Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. G. Hildebrandt

Vergleich der Behandlungsergebnisse zwischen der neoadjuvanten und definitiven Radiochemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Zeitraum von 2008 - 2018 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Rostock

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr.med.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Nora Schwalbe, geb. am 04.10.1997 in Hoyerswerda

Spremberg, 25.09.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005118

Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen
4.0 International Lizenz.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Universität Rostock, Klinik für Strahlentherapie

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt, Universität Leipzig, Klinik für Strahlentherapie

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer, Universität Rostock, Klinik für Chirurgie

Jahr der Einreichung: 2024

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort 1
2. Einleitung 1
2.1 Epidemiologie 1
2.2 Anatomie 2
2.2.1 Aufbau und Lokalisation 2
2.2.2 Gefäßversorgung 3
2.2.3 Lymphabfluss 3
2.2.4 Nervale Innervation 4
2.3 Risikofaktoren 4
2.4 Prävention 5
2.5 Symptomatik 6
2.6 Metastasierung 6
2.7 Diagnostik und Staging 7
2.7.1 Tumorausdehnung und Lokalisation 8
2.8 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien 8
2.9 Histologie 10
2.10 Therapieoptionen 11
2.10.1 Endoskopische Resektion 12
2.10.2 Grundlagen der Strahlentherapie 12
2.10.3 Chemotherapie 15
2.10.4 Operative Therapie 16
2.10.5 Neoadjuvante Radiochemotherapie 17
2.10.6 Definitive Radiochemotherapie 19
2.10.7 Palliative Therapie 19
2.10.8 Supportive Behandlung 20
2.10.9 Rezidivbehandlung 20
2.11 Therapieassoziierte Nebenwirkungen 21
2.12 Nachsorge 21
2.13 Prognose 22
3. Zielsetzung 23
4. Material und Methoden 23
4.1 Datenerhebung 23
4.2 Nachbeobachtungszeitraum 23
4.3 Datenverwaltungssysteme und statistische Auswertung 24
5. Ergebnisse 25
5.1 Studienkollektiv 25

5.2 Geschlechter- und Altersverteilung 25
5.3 Karnofsky-Index 27
5.4 Alkohol- und Nikotinkonsum 27
5.5 Body-Mass-Index 27
5.6 Initiale Beschwerdesymptomatik 27
5.7 Prätherapeutisches Staging 28
5.8 Tumorlokalisation 28
5.9 Prätherapeutisches Tumorstadium 29
5.9.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie 29
5.9.2 Definitive Radiochemotherapie 30
5.10 Histologie und der Differenzierungsgrad 31
5.11 Radiochemotherapie 31
5.11.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie 31
5.11.2 Definitive Radiochemotherapie 31
5.12 Simultane Chemotherapie 32
5.13 Operative Therapie nach Neoadjuvanz 33
5.14 Gesamtüberleben 33
5.14.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie 33
5.14.2 Definitive Radiochemotherapie 34
5.14.3 Vergleich des Gesamtüberlebens von nRCT und dRCT 34
5.15 Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben 35
5.15.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie 35
5.15.1.1 Geschlecht, Alter und Karnofsky-Index 35
5.15.1.2 Prätherapeutisches Tumorstadium 36
5.15.1.3 Posttherapeutisches Tumorstadium 39
5.15.1.4 Histologie und Differenzierungsgrad 45
5.15.1.5 Tumorlokalisation 47
5.15.1.6 Prätherapeutischer Hämoglobinwert 47
5.15.1.7 Peritherapeutischer Hämoglobinwert, Leukozyten- und Thrombozytenzahl 48
5.15.1.8 Kumulative Gesamtdosis 50
5.15.1.9 Chemotherapie 51
5.15.2 Definitive Radiochemotherapie 53
5.15.2.1 Geschlecht, Alter und Karnofsky-Index 53
5.15.2.2 Prätherapeutisches Tumorstadium 54
5.15.2.3 Histologie und Differenzierungsgrad 56
5.15.2.4 Tumorlokalisation 57

5.15.2.5 Prätherapeutischer Hämoglobinwert ... 58
5.15.2.6 Peritherapeutischer Hämoglobinwert, Leukozyten- und Thrombozytenzahl ... 59
5.15.2.7 Kumulative Gesamtdosis ... 61
5.15.2.8 Brachytherapie ... 62
5.15.2.9 Chemotherapie ... 63
5.16 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren ... 65
5.16.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie ... 65
5.16.2 Definitive Radiochemotherapie ... 67
5.17 Pathologische Komplettremission (pCR) ... 68
5.18 Vergleich des prä- und posttherapeutischen UICC-Stadiums ... 70
5.19 Rezidivfreies Überleben ... 70
5.19.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie ... 70
5.19.1.1 Lokalrezidivrate ... 70
5.19.1.2 Fernrezidivrate ... 72
5.19.1.3 Rezidivrate ... 75
5.19.2 Definitive Radiochemotherapie ... 76
5.19.2.1 Lokalrezidivrate ... 76
5.19.2.2 Fernrezidivrate ... 78
5.19.2.3 Rezidivrate ... 80
5.19.3 Vergleich definitive und neoadjuvante Radiochemotherapie ... 81
5.20 Therapieassoziierte Toxizitäten ... 82
5.20.1 Akuttoxizitäten ... 82
5.20.2 Perioperative Komplikationen ... 83
5.20.3 Spättoxizitäten ... 84
6. Diskussion ... 85
6.1 Studienkollektiv und Therapiestrategie ... 85
6.2 Geschlecht, Patientenalter und Karnofsky-Index ... 85
6.3 Lokalisation und das prätherapeutische UICC-Stadium ... 86
6.4 Gesamtüberleben ... 87
6.4.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie ... 87
6.4.2 Definitive Radiochemotherapie ... 88
6.5 Downstaging und pathologische Komplettremission (pCR) ... 89
6.6 Rezidivfreies Überleben ... 90
6.6.1 Lokalrezidivrate ... 90
6.6.2 Fernrezidivrate ... 91
6.7 Prognosefaktoren für das rezidivfreie und Gesamtüberleben ... 92

6.8 Therapieassoziierte Toxizitäten 95
6.9 Abschließender Vergleich definitive und neoadjuvante Radiochemotherapie 95
6.10 Fehlerbetrachtung 96
6.11 Ausblick 97
7. Zusammenfassung 98
8. Thesen 99
9. Abkürzungsverzeichnis 101
10. Abbildungsverzeichnis 102
11. Tabellenverzeichnis 104
12. Literaturverzeichnis 106
13. Danksagung 119
14. Eidesstattliche Erklärung 120
15. Lebenslauf 121

1. Vorwort

Das Ösophaguskarzinom weist eine Inzidenz von etwa 6.100 Männern und 1.800 Frauen pro Jahr in Deutschland auf. [1] Es kann unter Berücksichtigung des Stadiums verschiedenen Therapiemodalitäten zugeführt werden, welche zum Teil interdisziplinär abgestimmt und kombiniert werden müssen. [1, 2]
Ziel dieser retrospektiven monoinstitutionellen Arbeit ist es, Therapiedaten von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom der UICC-Stadien I - IVA, die im Zeitraum von 2008 - 2018 eine neoadjuvante oder definitive Radiochemotherapie an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock erhalten haben zu analysieren, miteinander zu vergleichen und abschließend im Kontext anderer Studien zu diskutieren.

2. Einleitung
2.1 Epidemiologie

In Deutschland entfallen lediglich 3% aller bösartigen Neubildungen der Männer auf den Ösophagus. Unter den gastrointestinalen Karzinomen liegt das Ösophaguskarzinom der Männer auf Platz 4. [3] Bei Frauen macht es 1% aller bösartigen Tumorerkrankungen aus. [4] Das Zentrum für deutsche Krebsregisterdaten meldete für das Jahr 2016 eine Inzidenz pro 100.000 Einwohner von 2,4 für Frauen und 9,4 für Männer. [5] Hinsichtlich der Histologie werden im Wesentlichen Adeno- und Plattenepithelkarzinome nachgewiesen, mit einer stetig steigenden Inzidenz der Adenokarzinome. [6, 7] Dem gegenüber sinkt die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome. Gründe hierfür liegen in einem Rückgang des Alkohol- und Zigarettenkonsums in den vergangenen Jahrzehnten. [7] Das Geschlechterverhältnis wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Häufig wird ein Verhältnis (männlich : weiblich) von 3 - 5 : 1 angegeben. [3, 7 bis 9]. Die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms weist einen altersabhängigen Anstieg auf. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 55 und 70. Lebensjahr mit steigender Tendenz in das höhere Alter. [8 bis 13] Das mittlere Sterbealter lag 2016 bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom bei Männern bei 70 und bei Frauen bei 74 Jahren. [12]

2.2 Anatomie

2.2.1 Aufbau und Lokalisation

Der Ösophagus ist ein muskuläres Hohlorgan, das sich als Teil des Verdauungstraktes an den Pharynx circa 15 cm ab Zahnreihe anschließt. Von dort aus zieht er durch das Mediastinum superius und posterius bis zum Mageneingang, wo er schließlich circa 40 cm ab Zahnreihe endet. Der Ösophagus ist somit circa 23 - 27 cm lang und weist ein Lumen von 1 - 2 cm auf. Topografisch verläuft er dorsal der Trachea nach kaudal, grenzt ventral ans Atrium sinistrum des Herzens und dorsal an die Aorta thoracica. Er durchtritt das Diaphragma durch den Hiatus oesophageus, welcher gleichzeitig die Pars thoracica (BWK1 bis Hiatus; 8 cm) der Speiseröhre von der Pars abdominalis (Hiatus bis Kardia; 16 cm) trennt. Zudem verfügt er über einen weiteren Abschnitt, die Pars cervicalis (3 cm), die sich von der Höhe des HWK 6 bis BWK 1 erstreckt.

Der Ösophagus verfügt über drei physiologische Engen: Die oberen Enge, Constrictio pharyngooesophagealis, mit dem oberen Ösophagussphinkter, die mittlere Enge, Constrictio thoracicae, welche durch den Arcus aortae und den linken Hauptbronchus entsteht und die untere Enge, Constrictio phrenica, welche durch das Diaphragma gebildet wird. Der untere Ösophagussphinkter ist ein Komplex von verschiedenen Verschlussmechanismen. Dazu zählen ein submuköses Venengeflecht, Muskelzüge und das Lig. phrenicooesophageales. Hinzu kommen der Druckgradient zwischen Brust- und Bauchraum und der His-Winkel von 60 - 65° zwischen Ösophagus und Kardia.

Die Wandschichtung des Ösophagus besteht aus einer Tunica mucosa mit Lamina epithelialis, propria und muscularis, wobei das Epithel ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel ist. Danach folgt die Tela submucosa mit dem Plexus submucosus, Venen und Drüsen. Diese wird umhüllt von der Tunica muscularis mit dem Plexus myentericus, welche aus einem innerem Striatum circulare und einem äußerem Striatum longitudinale bestehen. Die letzte Schicht ist die Tunica adventitia zur bindegewebigen Verankerung an den Nachbarorganen. In der Pars abdominalis wird der Ösophagus von der Serosa bedeckt und wird dort als Tela subserosa bezeichnet. [14, 15]

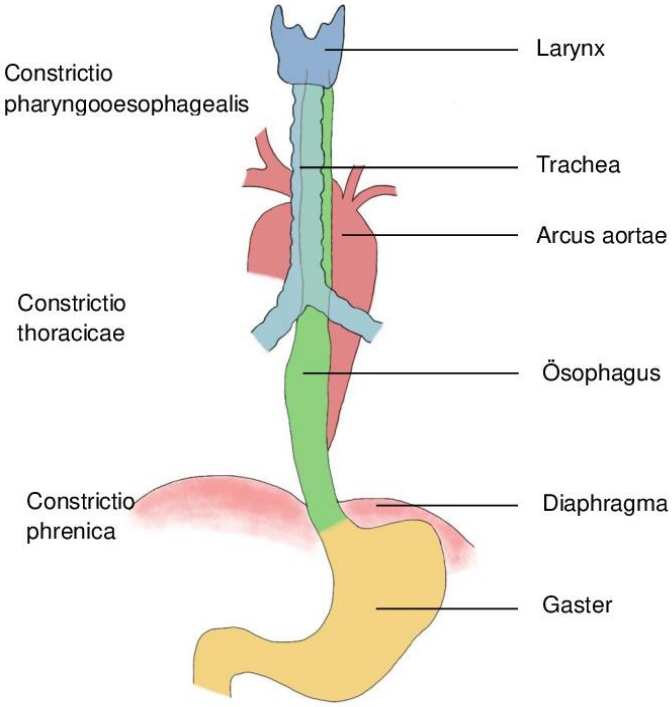


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lagebeziehungen des Ösophagus. (eigene Darstellung)

2.2.2 Gefäßversorgung

Die Gefäßversorgung des Ösophagus lässt sich durch die Einteilung in die anatomischen Abschnitte beschreiben. Die arterielle Versorgung erfolgt über eine Vielzahl von Rr. oesophageales, die aus verschiedenen Arterien abgehen. Die Äste für den Pars cervicalis werden aus der A. thyroidea inferior, dem Truncus thyrocervicalis oder der A. carotis communis gespeist. Der Pars thoracica wird überwiegend durch die Aorta thoracica versorgt und der Pars abdominalis aus der A. gastrica sinistra. [14]
Der venöse Abfluss erfolgt analog zur arteriellen Versorgung über zahlreiche Vv. oesophageales. Dabei fließt das Blut des Pars cervicalis in die V. thyroidea inferior und V. brachiocephalica sinistra, des Pars thoracica in die V. hemiazygos, V. hemiazygos accesoria und V. azygos und des Pars abdominalis in die V. gastrica sinistra. [14] Außerdem gibt es über die V. gastrica dextra eine Verbindung zum portalen Kreislauf über die V. portae hepatis, sodass bei entsprechenden pathologischen Veränderungen eine portokavale Anastomose entstehen kann. [15]

2.2.3 Lymphabfluss

Der Lymphabfluss erfolgt über ein muköses und submuköses Lymphgefäßnetz in die Nll. juxtaoesophageales welche um den Ösophagus liegen. Die Lymphe des Pars cervicalis wird nach kranial hauptsächlich in die Nll. cervicales profundi und damit zum Truncus jugularis geleitet. Der Lymphabfluss der Pars thoracica geht nach kranial in die Nll. paratracheales und

Nll. tracheobronchiales zum Truncus bronchomediastinalis oder nach kaudal in die Nll. phrenici superiores et inferiores zum Truncus mediastinalis anterior. Außerdem fließt die Lymphe des Pars abdominalis in die Nll. coeliaci und Nll. gastrici sinistri zum Truncus intestinalis. [10, 14]
Der Lymphabfluss des Ösophagus erfolgt nicht segmental, sondern longitudinal, sodass über Lymphbahnanastomosen zum Beispiel auch Tumoren in kaudal gelegenen Abschnitten zervikale Lymphknotenmetastasen verursachen können. [10, 15]

2.2.4 Nervale Innervation

Die parasympathische Innervation des Ösophagus erfolgt primär aus den Nn. vagi, im oberen Teil zudem auch aus den Nn. laryngei recurrentes. [15] Die Äste des N. vagus bilden beidseits den Plexus oesophagus, welcher zusammen mit den Fasern des Truncus sympathicus als Truncus vagalis anterior et posterior sowohl an der Vorder- als auch an der Rückwand des Ösophagus Richtung kaudal ins Abdomen zieht. [14]

2.3 Risikofaktoren

In der Literatur werden verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms beschrieben. Im Nachfolgenden wird der Evidenzgrad der S3-Leitlinie von 2018 zur Qualifizierung genutzt. Hierbei wird zwischen den zwei primären histologischen Typen des Adeno- und des Plattenepithelkarzinoms unterschieden, da sie unterschiedliche Risikoprofile aufweisen.
Für beide Histologien gilt der Nikotinabusus als einer der wichtigsten Risikofaktoren (Evidenzgrad 3a). Das Karzinomrisiko steigt dosisabhängig um das 5,9- bis 8,5-fache. Zudem weist es einen Synergismus mit dem Alkoholkonsum auf, sodass ein 10- bis 23,9-fach erhöhtes Risiko besteht im Vergleich zu nichtrauchenden Abstinenten. [4] Das Risiko erhöht sich bei beiden Typen durch eine Achalasie, also eine Hypomotilitätsstörung durch den Untergang des Auerbach-Plexus. (Evidenzgrad 3a). [4] Patienten, die eine Säure- oder Laugenverätzung des Ösophagus erlitten haben neigen zu korrosiven Stenosen, welche das Risiko für ein Ösophaguskarzinom erhöhen. [4] Ebenso weisen 5 - 14% aller Patienten ein synchrones oder metachrones Zweitkarzinom im Kopf-Hals Bereich auf. [4] Es werden in der Fachliteratur viele weitere Risikofaktoren genannt, welche jedoch eher zu den selteneren Aspekten gehören oder deren Bedeutung noch nicht ganz klar ist. Dazu zählen die erhöhte Aufnahme von Nitrosaminen, eine vitaminarme Ernährung, chronische Hitzeeinwirkung durch heiße Getränke, das Plummer-Vinson Syndrom, Sklerodermie, Dermatomyositis, chronische Ösophagitis, eine HPV-Infektion und die Tylosis palmaris et plantaris. [4, 7, 10, 16 bis 21]

Für das Plattenepithelkarzinom ist der Konsum von Alkohol ein bedeutender Risikofaktor (Evidenzgrad 2b), welcher auch vom Grad des Konsums abhängt. Bei leichtem Konsum (<12,5 g/d) steigt das relative Risiko um 1,31 und bei starkem Konsum (>50 g/d) um 4,89 an. [3, 4] Es geben circa 60 - 70% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom Alkohol und/oder Nikotinabusus in der Anamnese an. [17]
Das Adenokarzinom hingegen wird durch andere Risikofaktoren dominiert. Dazu gehört zum einen der gastroösophageale Reflux (Evidenzgrad 2b), welcher je nach Symptomintensität das Risiko erhöht. Bei einfachem Reflux ist das Risiko 3-fach, beim Vorliegen einer Hiatushernie 6-fach und beim Vorliegen von Hiatushernie und Reflux 8-fach erhöht. [4] Zum anderen spielt auch das Vorliegen eines Barettösophagus eine Rolle. Er erhöht das Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung 11-fach. [3] Hierbei korreliert die Länge der Barett-Mukosa mit dem Neoplasierisiko. Bei langstreckigem Barett liegt ein Karzinomrisiko von bis zu 10% vor. [8, 16, 22] Ein weiterer Risikofaktor ist das Übergewicht (Evidenzgrad 2a). Das relative Risiko für Patienten mit einem BMI >25 ist erhöht. Mit steigendem BMI liegt eine erhöhte Dysplasieprävalenz im Barettösophagus vor. Dies kann im Verlauf zu einem Adenokarzinom führen. [4, 23, 24]
Ein inverser Effekt hingegen wird der Helicobacter pylori Besiedlung zugeschrieben. Diese soll aufgrund der chronischen atrophischen Gastritis die Säureproduktion des Magens hemmen. Daraus resultiert ein niedrigeres Risiko eines Adenokarzinoms bei gastroösophagealem Reflux. [7, 20, 25, 26]

2.4 Prävention

Die Prävention wird in drei Bereiche gegliedert. Die primäre Prävention dient der Krankheitsverhütung, die sekundäre Prävention der Krankheitsfrüherkennung und die tertiäre Prävention der Rückfallprophylaxe. [27] Die vermehrte Aufnahme von Obst und Gemüse kann das Risiko für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms senken. Zudem wirkt körperliche Aktivität protektiv. [3, 4, 25] Eine Alkohol- und Nikotinabstinenz senkt auf lange Sicht auch das Risiko für ein Ösophaguskarzinom. [25] Es besteht keine Empfehlung zur medikamentösen Prävention. Studien bezüglich einer täglichen Einnahme von Acetylsalicylsäure oder Protonenpumpeninhibitoren widersprechen sich in ihren Empfehlungen. [4, 28, 29] Die sekundäre Prävention bezieht sich ausschließlich auf Risikopatienten und ist aufgrund der geringen Inzidenz des Ösophaguskarzinoms nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Aufgrund des steigenden Adenokarzinomrisikos sollen Patienten mit histologischem Nachweis einer metaplastischen Barett-Mukosa Kontrollendoskopien erhalten. [3, 8, 9] Die geringe Inzidenz eines Barettösophagus bei Patienten mit mehrjährigem gastroösophagealen Reflux stellt für Patienten ohne Nachweis einer Neoplasie keine Indikation für eine regelmäßige

Kontrolle dar. [3, 25] Außerdem sollen auch Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine endoskopische Vorsorgeuntersuchung des Ösophagus und des Magens erhalten. [3, 20] Für Patienten mit Zustand nach einer Säure- oder Laugenverätzung wird ebenso eine regelmäßige Kontrollendoskopie empfohlen. [3]

2.5 Symptomatik

Zu den initialen Symptomen zählen der Gewichtsverlust und Regurgitationen. [3, 4, 9, 10, 17, 30] Dies führt bei vielen Patienten im Sinne einer verminderten Aufnahme von Makro- und Mikronährstoffen zu einem metabolischen Risiko. Die Einteilung des Gewichtsverlustes gemäß den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) beinhaltet einen Grad 1 mit 5 - 10% Gewichtsverlust, Grad 2 (10 - 20% Gewichtsverlust) und Grad 3 (>20% Gewichtsverlust). Außerdem klagen viele Patienten über retrosternale Schmerzen oder Drückgefühl. [3, 9, 10, 17, 19, 21] Diese sind durch die Headzone des Ösophagus, welche sich auf den Hautbereich des unteren Sternums projiziert, zu erklären. [14] Das Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms ist die Dysphagie, welche ab einer Verlegung des Lumens von zwei Dritteln auftritt und damit als Spätsymptom gilt. [3, 7, 9, 11, 17, 19, 21, 30] Die Einteilung nach CTCAE beinhaltet Grad 1 (symptomatische Dysphagie, Essen möglich), Grad 2 (Symptomatische Dysphagie, erschwertes Schlucken) und Grad 3 (stark eingeschränktes Schlucken, zusätzlich künstliche Ernährung). Ein weiteres spezifisches Symptom ist das Auftreten von Aspirationen bei ösophagotrachealer Fistel. [19, 30] Bei Infiltration des N. recurrens kann es zu einer dauerhaften Heiserkeit im Sinne einer Recurrensparese kommen. [3, 10, 17] In seltenen Fällen wird außerdem eine Hämatemesis oder Meläna beobachtet. [3, 10] Zu den Allgemeinsymptomen zählen wie bei den meisten Karzinomen die Appetitlosigkeit, die vermehrte Schweißsekretion, Fieber und die Verschlechterung des Allgemeinzustands. [10, 17, 20]

2.6 Metastasierung

Das Ösophaguskarzinom ist durch eine frühe lymphogene Metastasierungsrate gekennzeichnet. [9, 11, 18, 19] Die Häufigkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist für Adeno- und Plattenepithelkarzinome identisch. [10] Entscheidend für die Metastasierungsrate in die Lymphknoten ist die Infiltration der Submukosa, welche Lymphgefäße enthält. Dann weisen circa 30% der Patienten eine Metastasierung in die Lymphknoten auf. [16, 20]

Da der Lymphabfluss des Ösophagus longitudinal und bidirektional erfolgt ist eine Metastasierung auch in weiter entfernte Lymphknoten möglich. [16, 20, 31] Die häufigsten betroffenen Lymphknoten befinden sich paraösophageal, parahiatal, an der kleinen und großen Magenkurvatur, dem Truncus coeliacus, der Arteria hepatica und dem Milzhilus. [19, 20] Außerdem kommt es durch den fehlenden Serosaüberzug der Pars cervicalis und Pars thoracica zu einer frühen Infiltration der Nachbarorgane wie der Trachea, dem Perikard oder der Aorta. [3, 9, 17] Mit der Dauer und Invasivität des Tumorwachstums steigt die Rate der Fernmetastasierungen. Diese treten im Vergleich zu Lymphknotenmetatastasen jedoch erst später auf. Eine Studie von Dresner et. al. aus dem Jahre 2001 ermittelte eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 80% bei einem cT3 – Tumor, eine Differenzierung nach Histologie erfolgte allerdings nicht. [32] Bei Karzinomen im oberen Drittel finden sich Fernmetastasen meist in der Lunge. Karzinome des unteren Drittels metastasieren hingegen vermehrt in die Leber. Auch weitere Lokalisationen wie das Skelettsystem, die Pleura oder das zentrale Nervensystem sind zu nennen. [9, 11, 16, 18, 31, 33]

2.7 Diagnostik und Staging

Die prätherapeutische Diagnostik und das Staging sind essentiell für eine Entscheidung über eine Therapiestrategie in einer multidisziplinären Tumorkonferenz. Goldstandard bei Verdacht auf einen Tumor des Ösophagus ist die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Mit ihr kann der Tumor visualisiert werden, die Tumorausdehnung makroskopisch bestimmt und durch eine Stufen- und 4 Quadrantenbiopsie die histologische Differenzierung erfolgen. [3, 7, 9 bis 11, 25, 30, 34] Sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für Neoplasien des Ösophagus. [4] Die Methode der Wahl zur Bestimmung des T-Stadiums ist die Endosonografie (EUS) des Ösophagus. [9 bis 11, 16, 17, 20, 30] Mithilfe der EUS kann die Infiltrationstiefe abgeschätzt werden, wobei sie zum Overstaging neigt. [3, 4, 16] Eine genaue Vorhersage des N-Stadiums ist nicht möglich. Allein durch die Echogenität und Größe der Lymphknoten kann keine genaue Aussage über die Malignität gemacht werden. Dafür muss bei unklarem Befund eine Feinnadelbiopsie der suspekten Lymphknoten erfolgen. [3, 4, 20, 35] Bei einer Tumorstenose ist eine EUS nicht hinreichend aussagekräftig. [4]

Zur Beurteilung der Ausdehnung und Fernmetastasierung wird die Computertomografie des Thorax und Abdomens mit oralem und intravenösem Kontrastmittel empfohlen. [3, 4, 7, 9 bis 11, 16, 20, 21, 36] Eine Magnetresonanztomografie sollte nur bei Kontraindikation für eine Computertomografie durchgeführt werden. [3, 4] Besteht Verdacht auf eine tracheobronchiale Infiltration des Tumors wird zudem eine flexible Bronchoskopie durchgeführt. [4, 9 bis 11, 16, 19, 20, 30] Zum Ausschluss von Metastasen im Bauchraum, besonders in der Leber, wird eine Sonografie des Abdomens durchgeführt. [3, 4, 9, 19, 30] Außerdem ist eine Sonografie des

Halses für die Detektion von befallenen Lymphknoten möglich. [4] Patienten mit potentiell kurativem Therapieansatz sollten zudem ein FDG-PET/CT erhalten, da dieses die höchste Sensitivität für den Auschluss von Fernmetastasen hat. [3, 4, 9, 10, 19 bis 21, 31, 35] Bei Verdacht auf eine Knochenmetastasierung kann zudem eine Skelettszintigrafie durchgeführt werden. [10, 16, 19, 30] Weitgehend obligat ist heutzutage die Durchführung einer Minilaparaskopie bei Aszites oder Verdacht auf Peritonealkarzinose. [4, 16, 19] Zur Detektion von Dysplasien und Frühkarzinomen kann bei Risikopatienten eine Chromoendoskopie durchgeführt werden. [4, 9, 17] Eine Bestimmung von Tumormarkern zur Diagnostik oder zum Monitoring wird aktuell nicht empfohlen. [4, 6, 34]

2.7.1 Tumorausdehnung und Lokalisation

Bei der diagnostischen Beschreibung der Lokalisation des Ösophaguskarzinoms wird eine andere Einteilung des Ösophagus gewählt als sie in der Anatomie beschrieben wird. Das proximale Drittel erstreckt sich vom Ösophaguseingang bis 25 cm ab Zahnreihe. Danach folgt von 25 - 32 cm ab Zahnreihe das mittlere Drittel. Das distale Drittel umfasst 32 - 42 cm ab Zahnreihe. [10, 19] Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte in diesem Kollektiv anhand des oralen Randes der tumorösen Läsion. Die prozentuale Verteilung der Lokalisation muss für Plattenepithel- und Adenokarzinome differenziert betrachtet werden. Das Plattenepithelkarzinom tritt mit einer Häufigkeit von 50% vermehrt im mittleren Drittel auf. Nur 15% entfallen auf das proximale und 35% auf das distale Drittel. [9, 10, 19, 20] Das Adenokarzinom hingegen findet sich zumeist im unteren Drittel, was durch die Pathogenese zu erklären ist. In der Literatur finden sich Angaben von 70 - 95% für das Adenokarzinom im distalen Drittel. [9, 10, 20, 30] Außerdem wird eine Häufung von Karzinomen an den physiologischen Engen des Ösophagus beschrieben. [7, 20] Im Durchschnitt misst ein Ösophaguskarzinom bei Diagnose 6,5 cm und breitet sich longitudinal und nicht zirkumferentiell aus. [20]

2.8 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Zur internationalen Vereinheitlichung des Tumorstagings des Ösophaguskarzinoms wird die TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) verwendet. Aktuell liegt die 8. Auflage der Klassifikation aus dem Jahr 2016 vor. [37] Deswegen wurden alle älteren Patientendaten in diese Auflage umklassifiziert. In der TNM-Klassifikation werden die einzelnen Faktoren in Unterkategorien unterteilt. Dabei steht das T für die Größe und die Ausbreitung des Primärtumors. Das N beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und das M gibt Auskunft über das Fehlen oder

Vorhandensein von Fernmetastasen. Die Zahl hinter den jeweiligen Buchstaben gibt eine genauere Auskunft über den Schweregrad der Ausprägung an. [37] Die Veränderungen von der 6. zur 7. Auflage sind in der nachfolgenden Tabelle *kursiv* markiert und jene von der 7. zur 8. Auflage sind fett gekennzeichnet. Dem Großbuchstaben vorangestellt wird ein kleiner Buchstabe, der das Verfahren der Einstufung widerspiegelt. So steht ein c für klinisches Stadium, ein p für pathologisches Stadium, y für den Zustand nach neoadjuvanter Therapie, u für Ultraschalldiagnostik im Sinne einer Endosonographie, r für Rezidiv und a für eine Beurteilung durch Autopsie. [37] Nach der UICC erfolgt dann eine Einteilung in Stadien von 0 – IV, wobei diese teilweise in A und B aufgeteilt werden. Seit der 7. Auflage wird bei der Stadieneinteilung in Plattenepithel- und Adenokarzinome unterschieden. [38] Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in der folgenden Tabelle nur die Stadieneinteilung nach der 8. Auflage dargestellt.

T - Primärtumor	
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*
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in *1 bis 2* regionären Lymphknoten
N2	*Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten*
N3	*Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten*
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM Klassifikation aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage mit Modifikationen aus der 6. und 7. Auflage [37 bis 39]

UICC-Stadium	**T-Stadium**	**N-Stadium**	**M-Stadium**
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

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Adenokarzinoms nach UICC aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37]

UICC-Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
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	M0
Stadium IVA	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms nach UICC aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37]

2.9 Histologie

Neben den Plattenepithel- und Adenokarzinomen treten in 4% der Fälle auch Leiomyosarkome, Siegelringzellkarzinome, Granularzelltumoren, gastrointestinale Stromatumoren, Sarkome, maligne Melanome, neuroendokrine Tumoren oder Lymphome auf. [16, 18, 21, 33 bis 35] Histologisch ist ein Ösophaguskarzinom in circa 60 – 85% ein Plattenepithelkarzinom und in circa 35 - 45% ein Adenokarzinom. [3, 9, 18, 19, 21, 25, 31, 33, 40]

Das Plattenepithelkarzinom wächst meist ulzerierend, in einigen Fällen auch polypös oder diffus infiltrierend. Es ist meist mittelmäßig differenziert und unterschiedlich stark verhornt. Außerdem finden sich Kernpolymorphien und teilweise eine geringe desmoplastische Stromareaktion. [3, 8, 18, 20]

Das Adenokarzinom findet man fast immer auf dem Boden einer Barettmukosa, welche eine Zylinderzellmetaplasie mit Drüsenbildung darstellt und als Präkanzerose gilt. Ein Adenokarzinom besitzt eine eher flache, selten ulzerierte oder polypöse Oberfläche. Histologisch sieht man ein papilläres oder tubuläres Wachstum. [3, 17, 18, 33, 35, 40] In einigen Fällen lassen sich HER2 Rezeptoren nachweisen. Bei Adenokarzinomen trifft dies auf 21% und bei Plattenepithelkarzinomen auf 32% zu. [25] Der histologische Befund enthält zudem Aussagen über die Größe der Läsion, den Differenzierungsgrad, die Infiltrationstiefe, die Lymphgefäß- und Veneninvasion und eine Einschätzung des Metastasenrisikos.[4, 25] Die Einteilung des histopathologischen Differenzierungsgrades ist folgend in Tabelle 4 abgebildet.

