten, oder deren Zustand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kein kuratives Therapieziel zuließ, konnte ein stabiles Datenset gebildet werden.

Ein allgemeiner Vorteil einer retrospektiven Datenanalyse ist der verhältnismäßig schnelle und kostengünstige Zugriff auf bereits erhobene Daten.

4.3 Limitationen der Studie

Allgemein weisen rein retrospektive Analyse eine eingeschränkte Aussagefähigkeit auf, da fehlende Daten im Nachhinein nicht mehr zu ermitteln sind. Gleichzeitig besteht bei nicht prospektiven randomisierten Daten immer die Gefahr der nicht objektivierten Zuweisung zu Therapiekonzepten.

Auch die vorliegende Arbeit wies mehrere Limitationen auf. Am offensichtlichsten ist dabei die geringe Probandenzahl. Durch ein relativ strenges Auswahlverfahren ergaben sich abschließend nur 41 verwertbare Fälle über eine Zeitspanne von fünf Jahren. Zudem bestand eine Dysbalance zwischen den beiden Behandlungsgruppen wodurch ein gewisser Bias der Ergebnisse zu erwarten ist.

Außerdem spielt die Dokumentationsqualität während und nach der Therapie eine entscheidende Rolle. Mehrere Parameter, wie beispielsweise die Entwicklung des Körpergewichts, oder der Verlauf des subjektiven Empfindens konnten nicht bei allen Probanden erhoben werden.

Ein weiterer Punkt war die Indikationsstellung zur definitiven Radiochemotherapie und die Feststellung der In-Operabilität. Hierbei spielen zum einen die anatomische Lage im oberen Ösophagus-Drittel und der schlechte Allgemeinzustand sowie Begleiterkrankungen eine entscheidende Rolle.

Zuletzt muss auch die Definition des Ausscheidens aus der Studie als nachteilig gewertet werden. Interessant wäre gewesen zu erfahren, ob vielleicht gerade Patienten, die posttherapeutisch mit wenigen bis gar keinen Nebenwirkungen zu kämpfen hatten den Kontakt

zur Klinik und zu weiteren FollowUp-Untersuchungen abgebrochen haben. Diese Vermutung hätte sowohl das OS als auch das PFS des Kollektivs positiv beeinflussen können.

4.4 Zukünftige therapeutische Optionen

Aktuell stellt die kombinierte Radiochemotherapie immer noch den Goldstandard bei der Behandlung eines inoperablen Ösophaguskarzinoms dar.⁴¹ Allerdings gibt es erfolgsversprechende neue Therapieansätze, die aktuell immer mehr an Bedeutung gewinnen. So erlangt die Antikörpertherapie auch im Bereich der Ösophaguskarzinomtherapie einen immer höheren Stellenwert. Die Ergebnisse der Keynote-975 Phase III Studie deuten darauf hin, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab, hoch affine, hoch selektive, humanisierte, monoklonale Immunglobulin G4 kappa Antikörper, in Kombination mit einer Radiochemotherapie, sowohl das OS als auch das PFS deutlich steigern können. Zurzeit testen mehrere Studien den Einsatz von Immunmodulatoren, wie tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) in lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen. Auch ein hohes Level an Mikrosatelliteninstabilität oder T-Zell-Transfer Therapien versprechen ein besseres posttherapeutisches Patientenoutcome und eine bessere Prognose.⁴²⁻⁴⁴

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das posttherapeutische Outcome von Patienten mit der Erstdiagnose eines inoperablen Ösophaguskarzinoms in Abhängigkeit der verwendeten Chemotherapie in der Kombinierten mit einer Radiotherapie zu untersuchen. Dazu wurden zwei Patientenkollektive, die entweder mit 5FU/Cis, oder dem CROSS-Schema therapiert wurden im Hinblick auf das OS, das PFS, sowie Parametern wie dem ECOG-Index, unterstützende Ernährung oder dem Einfluss von Noxen miteinander verglichen.

Das Kollektiv bestand aus Patienten mit der Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2017. Das Kollektiv umfasste 9 Patienten mit einem AC und 32 Patienten mit einem PEC. Insgesamt wurden 15 Patienten mit 5FU/Cis behandelt, während 26 Patienten eine Therapie nach dem CROSS-Schema erhielten.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des OS und des PFS der beiden Behandlungsgruppen gab.

Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile der beiden Behandlungsgruppen. Die Patienten, die die CROSS-Therapie erhielten, gaben im Verlauf der FollowUp Untersuchungen signifikant weniger und weniger schwerwiegende Nebenwirkungen an als unter der Therapie mit 5FU/Cis.

Für zukünftige wissenschaftliche Studien wäre es interessant zu erheben, welchen Einfluss der Lebensstil der einzelnen Patienten auf das Outcome hat. Gerade Faktoren wie Nikotin-, oder Alkoholabusus könnten einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Doch auch weitere Umwelteinflüsse wie Ernährung, oder Sport, sowie eine gesicherte psychosoziale Anbindung der Patienten könnten das Outcome in positiver Hinsicht verändern.

5. Anhang

5.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Liste der Krebsarten mit der höchsten Mortalitätsrate 2018 ²	8
Abbildung 2: Inzidenz Ösophaguskarzinom Deutschland 1999-2016 ⁶	10
Abbildung 3: Tumorstadium bei Erstdiagnose ⁶	11
Abbildung 4: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs - Plattenepithelkarzinome ¹⁷	15
Abbildung 5: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs - Adenokarzinome ¹⁷	16
Abbildung 6: Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms ¹⁷	17
Abbildung 7: Risikofaktoren des PEC und AC des Ösophagus ²⁰	19
Abbildung 8: Mögliche Chemotherapieregime bei definitiver Radiochemotherapie ¹⁷	21
Abbildung 9: Histologie des Karzinoms bei Erstdiagnose	25
Abbildung 10: Chemotherapeutisches Therapiekonzept	26
Abbildung 11: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Stichprobe	29
Abbildung 12: Boxplot Alter bei ED abhängig von Geschlecht	30
Abbildung 13: Boxplot Alter bei ED abhängig von Tumorhistologie	31
Abbildung 14: Alter bei Erstdiagnose Ösophaguskarzinom	31
Abbildung 15: Boxplot Therapiedauer abhängig von Tumorhistologie	32
Abbildung 16: Boxplot Therapiedauer abhängig von Geschlecht	33
Abbildung 17: prozentuales Auftreten von Vorerkrankungen in der Stichprobe	34
Abbildung 18: Verteilung der Packyears	35
Abbildung 19: graphische Darstellung Alkoholkonsums abhängig vom Geschlecht	36
Abbildung 20: graphische Darstellung des Alkoholkonsums abhängig von der Tumorhistologie	36
Abbildung 21: Balkendiagramm prätherapeutischer ECOG-Index gesamtes Kollektiv	37
Abbildung 22: Balkendiagramm prätherapeutischer ECOG-Index PEC	38
Abbildung 23: Balkendiagramm prätherapeutischer ECOG-Index AC	38
Abbildung 24: zeitlicher Verlauf des ECOG-Index je nach Tumorhistologie	39
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf des ECOG Index je nach Therapiekonzept	40
Abbildung 26: prozentuale prätherapeutische Symptomatik des gesamten Patientenkollektivs	41
Abbildung 27: prozentuale Ernährungsunterstützung je nach Therapiekonzept	46
Abbildung 28: Prozentuale Ernährungsunterstützung je nach Tumorhistologie	47
Abbildung 29: prozentuales Auftreten von Toxizitäten je nach Therapiekonzept im Verlauf ..	48
Abbildung 30: Graphische Darstellung der Überlebenszeitanalyse	52

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Tagen.....	54
--------------------------------------------------------	----