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

Tabelle 4: Histopathologischer Differenzierungsgrad aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37]

2.10 Therapieoptionen

Bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms stehen je nach histologischem Zelltyp, Stadium, Komorbiditäten und Patientenwunsch verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Auswahl. Eine Therapieentscheidung sollte stets in einer interdisziplinären Tumorkonferenz mit Berücksichtigung der Patientenpräferenz erfolgen. [4, 9, 25] Tumoren des Stadiums 0 und I ohne Infiltration der Submukosa werden endoskopisch reseziert. Bei infiltrativem Wachstum in die Submukosa ist der Einsatz eines operativen Verfahrens indiziert. [3, 4] Tumoren der Kategorie T2 werden laut S3-Leitlinie einer alleinigen chirurgischen Resektion unterzogen und bedürfen nur in besonderen Fällen einer präoperativen Chemotherapie beim Adenokarzinom bzw. einer Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom. [4, 9, 19] Im Stadium I oder II besteht kein Vorteil durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie hinsichtlich der R0-Resektionsrate oder des Gesamtüberlebens. [41] Ein entscheidender Faktor des Therapieerfolges ist die frühe lymphogene Metastasierung. Es werden weniger als 10% der Tumoren in frühen Stadien diagnostiziert. In 57% der Fälle liegt initial eine T3-Situation und in 17% eine T4-Situation vor, welche fast immer lokale Lymphknotenmetastasen aufweisen. [3, 8] Außerdem sind 25% der Patienten aus internistischer und anästhesiologischer Sicht inoperabel. [27] In dieser Arbeit wird der Fokus auf die Therapiemodalitäten der neoadjuvanten und definitiven Radiochemotherapie gelegt. Bei dem Vergleich der beiden Therapieformen lässt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied nachweisen. [4, 25, 42, 43] Die lokoregionäre Rezidivrate ist bei der definitiven Radiochemotherapie im Vergleich zur neoadjuvanten Applikation erhöht. [4, 16, 25, 42 bis 44] Der positive Effekt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie lässt sich vorallem bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom nachweisen. [4] Bei Patienten mit neoadjuvantem Konzept besteht eine höhere therapiebedingte Letalität. [4, 42, 43] Deswegen wird bei ähnlichem Ergebnis für komorbide Patienten eine definitive Radiochemotherapie empfohlen. [42] Für operable Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Ösophagus gilt die neoadjuvante Radiochemotherapie als Standardverfahren. [4, 45] Für Patienten mit einem lokalen Befund eines Plattenepithelkarzinoms des zervikalen Ösophagus wird von der S3-Leitlinie eine definitive Radiochemotherapie empfohlen. [4] Laut S3-Leitline zeigten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom einen Überlebensvorteil bei neoadjuvanter Radiochemotherapie im

Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten Radiotherapie. Patienten mit einem Adenokarzinom hingegen zeigten sowohl für die perioperative Chemotherapie als auch die neoadjuvante Radiochemotherapie ein Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten Radiotherapie. [4] Adenokarzinome der Kategorie cT3 und cT4 können somit leitliniengerecht auch mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt werden. [4]

2.10.1 Endoskopische Resektion

Das Verfahren der endoskopischen Resektion findet ausschließlich bei Vorläuferläsionen und Frühkarzinomen mit minimalem Lymphknotenmetastasierungsrisiko des Ösophagus statt. [3] Da diese Patienten nicht Teil der Studiengruppe sind wird hier nur kurz auf diese Therapie eingegangen. Die endoskopische Resektion und lokal ablative Verfahren können eingesetzt werden bei einer hochgradig intraepithelialen Neoplasie oder einem mukosalem Karzinom, einer oberflächlichen Submukosainfiltration bei einem Adenokarzinom oder bei nicht neoplastischer Barettmukosa um das Risiko eines Karzinoms zu senken. [3, 4, 20] Kontraindikationen sind eine Lymphknotenmetastasierung, eine Veneninfiltration, eine Submukosainfiltration von mehr als 500 µm oder ein Karzinom fortgeschrittener Größe. [3, 16] Es ist immer eine komplette Resektion des Tumors anzustreben, wobei eine En-bloc Resektion im Vergleich zu einer Piece-Meal Technik eine niedrigere Rezidivwahrscheinlichkeit hat. [4, 16, 25] Zu den Verfahren der endoskopischen Resektion gehören die Mukosaresektion und die Submukosadissektion, wobei letztere hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit überlegen ist. [3, 4] Zu den lokalen Verfahren gehören die Argon-Plasma Koagulation, die Radiofrequenzablation und die photodynamische Therapie welche in Frühstadien in kurativer Intention eingesetzt werden können. [3, 25]

2.10.2 Grundlagen der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie beruht auf dem Ansatz, dass sich Erbgut-Schäden in gesunden Zellen schneller und effizienter reparieren können, als Erbgut-Schäden in Tumorzellen. [27] Gemessen wird die Strahlentherapie in der Energiedosis Gray (Gy). Sie beschreibt die in einem Gewebe absorbierte Energie bezogen auf die Masse des Gewebes. [3, 27] Bei der Bestrahlung des Ösophaguskarzinoms werden mit dem Linearbeschleuniger erzeugte Photonen genutzt. Die Photonenstrahlung zählt zur indirekt ionisierenden Strahlung. Die biologische Wirkung ist abhängig von der Gewebeart, der zeitlichen und räumlichen Dosisverteilung, der individuellen Strahlenempfindlichkeit, dem Einsatz von strahlensensibilisierenden Substanzen und weiteren Faktoren. [27, 46] Mit zunehmender Strahlungsenergie verlagert sich das Dosismaximum bei der Bestrahlung mit Photonen weiter

in die Tiefe. Dies wird zur Schonung oberflächlicher Gewebe wie der Haut genutzt. [20, 27] Zur Vorhersage der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeit von strahlenassoziierten Nebenwirkungen wurde das Linear-quadratische Modell entwickelt. Es besagt, dass zwei Komponenten die Dosisabhängigkeit der stattfindenden Zelltötung beschreiben. Der alpha-Wert ist die lineare Komponente. Er ist bei kleinen Dosen proportional zur Dosis und geht mit einer niedrigen Reparaturkapazität einher. Der beta-Wert stellt die quadratische Komponente dar und ist proportional zum Quadrat der Dosis, gilt bei hohen Dosen und beschreibt eine hohe Reparaturkapazität. Gewebe die ein kleines α/β-Verhältnis aufweisen haben eine gute Erholungsfähigkeit des Gewebes und sind damit weniger strahlenempfindlich als Gewebe mit großem α/β-Wert. Dies gilt nur bei konventioneller Fraktionierung von 1,8 - 2,0 Gy Einzeldosis pro Tag. [27, 46] Anhand der Korrelation des α/β-Wertes können die Gewebe in spät- und frühreagierende Gewebe eingeteilt werden. Akutreaktionen treten bei Geweben mit einem hohem α/β-Wert von 7- 20 Gy auf. Dazu gehören zum Beispiel Schleimhäute, Knochenmark, Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome. Das bedeutet auch, dass eine Fraktionierung wenig Effekt auf die Schädigung dieser Zellarten hat. Spätwirkungen sind bei Geweben mit einem α/β-Wert von 0,1 bis 5 Gy zu beobachten - zum Beispiel Gehirn, Rückenmark, Niere und Lunge. Mit einer Fraktionierung der Strahlendosis kann dieses Gewebe vor Strahlenschäden geschützt werden, da es eine hohe Reparaturkapazität aufweist. [3, 25, 27, 46] Die Strahlenfolgen können in zwei Kategorien aufgeteilt werden. Die deterministischen Strahlenfolgen treten nach Überschreitung einer Schwellendosis auf, wobei der Schweregrad mit der Dosis steigt. Sie können früh und spät auftreten. Die stochastischen Strahlenfolgen besitzen keine Schwellendosis, ihre Wahrscheinlichkeit steigt mit der Dosis. Dabei handelt es sich zum Beispiel um Mutationen oder eine Kanzerogenese. [27] Ziel der Planung der Strahlentherapie ist es eine Schonung des tumorumgebenden Normalgewebes durch einen steilen Dosisrandabfall zu ermöglichen. Auf Basis einer Computertomografie wird für jeden Patienten ein individueller Bestrahlungsplan erstellt, welcher neben dem Zielvolumen und den Risikoorganen auch die Dosisverteilung enthält. Zu den Risikoorganen bei der Bestrahlung des Ösophagus gehören vorallem das Herz, die Lunge, der Plexus brachialis und das Rückenmark. Aus unterschiedlichen Winkeln werden Teildosen appliziert, welche sich dann im Zielvolumen als Hochdosisbereich kumulieren. [10, 20, 25] In der Bestrahlungsplanung werden unterschiedliche Volumina unterschieden. Das GTV (gross tumor volume) beschreibt das Volumen in dem makroskopisch Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte. Das CTV (clinical target volume) ist das klinische Zielvolumen mit der subklinischen Infiltrationszone am Tumorrand. Es wird weiter unterteilt in I. Ordnung: Primärtumor mit Sicherheitssaum, II. Ordnung: typisches Tumorausbreitungsgebiet in regionale Lymphknoten und umliegende Strukturen und III. Ordnung: potentielles Tumorausbreitungsgebiet. Das PTV (planning target

volume) beinhaltet das CTV (I+II+III) und einen Sicherheitsraum für spontane Lageveränderungen zum Beispiel durch Füllung der Nachbarorgane, Gewichtsabnahme oder Patientenlagerung. Das TV (treated volume) beschreibt das PTV + die Isodosenfläche mit der Zielvolumendosis. [27]

Im Falle des Ösophaguskarzinoms ist ein Bestrahlungsvolumen in Abhängigkeit der Primärausdehnung zu konturieren. Dieses sollte mittels funktioneller bildgebender Diagnostik evaluiert werden (am besten mittels PET/CT). Die Sicherheitsabstände können je nach verwendeter Technik kraniokaudal bis zu 5 cm und nach lateral bis zu 2 cm betragen. Des Weiteren werden die befallen Lymphabflussgebiete inkludiert.

Eine beispielhafte Darstellung der Bestrahlungsplanung eines Ösophaguskarzinoms der Klinik für Strahlentherapie in Rostock ist in Abbildung 2 dargestellt. Es wird ein Bestrahlungsplan einer Patientin mit einem distalen Ösophaguskarzinom (32-40cm ab ZR) zur nRCT mit einer Einzeldosis von 1,8 und einer Gesamtdosis von 41,4 Gy gezeigt. Hier sind das GTV orange, das CTV gelb und das PTV rot dargestellt, die restlichen Farben konturieren anliegende Risikoorgane.

Als zusätzliches strahlentherapeutisches Verfahren bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms wird die intrakavitäre Brachytherapie eingesetzt. Dazu wird eine HDR (high dose rate) Strahlenquelle mit 192-Iridium im Afterloadingverfahren in einen im Ösophagus liegenden Applikator eingeführt. Dieses Verfahren ist geeignet für eine Bestrahlung von Tumoranteilen die weniger als 10 cm von der Quelle entfernt sind. Besonders günstig ist bei diesem Verfahren der steile Dosisgradient zur Peripherie und die damit verbundene Schonung des umliegenden Gewebes. Kontraindikationen für eine Brachytherapie sind das Vorliegen einer ösophagotrachealen Fistel, ein zervikaler Tumor oder eine Stenose des Ösophagus. [20, 25, 27]

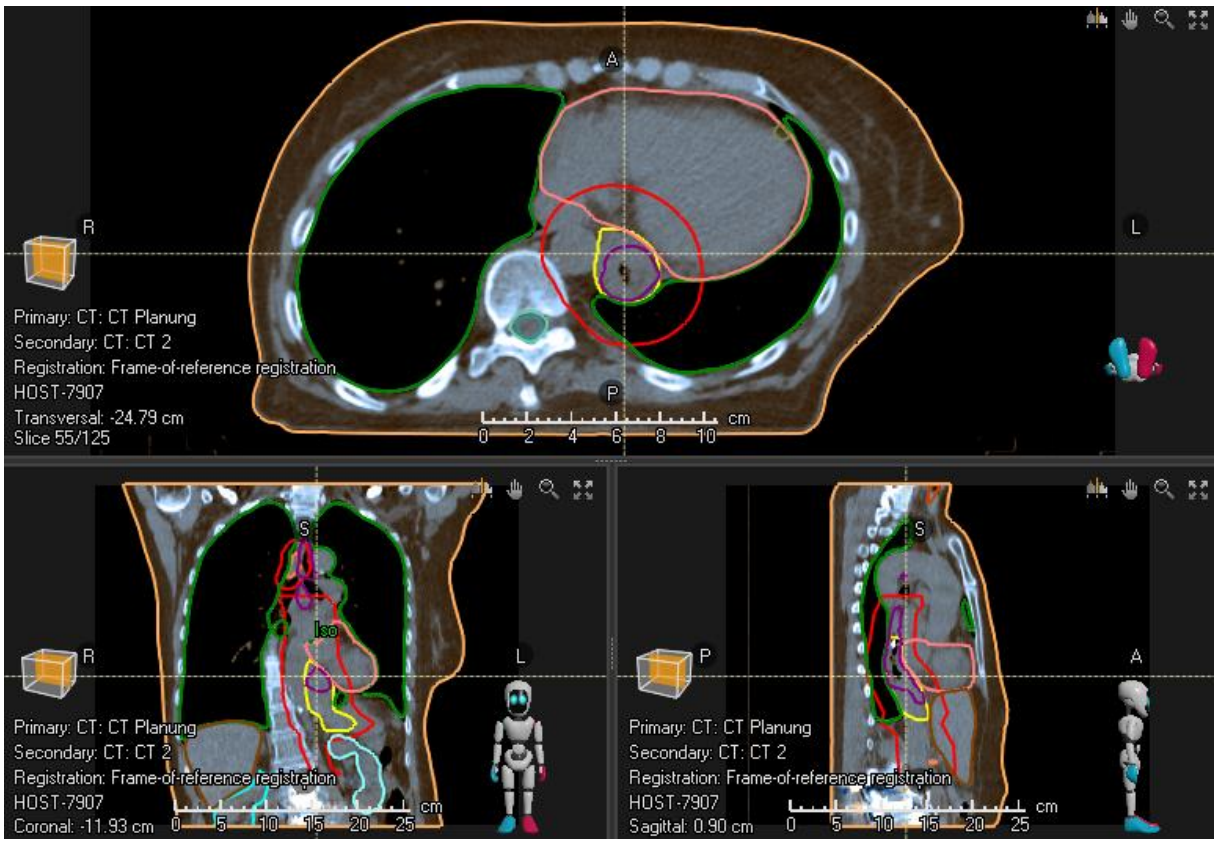


Abbildung 2: Darstellung aus den Patientendaten der Klinik- und Poliklinik für Strahlentherapie Rostock, Beispielhafter Bestrahlungsplan für eine nRCT.

2.10.3 Chemotherapie

Fester Bestandteil des multimodalen Therapiekonzeptes des Ösophaguskarzinoms ist die Chemotherapie. Es werden unterschiedliche Zytostatika in verschiedenen Kombinationen eingesetzt. In dieser Arbeit wird der Fokus auf die Zytostatika der neoadjuvanten und definitiven Radiochemotherapie gelegt. In den letzten Jahren hat sich vor allem der Einsatz von Cis- und Carboplatin, 5-Fluoruracil und Paclitaxel etabliert. [3, 4, 6, 25] Die angewandten Chemotherapeutika fungieren als Radiosensitizer indem sie eine Reparatur subletaler Schäden unterdrücken. So tragen sie gleichzeitig zur lokalen Effektivität der Radiotherapie bei. [3] In nachfolgender Tabelle findet sich das in den letzten Jahren etablierte Therapieschema analog dem CROSS-Protokoll (**C**hemo**r**adiotherapy for **O**esophageal Cancer followed by **S**urgery **S**tudy Group), wie es für die definitive und neoadjuvante Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Rostock zur Anwendung gekommen ist. [47] Im Zeitraum der statistischen Analyse wurden weitere Konzepte angewendet. Zwei von diesen finden sich unter A und B in nachfolgender Tabelle.

Therapiestrategie	Zytostatikum	Dosierung	Applikationstage
CROSS- Protokoll	Carboplatin	AUC 2/Tag	1x wöchentlich
	Paclitaxel	50 mg/m² KOF/Tag	während RT
A	Carboplatin	AUC 1/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33
	Paclitaxel	50 mg/m² KOF/Tag	Tag 2 & 5 + 30 & 33
B	Cisplatin	20 mg/m² KOF/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33
	Paclitaxel	50 mg/m² KOF/Tag	Tag 2 & 5 + 30 & 33

Tabelle 5: Therapieschemata der Chemotherapie bei definitiver und neoadjuvanter Radiochemotherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock.

2.10.4 Operative Therapie

Eine Indikation für eine operative Therapie des Ösopaguskarzinoms, Einzelfallentscheidungen ausgenommen, besteht immer dann, wenn keine Fernmetastasen vorliegen, der Tumor keine nicht resektablen Nachbarorgane infiltriert und der Patient funktionell operabel ist. [3, 11, 25] Zu den Risikofaktoren für perioperative Komplikationen gehören: Leberzirrhose, Alkoholabusus, therapieresistente Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit, manifeste Angina pectoris und pulmonale Erkrankungen mit Lungenfunktionseinschränkungen. Bei der Risikostratifikation sollte neben der kardialen, pulmonalen, renalen und hepatischen Funktion auch der Ernährungsstatus betrachtet werden. Außerdem sollte eine Entzugsdelirprophylaxe eingeleitet und der Patient über einen Nutzen der Alkohol- und Nikotinabstinenz vor der Operation aufgeklärt werden. [16, 20, 31] Des Weiteren zeigen Daten, dass ggf. ein Zusammenhang zwischen der perioperativen Mortalität und der Zahl der durchgeführten Operationen besteht. Ein high-volume Zentrum mit mehr als 20 Ösophagektomien pro Jahr hat eine Krankenhausmortalität von unter 5%. [3, 9, 16, 31]

Je nach Lokalisation des Tumors kommen verschiedene Operationsstrategien in Betracht. Ziel ist die R0- Resektion des Tumors. Das Standardverfahren für Tumoren des mittleren und distalen Abschnittes stellt die subtotale abdominothorakale Ösophagektomie mit systematischer mediastinaler und abdominaler Lymphadenektomie und hoch intrathorakaler Anastomose nach Magenhochzug oder Koloninterposition dar. [4, 10, 16, 20] Bei Patienten mit einem pulmonalen Risiko kann eine transhiatale Ösophagusresektion erwogen werden. Der Thorax wird bei diesem Verfahren nicht eröffnet und bietet so einen Schutz der pulmonalen Funktionen und eine geringere Inzidenz für Sepsis und Infektionen des Thorax. Allerdings geht ein transhiatales Verfahren mit einer weniger radikalen Lymphadenektomie einher, weist häufiger eine Insuffizienz bei zervikaler Anastomose auf und die Gefahr der Schädigung des N. laryngeus recurrens ist erhöht. [3, 4, 10, 16] Ebenso besteht die Möglichkeit einer minimalinvasiven Operation mittels Laparotomie und Thorakotomie. Sie bietet durch ihr geringeres Zugangstrauma weniger pulmonale Komplikationen, eine schnellere

Rekonvaleszenz bei gleicher Morbidität und Mortalität und eine bessere 1-Jahreslebensqualität. [3, 48, 49] Die zervikalen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus können wegen ihrer engen Nachbarschaft zur Trachea oder einem zu geringen Abstand zum oberen Ösophagussphinkter initial nicht resektabel sein, somit besteht ab einer T3-Situation die Möglichkeit einer neoadjuvante Radiochemotherapie. Allerdings zeigt diese hinsichtlich der perioperativen Morbidität und 5-Jahresüberlebensrate keine Vorteile im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie [4, 17, 27, 31] Es besteht die Möglichkeit der zusätzlichen Entfernung des Larynx, sodass ein Tracheostoma eingesetzt werden muss. Bei der zervikalen Ösophagusresektion wird als Interponat entweder der Magen gewählt oder ein freies Jejunuminterponat durch mikrovaskulären Gefäßanschluss als Rekonstruktion eingesetzt. [4, 16, 20] Bei allen Operationsverfahren gilt eine 2-Feld- Lymphadenektomie von mindestens 20 Lymphknoten als Standardverfahren. Für eine pN0 Einteilung müssen mindestens sieben regionäre Lymphknoten untersucht und negativ sein. Eine 3-Feld- Lymphadenektomie steigert die Komplikationsrate, besonders durch eine Schädigung des N. recurrens. [4, 20, 25] Postoperativ ist das Ziel eine schnelle Extubation nach vier bis zwölf Stunden, eine kontinuierliche und suffiziente Analgesie, eine frühzeitige enterale Ernährung über einen Jejunalkatheter und der orale Kostaufbau. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation ist abhängig vom präoperativen Zustand des Patienten, seinen Begleiterkrankungen und gegebenenfalls Komplikationen. [3, 20]

2.10.5 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen neben der perioperativen Chemotherapie und der primären Resektion eines der Standardverfahren für resektable Ösophagustumoren bei operablen Patienten. [3, 4, 45] Bei den Plattenepithelkarzinomen hingegen gilt die neoadjuvante und definitive Radiochemotherapie, sowie die primäre Resektion als leitliniengerechtes Standardverfahren. [4] Es besteht ein signifikanter Vorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation. [4, 50, 51] Ziele der neoadjuvanten Therapie sind die Tumorreduktion und -devitalisierung, die Verbesserung oder Erreichung einer R0-Resektabilität, das Verhindern von Metastasen und die Eradikation von Mikrometastasen. Dies führt zu einer geringeren intraoperativen Tumorverbreitung und einer geringeren Lokalrezidivrate. [3, 4, 10, 16, 20] Diese Vorteile finden sich besonders bei Tumoren der Kategorien T3 und T4. [3] Eine neoadjuvante Therapie weist für Plattenepithelkarzinome einen stärkeren Überlebensvorteil auf als für Adenokarzinome. [25] Die neoadjuvante Radiotherapie wird in konventioneller Fraktionierung bei einer Einzeldosis von 1,8 bis 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40 - 50 Gy appliziert. [3, 10, 25, 27] In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock wird

eine Gesamtdosis von 41,4 Gy analog CROSS gewählt. Die Chemotherapie erfolgt analog der im Kapitel Chemotherapie dargestellten Schemata. Nach der präoperativen Therapie erfolgt ein Restaging zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur Operationsplanung. [4] Die Operation des Patienten erfolgt 4 - 8 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie. [52] Mithilfe der präoperativen Therapie kommt es zu einer Regression des Tumors. Patienten mit einer kompletten Regression weisen einen prognostisch günstigeren Verlauf auf, als Patienten mit hohem Anteil an Residualtumormasse. [4, 53, 54] In der Studie von Schneider et al. zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 3-Jahres Überlebensrate bei geringem histopathologischen Ansprechen (38,8% +/- 8,1%) und bei starkem histopathologischen Ansprechen (70,7 +/- 10,1%). [55] In Tabelle 6 sind die Regressionsgrade für Adenokarzinome nach Becker et al. dargestellt und in Tabelle 7 die Tumorregressionsgrade für Plattenepithelkarzinome nach Mandard et al.. [4, 53, 54]

Regressionsgrade für Adenokarzinome	
1a	Komplette Regression
1b	Subtotale Regression (1-<10% Residualtumor/Tumorbett)
2	Partielle Regression (10-50% Residualtumor/Tumorbett)
3	Geringe/keine Regression (>50% Residualtumor/Tumorbett)

Tabelle 6: Regressionsgrade für Adenokarzinome nach Becker et al. aus [4]

Regressionsgrade für Plattenepithelkarzinome	
1	Komplette Regression: Abwesenheit von Residualtumor und Fibrosierung in allen Wandschichten
2	Vereinzelte Residualtumorzellen in der Fibrosierung
3	Steigende Anzahl Residualtumorzellen, Fibrosierung vorherrschend
4	Residualtumorzellen wachsen aus Fibrosierung heraus
5	Fehlen regressiver Veränderungen

Tabelle 7: Regressionsgrade für Plattenepithelkarzinome nach Mandard et al. aus [54]

Ein weiterer Prognosefaktor nach der Operation stellt die Histopathologie der Resektionsränder dar. Die R-Klassifikation des Resektates nach TNM ist in Tabelle 8 dargestellt. Liegt eine R1-Situation vor ist eine Nachresektion oder eine postoperative Radiochemotherapie indiziert. Bei Vorliegen einer R2-Situation ist postoperativ eine kurativ intendierte definitive Radiochemotherapie zu erwägen. [4]

R-Klassifikation des OP-Resektates	
RX	Vorhandensein oder Fehlen von Resttumor kann nicht bestimmt werden
R0	Weder mikroskopisch noch makroskopisch Resttumor nachweisbar
R1	Mikroskopisch Resttumor nachweisbar
R2	Makroskopisch Resttumor nachweisbar

Tabelle 8: R-Klassifikation des OP-Resektates aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37]

2.10.6 Definitive Radiochemotherapie

Die Indikation für eine definitive Radiochemotherapie sollte bei nicht resektablen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen der Stadien I-III und bei inoperablen Patienten oder nach Patientenwunsch gestellt werden. Bei Fehlen von Fernmetastasen ist dies in kurativer Intention möglich. [3, 4, 10, 25] Bei zervikalen Tumoren des Ösophagus ist generell eine definitive Radiochemotherapie zu bevorzugen. [3, 4] Es besteht ein signifikanter Überlebensvorteil für eine Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie. Die Radiochemotherapie geht durch kumulative Toxizitäten mit einer gesteigerten Nebenwirkungsrate einher. [20, 21, 25] Das Therapieschema der Radiotherapie sieht eine konventionelle Fraktionierung mit einer Einzeldosis von 1,8 - 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 - 60 Gy vor. Anschließend folgt ein perkutaner Boost mit einer Gesamtdosis von 10 - 15 Gy und ein Brachytherapie Boost mit 8 - 18 Gy. [4, 10, 17, 20, 25, 27] In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock sieht das Therapieschema eine perkutane Strahlentherapie mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis 50,4 Gy des Tumors, des Lymphabflussgebietes und eines Sicherheitssaumes vor. Danach folgt ein Boost auf Tumor- und Lymphabflussgebiet mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis 9,0 Gy. Zuletzt erfolgt nach Prüfung der Umsetzbarkeit eine Brachytherapie mit 192-Iridium in 0,5 cm Gewebetiefe mit einer Einzeldosis von 4,0 Gy bis 8,0 Gy. Kommt es trotz der multimodalen Therapie mit Radio- und Chemotherapie zu einer Tumorpersistenz kann auch nach einem definitiven Konzept eine Salvage-Operation folgen. Dabei steigen die perioperative Morbidität und Mortalität mit einer Bestrahlungsdosis von kumulativ über 55 Gy an. [3, 4]

2.10.7 Palliative Therapie

Die palliative Therapie hat einen großen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom, da viele Patienten im metastasierten oder inoperablen Stadium diagnostiziert werden oder Rezidive erleiden. So erleiden etwa 50% in den ersten 5 Jahren der Erkrankung eine Metastasierung. [56] In der palliativen Situation gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten mit dem Ziel der Reduktion von Symptomen. Dabei wird bei kurzer Therapiezeit ein maximal positiver Effekt auf die Lebensqualität angestrebt. [3, 10] Zur Palliation gehört die Reduktion der Dysphagie mittels Stents, Bougierung, Abtragung mit Laser, Radio- oder Brachytherapie des Ösophagus. [3, 4, 10, 20, 27]
Abhängig vom Zustand des Patienten kann eine Chemotherapie erwogen werden. Bei einer Kombinationstherapie (z.B. von Cisplatin und 5-Fluoruracil) liegt die Ansprechrate bei bis zu 75%. Eine lebensverlängernde Wirkung einer Chemotherapie in der palliativen Situation ist allerdings nur für das Adenokarzinom und nicht für das Plattenepithelkarzinom bewiesen. [4,

9, 10] Bei HER2 positiven Tumoren kann eine Trastuzumab-Therapie erwogen werden. Sie kann bei fortgeschrittenen Karzinomen die mediane Überlebenszeit von 11,1 Monaten mit alleiniger Chemotherapie auf 13,8 Monate (Chemotherapie + Trastuzumab) verlängern. [4, 57]

2.10.8 Supportive Behandlung

Die prä- und peritherapeutische Lebensqualität gilt als unabhängiger prognostischer Überlebensfaktor beim Ösophaguskarzinom und sollte im multimodalen Therapiekonzept eine Rolle spielen. [58] Eine Gewichtsabnahme und ein niedriger Albuminwert im Serum steht im Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Letalität. [25, 59] Unter allen onkologischen Patienten weisen 38-53% eine krankheitsbedingte Mangelernährung auf und sollten eine Ernährungsberatung erhalten. [3, 25] Dabei sollte bevorzugt eine orale Aufnahme von hochkalorischer Flüssignahrung erfolgen. Kann nur noch weniger als 60-75% des Kalorienbedarfes oral zugeführt werden, wählt man eine enterale Ernährung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) oder eine parenterale Ernährungstherapie. [20, 25] Dabei gilt für Tumorpatienten ein Richtwert von 30 kcal/kgKG/d bei einem Proteinanteil von 1,5 g/kgKG/d. [3] Patienten mit gutem Allgemeinzustand profitieren von individueller körperlicher Aktivität, hierbei ist der erhöhte Kalorienverbrauch zu beachten. [25] Eine häufige Nebenwirkung der Radiochemotherapie stellen Übelkeit und Erbrechen dar. Je nach emetogenem Potenzial des Zytostatikums sollte bereits präinterventionell ein Antiemetikum eingesetzt werden. Dazu zählen z.B. Dexamethason, Serotonin-Antagonisten und Neurokinin 1-Rezeptor Antagonisten. [3] Im fortgeschrittenen Tumorstadium berichten 70-80% aller Patienten über mittlere bis starke Tumorschmerzen. Für die Wahl eines Analgetikums kann das WHO-Stufenschema zu Rate gezogen werden und sollte einer regelmäßigen Re-Evaluationen unterliegen. [3] Jedem Patienten sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden. Diese sollte eine Psychoedukation, die Nutzung positiver Ressourcen und die Unterstützung durch Bezugspersonen beinhalten. [3]

2.10.9 Rezidivbehandlung

Beim Auftreten eines Lokalrezidivs nach initialer operativer Versorgung ist eine Re-Operation möglich, wenn eine R0- Resektion ein realistisches Ziel darstellt. Alternativ kann eine Radiochemotherapie erfolgen. Dabei ist auf die kumulative Strahlendosis bei etwaigen Vorbestrahlungen derselben Region zu achten. [4, 25] Tritt ein Lokalrezidiv nach definitiver Radiochemotherapie auf ist eine Salvage-Operation oder ein Re-Radiatio unter Berücksichtigung der Vorbestrahlung möglich. [3, 4, 20]

2.11 Therapieassoziierte Nebenwirkungen

Es muss zwischen frühen und späten Komplikationen unterschieden werden.
Die frühen Toxizitäten treten nach weniger als 6 Monaten auf. Dazu zählen eine Dermatitis der bestrahlten Haut, die radiogene Ösophagitis und Mukositis, Motilitätsstörungen des Ösophagus, Dysphagie, die radiogene Pneumonitis, eine Myelosupression mit Leuko-, Thrombo- und Erythrozytopenie, Gewichtsverlust und Fatigue. Bei einigen Chemotherapeutika spielen zudem Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Elektrolytstörungen, Nephro- und Ototoxizizät und Neuropathien eine Rolle. [10, 19, 20]
Zu den späten Toxizitäten, welche nach mehr als 6 Monaten auftreten zählen die Ausbildung einer Ösophagusfistel, Ulzerationen, Stenosierungen oder Strikturen des Ösophagus, die Lungenfibrose und die Arteriolensklerose. [10, 20]
Hinzukommen die operativen Komplikationen beim neoadjuvanten Therapiekonzept. Zu den allgemeinen Problemen nach einer Operation gehören unter anderem nosokomiale Infektionen, das Durchgangssyndrom oder kardiopulmonale Komplikationen. [11, 16, 20, 21, 60] Intraoperativ besteht die größte Gefahr in akuten Blutungen, die gegebenfalls zu einer Nekrose des Interponats führen können und somit eine Anastomosierung ausschließen. [3] Außerdem kann es zu einer Rekurrensparese durch eine nervale Läsion bei der Lymphadenektomie im oberen Mediastinum kommen. [16, 31] Postoperative Komplikationen nach einer Ösophagusresektion sind die Anastomoseninsuffizienz, die Interponatnekrose, die Anastomosenstenose, eine Fistelbildung, eine Mediastinitis oder Peritonitis, die Entstehung eines Chylothorax sowie die Magenentleerungsstörung oder eine Darmparalyse. [3, 6, 11, 16, 20, 31, 60] Bei bis zu 60% der Patienten kommt es nach einer Ösophagektomie zu saurem oder galligem Reflux. [25]

2.12 Nachsorge

Für das Ösophaguskarzinom gibt es noch kein standardisiertes Nachsorgeprogramm. Die Nachsorge der Patienten zielt auf eine Einschätzung des Ergebnisses der Therapie, das frühzeitige Erkennen von Rezidiven und das Feststellen und Behandeln von Funktionsstörungen und Komplikationen ab. Es steht besonders die symptomorientierte Nachsorge im Fokus. Neben der ausführlichen Anamnese und der körperlichen Untersuchung sollten regelmäßige Kontrollen der Laborwerte, eine Computertomografie, eine Sonographie des Abdomens und eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt werden. [3, 16, 25]
In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock erfolgt die radioonkologische Nachsorge im ersten Jahr drei und neun Monate nach Bestrahlungsende und dann für fünf Jahre jährlich. Sie dient in erster Linie dem Ausschluss von radiogenen Toxizitäten.

2.13 Prognose

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms korreliert mit dem UICC-Stadium in dem es diagnostiziert wird. Da zum Zeitpunkt der Diagnose überwiegend ein spätes, teilweise inoperables Stadium mit Lymphknotenmetastasen vorliegt wirkt sich das ungünstig auf das Langzeitüberleben aus. [12, 13, 17, 19 bis 21, 31, 61] Im Stadium 0 beträgt die 5-Jahresüberlebensrate >95 %, im Stadium I sind es 50 - 80%, im Stadium IIA 30 - 40 %, im Stadium IIB 10 - 15% und im Stadium IV lediglich 2 - 5%. [4, 7] Es ergibt sich ein durchschnittliches 5- Jahresüberleben von 22% für Männer und 24% für Frauen. [25]

3. Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven monoinstitutionellen Arbeit ist es, Therapiedaten von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom der UICC Stadien I-IVA, die im Zeitraum von 2008-2018 eine neoadjuvante oder definitive Radiochemotherapie an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock erhalten haben zu analysieren, gegenüberzustellen und abschließend mit Daten anderer retro- und prospektiver Studien zu vergleichen.
Besonderen Wert kommen hierbei den onkologischen Endpunkten:

- Gesamtüberleben (OS)
- rezidivfreies Überleben
- Lokalrezidivrate
- Fernrezidivrate
- therapieassoziierten Toxizitäten
- abhängige und unabhängige Prognosefaktoren zu.

4. Material und Methoden

4.1 Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte mithilfe der Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock, der Daten aus dem Zentralen klinischen Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern und der Patientenverwaltungssysteme MOSAIQ und SAP. Zudem wurden in Fällen der unvollständigen Dokumentation Befunde von stationären und ambulanten Zuweisern angefordert. Für die pseudonymisierte Auswertung der Daten liegt eine positive Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock vor.

4.2 Nachbeobachtungszeitraum

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für beide Gruppen zusammen 27 Monate (95% KI 12-42 Monate) mit einer Spanne von 2-150 Monaten nach Erstdiagnosedatum. In der Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 27 Monate (95%KI 12-42 Monate) mit einer Spanne von 2-127 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit von Patienten der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie betrug 19 Monate (95%KI 15-23 Monate) mit einer Spanne von 2-150 Monaten nach Erstdiagnosedatum.

4.3 Datenverwaltungssysteme und statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 27.

Die Auswertung und Erstellung der Abbildungen der Überlebenszeiten und Rezidivraten in Abhängigkeit verschiedener prognostischer Faktoren erfolgte mittels Kaplan-Meier Kurven. Im Sinne der besseren Nachvollziehbarkeit werden unter den Abbildungen die Patientenzahlen angegeben, die zum Zeitpunkt X noch Teil der Auswertung waren. Als Startzeitpunkt wurde das Datum der histopathologischen Sicherung und als Endpunkt der Tod des Patienten, oder das Datum der letzten vorliegenden Information gewählt.

Die onkologischen Endpunkte dieser Arbeit wurden wie folgt definiert:

- Gesamtüberleben (Overall Survival; OS): Zeit vom Datum der histologisch gesicherten Diagnose bis zum Tod oder dem Datum der letzten Information.
- Rezidivfreies Überleben: Zeit vom Datum der histologisch gesicherten Diagnose bis zum Auftreten eines Lokal- oder Fernrezidives.
- Rezidivrate: Anteil der Patienten die im Nachbeobachtungszeitraum ein Lokal- und/oder Fernrezidiv erlitten.
- Lokalrezidivrate: Anteil der Patienten die im Nachbeobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv erlitten.
- Fernrezidivrate: Anteil der Patienten die im Nachbeobachtungszeitraum ein Fernrezidiv erlitten.

Die Analyse der Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben wurde mittels Log-Rank Test vorgenommen. Die zwei Therapiegruppen der neoadjuvanten und definitiven Radiochemotherapie sind als unabhängige Stichproben anzusehen. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden in der univariaten Analyse je nach Skalenniveau des Faktors mittels Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-U Test berechnet. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bzw. Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand bei einem Signifikanzniveau von $p<0,005$, hochsignifikant waren sie ab $p<0,001$. In die multivariate Analyse (Cox-Regression) wurden alle Faktoren eingeschlossen, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von $p\leq0,25$ aufwiesen.

5. Ergebnisse

5.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasst insgesamt 193 Patienten, dabei erhielten 81 Patienten (42,0%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCT) und 112 Patienten (58,0%) eine definitive Radiochemotherapie (dRCT).
In Abbildung 3 ist die Wahl der Therapiestrategien verteilt nach Diagnosejahr von 2007 bis 2018 im zeitlichen Verlauf dargestellt.

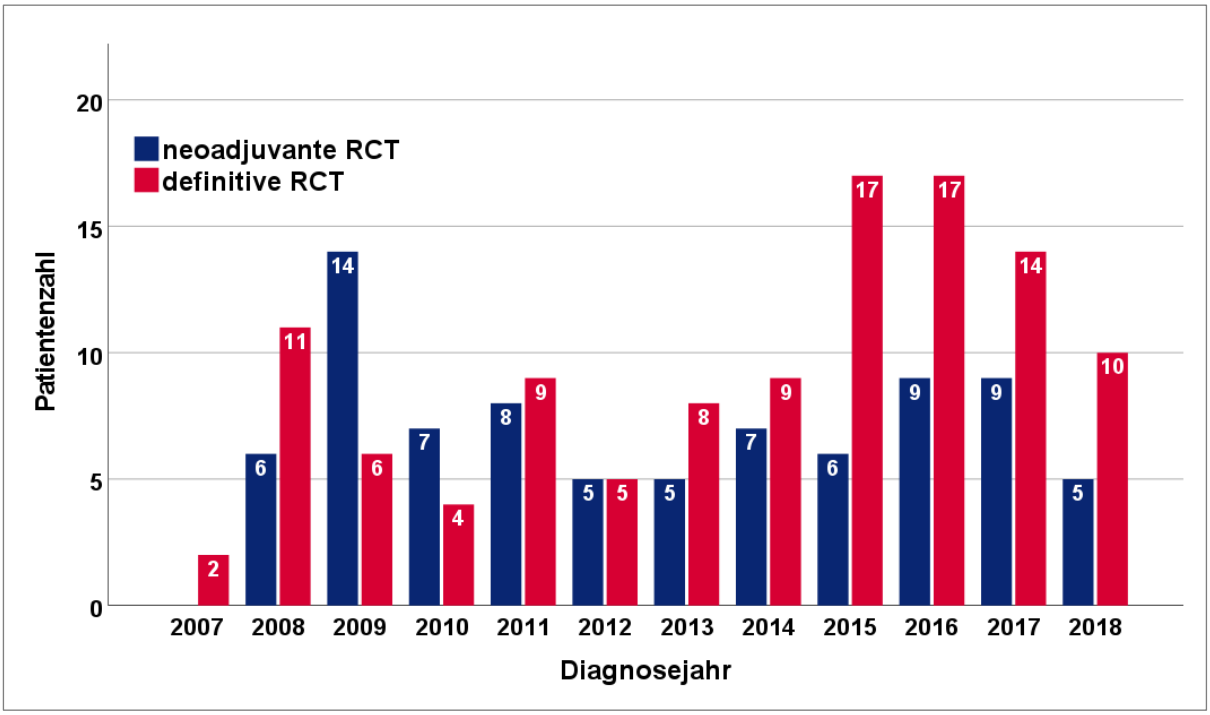


Abbildung 3: Wahl der Therapiestrategien verteilt nach Diagnosejahren 2007-2018

5.2 Geschlechter- und Altersverteilung

Insgesamt wurden im Erfassungszeitraum 157 männliche Patienten (81,3%) und 36 weiblichen Patientinnen (18,7%) therapiert. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten 63 männliche (77,8%) und 18 weibliche (22,2%) Patienten. In der Gruppe der Patienten mit einer definitiven Radiochemotherapie fanden sich 94 Männer (83,9%) und 18 Frauen (16,1%). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,279). In Abbildung 4 ist die Verteilung nach dem Geschlecht in den jeweiligen Therapiegruppen dargestellt.

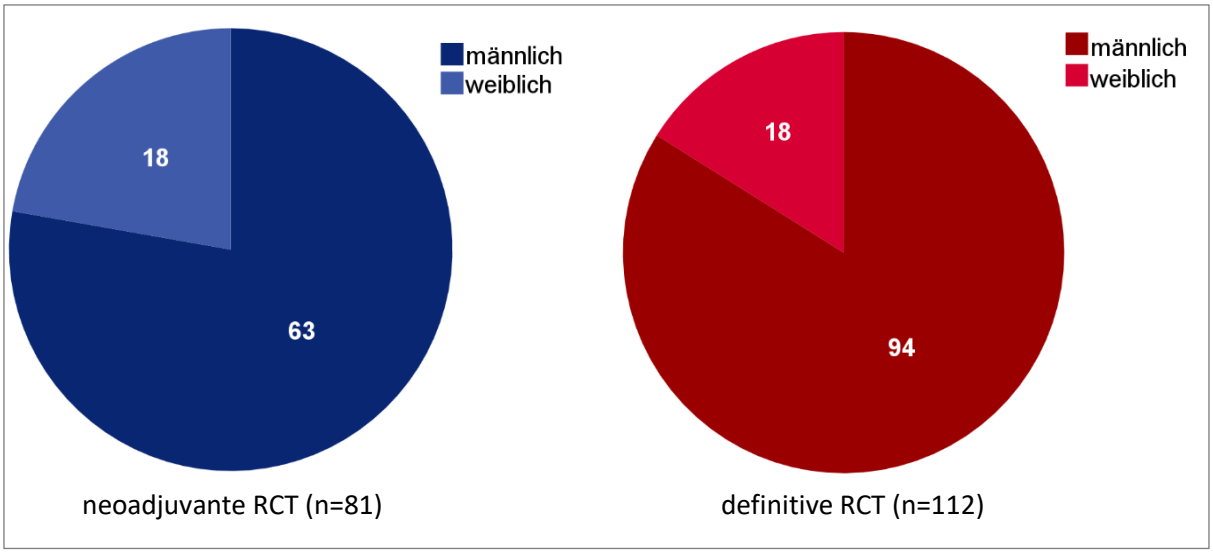


Abbildung 4: Geschlechterverteilung nach Therapiegruppen

Das Studienkollektiv wies zum Diagnosezeitpunkt ein medianes Alter von 62 Jahren mit einer Alterspanne von 36-83 Jahren auf. Der größte Anteil mit 38,3% fiel auf die Altersgruppe der 56-65-Jährigen, gefolgt von der Gruppe der 66-75-Jährigen mit 32,1% und der Gruppe der 46-55-Jährigen mit 20,2%.

Die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten hatte ein medianes Alter von 61 Jahren mit einer Spanne von 36-80 Jahren. Die Gruppe der Patienten mit definitiver Radiochemotherapie wies zum Diagnosezeitpunkt ein medianes Alter von 62 Jahren mit einer Spanne von 43-83 Jahren auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Alters zur Diagnose war statistisch nicht signifikant (p=0,132). Zwischen der Altersgruppe 1 (36-45 Jahre) und der Altersgruppe 5 (75-85 Jahre) fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,298). In Abbildung 5 ist der prozentuale Anteil der Therapiestrategien nach Altersgruppe dargestellt.

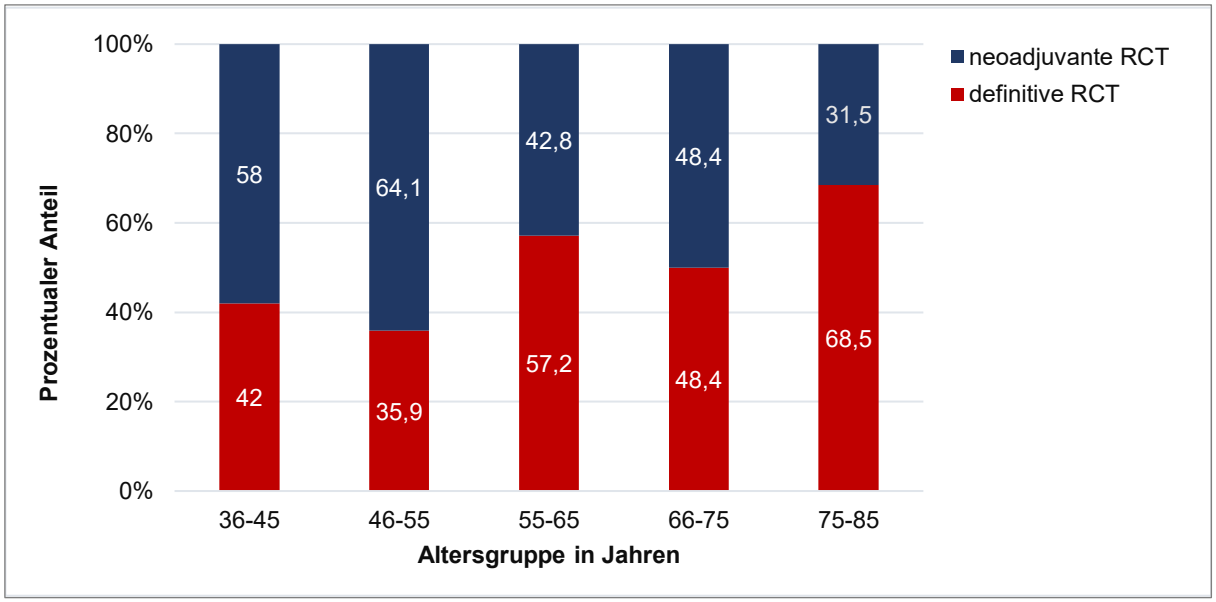


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Therapiestrategien nach Altersgruppe

5.3 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index wurde vor dem Beginn der Therapie des Ösophaguskarzinoms erhoben. Bei sieben Patienten erfolgte keine Dokumentation. In der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten fand sich ein medianer Wert von 90% mit einer Spanne von 60-100%. Die definitiv behandelten Patienten hatten einen medianen Karnofsky-Index von 80% mit einer Spanne von 60%-100%. Der mediane Karnofsky-Index lag damit für die neoadjuvant behandelten Patienten 10% Punkte höher als für die definitiv therapierten Patienten. Zwischen den zwei Therapiegruppen besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,011) hinsichtlich des Karnofsky-Index.

5.4 Alkohol- und Nikotinkonsum

Vor Behandlungsbeginn wurden die Patienten zu ihrem Verhalten in Bezug auf den Konsum von Alkohol und Nikotin befragt. Dabei gaben 77,2% (n=149/193) an regelmäßig zu rauchen oder in der Vergangenheit regelmäßig geraucht zu haben. Die Angaben von zwei Patienten fehlten. Außerdem gaben 40,4% (n=78/193) an täglich Alkohol zu konsumieren, einen Alkoholabusus zu haben oder gehabt zu haben. Die Angaben von fünf Patienten fehlten.

5.5 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde auf Grundlage des bei Therapiebeginn vorliegenden Gewichts und der Größe berechnet. Dabei zeigte sich ein medianer BMI von 26, was einem Stadium der Präadipositas entspricht. Mit einer Spanne von einem Minimum von 17 bis zu einem Maximum von 46 ist die Verteilung sehr breit. Zwischen den beiden Therapiegruppen besteht hinsichtlich des BMI kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,536).

5.6 Initiale Beschwerdesymptomatik

Im Rahmen des Anamnesegespräches vor Beginn der Therapie wurden die Patienten zu ihrer initialen Beschwerdesymptomatik befragt. Die Aufzeichnungen diesbezüglich sind aufgrund der fehlenden Vereinheitlichung unvollständig.
Eine Dysphagie berichteten alle Patienten, zu denen Angaben vorlagen. Auf das komplette Studienkollektiv gesehen sind dies 84,5% (n=163/193). Bei 30 Patienten ließen sich keine Angaben dazu finden. Dabei berichteten 31,1% (n=60/193) von einem Grad 1 nach der

Einteilung gemäß den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE), 48,2% (n=93) von einem Grad 2 und 5,2% (n=10) von einem Grad 3.
Zudem berichteten 52,8% (n=102/193) der Patienten von einem Gewichtsverlust. Davon 23,8% von einem Grad 1 nach CTCAE, 22,3% (n=43/193) von Grad 2 und 6,7% (n=13/193) von Grad 3. Die Angaben von 40 Patienten fehlten.
Des Weiteren beklagten 20,2% (n=39/193) retrosternale Schmerzen, 12,4% (n=24/193) Regurgitationen, 8,3% (n=16/193) Erbrechen, 5,2% (n=10/193) dyspeptische Beschwerden, 3,1% (n=6/193) Appetitlosigkeit, 1% (n=2/193) Nachtschweiß und 0,5% (n=1/193) Hämatemesis.

5.7 Prätherapeutisches Staging

Nach der Diagnosestellung erfolgten bei allen Patienten Staginguntersuchungen. Alle Patienten (n=193) erhielten eine Ösophagogastroduodenoskopie und eine Computertomografie des Thorax. Zusätzlich erhielten 69,4% (n=143/193) der Patienten einen endoskopischen Ultraschall des Ösophagus, 52,3% (n=101/193) ein Staging mittels Positronen-Emissions-Tomografie und 38,9% (n=75/193) je ein Röntgen Thorax bzw. eine flexible Bronchoskopie. Des Weiteren erfolgten bei 39,4% (n=76/193) eine Sonografie des Abdomens und bei 8,8% (n=17/193) eine explorative Laparoskopie. Eine Röntgen-Breischluck-Untersuchung wurde bei 12,4% (n=24/193), eine Koloskopie und eine Skelettszintigrafie je bei 8,8% (n=17/193) vorgenommen.

5.8 Tumorlokalisation

In der Gruppe der Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie lokalisierte sich das Ösophaguskarzinom bei 13,6% (n=11/112) im proximalen Drittel, bei 49,4% (n=40/112) im mittleren Drittel und bei 35,8% (n=29/112) im distalen Drittel. Die Angabe für einen Patienten fehlte. Bei der Gruppe der Patienten mit einer definitiven Radiochemotherapie waren mit 42,9% (n=48/81) die meisten Karzinome im proximalen Drittel lokalisiert. Danach folgte das mittlere Drittel mit 35,7% (n=40/81) und das distale Drittel mit 20,5% (n=23/81). Bei einem Patienten fehlte die Angabe.
Damit ergibt sich für die beiden Therapiegruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,0001$) bezüglich der Tumorlokalisation. (vgl siehe Abbildung 6) Dieser Unterschied ist mit dem leitliniengerechten Einsatz einer definitiven Radiochemotherapie bei Karzinomen im proximalen Drittel zu begründen.

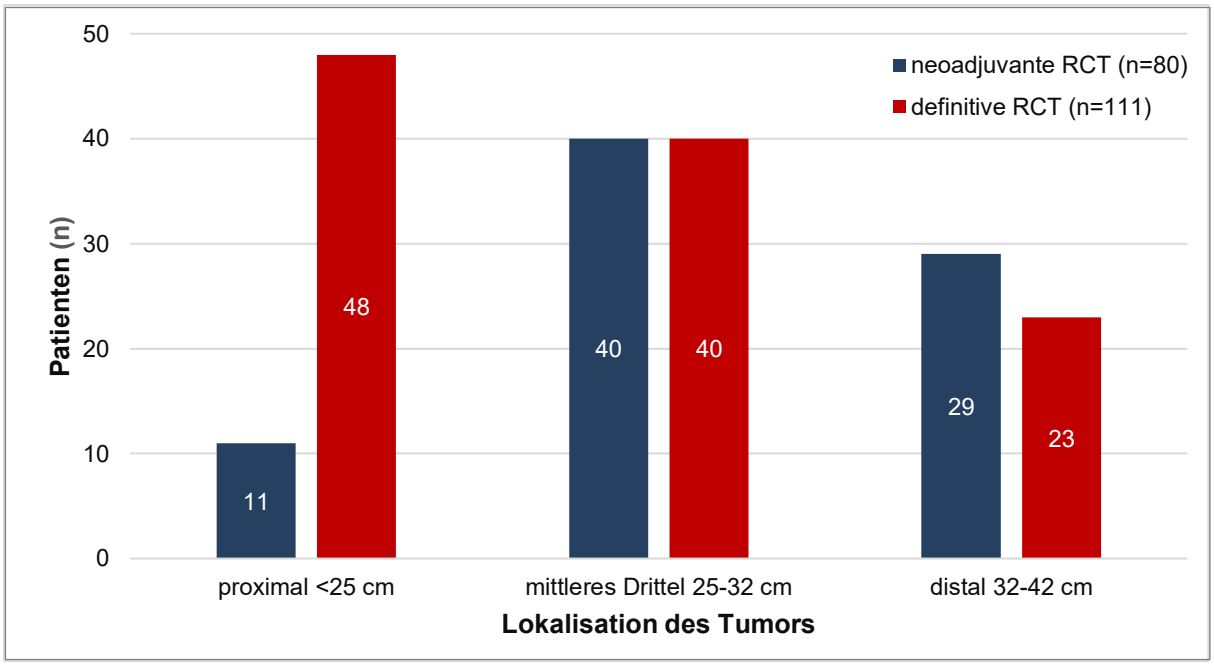


Abbildung 6: Wahl der Therapiestrategie in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors

5.9 Prätherapeutisches Tumorstadium

5.9.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

In der Gruppe mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie wiesen im prätherapeutischen Staging ein Patient (1,2%) ein cT1 Tumor, 15 Patienten (18,5%) einen cT2 Tumor, 62 Patienten (76,5%) einen cT3 Tumor, ein Patient (1,2%) einen cT4 Tumor und zwei Patienten (2,5%) einen cT4a Tumor auf.

Hinsichtlich des Lymphknotenstatus waren sechs Patienten (7,4%) nodal negativ (N0), 65 Patienten (80,3%) wiesen eine regionalen Lymphknotenbefall von 1 - 2 Lymphknoten (N1) auf. Neun Patienten (11,1%) hatten einen Befall von 3 - 6 Lymphknoten (N2) und ein Patient (1,2%) von 7 oder mehr Lymphknoten (N3).

Patienten mit einer Fernmetastasierung gemäß Kategorie cM1 wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Nach Einteilung in die TNM-Klassifikation erfolgte die Zuordnung in die UICC-Stadien. Ein Patient (1,2%) wies ein cUICC-Stadium I, 18 Patienten (22,2%) ein cUICC-Stadium II, 58 Patienten (71,6%) ein cUICC-Stadium III und drei Patienten (3,7%) ein cUICC-Stadium IVa auf. Ein Patient konnte retrospektiv keiner Gruppe zugeordnet werden.

In Tabelle 9 ist der Vergleich zu den Patientencharakteristika der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie (dRCT) dargestellt.

5.9.2 Definitive Radiochemotherapie

In der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie wiesen im prätherapeutischen Staging je vier Patienten (3,6%) einen cT1 und cT1b Tumor, 15 Patienten (13,4%) einen cT2 Tumor und 72 Patienten (64,3%) einen cT3 Tumor auf. Elf Patienten (9,8%) hatten einen cT4 Tumor, zwei Patienten (1,8%) einen cT4a und vier Patienten (3,6%) einen cT4b Tumor.
Hinsichtlich des Lymphknotenstatus waren 14 Patienten (12,5%) nodal negativ (N0), 74 Patienten (66,1%) wiesen einen regionalen Lymphknotenbefall von 1-2 Lymphknoten (N1) auf, 17 Patienten (15,2%) hatten einen Befall von 3-6 Lymphknoten (N2) und sieben Patienten (6,3%) einen Befall von 7 oder mehr Lymphknoten (N3). Patienten mit einer Fernmetastasierung gemäß Kategorie cM1 wurden aus der Studie ausgeschlossen.
Nach Einteilung in die TNM- Klassifikation erfolgte die Zuordnung in die UICC-Stadien. Acht Patienten (7,1%) wiesen ein cUICC-Stadium I, 15 Patienten (13,4%) ein cUICC-Stadium II, 66 Patienten (58,9%) ein cUICC-Stadium III und 22 Patienten (16,6%) ein cUICC-Stadium IVa auf. Ein Patient konnte retrospektiv keiner Gruppe zugeordnet werden. In Tabelle 9 ist der Vergleich zu den Patientencharakteristika der Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT) dargestellt. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorcharakteristika zwischen den Gruppen.

Tumorcharakteristika		**nRCT** (n=81)		**dRCT** (n=112)		**p**
		n	*%*	n	*%*	
cT-Kategorie	cT1	1	*1,2*	4	*3,6*	0,202
	cT1b	0	*0*	4	*3,6*	
	cT2	15	*18,5*	15	*13,4*	
	cT3	62	*76,5*	72	*64,3*	
	cT4	1	*1,2*	11	*9,8*	
	cT4a	2	*2,5*	2	*1,8*	
	cT4b	-	-	4	*3,6*	
cN-Kategorie	cN0	6	*7,4*	14	*12,5*	0,5
	cN1	65	*80,3*	74	*66,1*	
	cN2	9	*11,1*	17	*15,2*	
	cN3	1	*1,2*	7	*6,3*	
cUICC-Stadium	I	1	*1,2*	8	*7,1*	0,057
	II	18	*22,2*	15	*13,4*	
	III	58	*71,6*	66	*58,9*	
	IVA	3	*3,7*	22	*16,6*	

Tabelle 9: Prätherapeutisches Tumorstadium der Patientengruppen mit nRCT und dRCT im Vergleich

5.10 Histologie und der Differenzierungsgrad

In der Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie hatten 17 Patienten (21%) ein Adenokarzinom und 63 Patienten (77,8%) ein Plattenepithelkarzinom und ein Patient (1,2%) ein verruköses Karzinom. Die Therapiegruppe der definitiven Radiochemotherapie beinhaltete sechs Patienten (5,4%) mit einem Adenokarzinom und 105 Patienten (93,8%) mit einem Plattenepithelkarzinom und ein Patient (0,9%) mit einem Siegelringkarzinom. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,004) zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich der Histologie. Dabei lag in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie häufiger eine Adenokarzinom vor.
Hinsichtlich des Differenzierungsgrades wiesen in der neoadjuvanten Gruppe fünf Patienten (6,2%) ein Grad 1, 51 Patienten (63%) ein Grad 2, 19 Patienten (23,5%) ein Grad 3 und zwei Patienten (2,5%) ein Grad 4 auf. In der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie hatten drei Patienten (2,7%) ein Grad 1, 79 Patienten (70,5%) ein Grad 2 und 28 Patienten (25%) ein Grad 3. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,956) zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Differenzierungsgrades.

5.11 Radiochemotherapie

5.11.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die applizierte Gesamtdosis lag in der Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei einem Median von 45,0 Gy (19,8-67,4 Gy). Die häufigsten applizierten Dosen lagen mit 23 Patienten (28,4%) bei 41,4 Gy und bei 46 Patienten (56,8%) bei 45 Gy. Eine zusätzliche Bestrahlung mittels Brachytherapie erhielten drei Patienten (3,7%). Die Applikation konnte bei 79 Patienten (97,5%) vollständig durchgeführt werden. Bei zwei Patienten wurde die Therapie vorzeitig beendet. Gründe hierfür waren die zu starke Lungenbelastung bei einem Patienten und der Tod eines Patienten.

5.11.2 Definitive Radiochemotherapie

Die applizierte physikalische Gesamtdosis inklusive einer brachytherapeutischen Intervention in der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie lag im Median bei 63,4 Gy (21,6-75,6 Gy). Die häufigsten applizierten Dosen lagen mit 20 Patienten bei 59,4 Gy (17,9%), 14 Patienten (12,5%) bei 63,4 Gy und 29 Patienten (25,9) bei 67,4 Gy. Eine brachytherapeutische Behandlung erhielten 74 Patienten (66,1%). Patienten mit einer brachytherapeutischen Behandlung erhielten im Median eine Gesamtdosis von 66,8 Gy. Dem Gegenüber erhielten Patienten ohne Brachytherapie im Median eine Gesamtdosis von: 59,4 Gy. Die geplante

Zieldosis konnte bei 108 Patienten (96,4%) vollständig appliziert werden. Bei vier Patienten (3,6%) musste die Therapie vorzeitig beendet werden. Gründe hierfür waren bei einem Patienten eine aktive Tumorblutung, der Tod eines Patienten und bei zwei Patienten fanden sich keine Angaben.

5.12 Simultane Chemotherapie

Alle Patienten (n=193) der beiden Gruppen erhielten eine simultane Chemotherapie. Alle Regime und deren Häufigkeiten sind in nachfolgender Tabelle 10 aufgeführt. Dabei muss beachtet werden, dass das Therapieschema C ausschließlich in den Jahren 2008 – 2009 Anwendung fand. Dem gegenüber steht das CROSS-Protokoll, welches seit Ende 2015 das nahezu einzig angewandte Therapieschema darstellt.

Therapiestrategie	Zytostatikum	Dosierung	Applikationstage	nRCT		dRCT	
				n	%	n	%
CROSS- Protokoll	Carboplatin	AUC 2/Tag	1x wöchentlich während RT	27	*33,3*	41	*36,6*
	Paclitaxel	50 mg/m² KOF/Tag					
A	Carboplatin	AUC 1/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33	16	*19,8*	17	*15,2*
	Paclitaxel	50 mg/m² KOF/Tag	Tag 2 & 5 + 30 & 33				
B	Cisplatin	20 mg/m² KOF/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33	18	*22,2*	25	*22,3*
	Paclitaxel	50 mg/m² KOF/Tag	Tag 2 & 5 + 30 & 33				
C	Cisplatin	20 mg/m² KOF/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33	13	*16,0*	18	*16,1*
	5-Fluorouracil	800 mg mg/m² KOF/Tag					
D	Cisplatin	20 mg/m² KOF/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33	1	*1,2*	4	*3,6*
E	Carboplatin	AUC 1/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33	-	-	1	*0,9*
	5-Fluorouracil	800 mg mg/m² KOF/Tag					
F	Paclitaxel	25 mg/m² KOF/Tag	2x wöchentlich während RT	1	*1,2*	-	-
G	Cisplatin	20 mg/m² KOF/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33	1	*1,2*	-	-
	Paclitaxel	115 mg/m² KOF/Tag	Tag 2 & 30				
H	Cisplatin	20 mg/m² KOF/Tag	Tag 1 - 5 + 29 - 33	4	*4,9*	2	*1,8*
	Paclitaxel	135 mg/m² KOF/Tag	Tag 2 & 30				
I	5-Fluorouracil	450 mg/m² KOF/Tag	Tag 1 - 8	-	-	1	*0,9*
	Carboplatin	AUC 3/Tag	Tag 1 - 8				
J	Cisplatin	40 mg/m² KOF/Tag	1x wöchentlich während RT	-	-	3	*2,7*

Tabelle 10: Verteilung der verschiedenen Therapieschemata

5.13 Operative Therapie nach Neoadjuvanz

Insgesamt konnten von initial 81 neoadjuvant behandelten Patienten 68 Patienten (84%) einer operativen Therapie zugeführt werden. Gründe für den Verzicht auf eine operative Therapie waren bei sechs Patienten die Ablehnung durch den Patienten, bei drei Patienten die Metastasierung vor dem OP-Termin, bei zwei Patienten das vorzeitige Versterben und bei je einem ein inoperabler Patientenstatus bzw. das Auftreten eines Zweitkarzinoms. Im Sinne der „Intention to treat“ - Methode blieben diese Patienten trotz nicht erfolgter operativer Versorgung in der Therapiegruppe des neoadjuvanten Konzepts. Der am häufigsten gewählte operative Zugangsweg war thorakoabdominal bei 60 der 68 Patienten (88,2%). Die perioperativen Komplikationen werden im Kapitel der therapieassoziierten Toxizitäten beschrieben.

5.14 Gesamtüberleben

5.14.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Insgesamt 57/81 Patienten (70,4%) verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Das Gesamtüberleben (OS, Overall Survival) lag im Median bei 29,6 Monaten (95% KI; 12,0-42,0). Nach einem Jahr betrug das Gesamtüberleben 71,2% (95% KI; 66,1-76,3), nach 3 Jahren 43,5% (95% KI; 37,8-49,2), nach 5 Jahren 24,7% (95% KI; 19,1-30,3) und nach 10 Jahren 18% (95% KI; 12,8-23,2). In Abbildung 7 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach nRCT in Monaten dargestellt.

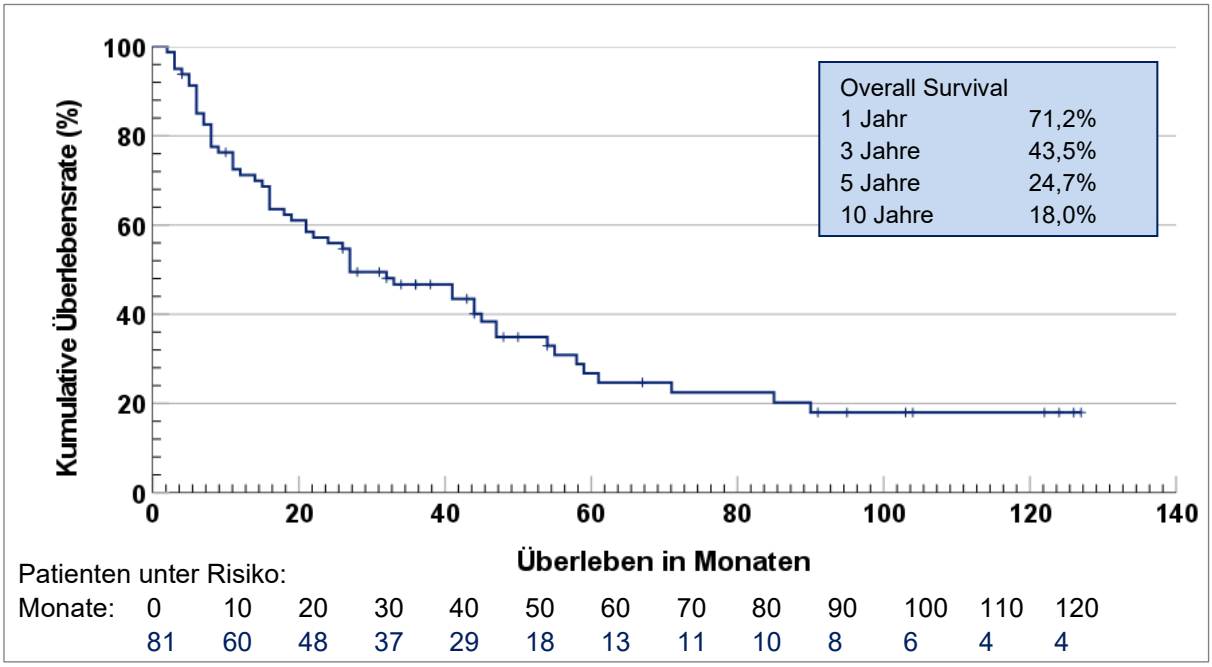


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Monaten nach nRCT (n=81)

5.14.2 Definitive Radiochemotherapie

Insgesamt 88/112 Patienten (78,6%) verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Das Gesamtüberleben lag im Median bei 19,8 Monaten (95% KI; 15,0-23,0). Nach einem Jahr betrug das Gesamtüberleben 67,4% (95% KI; 62,9-71,9), nach 3 Jahren 29,3% (95% KI; 24,8-33,8) und nach 5 Jahren 18,2% (95% KI; 14,2-22,2). In Abbildung 8 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach dRCT in Monaten dargestellt.