5.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation Ösophaguskarzinom.....	13
Tabelle 2: N-Klassifikation Ösophaguskarzinom	14
Tabelle 3: M-Klassifikation Ösophaguskarzinom.....	14
Tabelle 4: Kreuztabelle Tumorhistologie – Therapiekonzept.....	30
Tabelle 5: Kreuztabelle Geschlecht – Tumorhistologie	30
Tabelle 6: Deskriptive Statistik	32
Tabelle 7: Pack Years	35
Tabelle 8: prozentuale Verteilung der Pack Years.....	35
Tabelle 9: TNM-Klassifikation nach Tumorhistologie	42
Tabelle 10: TNM-Klassifikation nach Therapiekonzept.....	42
Tabelle 11: Deskriptive Statistik zur Bestrahlung.....	44
Tabelle 12: Vendete Bestrahlungstechnik je nach Therapiekonzept.....	44
Tabelle 13: Definition der verwendeten Bestrahlungstechniken	45
Tabelle 14: Prozentuales Auftreten von Toxizitäten je nach Therapiekonzept.....	48
Tabelle 15: Toxizität direkt nach Therapie je nach Therapiekonzept	49
Tabelle 16: Toxizität je nach Therapiekonzept während FollowUp 1	50
Tabelle 17: Statistische Analyse des Ereigniseintritts	50
Tabelle 18: Log-Rank-Test, Gesamtüberleben.....	51
Tabelle 19: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit	51
Tabelle 20: Deskriptive Statistik PFS.....	53
Tabelle 21: T-Test PFS.....	53

6. Literaturverzeichnis

- 1 Dr. Christian Kretschmer. Ösophaguskarzinom. <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/oesophaguskarzinom>.
- 2 Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* 2019; **9**: 217–22. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>.
- 3 Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 17048. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.48>.
- 4 Huang F-L, Yu S-J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* 2018; **41**: 210–15. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.10.005>.
- 5 Harada K, Rogers JE, Iwatsuki M, Yamashita K, Baba H, Ajani JA. Recent advances in treating oesophageal cancer. *F1000Res* 2020; **9**. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22926.1>.
- 6 Kraywinkel K, Buttman-Schweiger N. Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen. *Onkologe* 2020; **26**: 311–16. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00735-4>.
- 7 Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 5598–606. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5598>.
- 8 Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician* 2017; **95**: 22–28.
- 9 Anatomie. 208 Tabellen ; [mit CD-ROM zum Präp-Kurs. Stuttgart: Thieme, 2007.
- 10 Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenbuch Histologie. Stuttgart: Thieme, 2015.
- 11 Messmann H, ed. Klinische Gastroenterologie. Das Buch für Fort- und Weiterbildung ; plus DVD mit über 1400 Befunden ; 312 Tabellen ; [inklusive DVD. Stuttgart: Thieme, 2012.
- 12 Wesseler C, Schremmer C, Mernberger N, et al., eds. Physiologie. In 30 Tagen durchs schriftliche und mündliche Physikum. Marburg: MEDI-LEARN Verlag, 2007.
- 13 Bollschweiler E, Ell C. Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des sophagus. *Onkologe* 2004; **10**: 1168–78. <https://doi.org/10.1007/s00761-004-0788-y>.
- 14 Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med* 2018; **115**: 214–18.
- 15 Franklin J, Jankowski J. Recent advances in understanding and preventing oesophageal cancer. *F1000Res* 2020; **9**. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21971.1>.
- 16 Wittekind C, ed. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Herausgegeben von Christian Wittekind ; UICC Global Cancer Control. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2020.