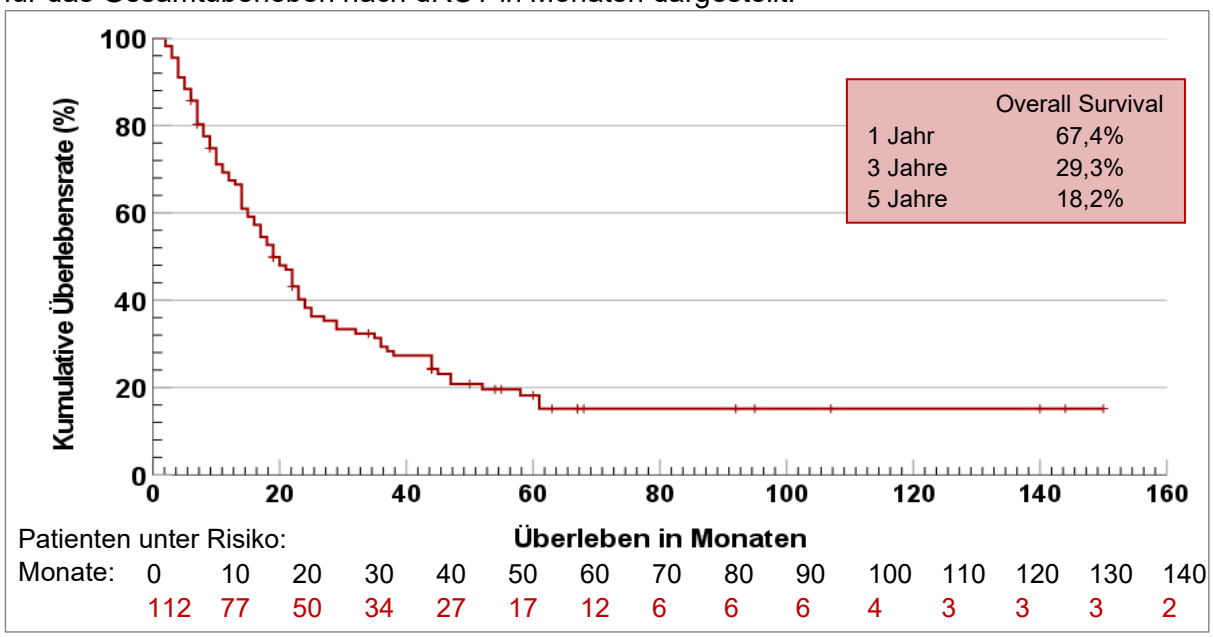


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Monaten nach dRCT (n=112)

5.14.3 Vergleich des Gesamtüberlebens von nRCT und dRCT

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich im Vergleich der beiden Therapiegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,070).

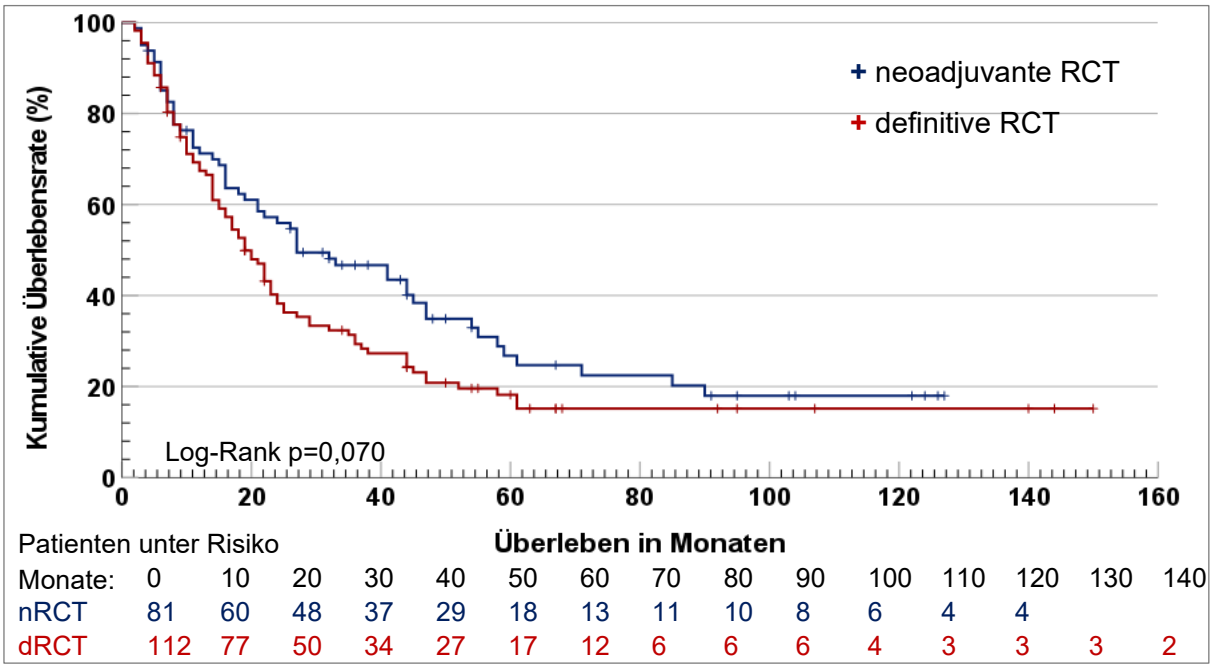


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Vergleich des Gesamtüberlebens nach nRCT und dRCT (n=193)

5.15 Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben

In den folgenden Kapiteln werden verschiedene patienten-, tumor- und therapiespezifische Prognosefaktoren untersucht und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben überprüft. Bei dieser Analyse werden die beiden Therapiegruppen unabhängig voneinander betrachtet.

5.15.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

5.15.1.1 Geschlecht, Alter und Karnofsky-Index

In der Therapiegruppe der nRCT befanden sich 63 Männer und 18 Frauen. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,196) zwischen den beiden Geschlechtern hinsichtlich des Gesamtüberlebens. In Abbildung 10 ist die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Geschlechts dargestellt.

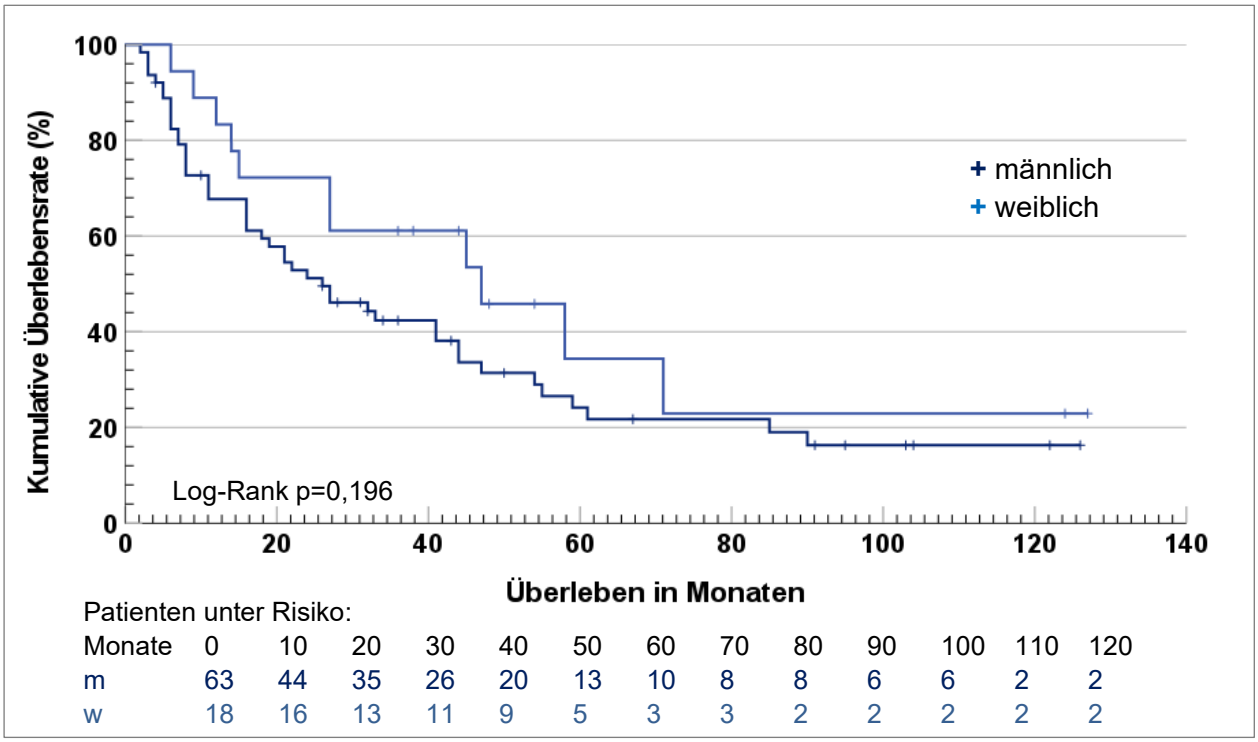


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht nach nRCT (n=81)

Nachfolgende Tabelle 11 gibt eine Übersicht über das Gesamtüberleben der Patienten mit nRCT aufgeteilt in die Altersgruppen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,660) zwischen den Altersgruppen.

Alter (Jahre)	Anzahl		1-Jahres OS (95% KI)	3-Jahres OS (95% KI)	5-Jahres OS (95% KI)	10-Jahres OS (95% KI)
	n	%				
36-45	3	*3,7*	100%	66,7%	-	-
46-55	22	*27,2*	63,0% (52,6-73,4)	29,1% (19,1-39,1)	23,3% (13,8-32,8)	23,3% (13,8-32,8)
56-65	26	*32,1*	73,1% (64,4-81,8)	57,2% (47,4-67,0)	26,2% (15,7-36,7)	8,7% (0,8-16,6)
66-75	27	*33,3*	73,3% (64,6-82,0)	54,0% (44,2-63,8)	38,7% (28,4-49,0)	25,8% (15,7-35,9)
76-85	3	*3,7*	66,7%	-	-	-

Tabelle 11: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Altersgruppe bei nRCT (n= 81)

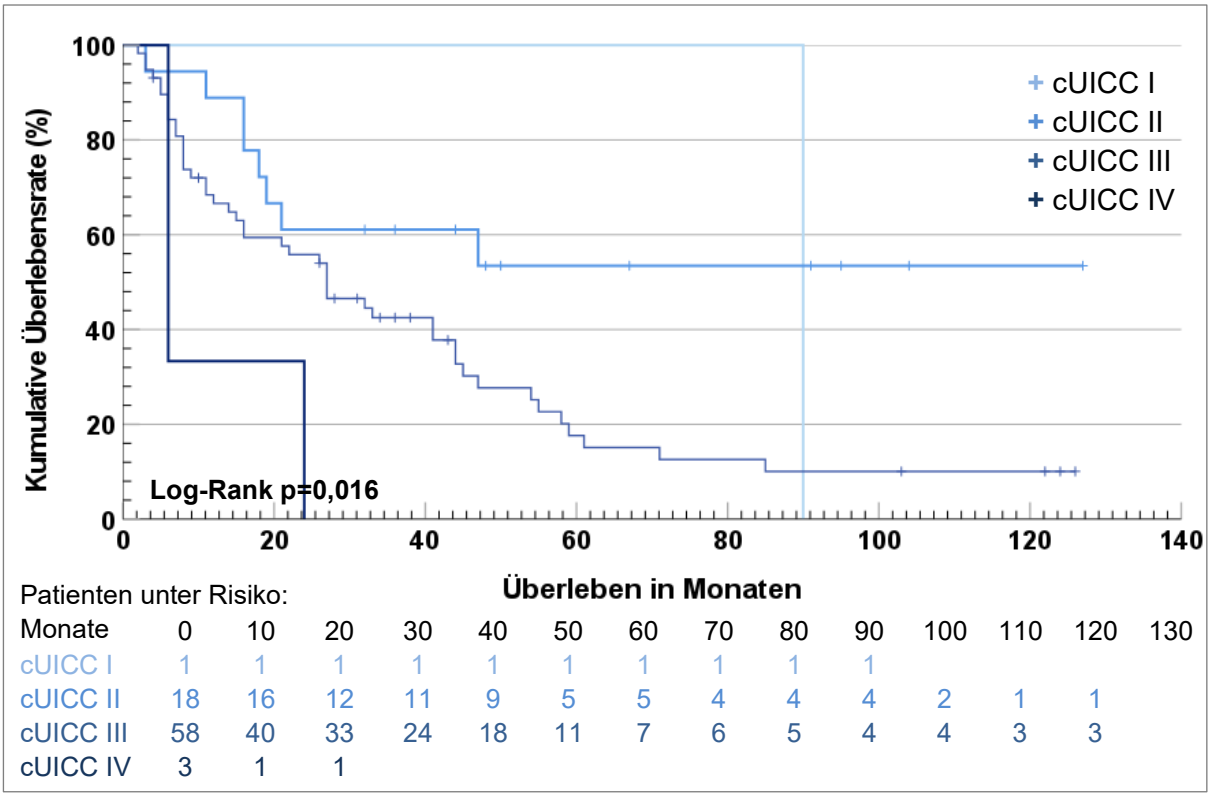
In Tabelle 12 wird das Gesamtüberleben der Patienten in der Gruppe der nRCT im Zusammenhang mit dem Karnofsky-Index dargestellt. Mit sinkendem Karnofsky-Index sinkt das Gesamtüberleben. Es besteht jedoch statistisch kein signifikanter Überlebensvorteil (p=0,171) in den Gruppen mit höherem Karnofsky-Index.

Karnofsky-index	Anzahl		1-Jahres OS (95% KI)	3-Jahres OS (95% KI)	5-Jahres OS (95% KI)	10-Jahres OS (95% KI)
	n	%				
60	1	*1,2*	100%	-	-	-
70	7	*8,6*	57,1% (38,4-75,8)	28,6% (11,5-45,7)	-	-
80	24	*29,6*	58,3% (48,2-68,4)	45,8% (35,6-56,0)	18,3% (8,1-28,5)	9,2% (1,0-17,4)
90	41	*50,6*	80,0% (73,7-86,3)	48,3% (40,2-56,4)	26,6% (18,5-34,7)	17,7% (10,2-25,2)
100	6	*7,4*	83,3% (68,1-98,5)	66,7% (47,5-85,9)	66,7% (47,5-85,9)	50% (29,6-70,4)

Tabelle 12: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Karnofsky - Index bei nRCT (n=81)

5.15.1.2 Prätherapeutisches Tumorstadium

Es gab nur einen Patienten im cUICC-Stadium I, er überlebte 90 Monate. Das mediane Überleben von cUICC Stadium II konnte nicht ermittelt werden, da noch mehr als 50% der Patienten zum Endzeitpunkt der Studie lebten. Im cUICC-Stadium III lag das mediane Überleben bei 27 (95%KI; 15,4-38,6) Monaten und im cUICC-Stadium IVA bei 6 Monaten. Für 1 Patient fehlte die Angabe des UICC-Stadiums. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,009) für Patienten in niedrigerem cUICC-Stadium. Die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom prätherapeutischen UICC-Stadium ist in nachfolgender Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

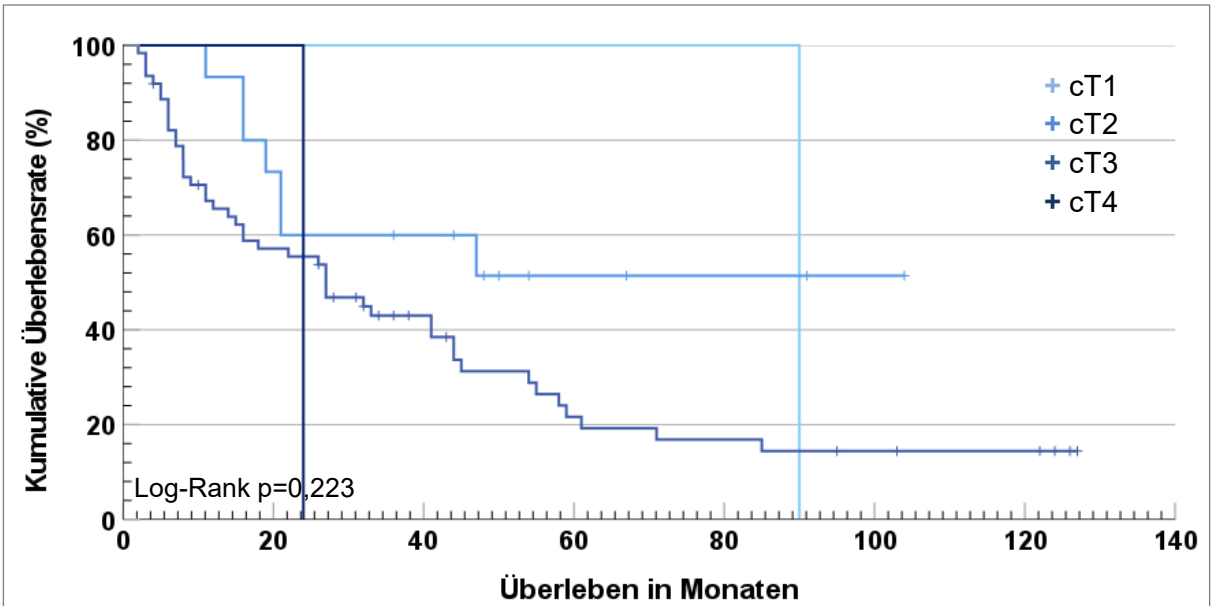


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
cUICC I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
cUICC II	18	16	12	11	9	5	5	4	4	4	2	1	1	
cUICC III	58	40	33	24	18	11	7	6	5	4	4	3	3	
cUICC IV	3	1	1											

Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cUICC Stadien bei nRCT (n=80)

Bei der Betrachtung der Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der cT-Kategorie ergaben sich folgende Ergebnisse. Die mediane Überlebenszeit von dem einzigen Patienten der Kategorie cT1 war 90 Monate, der Patienten der cT2 Kategorie konnte nicht definiert werden, da über 50% der Patienten zum Studienendpunkt noch lebten. Die mittlere Überlebenszeit belief sich auf 65 Monate. Das mediane Überleben in der cT3 Kategorie betrug 27 Monate (95% KI; 14,9-39,1) und von dem einzigen Patienten der cT4 Kategorie 24 Monate. Für 2 Patienten fehlten die Angaben bezüglich der cT-Kategorie. Es bestand kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,223) bei niedrigeren cT-Ausprägungen. In Abbildung 12 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cT-Kategorie dargestellt.



Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
cT1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
cT2	15	15	11	9	8	4	3	2	2	2	1			
cT3	62	42	34	26	19	13	9	8	7	6	5	4	4	
cT4	1	1	1											

Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der cT-Kategorie bei nRCT (n=79)

Das mediane Überleben der Patienten mit einer cN0-Kategorie lag bei 12 Monaten (95% KI; 0-26,4), mit einer Kategorie cN1 bei 41 Monaten (95% KI; 25,1-56,9), mit einer Kategorie cN2 bei 26 Monaten (95% KI; 0-81,5), der einzige Patient mit Kategorie cN3 überlebte 6 Monate. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,107) zwischen Gesamtüberleben und der cN-Kategorie in der Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie. In Abbildung 13 ist dieser Zusammenhang in einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

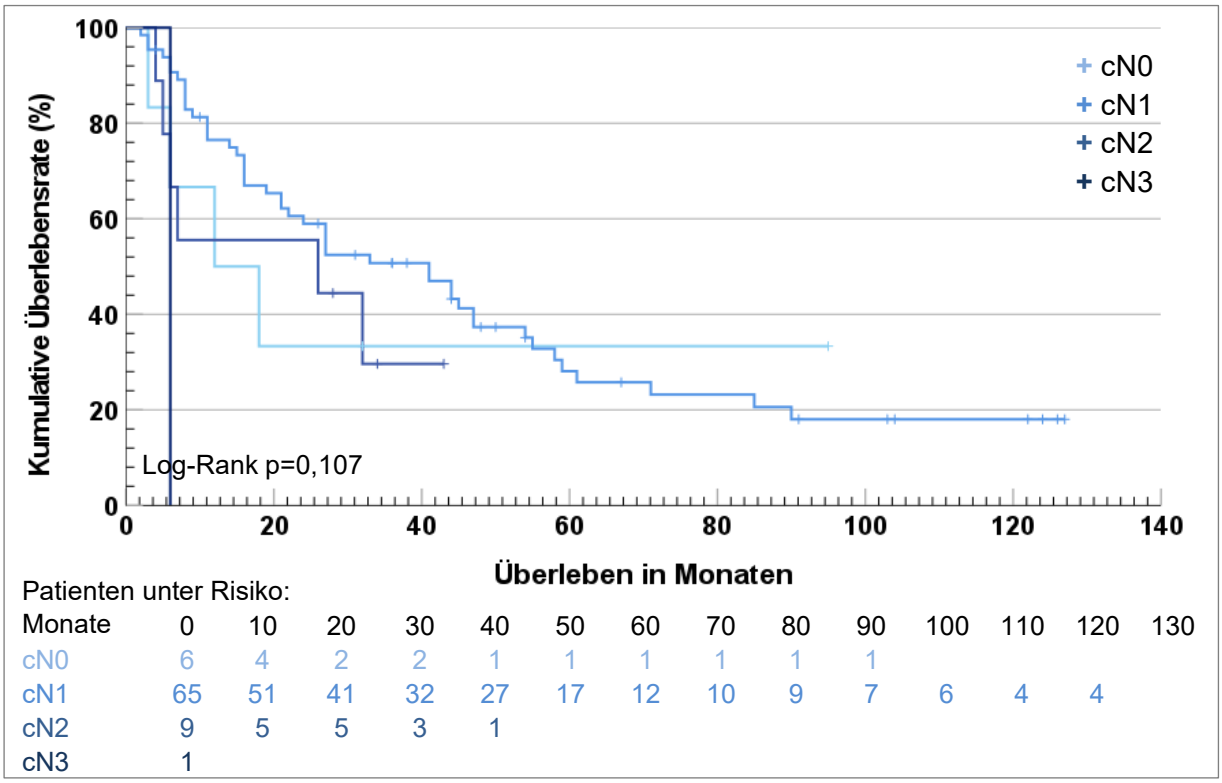


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie bei nRCT (n=80)

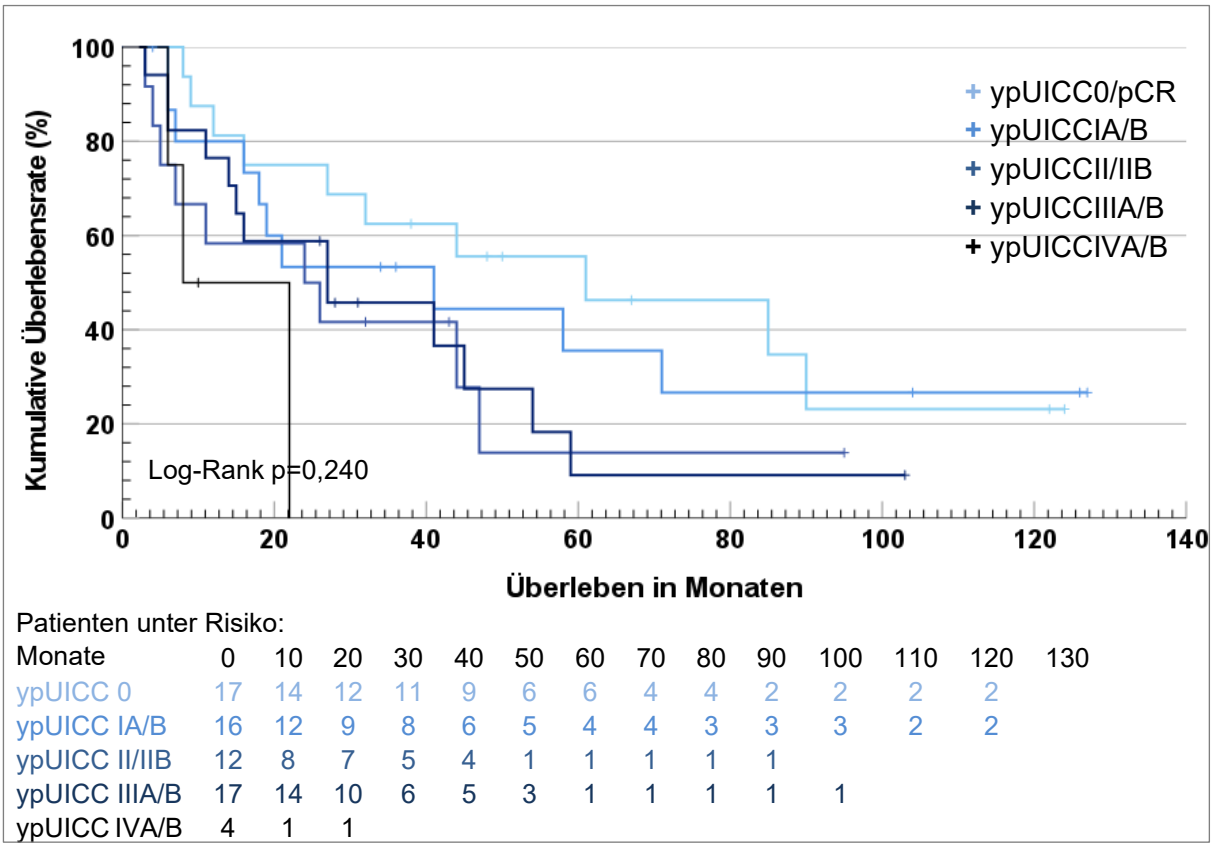
5.15.1.3 Posttherapeutisches Tumorstadium

Die 68 Patienten mit operativer Versorgung im neoadjuvanten Therapiekonzept erhielten eine postoperative Einschätzung des Tumors.

Im Speziellen wurde das ypUICC-Stadium bestimmt und in Zusammenhang mit dem medianen Überleben der Patienten gebracht. In Tabelle 13 finden sich die ypUICC-Stadien mit der Anzahl der Patienten mit den medianen Überlebensangaben. Bei zwei Patienten fehlten die Angaben. In Abbildung 14 wird die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom ypUICC-Stadium dargestellt. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden die Stadien A und B jeweils zusammengefasst. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,240) zwischen dem Gesamtüberleben und dem ypUICC-Stadium.

ypUICC	**Anzahl**		**Medianes Überleben** in Monaten
	n	%	
0/pCR	17	*25*	61
IA	4	*5,9*	41
IB	12	*17,7*	21
II	9	*13,2*	11
IIA	0	*0*	-
IIB	3	*4,4*	44
IIIA	6	*8,8*	27
IIIB	11	*16,2*	16
IVA	1	*1,5*	8
IVB	3	*4,4*	22

Tabelle 13: Übersicht des medianen Überlebens in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums (n=66)

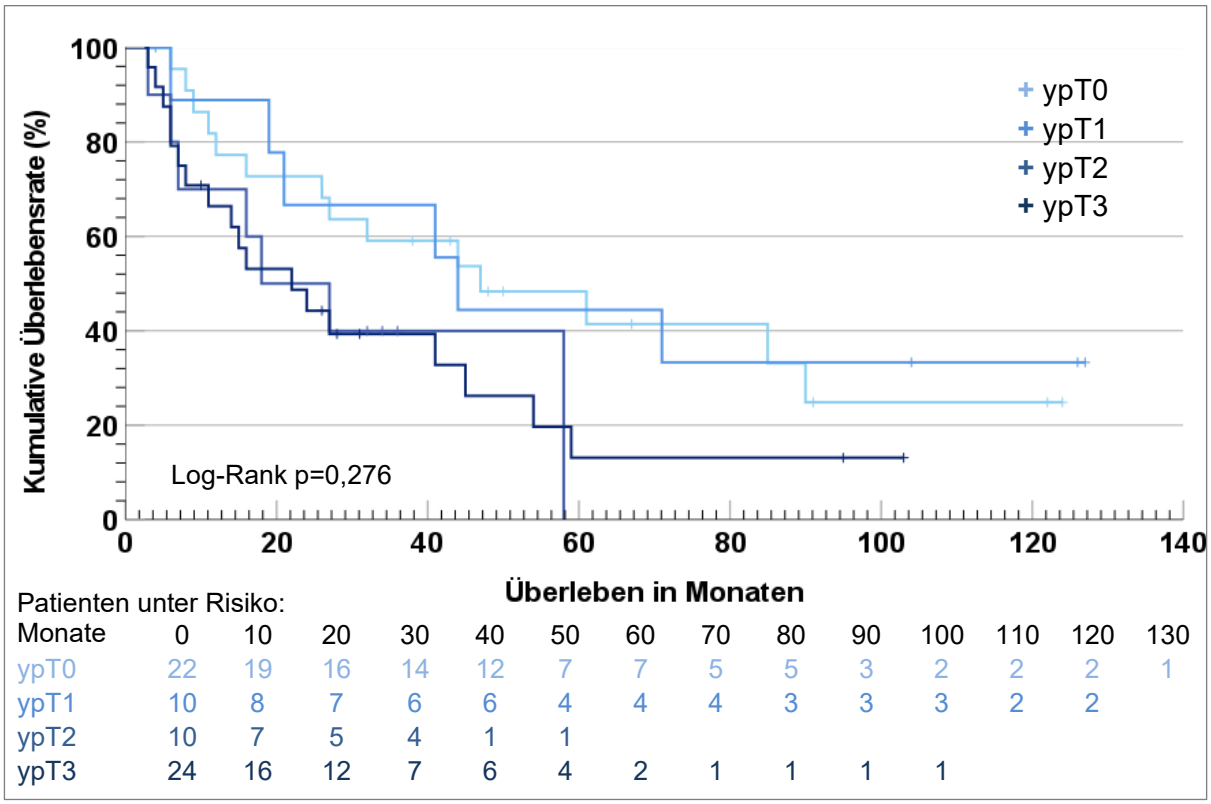


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
ypUICC 0	17	14	12	11	9	6	6	4	4	2	2	2	2	
ypUICC IA/B	16	12	9	8	6	5	4	4	3	3	3	2	2	
ypUICC II/IIB	12	8	7	5	4	1	1	1	1	1				
ypUICC IIIA/B	17	14	10	6	5	3	1	1	1	1	1			
ypUICC IVA/B	4	1	1											

Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums bei nRCT (n=66)

Es ergab sich bei 22 Patienten (32,4%) ein ypT0-Stadium im Sinne einer pathologischen Komplettremission mit einem medianen Überleben von 47 Monaten.
Bei 10 Patienten (14,7%) fand sich ein ypT1a/b-Stadium mit einem medianen Überleben von 44 Monaten. 10 Patienten (14,7%) hatten ein ypT2-Stadium mit einem medianen Überleben von 18 Monaten. Und 24 Patienten (35,3%) wiesen ein ypT3-Stadium mit einem medianen Überleben von 22 Monaten auf. Bei 2 Patienten lagen keine Angaben für das ypT-Stadium vor. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,276) zwischen dem Posttherapeutischen T-Stadium und dem Gesamtüberleben. In Abbildung 15 ist der Einfluss des ypT-Stadiums auf das Gesamtüberleben dargestellt.

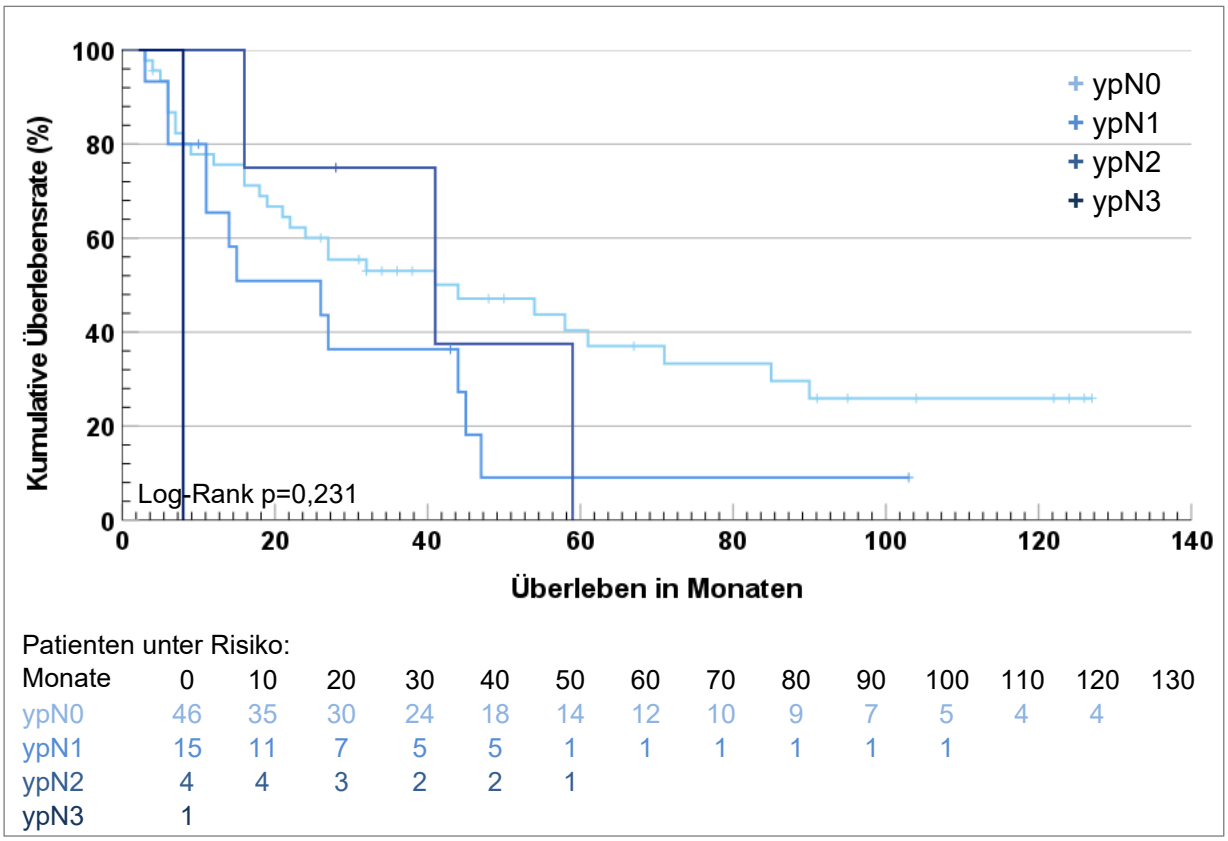


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
ypT0	22	19	16	14	12	7	7	5	5	3	2	2	2	1
ypT1	10	8	7	6	6	4	4	4	3	3	3	2	2	
ypT2	10	7	5	4	1	1								
ypT3	24	16	12	7	6	4	2	1	1	1	1			

Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypT-Stadiums bei nRCT (n=66)

Hinsichtlich des ypN-Stadiums zeigte sich bei 46 Patienten (67,7%) ein nodal negativer Befund. Diese Patienten hatten ein medianes Überleben von 44 Monaten. Bei 15 Patienten (22,1%) lag ein ypN1-Stadium mit einem medianen Überleben von 26 Monaten vor. Bei vier Patienten (5,9%) zeigte sich ein ypN2-Stadium mit einem medianen Überleben von 41 Monaten. Ein Patient mit einem ypN3-Stadium überlebte 8 Monate. Bei zwei Patienten fehlten die Angaben zum ypN-Stadium. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,231) zwischen dem posttherapeutischen Nodalstatus und dem Gesamtüberleben. In Abbildung 16 ist die Kaplan- Meier Kurve dargestellt.



Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
ypN0	46	35	30	24	18	14	12	10	9	7	5	4	4	
ypN1	15	11	7	5	5	1	1	1	1	1	1			
ypN2	4	4	3	2	2	1								
ypN3	1													

Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypN-Stadiums bei nRCT

Zudem wurden anhand der OP-Präparate die tumorfreien Resektionsränder beurteilt. 60 Patienten (88,2%) wiesen einen tumorfreien Resektionsrand in Sinne einer R0-Resektion auf. Das mediane Überleben lag bei 32 Monaten. Drei Patienten (4,4%) wurden R1 reseziert und hatten ein medianes Überleben von 7 Monaten. Bei einem Patienten verblieb ein makroskopischer Rest im Sinne einer R2-Resektion. Dieser Patient überlebte 6 Monate. Bei vier Patienten gab es keine Angaben zum Resektionsstatus. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,027) hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.

Des Weiteren wurde die Lymphbahninvasion untersucht. Hierbei zeigte sich bei 53 Patienten (77,9%) ein L0-Status mit einem medianen Überleben von 44 Monaten. Bei 13 Patienten (19,1%) fand sich eine Lymphbahninvasion (L1). Diese Patienten hatten ein medianes Überleben von 22 Monaten. Bei zwei Patienten lagen keine Angaben vor. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,102) bezüglich des Einflusses der Lymphbahninvasion auf das Gesamtüberleben. In Abbildung 17 ist dieser Zusammenhang grafisch dargestellt.

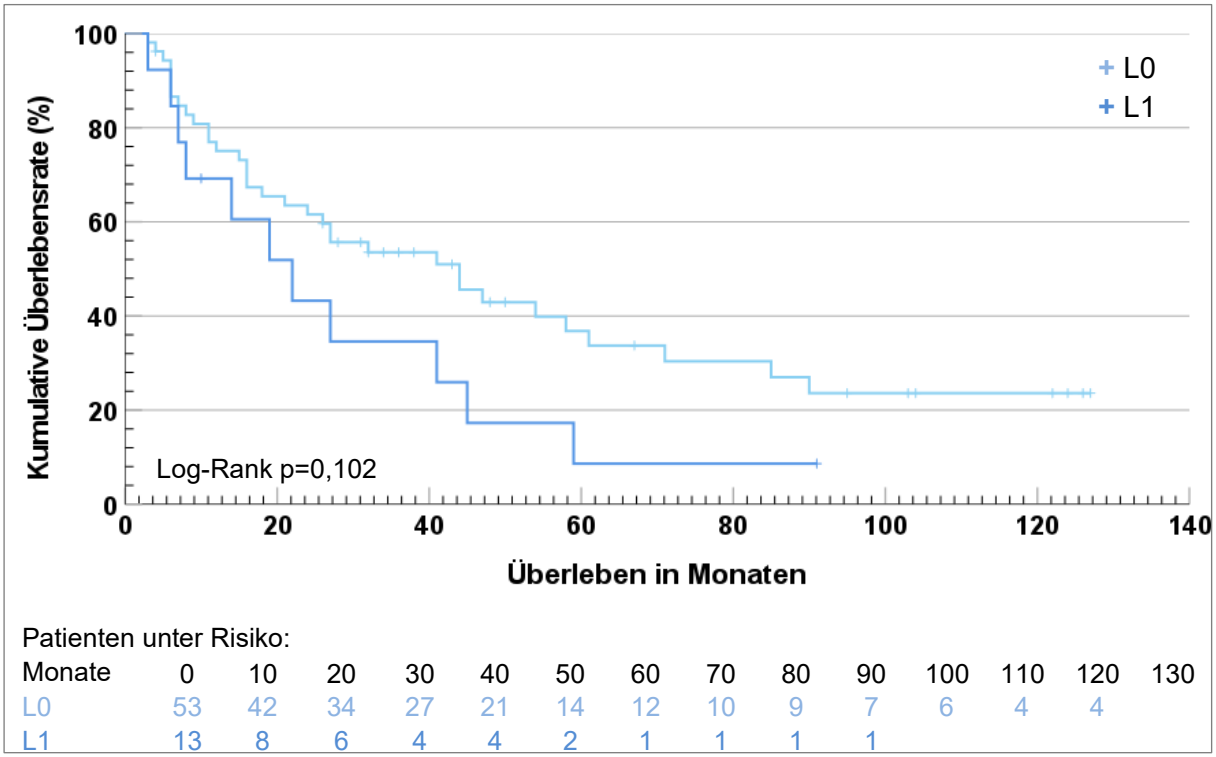


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lymphbahninvasion bei nRCT (n=66)

Insgesamt lag bei 62 Patienten (91,2%) keine Veneninvasion (V0) vor. Diese Patienten überlebten im Median 41 Monate. Bei den vier Patienten (5,9%) die eine Veneninvasion (V1) aufwiesen lag das mediane Überleben bei 15 Monaten. Bei zwei Patienten wurden keine Angaben gemacht. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,211) zwischen dem Gesamtüberleben und der Veneninvasion. In Abbildung 18 wird dieser Zusammenhang anhand einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

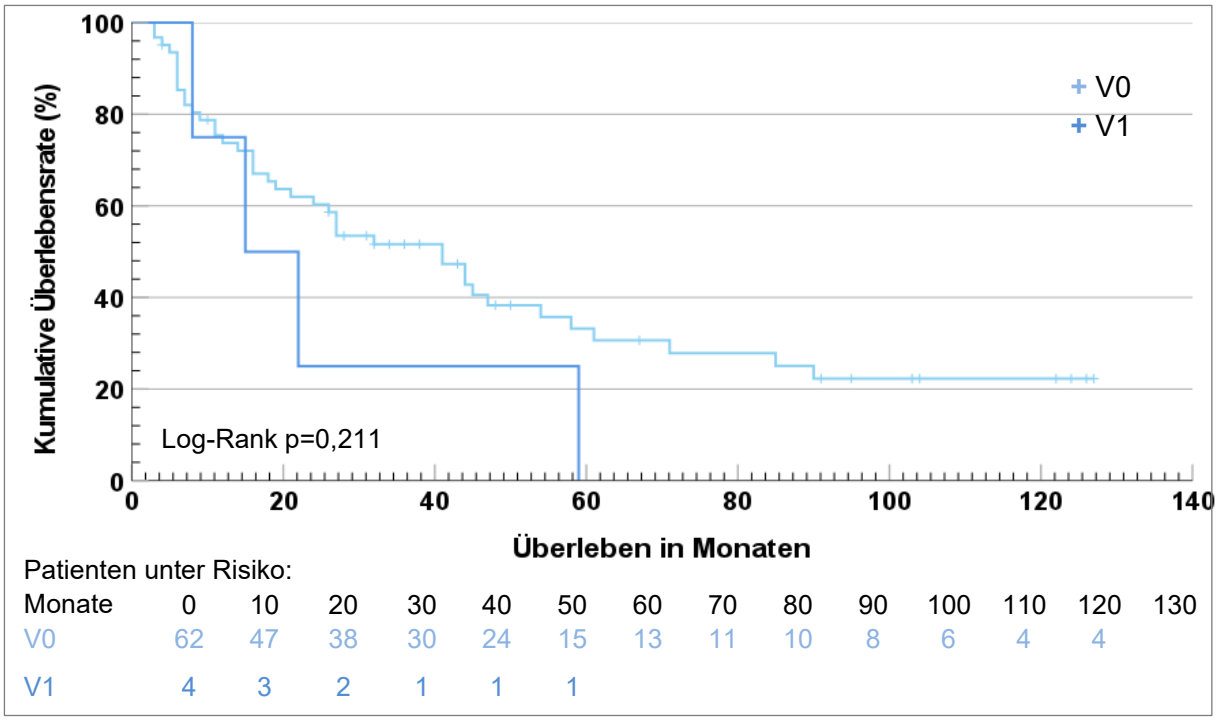


Abbildung 18:Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Veneninvasion bei nRCT (n=66)

Eine perineurale Invasion (Pn1) zeigte sich bei neun Patienten (13,2%). Diese wiesen ein medianes Überleben von 8 Monaten auf. Bei 57 Patienten (83,8%) ohne perineurale Invasion (Pn0) betrug das mediane Überleben 41 Monate. Bei zwei Patienten fanden sich keine Angaben. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,110) zwischen dem Überleben und der Perineuralscheideninvasion. Dies wird in Abbildung 19 dargestellt.

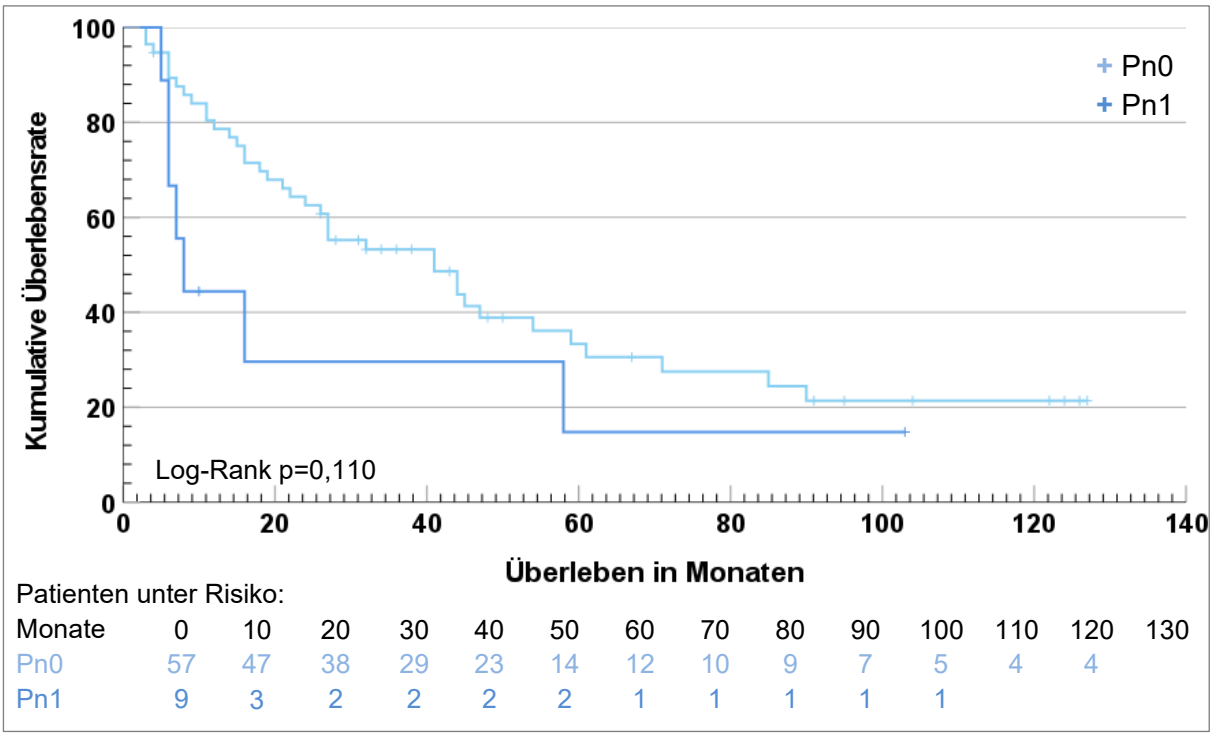


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Perineuralscheideninvasion bei nRCT (n=66)

5.15.1.4 Histologie und Differenzierungsgrad

In der Gruppe der nRCT wiesen 63 Patienten (77,8%) ein Plattenepithelkarzinom mit einer medianen Überlebenszeit von 27 Monaten (95% KI; 6,6-47,4) auf. 17 Patienten (21,0%) hatten ein Adenokarzinom mit einem medianen Überleben von 32 Monaten (95% KI; 22,2-41,8). Ein Patient mit einer anderen Histologie wird hier ausgeschlossen. Es bestand kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,298) bei einem histologischen Typ.

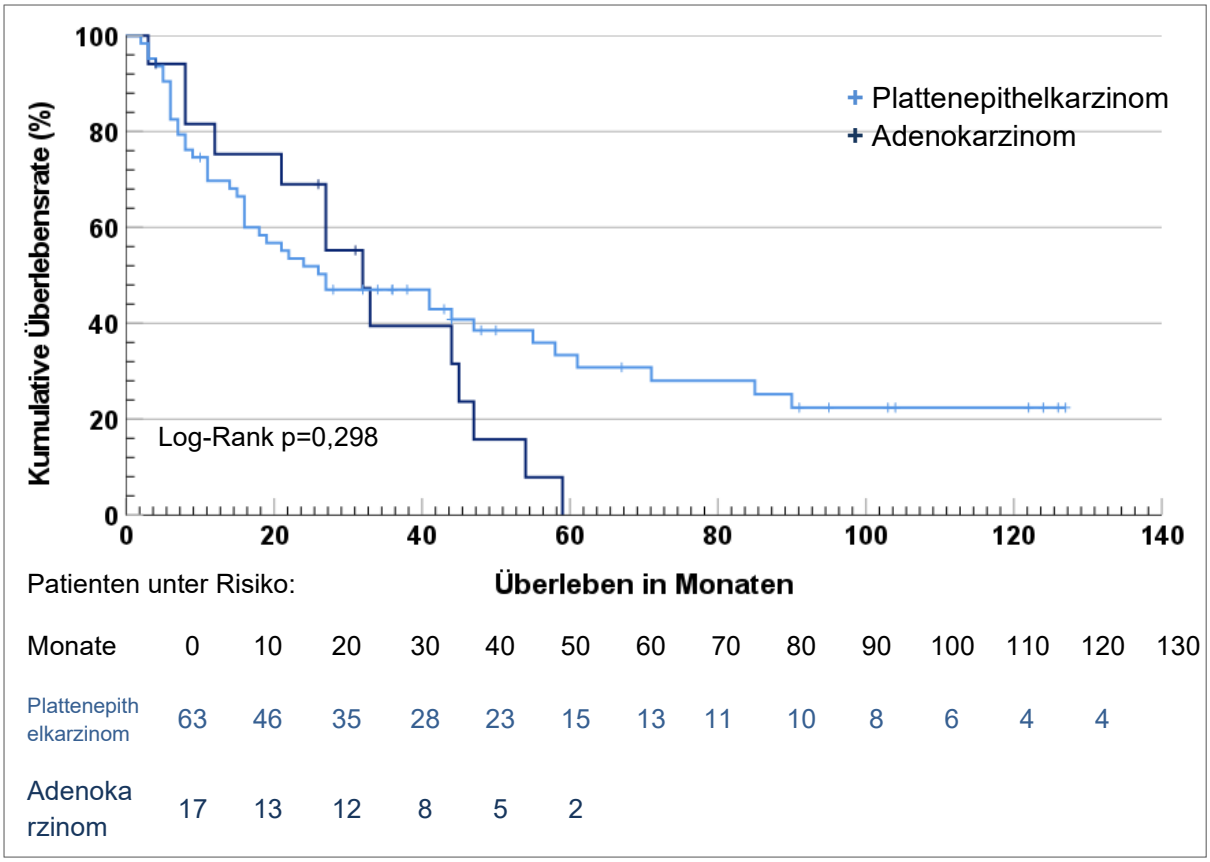
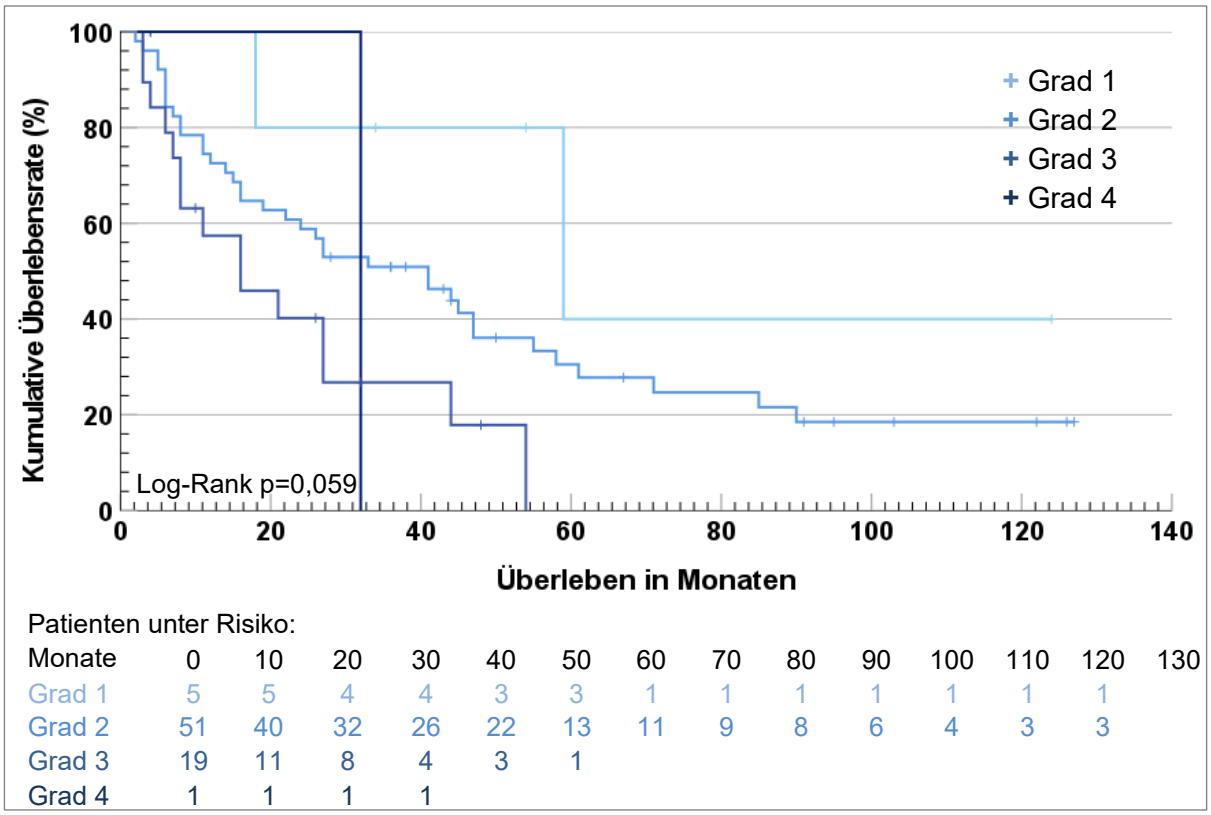


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ bei nRCT (n=80)

Bei der Betrachtung des prätherapeutischen histologischen Differenzierungsgrades des Tumors zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Gesamtüberleben der Patienten (p=0,059). Dennoch war die mediane Überlebenszeit von Patienten mit niedrigem Grading im Vergleich länger. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit für Grad 1 von 59 Monaten (95% KI; 0,0-118,6), für Grad 2 von 41 Monaten (95% KI; 21,8-60,2), für Grad 3 von 16 Monaten (95% KI; 2,7-29,3) und bei zwei Grad 4 Patienten von 32 Monaten. In Abbildung 21 ist die Kaplan-Meier-Kurve für diese Ergebnisse dargestellt.



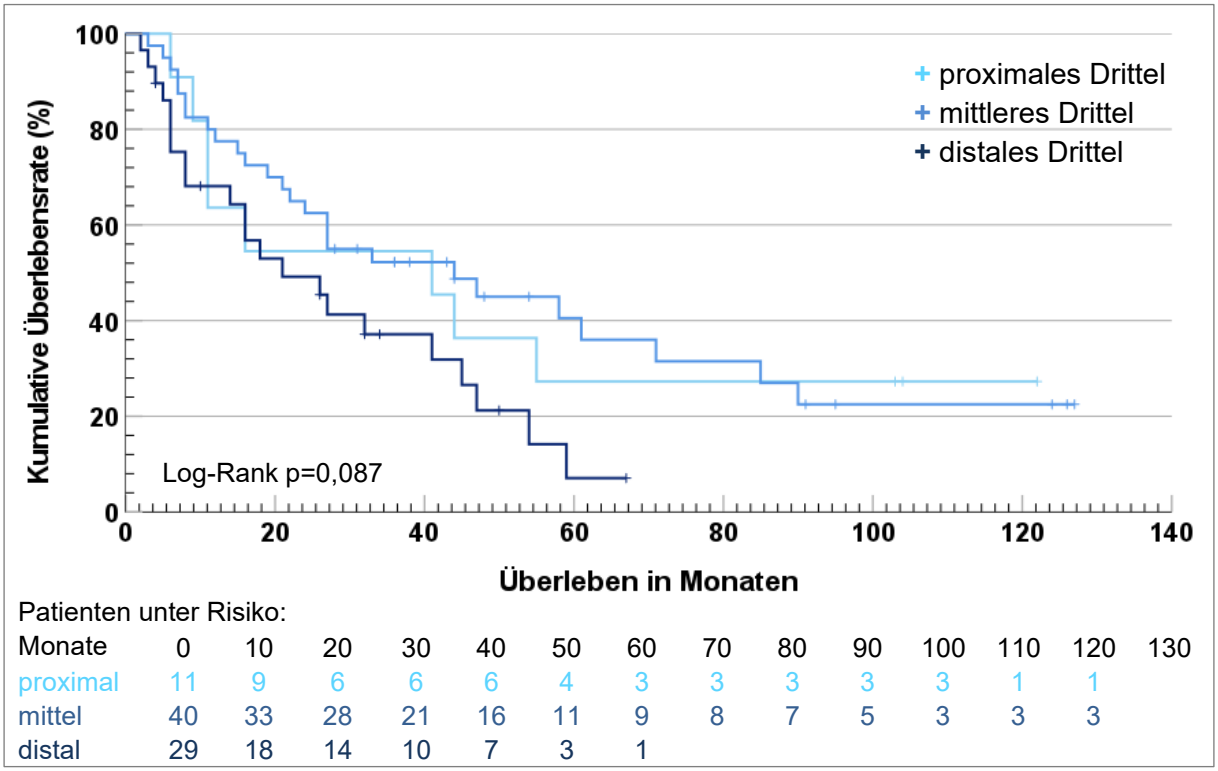
Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
Grad 1	5	5	4	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	
Grad 2	51	40	32	26	22	13	11	9	8	6	4	3	3	
Grad 3	19	11	8	4	3	1								
Grad 4	1	1	1	1										

Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad bei nRCT (n=76)

5.15.1.5 Tumorlokalisation

Patienten mit einem Karzinom im proximalen Drittel (<25 cm ab ZR) überlebten im Median 41 Monate (95% KI; 5,4-76,6), im mittleren Drittel (25-32 cm ab ZR) 44 Monate (95% KI; 9,9-78,1) und im distalen Drittel 21 Monate (95% KI; 7,7-34,4). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,087) zwischen den Tumorlokalisationen und dem Gesamtüberleben. Die mediane Überlebenszeit im distalen Drittel war im Vergleich deutlich verkürzt. Es zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen proximalem und distalem Drittel (p=0,144).



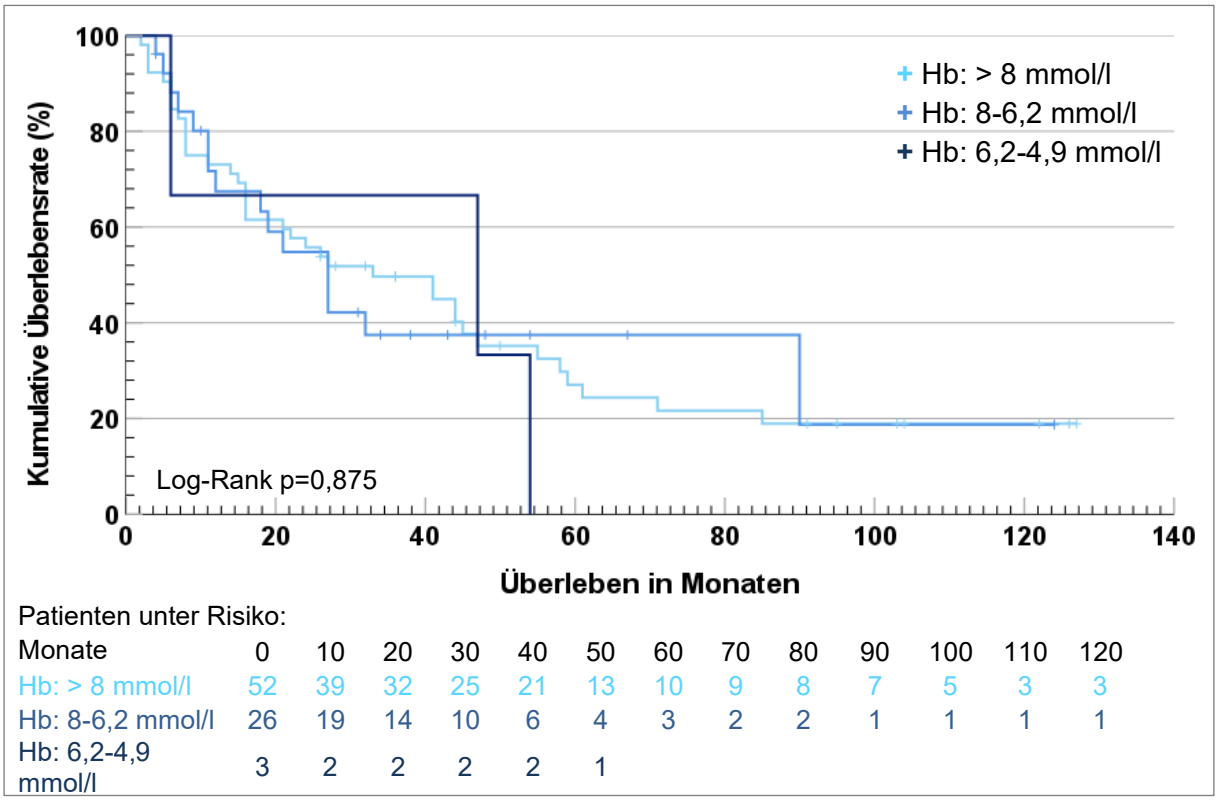
Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
proximal	11	9	6	6	6	4	3	3	3	3	3	1	1	
mittel	40	33	28	21	16	11	9	8	7	5	3	3	3	
distal	29	18	14	10	7	3	1							

Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation bei nRCT (n=80)

5.15.1.6 Prätherapeutischer Hämoglobinwert

Bei allen Patienten konnte ein prätherapeutischer Hämoglobinwert ermittelt werden. Es erfolgte eine Zuteilung der Werte nach CTCAE in verschiedene Stadien der Anämie und das nicht vorliegen einer Anämie. Grad 1 entsprach einem Hb von 8-6,2 mmol/l, Grad 2 einem Hb von 6,2-4,9 mmol/l und Grad 3 einem Hb < 4,9 mmol/l. Patienten ohne Anämie hatten eine mediane Überlebenszeit von 33 Monaten (95% KI; 11,5-54,5), Patienten mit Grad 1 von 27 Monaten (95% KI; 17,6-36,4) und die drei Patienten mit Grad 3 von 47 Monaten (95% KI; 0,0-112,6). Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,875) zwischen prätherapeutischem Hämoglobinwert und Überlebenszeit.



Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Hb: > 8 mmol/l	52	39	32	25	21	13	10	9	8	7	5	3	3
Hb: 8-6,2 mmol/l	26	19	14	10	6	4	3	2	2	1	1	1	1
Hb: 6,2-4,9 mmol/l	3	2	2	2	2	1							

Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Hämoglobinwert bei nRCT (n=81)

5.15.1.7 Peritherapeutischer Hämoglobinwert, Leukozyten- und Thrombozytenzahl

Alle Patienten erhielten im Verlauf der Radiochemotherapie regelmäßig Kontrollen des Blutbildes. Es wird der über den gesamten Therapieverlauf niedrigste Wert betrachtet. Der peritherapeutische Hämoglobinwert (Hb) wird mittels CTCAE Graden eingeteilt. Das mediane Überleben bei Patienten mit nRCT betrug ohne Anämie 55 Monate (95% KI; 19,9-90,1), mit Grad 1, 27 Monate (95% KI;14,6-39,4), mit Grad 2, 44 Monate (95% KI; 14,1-73,9) und bei zwei Patienten mit Grad 3, 2 Monate. Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,027) zwischen Gesamtüberleben und Grad der peritherapeutischen Anämie. In Abbildung 24 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des peritherapeutischen Hämoglobinwertes bei nRCT gezeigt.

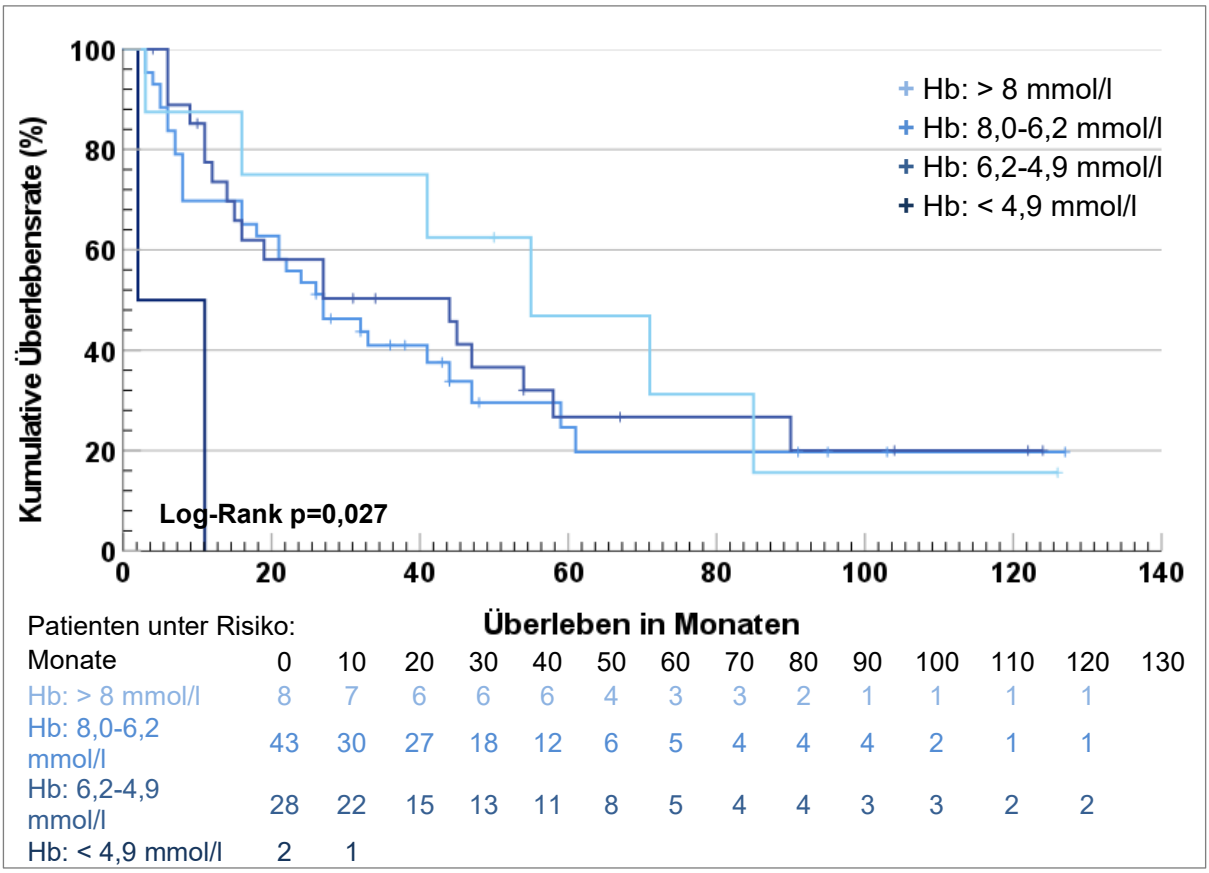


Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des peritherapeutischen Hb bei nRCT (n=81)

Die peritherapeutische Leukozytenzahl wird ebenfalls mittels der CTCAE Grade der Leukozytopenie eingeteilt. Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patienten ohne Leukozytopenie bei 21 Monaten (95% KI; 9,2-32,8), bei Grad 1 bei 18 Monaten (95% KI; 0,0-36,4), bei Grad 2 bei 54 Monaten (95% KI; 26,3-81,8), bei Grad 3 bei 44 Monaten (95% KI; 14,3-73,7) und bei zwei Patienten mit Grad 4 bei 2 Monaten. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,227) zwischen Gesamtüberleben und peritherapeutischer Leukozytenzahl. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden die Überlebensraten in Tabelle 14 aufgeführt.