- 17 Porschen R, Fischbach W, Gockel I, et al. S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol* 2019; **57**: 336–418. <https://doi.org/10.1055/a-0833-5712>.
- 18 Ahrens TD, Werner M, Lassmann S. Epigenetics in esophageal cancers. *Cell Tissue Res* 2014; **356**: 643–55. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1876-y>.
- 19 Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2012; **92**: 1077–87. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.07.008>.
- 20 Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 7933–43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7933>.
- 21 Lorenzen S, Panzram B, Keller G, et al. Association of the VEGF 936CT polymorphism with FDG uptake, clinical, histopathological, and metabolic response in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Mol Imaging Biol* 2011; **13**: 178–86. <https://doi.org/10.1007/s11307-010-0330-0>.
- 22 Eng L, Azad AK, Qiu X, et al. Discovery and validation of vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway polymorphisms in esophageal adenocarcinoma outcome. *Carcinogenesis* 2015; **36**: 956–62. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv073>.
- 23 Radiologie. 110 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2011.
- 24 Hsu H-Y, Chao Y-K, Hsieh C-H, et al. Postoperative Adjuvant Therapy Improves Survival in Pathologic Nonresponders After Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; **102**: 1687–93. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.026>.
- 25 van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2074–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.
- 26 Lu H-W, Chen C-C, Chen H-H, Yeh H-L. The clinical outcomes of elderly esophageal cancer patients who received definitive chemoradiotherapy. *J Chin Med Assoc* 2020; **83**: 906–10. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000419>.
- 27 R. Hofheinz, S. Frick, J. Claßen. Ösophaguskarzinom. Seite 204-207. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. Zuckschwerdt Verlag, 2010.
- 28 Inselspital UB. IMRT und RapidArc. <http://www.radioonkologie.insel.ch/de/unser-angebot/geraete-und-methoden/imrt-und-rapidarc> (accessed Dec 09, 2022).
- 29 Wang D, Yang Y, Zhu J, Li B, Chen J, Yin Y. 3D-conformal RT, fixed-field IMRT and RapidArc, which one is better for esophageal carcinoma treated with elective nodal irradiation. *Technol Cancer Res Treat* 2011; **10**: 487–94. <https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500225>.

- 30 Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status. *J Pain Symptom Manage* 2015; **49**: 258–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.06.006>.
- 31 Medistat. ECOG. <https://www.medistat.de/glossar/lebensqualitaet/ecog> (accessed Jan 23, 2022).
- 32 Definitive chemoradiation in locally advanced inoperable esophageal cancer patients – Retrospective analysis of different chemotherapy regimens in a tertiary cancer centre. *J Clin Transl Res* 2021. <https://doi.org/10.18053/jctres.07.202106.003>.
- 33 Münch S, Pigorsch SU, Devečka M, et al. Comparison of definite chemoradiation therapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/5-fluorouracil in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Radiat Oncol* 2018; **13**: 139. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1085-z>.
- 34 Hsieh JC-H, Chiang P-C, Hung T-M, et al. Definitive concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel plus carboplatin is superior to cisplatin plus 5-fluorouracil in patients with inoperable esophageal squamous cell carcinoma using retrospective, real-world evidence. *Cancer Med* 2021; **10**: 8300–09. <https://doi.org/10.1002/cam4.4025>.
- 35 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**: E359-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- 36 Pera M, Pera M. Recent changes in the epidemiology of esophageal cancer. *Surgical Oncology* 2001; **10**: 81–90. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(01\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(01)00025-1).
- 37 Honing J, Smit JK, Muijs CT, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol* 2014; **25**: 638–43. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt589>.
- 38 Dreyfuss AD, Barsky AR, Wileyto EP, et al. The efficacy and safety of definitive concurrent chemoradiotherapy for non-operable esophageal cancer. *Cancer Med* 2021; **10**: 1275–88. <https://doi.org/10.1002/cam4.3724>.
- 39 Wujanto C, Tey J, Vellayappan B, et al. Outcomes of oesophageal cancer treated with neoadjuvant compared with definitive chemoradiotherapy. *Ann Acad Med Singap* 2021; **50**: 536–47. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2020633>.
- 40 Haefner MF, Lang K, Krug D, et al. Prognostic factors, patterns of recurrence and toxicity for patients with esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemoradiotherapy. *J Radiat Res* 2015; **56**: 742–49. <https://doi.org/10.1093/jrr/rvv022>.
- 41 AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLk_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2022-07.pdf (accessed Sep 12, 2022).

- 42 Teixeira Farinha H, Digkila A, Schizas D, Demartines N, Schäfer M, Mantziari S. Immunotherapy for Esophageal Cancer: State-of-the Art in 2021. *Cancers (Basel)* 2022; **14**. <https://doi.org/10.3390/cancers14030554>.
- 43 Shah MA, Bennouna J, Doi T, et al. KEYNOTE-975 study design: a Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma. *Future Oncol* 2021; **17**: 1143–53. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0969>.
- 44 Lampis A, Ratti M, Ghidini M, et al. Challenges and perspectives for immunotherapy in oesophageal cancer: A look to the future (Review). *Int J Mol Med* 2021; **47**. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4930>.