CTCAE Grade	Anzahl		1-Jahres OS (95% KI)	3-Jahres OS (95% KI)	5-Jahres OS (95% KI)
	n	%			
normwertig 4-10 gpt/l	16	*19,8*	75,0% (64,2-85,8)	30,0% (18,2-41,8)	22,5% (11,5-33,5)
Grad 1 3-4 gpt/l	22	*27,2*	59,1% (48,6-69,6)	40,9% (30,4-51,4)	21,9% (11,9-31,9)
Grad 2 2-3 gpt/l	26	*32,1*	80,8% (73,1-88,5)	56,3% (46,3-66,3)	28,5% (18,3-38,7)
Grad 3 1-2 gpt/l	15	*18,5*	72,2% (60,3-84,1)	56,2% (42,6-69,8)	37,4% (23,3-51,5)
Grad 4 <1,0 gpt/l	2	*2,5*	50%	50%	-

Tabelle 14: Übersicht über das OS nach 1,3 und 5 Jahren nach Leukozytenzahl bei nRCT(n=81)

Die peritherapeutische Thrombozytenzahl wurde im Hinblick auf zytotoxische Nebenwirkungen der Chemotherapie analysiert. Die mediane Überlebenszeit lag in der Gruppe der normwertigen Thrombozytenzahlen bei 24 Monaten (95% KI; 8,0-40,0), bei Grad 1 bei 55 Monaten (95% KI; 38,7-71,3), bei Grad 2 bei 16 Monaten (95% KI; 2,4-29,6), bei vier Grad 3 Patienten bei 44 Monaten (95% KI; 24,4-63,6) und bei zwei Grad 4 Patienten bei 2 Monaten. Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang (p<0,0001) zwischen dem Grad der peritherapeutischen Thrombozytenzahl und dem Gesamtüberleben zugunsten des Thrombopenie Grad 1. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden die Überlebensraten in Tabelle 15 aufgeführt.

CTCAE Grade	**Anzahl**		**1-Jahres OS** (95% KI)	**3-Jahres OS** (95% KI)	**5-Jahres OS** (95% KI)
	n	*%*			
normwertig 150-400 gpt/l	23	*28,4*	65,2% (55,3-75,1)	43,5% (33,2-53,8)	23,3% (13-33,6)
Grad 1 75-150 gpt/l	40	*49,4*	79,4% (72,9-85,9)	60,4% (52,4-68,4)	38,6% (29,8-47,4)
Grad 2 50-75 gpt/l	12	*14,8*	58,3% (44,1-72,5)	-	-
Grad 3 25-50 gpt/l	4	*4,9*	75,0% (53,3-96,7)	75,0% (53,3-96,7)	25,0% (3,3-46,7)

Tabelle 15: Übersicht über das OS nach 1,3 und 5 Jahren nach Thrombozytenzahl bei nRCT (n=81)

5.15.1.8 Kumulative Gesamtdosis

Alle Patienten der nRCT-Gruppe erhielten eine Radiotherapie. Im Folgenden werden nur die Patienten betrachtet, welche eine Gesamtdosis von 41,4 Gy (n=23, 28,4%) oder 45,0 Gy (n=46, 56,8%) erhalten haben. Zudem muss beachtet werden, dass eine Gesamtdosis von 45,0 Gy nur bis November 2015 Anwendung fand, danach wurden 41,4 Gy als Standarddosis angestrebt. Damit ergibt sich ein kürzerer Nachbeobachtungszeitraum für die 41,4 Gy Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben bei einer kumulativen Dosis von 41,4 Gy lag bei 32 Monaten und von 45,0 Gy bei 24 Monaten (95% KI; 9,7-44,3). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,402) im Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtdosis.

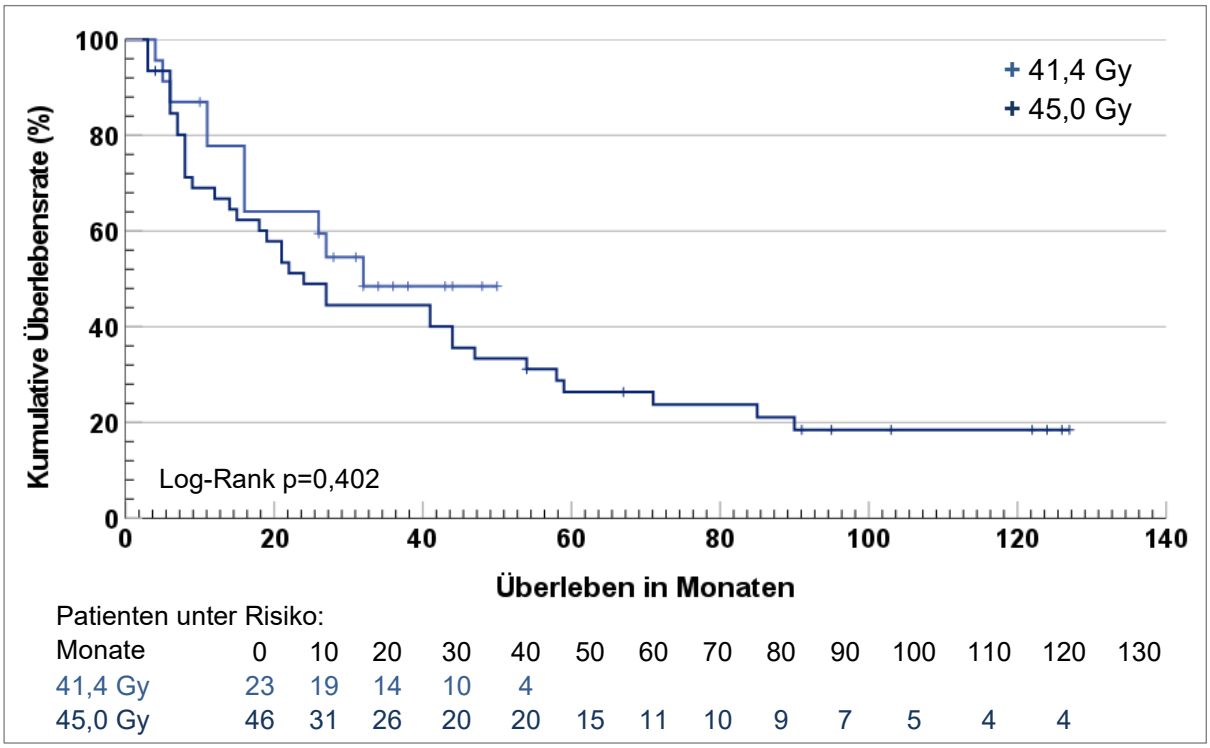
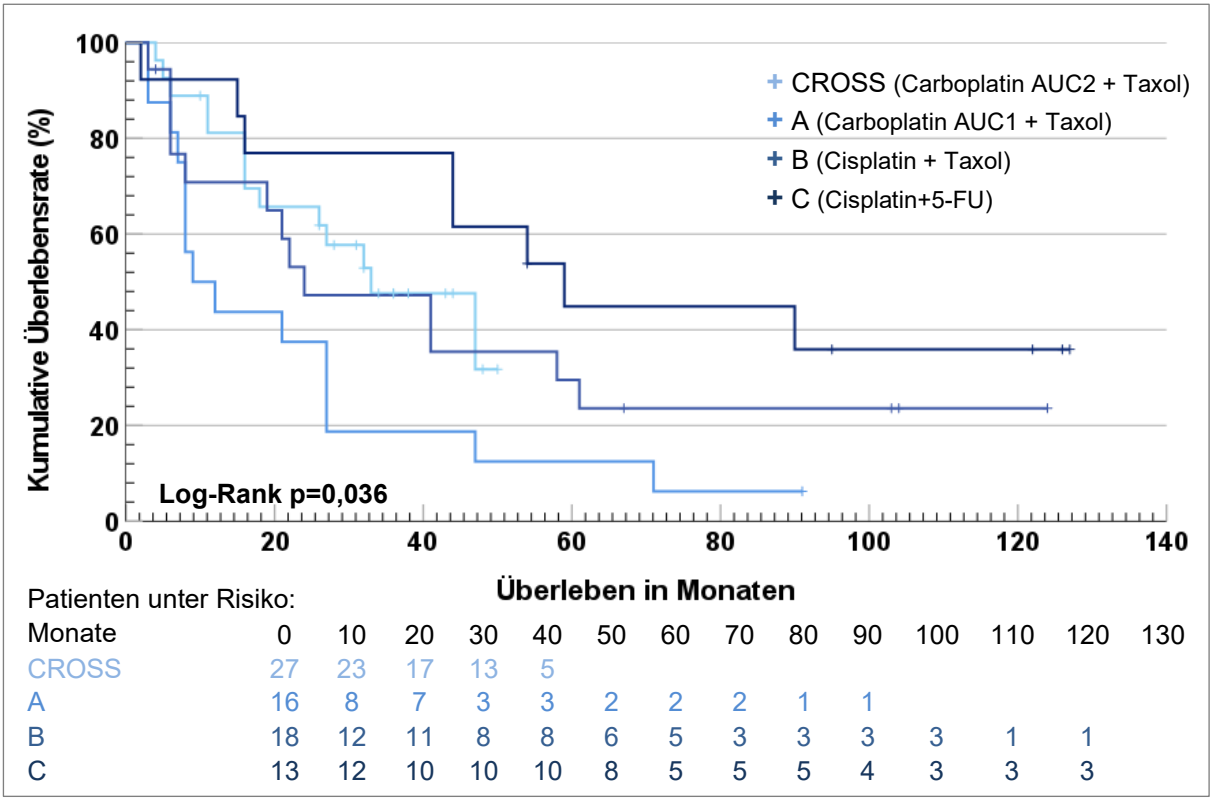


Abbildung 25 : Gesamtüberleben in Abhängigkeit der kumulativen Gesamtdosis bei nRCT

5.15.1.9 Chemotherapie

Bei der Wahl der Chemotherapeutika und des Therapieregimes lag eine große Diversität in den frühen Jahren der Analyse vor. Im Folgenden werden die vier häufigsten Therapieregime (vgl. Tabelle 10; Kapitel 5.12) verglichen. Dem gegenüber steht das CROSS-Protokoll, welches seit Ende 2015 das nahezu einzig angewandte Therapieschema darstellt. Das mediane Überleben der Gruppe mit dem CROSS-Protokoll (Carboplatin AUC2/d + Taxol 50 mg/m2KOF/d) lag bei 33 Monaten (95% KI; 17,4-48,6), in Therapiegruppe A (Carboplatin AUC1/d + Taxol 50 mg/m2KOF/d) bei 9 Monaten (95% KI;1,2-16,8), in Therapiegruppe B (Cisplatin 20 mg/m2KOF/d + Taxol 50mg/m2KOF/d) bei 24 Monaten (95% KI; 3,9-44,1) und in Therapiegruppe C (Cisplatin 20mg/m2 KOF/d+5-FU 800 mg/m2KOF/d) bei 59 Monaten (95% KI; 34,1-83,9). Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,036) zwischen Therapieregime und Gesamtüberleben. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben abhängig vom Chemotherapieregime ist in Abbildung 26 dargestellt.

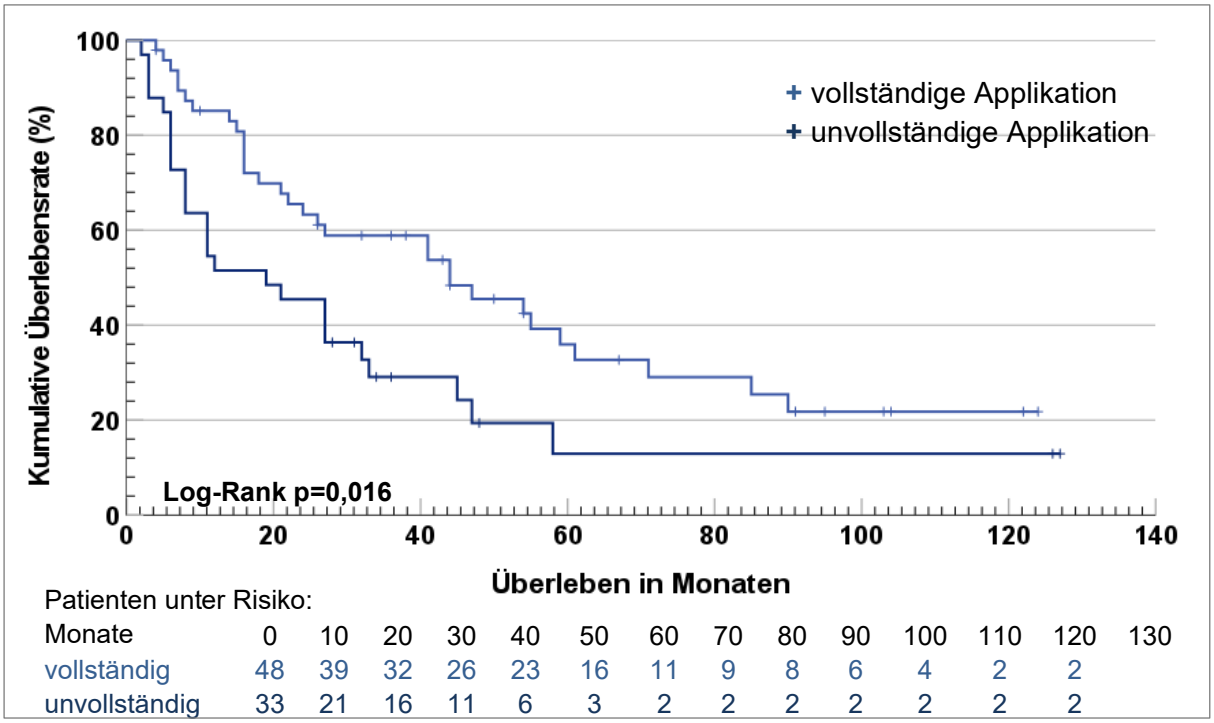


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
CROSS	27	23	17	13	5									
A	16	8	7	3	3	2	2	2	1	1				
B	18	12	11	8	8	6	5	3	3	3	3	1	1	
C	13	12	10	10	10	8	5	5	5	4	3	3	3	

Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Chemotherapieregime bei nRCT (n=74)

Des Weiteren wurde der Einfluss der vollständigen bzw. vorzeitig abgebrochenen Chemotherapie analysiert. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,016) für die vollständige Applikation der geplanten Chemotherapiezyklen. Das mediane Überleben bei vollständiger Applikation lag bei 44 Monaten (95% KI; 19,3-68,7) und bei nicht vollständiger Applikation bei 19 Monaten (95% KI; 7,1-30,9).



Patienten unter Risiko:

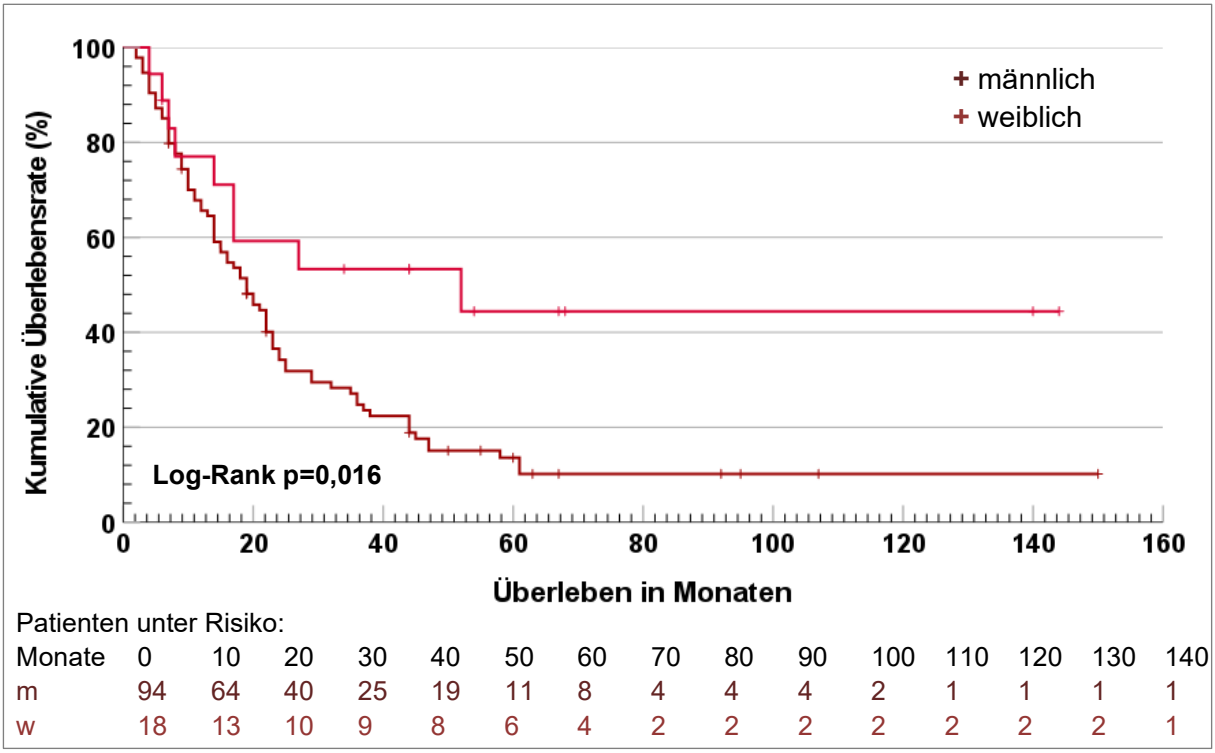
Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
vollständig	48	39	32	26	23	16	11	9	8	6	4	2	2	
unvollständig	33	21	16	11	6	3	2	2	2	2	2	2	2	

Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Vollständigkeit der Chemotherapie bei nRCT (n=81)

5.15.2 Definitive Radiochemotherapie

5.15.2.1 Geschlecht, Alter und Karnofsky-Index

In der Therapiegruppe der dRCT befanden sich 94 Männer und 18 Frauen. Es fand sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,016) für das weibliche Geschlecht. In Abbildung 28 ist die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des Geschlechts dargestellt.



Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
m	94	64	40	25	19	11	8	4	4	4	2	1	1	1	1
w	18	13	10	9	8	6	4	2	2	2	2	2	2	2	1

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht nach dRCT (n=112)

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über das Gesamtüberleben der Patienten mit dRCT aufgeteilt in die Altersgruppen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,722) zwischen den Altersgruppen.

Alter (Jahre)	**Anzahl** n	*%*	**1-Jahres OS** (95% KI)	**3-Jahres OS** (95% KI)	**5-Jahres OS** (95% KI)	**10-Jahres OS** (95% KI)
36-45	3	*2,7*	100%	66,7%	33,3%	-
46-55	17	*15,2*	76,5% (66,2-86,8)	17,6% (8,4-26,8)	5,9% (0,2-11,6)	5,9% (0,2-11,6)
56-65	48	*42,9*	58,3% (51,2-65,4)	30,0% (23,2-36,8)	24,8% (18,3-31,3)	20,6% (14,0-27,2)
66-75	35	*31,3*	73,5% (65,9-81,1)	34,1% (25,5-42,7)	15,9% (9,0-22,8)	11,9% (5,7-18,1)
76-85	9	*8,0*	66,7%	22,2%	-	-

Tabelle 16: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Altersgruppe bei dRCT (n=112)

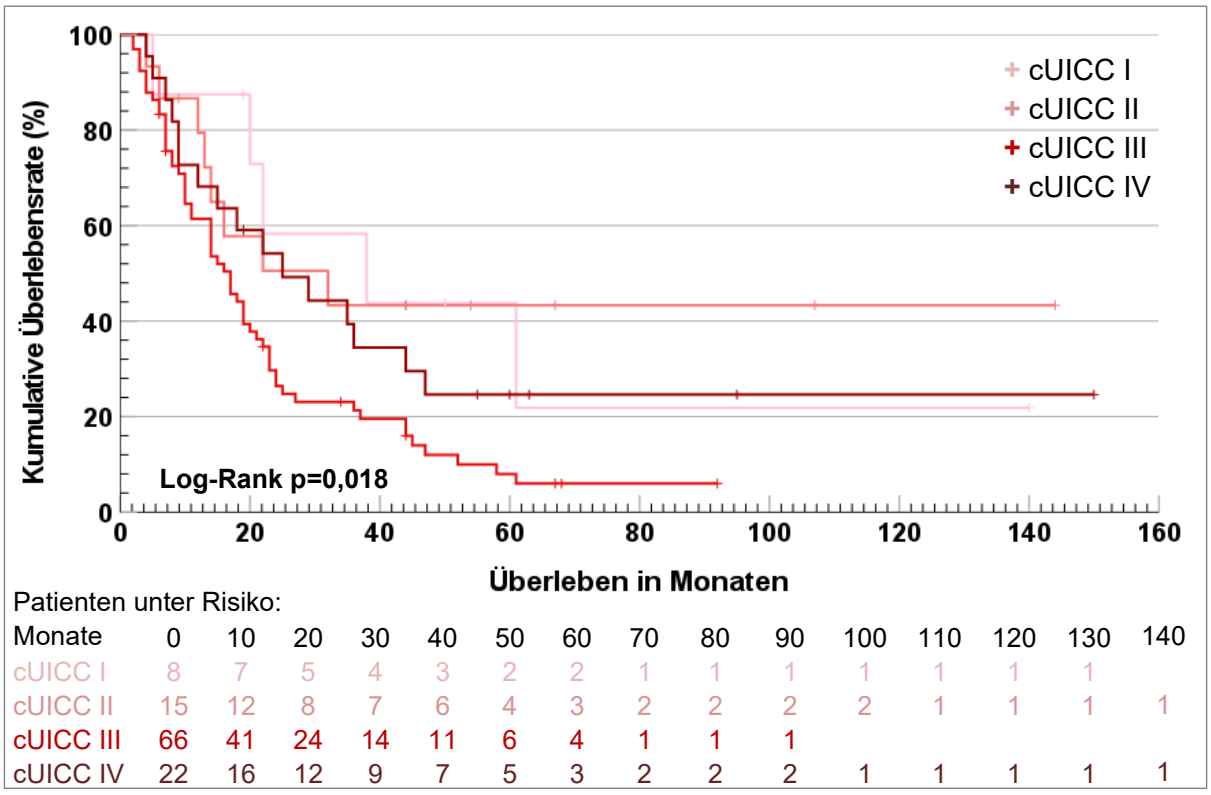
In Tabelle 17 wird das Gesamtüberleben der Patienten in der Gruppe der dRCT im Zusammenhang mit dem Karnofsky-Index dargestellt. Mit sinkendem Karnofsky-Index sinkt das Gesamtüberleben. Es besteht jedoch statistisch kein signifikanter Überlebensvorteil (p=0,377) in den Gruppen mit höherem Karnofsky-Index.

Karnofsky-index	Anzahl		1-Jahres OS (95% KI)	3-Jahres OS (95% KI)	5-Jahres OS (95% KI)	10-Jahres OS (95% KI)
	n	%				
60	3	*2,7*	33,3%	-	-	-
70	14	*12,5*	63,5% (50,4-76,6)	38,1% (24,1-52,1)	-	-
80	52	*46,4*	66,6% (60,0-73,2)	28,1% (21,5-34,7)	18,4% (12,5-24,3)	14,8% (9,1-20,5)
90	27	*24,1*	70,4% (61,6-79,2)	33,3% (24,2-42,4)	25,4% (16,9-33,9)	20,3% (12,1-28,5)
100	11	*9,8*	72,7% (59,3-86,1)	36,4% (21,9-50,9)	27,3% (13,9-40,7)	-

Tabelle 17: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Karnofsky-Index bei dRCT (n=112)

5.15.2.2 Prätherapeutisches Tumorstadium

Das mediane Überleben von Patienten im cUICC Stadium I lag bei 38 Monaten (95% KI; 0-78,4), im cUICC-Stadium II bei 32 Monaten (95% KI; 3,2-60,7), im cUICC-Stadium III bei 17 Monaten (95%KI; 12,1-21,9) und im cUICC-Stadium IV bei 25 Monaten (95% KI; 9,2-40,8). Bei einem Patienten fehlten die Angaben zum UICC-Stadium. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,018) für Patienten in niedrigerem cUICC-Stadium. Die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom prätherapeutischen UICC-Stadium ist in nachfolgender Kaplan-Meier-Kurve (Abb.29) dargestellt.

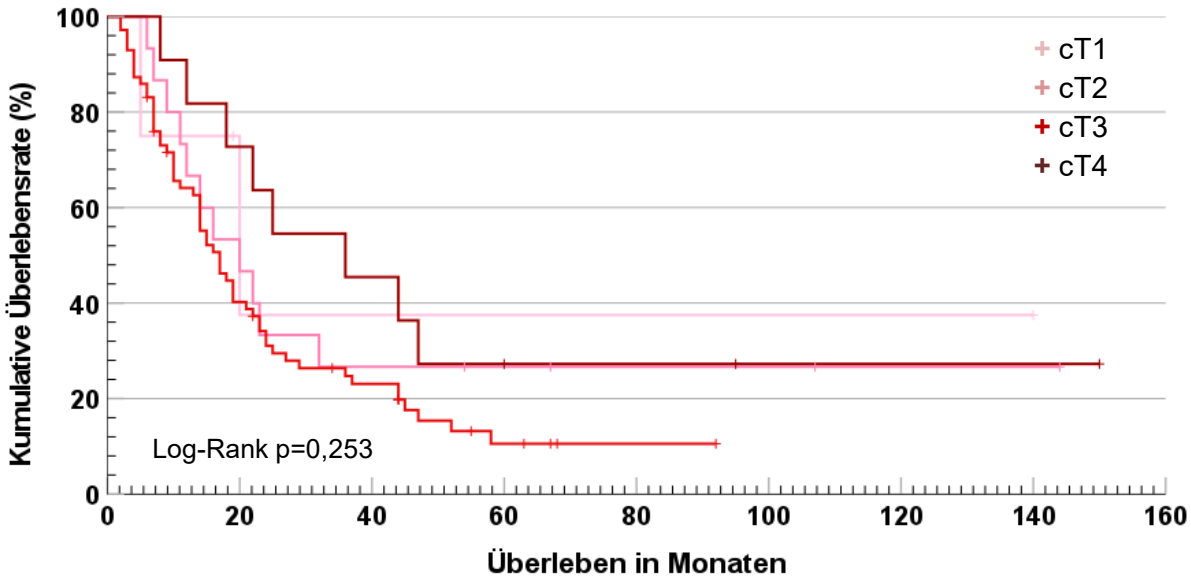


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
cUICC I	8	7	5	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	
cUICC II	15	12	8	7	6	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1
cUICC III	66	41	24	14	11	6	4	1	1	1					
cUICC IV	22	16	12	9	7	5	3	2	2	2	1	1	1	1	1

Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cUICC Stadien bei dRCT (n=111)

Die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der cT-Kategorie lieferte folgende Ergebnisse: Die mediane Überlebenszeit von Patienten der Kategorie cT1 waren 20 Monate (95% KI; 0-42,5), der Patienten der cT2-Kategorie 20 Monate (95% KI; 9,9-30,1), der cT3-Kategorie 17 Monate (95% KI; 12,5-21,5) und von Patienten der cT4-Kategorie 36 Monate (95% KI; 12,3-59,7). Bei 11 Patienten fehlten die Angaben zur initialen cT-Kategorie. Es bestand kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,253) bei niedrigeren cT-Ausprägungen. In Abbildung 30 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cT-Kategorie dargestellt.

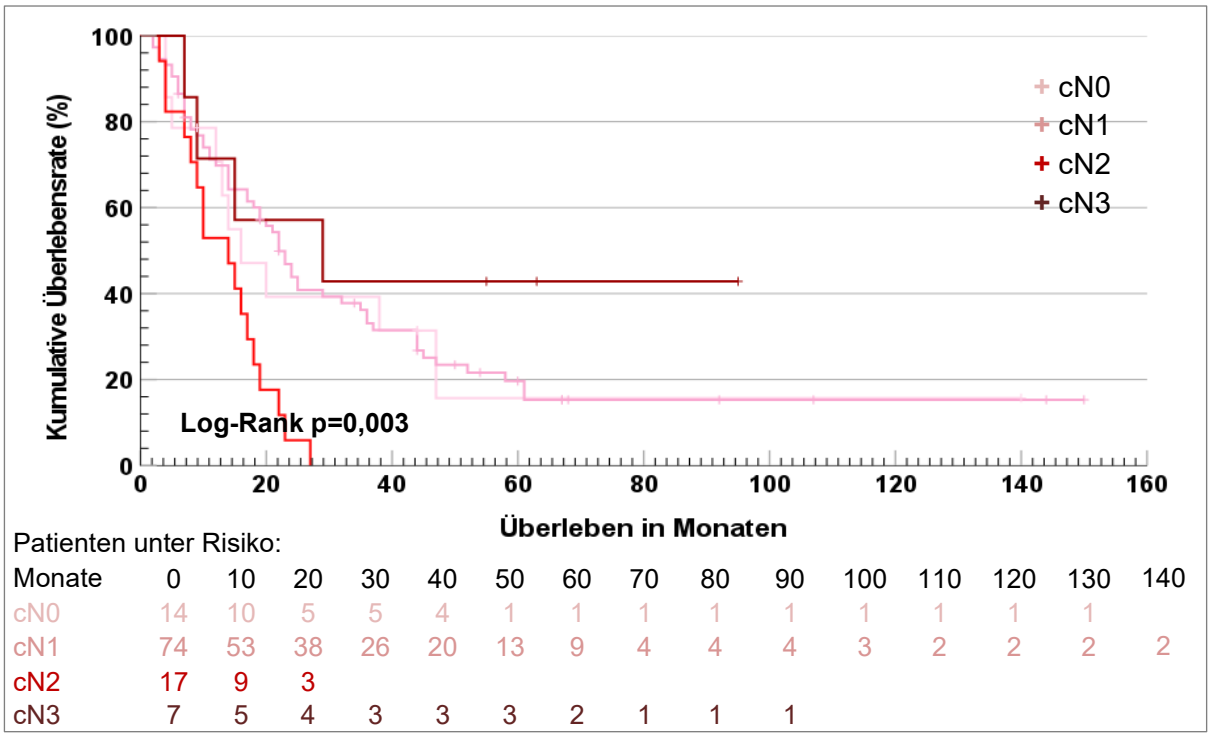


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
cT1	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
cT2	15	12	7	5	4	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1
cT3	71	47	27	17	14	7	4	1	1	1					
cT4	11	10	8	6	5	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1

Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der cT-Kategorie bei dRCT (n=101)

In der Analyse des Zusammenhangs zwischen cN-Kategorie des Tumors und Gesamtüberleben ergaben sich folgende Ergebnisse: Das mediane Überleben der Patienten mit einem cN0-Tumor lag bei 16 Monaten (95% KI; 5,7-26,4), mit einem cN1-Tumor bei 22 Monaten (95% KI; 18,1-25,9), mit einem cN2-Tumor bei 14 Monaten (95% KI; 8,0-20,1) und mit einem cN3-Tumor bei 29 Monaten (95% KI; 0,0-64,9) Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,003) zwischen den cN-Kategorien in Bezug auf das Gesamtüberleben. In Abbildung 31 ist dieser Zusammenhang in einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt.



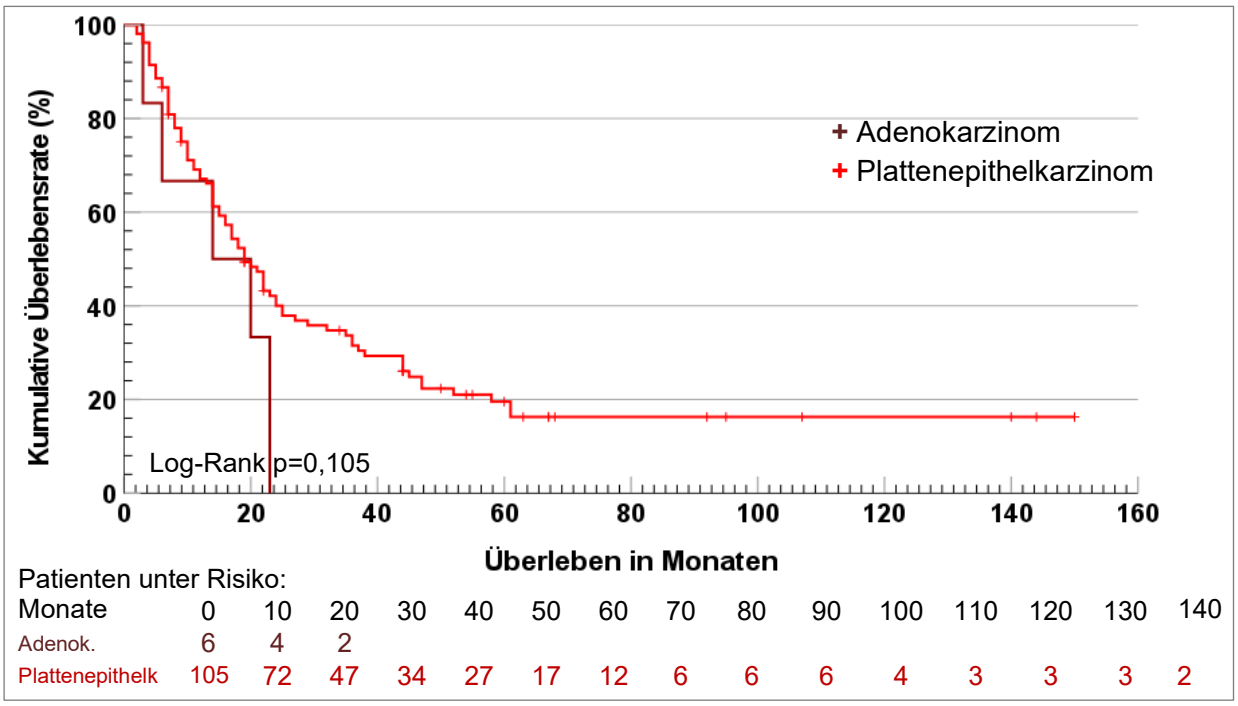
Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
cN0	14	10	5	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
cN1	74	53	38	26	20	13	9	4	4	4	3	2	2	2	2
cN2	17	9	3												
cN3	7	5	4	3	3	3	2	1	1	1					

Abbildung 31 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie bei dRCT (n= 112)

5.15.2.3 Histologie und Differenzierungsgrad

Insgesamt wiesen 105 Patienten (93,8%) ein Plattenepithelkarzinom mit einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten (95% KI; 14,9-23,1) auf. Sechs Patienten (5,4%) hatten ein Adenokarzinom mit einem medianen Überleben von 14 Monaten (95% KI; 0,0-30,8). Ein Patient mit einer anderen Histologie wird hier ausgeschlossen. Es bestand kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,105) bei einem histologischen Typ.

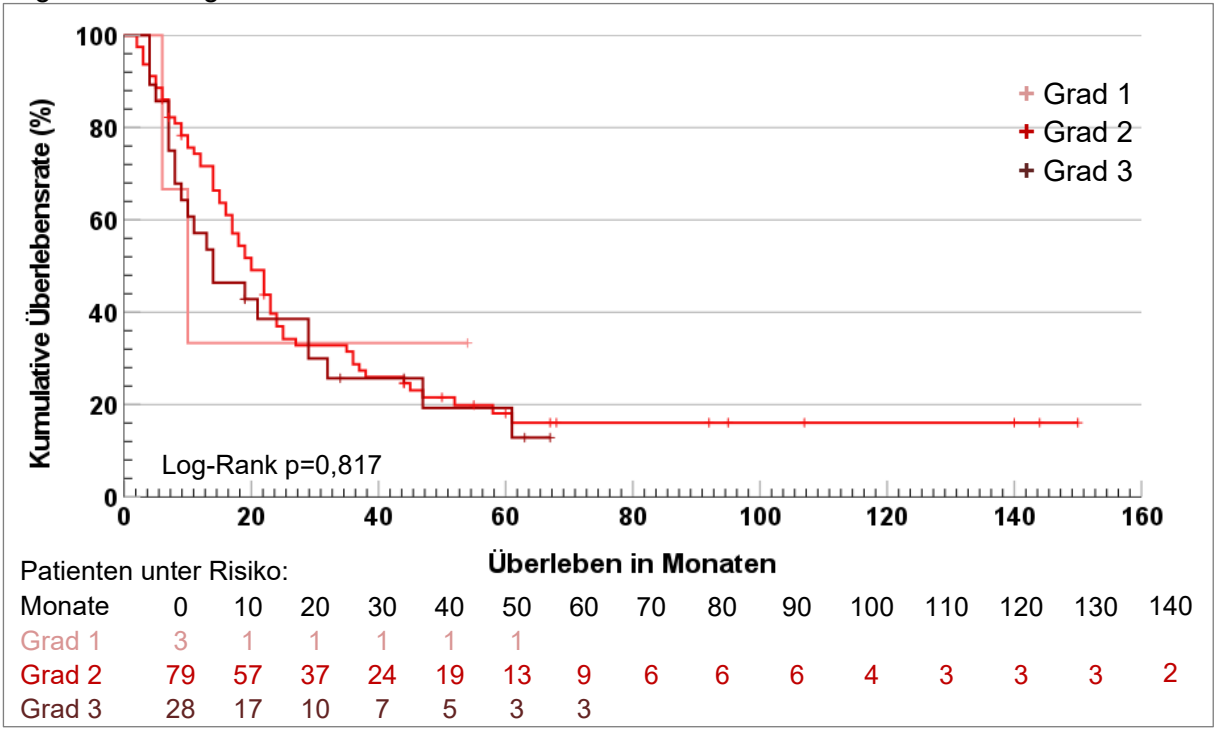


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
Adenok.	6	4	2												
Plattenepithelk	105	72	47	34	27	17	12	6	6	6	4	3	3	3	2

Abbildung 32: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ bei dRCT (n=111)

Bei der Betrachtung des histologischen Differenzierungsgrades des Tumors zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Gesamtüberleben der Patienten (p=0,817). Dennoch war die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem Grad 2 im Median 6 Monate länger als mit Grad 3. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit für drei Grad 1 Patienten von 10 Monaten, für Grad 2 von 20 Monaten (95% KI;15,8-24,2) und für Grad 3 von 14 Monaten (95% KI; 3,7-24,4). In Abbildung 33 ist die Kaplan-Meier-Kurve für diese Ergebnisse dargestellt.



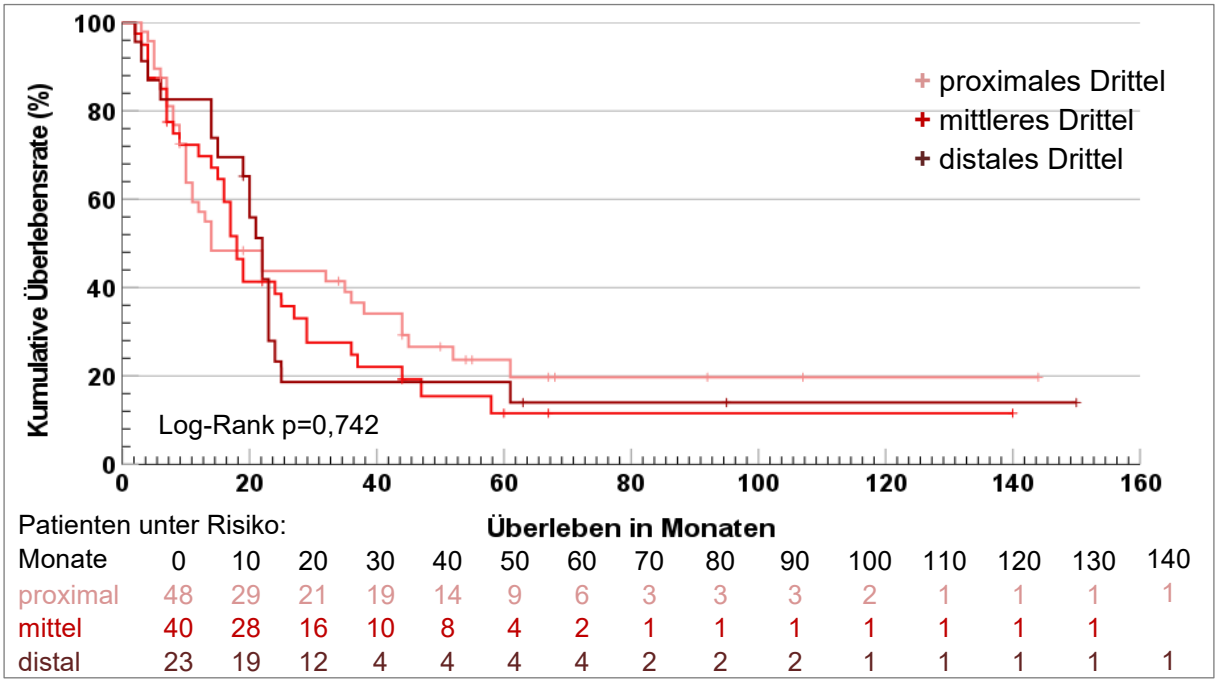
Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
Grad 1	3	1	1	1	1	1									
Grad 2	79	57	37	24	19	13	9	6	6	6	4	3	3	3	2
Grad 3	28	17	10	7	5	3	3								

Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad bei dRCT (n=110)

5.15.2.4 Tumorlokalisation

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem Karzinom im proximalen Drittel betrug 14 Monate (95% KI; 3,2-24,8), im mittleren Drittel 18 Monate (95% KI; 15,4-20,6) und im distalen Drittel 22 Monate (95% KI; 19,1-25,0). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,742) bezüglich der Überlebenszeit.



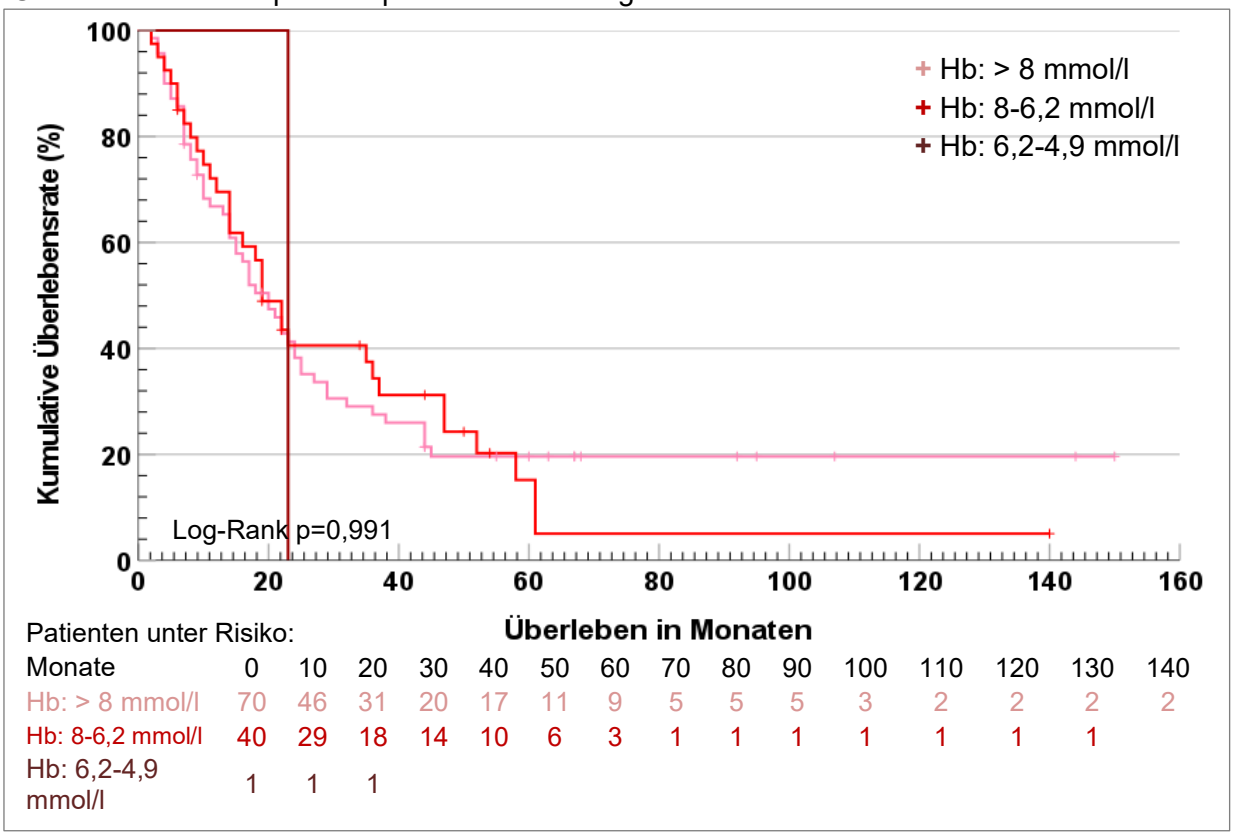
Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
proximal	48	29	21	19	14	9	6	3	3	3	2	1	1	1	1
mittel	40	28	16	10	8	4	2	1	1	1	1	1	1	1	
distal	23	19	12	4	4	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1

Abbildung 34: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation bei dRCT (n=111)

5.15.2.5 Prätherapeutischer Hämoglobinwert

Die mediane Überlebenszeit von Patienten ohne Anämie betrug 20 Monate (95% KI; 14,8-25,3), bei Grad 1 19 Monate (95% KI; 14,2-23,8) und ein Patient mit Grad 2 überlebte 23 Monate. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,991) zwischen Überlebenszeit und prätherapeutischem Hämoglobinwert.



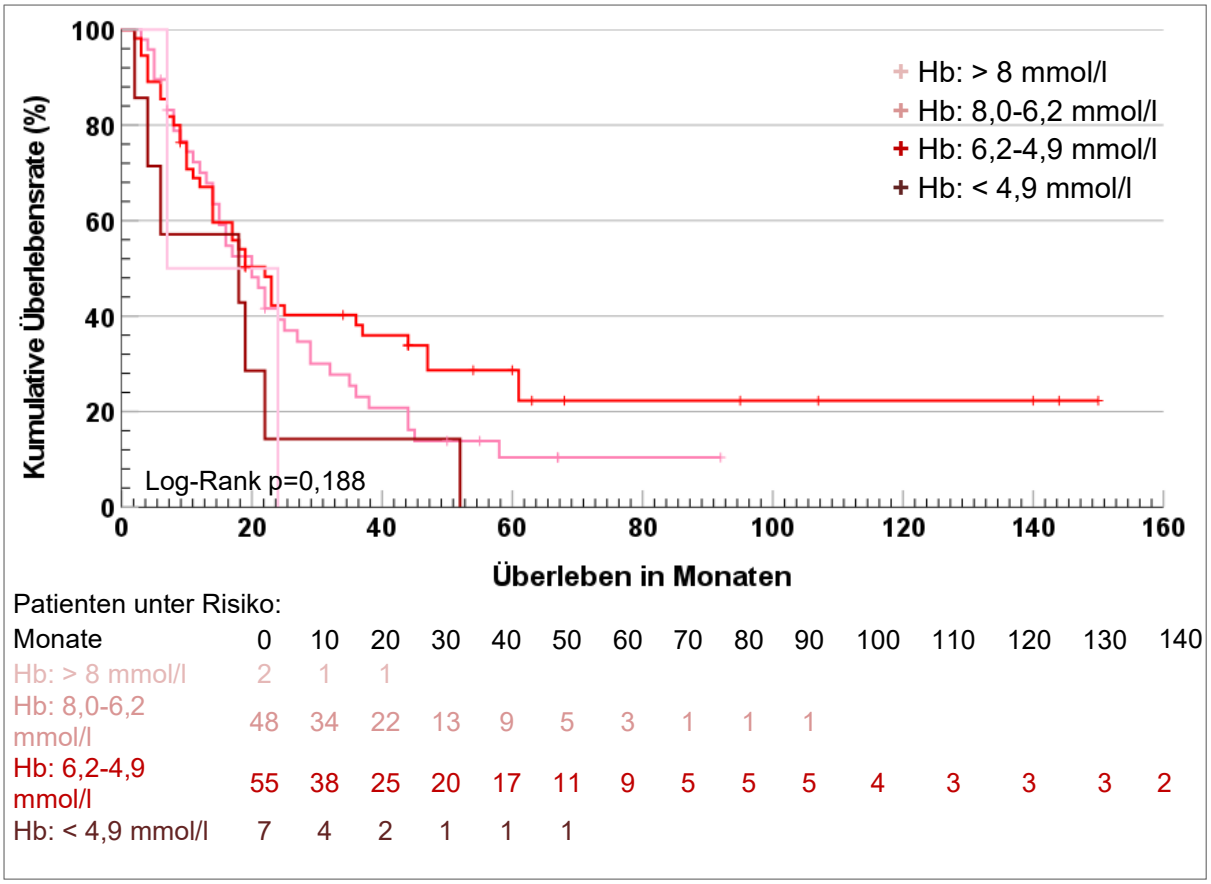
Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
Hb: > 8 mmol/l	70	46	31	20	17	11	9	5	5	5	3	2	2	2	2
Hb: 8-6,2 mmol/l	40	29	18	14	10	6	3	1	1	1	1	1	1	1	
Hb: 6,2-4,9 mmol/l	1	1	1												

Abbildung 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Hämoglobinwert bei dRCT (n= 111)

5.15.2.6 Peritherapeutischer Hämoglobinwert, Leukozyten- und Thrombozytenzahl

Das mediane Überleben bei Patienten mit dRCT ohne Anämie betrug bei zwei Patienten 7 Monate, bei Grad 1 bei 20 Monaten (95% KI; 14,2-25,8), bei Grad 2 bei 22 Monaten (95% KI; 16,1-27,9) und bei Grad 3 bei 18 Monaten (95% KI; 0,0-48,8). Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,188) zwischen Gesamtüberleben und Grad der peritherapeutischen Anämie. In Abbildung 36 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des peritherapeutischen Hämoglobinwertes bei dRCT gezeigt.



Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
Hb: > 8 mmol/l	2	1	1												
Hb: 8,0-6,2 mmol/l	48	34	22	13	9	5	3	1	1	1					
Hb: 6,2-4,9 mmol/l	55	38	25	20	17	11	9	5	5	5	4	3	3	3	2
Hb: < 4,9 mmol/l	7	4	2	1	1	1									

Abbildung 36: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des peritherapeutischen Hb bei dRCT (n=112)

Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patienten ohne Leukozytopenie bei 13 Monaten (95% KI;8,7-17,3), bei Grad 1 bei 18 Monaten (95% KI; 5,0-31,0), bei Grad 2 bei 22 Monaten (95% KI; 14,2-29,8), bei Grad 3 bei 20 Monaten (95% KI; 15,3-24,7) und bei einem Patienten mit Grad 4 bei 2 Monaten. Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang (p<0,0001) zwischen Gesamtüberleben und peritherapeutischer Leukozytenzahl zugunsten einer Leukopenie Grad 3. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden die Überlebensraten in Tabelle 18 aufgeführt.

CTCAE Grade	Anzahl		1-Jahres OS (95% KI)	3-Jahres OS (95% KI)	5-Jahres OS (95% KI)
	n	%			
normwertig 4-10 gpt/l	5	*4,5*	60,0% (38,1-81,9)	-	-
Grad 1 3-4 gpt/l	19	*17,0*	60,8% (49,1-72,5)	28,4% (16,9-39,9)	14,2% (2,6-25,8)
Grad 2 2-3 gpt/l	49	*43,8*	66,9% (60,1-73,7)	33,4% (26,6-40,2)	15,5% (10,1-20,9)
Grad 3 1-2 gpt/l	38	*33,9*	73,7% (66,6-80,8)	29,2% (21,6-36,8)	22,7% (15,5-29,9)
Grad 4 <1,0 gpt/l	1	*0,9*	-	-	-

Tabelle 17: Übersicht über das OS nach 1,3 und 5 Jahren nach Leukozytenzahl bei dRCT (n=112)

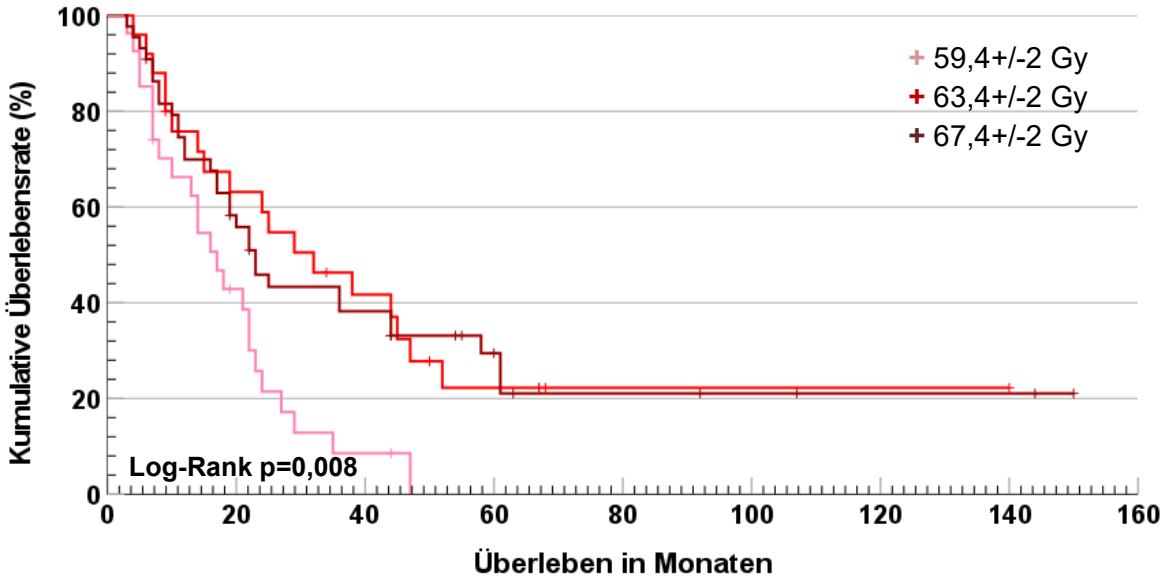
Die mediane Überlebenszeit lag in der Gruppe der normwertigen Thrombozytenzahlen bei 22 Monaten (95% KI; 10,6-33,4), bei Grad 1 bei 20 Monaten (95% KI; 14,8-25,2), bei Grad 2 bei 8 Monaten (95% KI;5,9-10,1) und bei Grad 3 bei 47 Monaten (95% KI; 42,1-51,9). Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,066) zwischen der peritherapeutischen Thrombozytenzahl und dem Gesamtüberleben. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden die Überlebensraten in Tabelle 18 aufgeführt.

CTCAE Grad	Anzahl		1-Jahres OS (95% KI)	3-Jahres OS (95% KI)	5-Jahres OS (95% KI)
	n	%			
normwertig 150-400 gpt/l	22	*19,6*	60,6% (49,7-71,5)	40,4% (29,4-51,4)	11,6% (2,1-21,1)
Grad 1 75-150 gpt/l	56	*50,0*	73,0% (67,0-79,0)	21,6% (16,0-27,2)	17,2% (11,9-22,5)
Grad 2 50-75 gpt/l	18	*16,1*	38,9% (27,4-50,4)	13,9% (5,2-22,6)	13,9% (5,2-22,6)
Grad 3 25-50 gpt/l	16	*14,3*	87,5% (79,2-95,8)	61,9% (49,6-74,2)	31,4% (18,8-44,0)

Tabelle 18: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Thrombozytenzahl bei dRCT (n=112)

5.15.2.7 Kumulative Gesamtdosis

Aufgrund einer breiten Streuung der kumulativen physikalischen Gesamtdosen (perkutane Bestrahlung + Brachytherapie), werden hier drei Gruppen gebildet. Sie bestehen jeweils aus den Patienten die eine der drei häufigeren Gesamtdosen erhalten haben +/-2 Gy. Somit ergeben sich folgende Gruppen: 1. Gruppe: 59,4 +/-2 Gy, 2.Gruppe: 63,4 +/-2 Gy und 3.Gruppe: 67,4 +/-2 Gy. 16 Patienten mit höheren oder niedrigeren Dosen wurden ausgeschlossen. Das mediane Überleben der Gruppe 1 (n=27) lag bei 17 Monaten (95% KI;12,1-21,9), der Gruppe 2 (n=25) bei 32 Monaten (95% KI; 15,8-48,2) und in Gruppe 3 (n=44) bei 23 Monaten (95% KI; 17,0-29,0). Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,008) zwischen den Gruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.



Patienten unter Risiko:

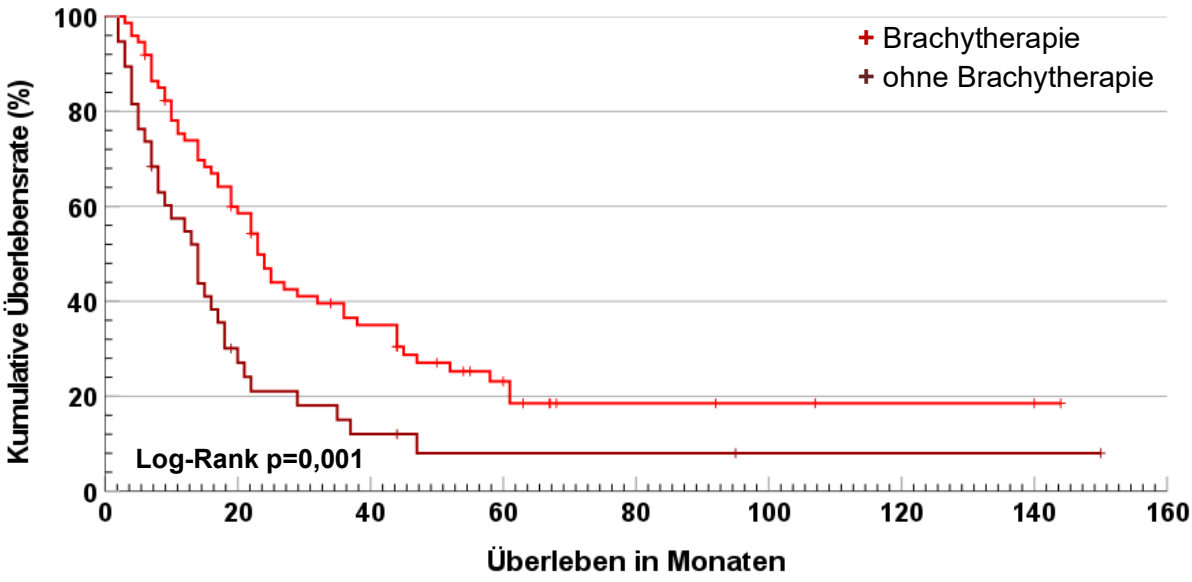
Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
59,4+/-2Gy	27	17	10	3	2										
63,4+/-2Gy	25	18	15	12	9	5	4	1	1	1	1	1	1	1	
67,4+/-2Gy	44	34	23	17	15	11	7	4	4	4	3	2	2	2	2

Abbildung 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der kumulativen Gesamtdosis bei dRCT (n=96)

5.15.2.8 Brachytherapie

In diesem Abschnitt wird der Einfluss einer applizierten Brachytherapie bei Patienten der definitiven Therapiegruppe untersucht.

Insgesamt erhielten 74 Patienten (66,1%) eine brachytherapeutische Behandlung. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten ohne Brachytherapie lag bei 14 Monaten (95% KI 9,3-18,7). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit Brachytherapie lag bei 23 Monaten (95%KI 19,0-27,0). Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,001) des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit und ohne Brachytherapie. (Abbildung 38)



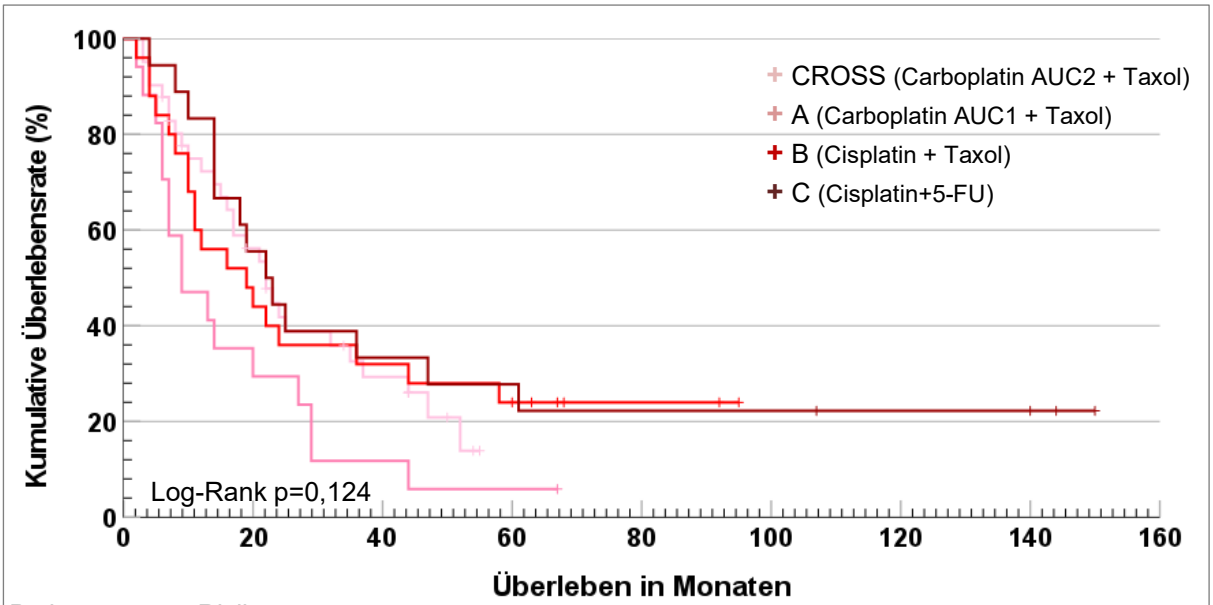
Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
Brachytherapie	74	56	41	28	23	15	10	4	4	4	3	2	2	2	1
Ohne Brachyth.	38	21	9	6	4	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1

Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Durchführung einer Brachytherapie bei dRCT (n=112)

5.15.2.9 Chemotherapie

Das mediane Überleben der Gruppe mit dem CROSS-Protokoll (Carboplatin AUC2 + Taxol 50 mg/m2KOF/d) lag bei 22 Monaten (95% KI; 16,4-27,6), in Therapiegruppe A (Carboplatin AUC1 + Taxol 50 mg/m2KOF/d) bei 9 Monaten (95% KI; 0,9-17,1), in Therapiegruppe B (Cisplatin 20 mg/m2KOF/d + Taxol) bei 19 Monaten (95% KI; 5,9-32,1) und in Therapiegruppe C (Cisplatin 20mg/m2KOF/d+5-FU 800 mg/m2KOF/d) bei 22 Monaten (95% KI;13,7-30,3). Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,124) zwischen Therapieregime und Gesamtüberleben. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben abhängig vom Chemotherapieregime ist in Abbildung 39 dargestellt.

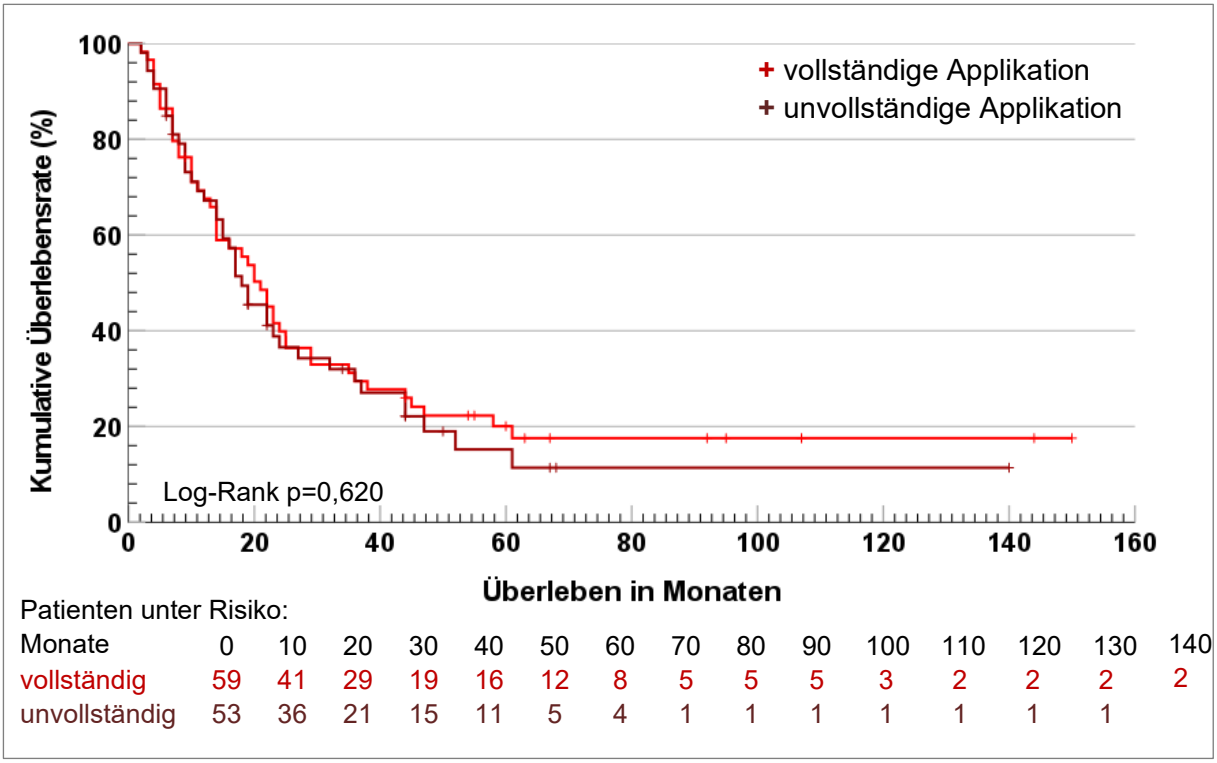


Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
CROSS	41	28	20	13	9	3									
A	17	8	5	2	2	1	1								
B	25	17	11	9	8	7	5	2	2	2					
C	18	15	10	7	6	5	5	4	4	4	4	3	3	3	2

Abbildung 39: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Chemotherapieregime bei dRCT (n=108)

Der Einfluss der vollständigen bzw. vorzeitig abgebrochenen Chemotherapie wurde analysiert. Das mediane Überleben bei vollständiger Applikation lag bei 21 Monaten (95% KI; 16,4-25,6) und bei nicht vollständiger Applikation bei 18 Monaten (95% KI; 12,9-23,1). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (p=0,620) für die vollständige Applikation der Chemotherapiezyklen.



Patienten unter Risiko:

Monate	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
vollständig	59	41	29	19	16	12	8	5	5	5	3	2	2	2	2
unvollständig	53	36	21	15	11	5	4	1	1	1	1	1	1	1	

Abbildung 40: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Vollständigkeit der Chemotherapie bei dRCT (n=112)

5.16 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

5.16.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit einem Signifikanzniveau p≤0,25 wurden für die Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie in Tabelle 19 zusammengefasst. Abschließend wurden alle Parameter mit einem Signifikanzniveau p≤0,05 in die multivariate Analyse (Cox-Regression) einbezogen.

In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression ergab sich für keinen der Faktoren ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie.

	Anzahl	**1 Jahres OS**		**3-Jahres OS**		**5-Jahres OS**		**10-Jahres OS**		**p**
	n	%	(95%KI)	%	(95%KI)	%	(95%KI)	%	(95%KI)	
Geschlecht										
männlich	63	*67,7*	(61,8-73,6)	*42,4*	(36,0-48,8)	*24,2*	(23,6-24,8)	*16,3*	*(10,7-21,9)*	0,196
weiblich	18	*83,3*	(74,5-92,1)	*61,1*	(49,6-72,6)	*34,4*	(20,6-48,2)	*22,9*	*(9,8-36,0)*	
Karnofsky-Index										
60	1	*100*	-	-	-	-	-	-	-	
70	7	*57,1*	(38,4-75,8)	*28,6*	(11,5-45,7)	-	-	-	-	
80	24	*58,3*	(48,2-68,4)	*45,8*	(35,6-56,0)	*18,3*	(8,1-28,5)	*9,2*	(1,0-17,4)	0,171
90	41	*80,0*	(73,7-86,3)	*48,3*	(40,2-65,4)	*26,6*	(18,5-34,7)	*17,7*	(10,2-25,2)	
100	6	*83,3*	(68,1-98,5)	*66,7*	(47,5-85,9)	*66,7*	(47,5-85,9)	*50*	(29,6-70,4)	
cUICC-Stadium										
I	1	*100*	-	*100*	-	*100*	-	-	-	
II	18	*88,9*	(81,5-96,3)	*61,1*	(49,6-72,6)	*53,5*	(41,2-65,8)	*53,5*	(41,2-65,8)	**0,009**
III	58	*66,6*	(60,3-72,9)	*42,5*	(35,8-49,2)	*17,6*	(11,8-23,4)	*10,1*	(5,4-14,8)	
IV	3	*33,3*	(6,1-60,5)	-	-	-	-	-	-	
cT-Kategorie										
cT1	1	*100*	-	*100*	-	*100*	-	-	-	
cT2	15	*93,3*	(86,9-99,7)	*60*	(47,4-72,6)	*51,4*	(38,0-64,8)	-	-	0,223
cT3	62	*65,6*	(59,2-71,4)	*43*	(36,5-49,5)	*21,6*	(15,6-27,6)	*14,4*	(9,1-19,7)	
cT4	1	*100*	-	-	-	-	-	-	-	
cN-Kategorie										
cN0	6	*50,0*	(29,6-70,4)	*33,3*	(14,1-52,5)	*33,3*	(14,1-52,5)	-	-	
cN1	65	*81,3*	(76,4-86,2)	*50,7*	(44,4-57,0)	*28,1*	(21,8-34,4)	*18,0*	(12,3-23,7)	0,107
cN2	9	*55,6*	(39,0-72,2)	*29,6*	(13,2-46,0)	-	-	-	-	
cN3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
ypUICC-Stadium										
0	16	*81,3*	(71,5-91,1)	*62,5*	(50,4-74,6)	*55,6*	(43,0-68,2)	*23,1*	(9,7-36,5)	
I	16	*80,0*	(69,7-90,3)	*53,3*	(40,4-66,2)	*35,6*	(22,2-49,0)	*26,7*	(14,4-39,0)	
II/IIB	12	*58,3*	(44,1-72,5)	*41,7*	(27,5-55,9)	*13,9*	(1,6-26,2)	-	-	0,240
IIIA/B	17	*76,5*	(66,2-86,8)	*45,8*	(33,4-58,2)	*9,2*	(0,7-17,7)	-	-	
IVA/B	4	*50,0*	(25,0-75,0)	-	-	-	-	-	-	
ypN-Kategorie										
ypN0	46	*75,6*	(69,2-82,0)	*53,0*	(45,5-60,5)	*40,4*	(32,4-48,4)	*25,9*	(18,2-33,6)	
ypN1	15	*65,5*	(52,9-78,1)	*36,4*	(23,5-49,3)	*9,1*	(0,6-17,6)	-	-	0,231
ypN2	4	*100*	-	*75,0*	(53,3-96,7)	-	-	-	-	
ypN3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	

Resektionsrand										
R0	60	*76,2*	(70,6-81,8)	*49,9*	(43,3-56,5)	*31,1*	(24,4-37,8)	*22,8*	(16,4-29,2)	**0,027**
R1	3	*33,3*	(6,1-60,5)	*33,3*	(6,1-60,5)	-	-	-	-	
R2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lymphbahninvasion										
L0	53	*75,1*	(69,1-81,1)	*53,5*	(46,5-60,5)	*36,8*	(29,3-44,3)	*23,6*	(16,5-30,7)	0,102
L1	13	*69,2*	(56,4-82,0)	*34,6*	(20,8-48,4)	*8,7*	(0,4-17,0)	-	-	
Veneninvasion										
V0	62	*73,7*	(68,1-79,3)	*51,6*	(45,1-58,1)	*33,2*	(26,5-39,9)	*22,3*	(15,9-28,7)	0,211
V1	4	*75,0*	(53,3-96,7)	*25,0*	(3,3-46,7)	-	-	-	-	
Perineurale Invasion										
Pn0	57	*78,6*	(73,1-84,1)	*53,3*	(46,6-60,0)	*33,4*	(26,4-40,4)	*21,4*	(14,8-28,0)	0,110
Pn1	9	*44,4*	(27,8-61,0)	*29,6*	(13,2-46,0)	*14,8*	(1,5-28,1)	-	-	
Differenzierungsgrad										
1	5	*100*	-	*80,0*	(62,1-97,9)	*40,0*	(10,3-69,7)	*40,0*	(10,3-69,7)	0,059
2	51	*72,5*	(66,3-78,7)	*50,9*	(43,9-57,9)	*30,6*	(23,6-37,6)	*18,5*	(12,1-24,9)	
3	19	*57,4*	(45,9-68,9)	*26,8*	(15,9-37,7)	-	-	-	-	
4	2	*50*	-	*50*	-	-	-	-	-	
Tumorlokalisation										
proximal	11	*63,6*	(49,1-78,1)	*54,5*	(39,5-69,5)	*27,3*	(13,9-40,7)	*27,3*	(13,9-40,7)	0,087
mittel	40	*77,5*	(70,9-84,1)	*52,3*	(44,4-60,2)	*40,5*	(31,9-49,1)	*22,5*	(14,3-30,7)	
distal	29	*68,1*	(59,3-76,9)	*37,2*	(27,8-46,6)	*7,1*	(0,6-13,6)	-	-	
Peritherapeut. Hb										
> 8 mmol/l	4	*75,0*	(53,3-96,7)	*50,0*	(25,0-75,0)	-	-	-	-	**0,027**
8,0-6,2 mmol/l	43	*69,8*	(62,8-76,8)	*41,0*	(33,4-48,6)	*24,7*	(16,7-32,7)	*19,7*	(11,9-27,5)	
6,2-4,9 mmol/l	28	*73,6*	(65,0-82,2)	*50,3*	(40,5-60,1)	*26,7*	(17,3-36,1)	*20,0*	(10,9-29,1)	
< 4,9 mmol/l	2	-	-	-	-	-	-	-	-	
Peritherapeutische Leukozytenzahl										
4,0-10 gpt/l	16	*75,0*	(64,2-85,8)	*30,0*	(18,2-41,8)	*22,5*	(11,5-33,5)	-	-	0,227
3,0-4,0 gpt/l	22	*59,1*	(48,6-69,6)	*40,9*	(30,4-51,4)	*21,9*	(11,9-31,9)	-	-	
2,0-3,0 gpt/l	26	*80,8*	(73,1-88,5)	*56,3*	(46,3-66,3)	*28,5*	(18,3-38,7)	*28,5*	(18,3-38,7)	
1,0-2,0 gpt/l	15	*72,2*	(60,3-84,1)	*56,2*	(42,6-69,8)	*37,4*	(23,3-51,5)	*37,4*	(23,3-51,5)	
<1,0 gpt/l	2	*50*	-	*50*	-	-	-	-	-	
Peritherapeutische Thrombozyten										
150-400 gpt/l	23	*65,2*	(55,3-75,1)	*43,5*	(33,2-53,8)	*23,3*	(13-33,6)	*11,6*	(1,9-21,3)	**<0,001**
75-150 gpt/l	40	*79,4*	(72,9-85,9)	*60,4*	(52,4-68,4)	*38,6*	(29,8-47,4)	*25,8*	(17,4-34,2)	
50-75 gpt/l	12	*58,3*	(44,1-72,5)	-	-	-	-	-	-	
25-50 gpt/l	4	*75,0*	(53,3-69,7)	*75,0*	(53,3-96,7)	*25,0*	(3,3-46,7)	*25,0*	(3,3-46,7)	
<25 gpt/l	2	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zytostatika										
CROSS	27	*81,2*	(73,6-88,8)	*47,6*	(37,3-57,9)	-	-	-	-	**0,036**
A (Carboplatin AUC1 + Taxol)	16	*43,8*	(31,3-56,3)	*18,8*	(9,0-28,6)	*12,5*	(4,2-20,8)	-	-	
B (Cisplatin + Taxol)	18	*70,8*	(59,8-81,8)	*47,2*	(35,1-59,3)	*29,5*	(18,4-40,6)	*23,6*	(13,3-33,9)	
C (Cisplatin + 5-FU)	13	*92,3*	(84,9-99,7)	*76,9*	(65,2-88,6)	*44,9*	(30,8-59,0)	*35,9*	(22,0-49,8)	
Zytostatika Applikation										
vollständig	48	*85,1*	(79,9-90,3)	*58,9*	(51,6-66,2)	*36,0*	(28,2-43,8)	*21,8*	(14,5-29,1)	**0,016**
unvollständig	33	*51,5*	(42,8-60,2)	*29,1*	(21,0-37,2)	*12,9*	(5,5-20,3)	*12,9*	(5,5-20,3)	

Tabelle 19: Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit Signifikanzniveau p ≤ 0,25 bei nRCT

5.16.2 Definitive Radiochemotherapie

Die Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit einem Signifikanzniveau p≤0,25 wurden für die Gruppe der definitiven Radiochemotherapie in Tabelle 20 zusammengefasst. Abschließend wurden alle Parameter mit einem Signifikanzniveau p≤0,05 in die multivariate Analyse (Cox-Regression) einbezogen. In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression ergab sich lediglich für das Geschlecht eine statistische Signifikanz als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (p=0,010) mit einem Vorteil im Überleben für das weibliche Geschlecht. (Hazard Ratio männlich 1 zu weiblich 2,997 (95%KI: 1,296 - 6,837))

	Anzahl	**1 Jahres OS**		**3-Jahres OS**		**5-Jahres OS**		**10-Jahres OS**		**p**
	n	%	(95%KI)	%	(95%KI)	%	(95%KI)	%	(95%KI)	
Geschlecht										
männlich	94	*65,6*	(60,7-70,5)	*24,8*	(20,5-29,1)	*13,6*	(9,8-17,4)	*10,2*	(6,7-13,7)	**0,016**
weiblich	18	*77,0*	(66,9-87,1)	*53,3*	(41,2-65,4)	*44,4*	(31,5-57,3)	*44,4*	(31,5-57,3)	
cUICC-Stadium										
I	8	*87,5*	(75,8-99,2)	*58,3*	(39,7-76,9)	*43,8*	(25,0-62,6)	*21,9*	(3,8-40,0)	
II	15	*79,4*	(69,1-89,7)	*43,3*	(30,0-56,6)	*43,3*	(30,0-56,6)	*43,3*	(30,0-56,6	**0,018**
III	66	*61,4*	(55,3-67,5)	*21,3*	(16,1-26,5)	*8,0*	(4,3-11,7)	-	-	
IV	22	*68,2*	(58,6-77,8)	*34,5*	(24,1-44,9)	*24,6*	(15,1-34,1)	*24,6*	(15,1-34,1)	
cN-Kategorie										
N0	14	*70,7*	(58,3-83,1)	*39,3*	(25,7-52,9)	*15,7*	(2,8-28,6)	*15,7*	(2,8-28,6)	
N1	74	*69,8*	(64,4-75,2)	*33,1*	(27,4-38,8)	*19,7*	(14,7-24,7)	*15,3*	(10,5-20,1)	**0,003**
N2	17	*52,9*	(40,8-65,0)	-	-	-	-	-	-	
N3	7	*71,4*	(54,3-88,5)	*42,9*	(24,2-61,6)	*42,9*	(24,2-61,6)	-	-	
Histologie										
Adenokarzinom	6	*66,7*	(47,5-85,9)	-	-	-	-	-	-	0,105
Plattenepithelkarzinom	105	*67,1*	(62,5-71,7)	*31,5*	(26,5-35,9)	*19,5*	(15,3-23,7)	*16,3*	(12,2-20,4)	
Peritherapeuth. Hb										
>8 mmol/l	2	*50,0*	(14,9-85,1)	-	-	-	-	-	-	
8,0-6,2 mmol/l	48	*70,1*	(63,4-76,8)	*23,1*	(16,8-29,4)	*10,4*	(5,8-15,0)	-	-	0,188
6,2-4,9 mmol/l	55	*67,1*	(60,7-73,5)	*38,1*	(31,4-44,8)	*28,7*	(22,2-35,2)	*22,3*	(15,8-28,8)	
<4,9 mmol/l	7	*57,1*	(38,4-75,8)	*14,3*	(1,1-27,5)	-	-	-	-	
Peritherapeutische Leukozyten										
4,0-10 gpt/l	5	*60,0*	(38,1-81,9)	-	-	-	-	-	-	
3,0-4,0 gpt/l	19	*60,8*	(49,1-72,5)	*28,4*	(16,9-39,9)	*14,2*	(2,6-25,8)	*14,2*	(2,6-15,8)	**<0,001**
2,0-3,0 gpt/l	49	*66,9*	(60,1-73,7)	*33,4*	(26,6-40,2)	*15,5*	(10,1-20,9)	*12,4*	(7,3-17,5)	
1,0-2,0 gpt/l	38	*73,7*	(66,6-80,8)	*29,2*	(21,6-36,8)	*22,7*	(15,5-29,9)	*22,7*	(15,5-29,9)	
<1,0 gpt/l	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
Peritherapeutische Thrombozyten										
150-400 gpt/l	22	*60,6*	(49,7-71,5)	*40,4*	(29,4-51,4)	*11,6*	(2,1-21,1)	-	-	0,066
75-150 gpt/l	56	*73,0*	(67,0-79,0)	*21,6*	(16,0-27,2)	*17,2*	(11,9-22,5)	*17,2*	(11,9-22,5)	
50-75 gpt/l	18	*38,9*	(27,4-50,4)	*13,9*	(5,2-22,6)	*13,9*	(5,2-22,6)	-	-	
25-50 gpt/l	16	*87,5*	(79,2-95,8)	*61,9*	(49,6-74,2)	*31,4*	(18,8-44,0)	*23,6*	(12,0-35,2)	
Gesamtdosis										
59,4+/-2 Gy	27	*66,3*	(57,1-75,5)	*8,6*	(2,8-14,4)	-	-	-	-	**0,008**
63,4+/-2 Gy	25	*75,8*	(67,2-84,4)	*46,3*	(36,1-56,5)	*22,2*	(13,2-31,2)	*22,2*	(13,2-31,2)	
67,4+/-2 Gy	44	*69,9*	(62,9-76,9)	*38,2*	(30,6-45,8)	*29,5*	(22,1-36,9)	*21,0*	(13,7-28,3)	
Brachytherapie										
ja	74	*71,6*	(64,2-79,0)	*63,2*	(59,5-66,8)	*13,5*	(11,7-15,4)	*2,7*	-	**0,001**
nein	38	*52,6*	(47,1-58,1)	*13,2*	(11,7-14,7)	*5,3*	(4,5-6,1)	*2,6*	-	
Zytostatika										
CROSS	41	*72,3*	(65,2-79,4)	*32,6*	(25,0-40,2)	-	-	-	-	
A (Carboplatin AUC1 +Taxol)	17	*47,1*	(35-59,2)	*11,8*	(4,0-19,6)	*5,9*	(0,2-11,6)	-	-	0,124
B (Cisplatin + Taxol)	25	*56,0*	(46,4-65,6)	*32,0*	(22,7-41,3)	*24,0*	(15,5-32,5)	-	-	
C (Cisplatin + 5-FU)	18	*83,3*	(74,5-92,1)	*33,3*	(22,2-44,4)	*27,8*	(17,2-38,4)	*22,2*	(12,7-31,7)	

Tabelle 20: Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit Signifikanzniveau p ≤ 0,25 bei dRCT

5.17 Pathologische Komplettremission (pCR)

Der pathologische Remissionsgrad wurde für Adenokarzinome nach Becker et. al. kategorisiert und für Plattenepithelkarzinome nach Mandard et al.. Der Remissionsgrad wurde im Anschluss an die operative Sanierung im Rahmen des neoadjuvanten Therapiekonzeptes erhoben. Bei Patienten mit einem Adenokarzinom (n=14) zeigte sich eine pathologische Komplettremission (pCR; Grad 1a) bei vier Patienten (28,6%), bei drei Patienten (21,4%) konnte eine subtotale Regression (Grad 1b) erreicht werden und bei zwei Patienten (14,3%) zeigte sich eine partielle Regression (Grad 2) mit 10-50% Residualtumor. Bei fünf Patienten (35,7%) fehlten die Angaben zum Remissionsgrad.

Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (n=54) zeigte sich eine pathologische Komplettremission (pCR) bei 16 Patienten (29,6%), acht Patienten (14,8%) hatten einen Remissionsgrad 2, sieben Patienten (13%) eine Remission Grad 3, drei Patienten (5,6%) eine Remission Grad 4 und bei einem Patienten fehlten regressive Veränderungen. Bei 19 Patienten (35,2%) fehlten Angaben zum Remissionsgrad nach Mandard et al.. Fasst man beide Gruppen zusammen zeigt sich bei 20 Patienten (29,4%) eine pathologische Komplettremission (pCR). Bei 24 Patienten (35,3%) konnten keine Komplettremissionen erreicht werden. Bei 24 Patienten (35,3%) fehlten die Angaben, da die Analyse des Remissionsgrades in den ersten Jahren der Daten noch nicht einheitlich durchgeführt wurde. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten wurde keine Analyse des Einflusses des Erreichens einer Komplettremission auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben durchgeführt.

Nachfolgend wird der Einfluss von verschiedenen Patienten- und Tumorcharakteristika, sowie der applizierten Therapie, auf das Erreichen der pathologischen Komplettremission vergleichend tabellarisch gegenübergestellt.

		pCR		**keine pCR**		**p**
		n	*%*	n	*%*	
Geschlecht	männlich	15	*75*	21	*87,5*	0,284
	weiblich	5	*25*	3	*12,5*	
Alter	Median	56,5 Jahre		63,5 Jahre		0,351
Karnofsky-Index	Median	90		90		0,969
Nikotinkonsum	ja	15	*75*	18	*75*	1,0
	nein	5	*25*	6	*25*	
Alkoholabusus	ja	8	*40*	4	*17,4*	0,099
	nein	12	*60*	19	*82,6*	

Tabelle 21: pathologische Remission in Abhängigkeit von Patientencharakteristika

		pCR		keine pCR		p
		n	%	n	%	
cUICC Stadium	I	1	*5*	0	-	0,693
	II	5	*25*	5	*20,8*	
	III	13	*65*	18	*75,0*	
	IVA	1	*5*	1	*4,2*	
cT-Kategorie	cT1	2	*10*	0	-	0,198
	cT2	5	*25*	3	*12,5*	
	cT3	13	*65*	20	*83,3*	
	cT4a, b	0	-	1	*4,2*	
cN-Kategorie	cN0	1	*5*	2	*8,3*	0,392
	cN1	16	*80*	16	*66,7*	
	cN2	2	*10*	6	*25,0*	
	cN3	1	*5*	0	*0*	
Differenzierung	G1	1	*5,3*	2	*8,7*	0,349
	G2	14	*73,7*	13	*56,5*	
	G3	3	*15,8*	8	*34,8*	
	G4	1	*5,3*	0	*0*	
Histologie	Adeno-karzinom	4	*20*	5	*20,8*	0,946
	Plattenepithel-karzinom	16	*80*	19	*79,2*	
Lokalisation	proximal	4	*20*	1	*4,2*	0,226
	mittel	9	*45*	11	*45,8*	
	distal	7	*35*	12	*50,0*	

Tabelle 22: pathologische Remisssion in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika

		pCR		keine pCR		p
		n	%	n	%	
Gesamtdosis	41,4 Gy	6	*35,3*	12	*52,2*	0,289
	45 Gy	11	*64,7*	11	*47,8*	
Chemotherapie	CROSS (Carboplatin AUC2 + Taxol 50 mg/m2KOF/d)	6	*30*	13	*56,5*	0,244
	A (Carboplatin AUC1 + Taxol 50 mg/m2KOF/d)	6	*30*	3	*13,0*	
	B (Cisplatin 20 mg/m2KOF/d + Taxol 50 mg/m2KOF/d)	4	*20*	5	*21,7*	
	C (Cisplatin 20 mg/m2KOF/d+5-FU 800 mg/m2KOF/d)	4	*20*	2	*8,7*	

Tabelle 23: pathologische Remission in Abhängigkeit von der applizierten Therapie

5.18 Vergleich des prä- und posttherapeutischen UICC-Stadiums

Es folgt der Vergleich des prä- und posttherapeutischen UICC-Stadiums im Rahmen des neoadjuvanten Therapiekonzeptes. Insgesamt konnte bei 44 Patienten (64,7%) ein Downstaging erreicht werden, bei 13 Patienten (19,1%) blieb das UICC-Stadium konstant, bei neun Patienten (13,2%) stellte sich ein höheres UICC-Stadium dar. Die Angaben bei zwei Patienten fehlten. In folgender Tabelle 24 werden die Fälle berücksichtigt, die eine operative Versorgung im Rahmen der neoadjuvanten Therapie erhielten. Die Mehrheit konnte eine Verkleinerung in der cT- und cN Kategorie erreichen, nur vereinzelt wurden die prätherapeutischen oder höhere Stadien nachgewiesen. (vgl. Tabelle 25 und 26)

cUICC			**ypUICC 0/pCR**		**ypUICC IA/B**		**ypUICC II + IIA/B**		**ypUICC IIIA/B**		**ypUICC IVA/B**	
	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*
I	1	*1,5*	1	*100*	0	-	0	-	0	-	0	-
II + IIA/B	13	*20*	3	*23,1*	7	*53,8*	3	*23,1*	0	-	0	-
III	48	*73,9*	12	*25,0*	8	*16,7*	8	*16,7*	17	*35,4*	3	*6,3*
IVA	3	*4,6*	0	-	1	*33,3*	1	*33,3*	0	-	1	*33,3*

Tabelle 24: Vergleich der prä- und posttherapeutischen UICC-Stadien bei nRCT

cT			**ypT0**		**ypT1**		**ypT2**		**ypT3**		**ypT4**	
	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*
cT1	2	*3,1*	2	*100*	0	-	0	-	0	-	0	-
cT2	10	*15,4*	5	*50*	3	*30*	2	*20*	0	-	0	-
cT3	52	*80*	15	*28,8*	7	*13,5*	7	*13,5*	23	*44,2*	0	-
cT4	1	*1,5*	0	-	0	-	0	-	1	*100*	0	-

Tabelle 25: Vergleich der prä- und posttherapeutischen T-Kategorien bei nRCT

cN			**ypN0**		**ypN1**		**ypN2**		**ypN3**	
	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*	n	*%*
cN0	5	*7,4*	5	*100*	0	-	0	-	0	-
cN1	53	*78*	35	*68,6*	12	*23,5*	3	*5,9*	1	*2,0*
cN2	9	*13,2*	5	*55,6*	3	*33,3*	1	*11,1*	0	-
cN3	1	*1,5*	1	*100*	0	-	0	-	0	-

Tabelle 26: Vergleich der prä- und posttherapeutischen N-Kategorien bei nRCT

5.19 Rezidivfreies Überleben

5.19.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

5.19.1.1 Lokalrezidivrate

In der Gruppe der nRCT wurden im Nachbeobachtungszeitraum bei 34 von 81 Patienten (42,0%) ein Lokalrezidiv beschrieben. Es trat im Median nach 14 Monaten mit einem Minimum von 5 Monaten und einem Maximum von 58 Monaten auf. Das mediane Überleben ab Diagnose des Lokalrezidiv lag bei 9,5 Monaten. Nach einem Jahr betrug die Lokalrezidivrate 18,1% (95% KI; 13,3-22,9), nach 3 Jahren 42,6% (95% KI; 36,2-49) und nach 5 Jahren 63,7% (95% KI; 56,4-71).

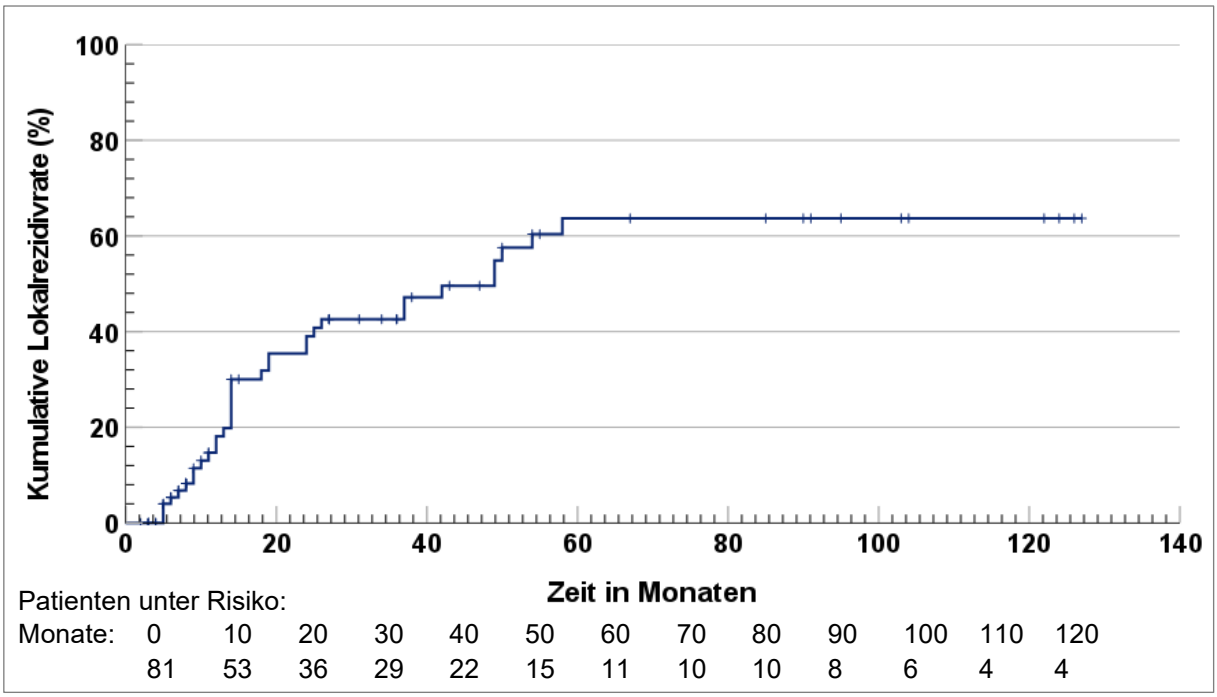


Abbildung 41: Kumulative Lokalrezidivrate bei nRCT (n=81)

Es wurde eine univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate (LR) durchgeführt. Hierbei ergab sich für keinen der untersuchten Faktoren ein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 27).

	Patienten	3-Jahres RR	5-Jahres RR	Median in Monaten	p
	n	%	%	(95% KI)	
Geschlecht					
männlich	63	*36,5*	*44,4*	14 (13,2-14,8)	0,406
weiblich	18	*16,7*	*33,3*	25 (0-53,8)	
Alter					
≤62 Jahre	46	*37,0*	*45,7*	14 (10,7-17,3)	0,906
>62Jahre	35	*25,7*	*37,1*	19 (9,3-28,7)	
Karnofsky-Index					
≤80	32	*34,4*	*46,9*	14 (5,2-22,8)	0,319
>80	49	*28,6*	*36,7*	14 (13,0-15,0)	
Tumorlokalisation					
proximal	11	*27,3*	*36,4*	14 (6,4-21,6)	0,462
mittel	40	*27,5*	*37,5*	14 (6,4-21,6)	
distal	29	*41,4*	*51,7*	14 (12,8-15,2)	
cUICC-Stadium					
I	1	-	-	-	0,573
II	18	*44,4*	*50,0*	14 (12,5-15,5)	
III	58	*27,6*	*39,7*	14 (4,6-23,4)	
IV	3	*66,7*	*66,7*	5	
cT-Kategorie					
cT1	2	-	*50,0*	37	0,431
cT2	15	*46,7*	*53,3*	13 (7,5-18,5)	
cT3	62	*27,4*	*37,1*	14 (8,5-19,5)	
cT4	1	*100*	*100*	6	
cN-Kategorie					
cN0	6	*66,7*	*66,7*	12 (3,2-20,8)	0,516
cN1	65	*27,7*	*40,0*	18 (11,1-24,9)	

cN2	9	*44,4*	*44,4*	9 (3,1-14,9)	
cN3	1	-	-	-	
Histologie					
Adenokarzinom	17	*47,1*	*64,7*	14 (2,7-25,3)	0,079
Plattenepithelkarzinom	63	*28,6*	*36,5*	14 (13,1-14,9)	
Differenzierung					
G1	5	*20,0*	*40,0*	14	
G2	51	*31,4*	*43,1*	14(8,5-19,5)	0,996
G3	19	*36,8*	*42,1*	14(5,7-22,3)	
G4	2	*50,0*	*50,0*	9	
Bestrahlungsdosis					
41,4 Gy	23	*47,8*	*52,2*	12 (8,6-15,4)	0,233
45,0 Gy	46	*23,9*	*37,0*	19 (6,9-31,1)	
Chemotherapie					
CROSS	27	*48,2*	*51,9*	13 (11,2-14,8)	
A (Carboplatin AUC1+ Taxol)	16	*18,8*	*31,3*	14 (9,7-18,3)	0,558
B (Cisplatin + Taxol)	18	*33,3*	*50,0*	19 (4,4-33,6)	
C (Cisplatin + 5-FU)	13	*23,1*	*38,5*	24 (2,5-45,5)	
ypUICC-Stadium					
0	16	*37,5*	*43,75*	14 (11,4-16,6)	
I	16	*31,25*	*50,0*	14 (5,7-22,3)	0,928
II	12	*41,7*	*50,0*	7 (0-16,6)	
III	17	*35,3*	*47,1*	12 (0-31,4)	
IV	4	*25,0*	*25,0*	14	
ypT-Kategorie					
ypT0	22	*36,4*	*45,5*	14 (12,0-16,0)	
ypT1	10	*30,0*	*50,0*	19 (0-42,6)	0,962
ypT2	10	*40,0*	*50,0*	14 (11,9-16,1)	
ypT3	24	*33,3*	*41,7*	12 (7,4-16,7)	
ypN-Kategorie					
ypN0	46	*32,6*	*43,5*	14 (12,9-15,1)	
ypN1	15	*33,3*	*40,0*	7 (0-17,8)	0,120
ypN2	4	*75,0*	*100*	11 (0-27,7)	
ypN3	1	-	-	-	
Gefäßinfiltration					
V0	62	*35,5*	*45,2*	14 (12,7-15,3)	0,853
V1	4	*25,0*	*50,0*	14	
Lymphbahninvasion					
L0	53	*35,9*	*47,2*	14 (12,1-15,9)	0,579
L1	13	*30,1*	*38,5*	25 (12,1-37,9)	
Pn-Infiltration					
Pn0	57	*42,1*	*47,4*	14 (13,0-15,0)	0,440
Pn1	9	*22,2*	*33,3*	9 (2,6-15,4)	
Komplettremission					
pCR	20	*40,0*	*50,0*	14 (12,0-16,0)	1,0
Keine pCR	24	*50,0*	*50,0*	12 (9,6-15,4)	
Resektionsränder					
R0	60	*36,7*	*46,7*	14 (13,0-15,0)	0,521
R1	3	*33,3*	*66,7*	5	
R2	1	-	-	-	

Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate bei nRCT

5.19.1.2 Fernrezidivrate

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums erlitten 28,4% der Patienten (n=23) mit nRCT ein Fernrezidiv. Im Median trat dieses nach 11 Monaten (Spanne von 1-50 Monaten) auf. Nach Diagnose des Fernrezidivs betrug die mediane Überlebenszeit 9 Monate (Spanne von 0-37 Monate). Die Fernrezidivrate betrug nach einem Jahr 18,4% (95% KI; 13,7-23,1), nach 3 Jahren 32,5% (95% KI; 26,5-38,5) und nach 5 Jahren 38,4% (95% KI; 31,6-45,2).

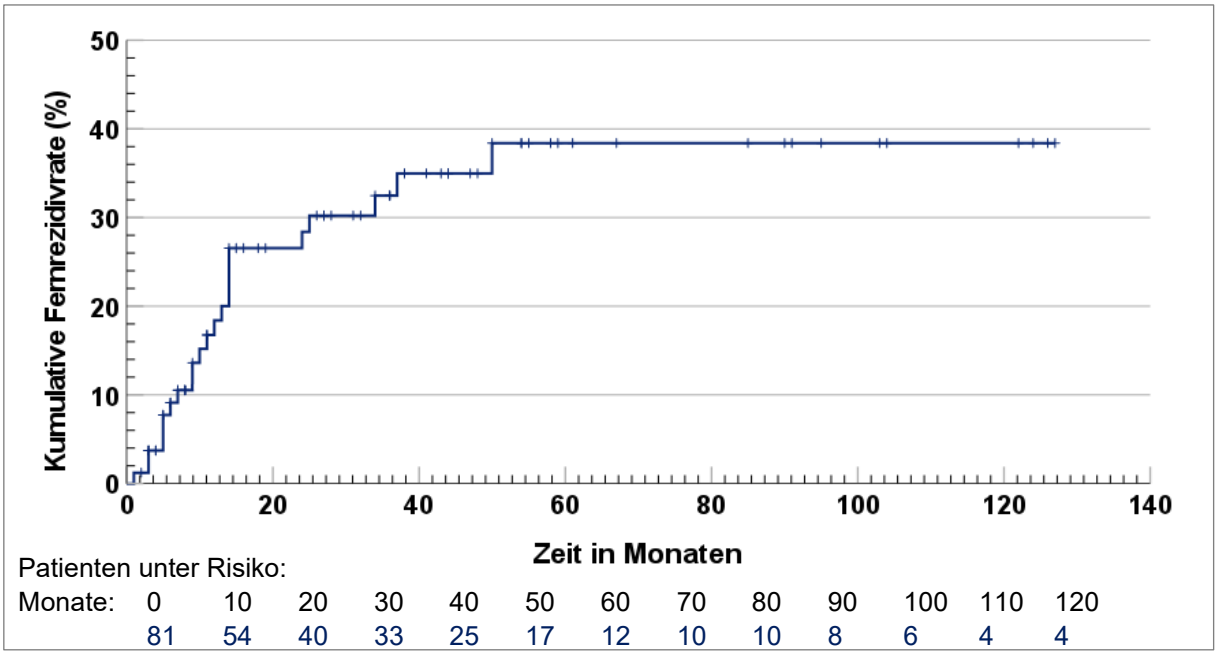


Abbildung 42: Kumulative Fernrezidivrate bei nRCT (n=81)

Es wurde eine univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Fernrezidivrate (FR) durchgeführt. Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die Tumorlokalisation (p=0,038), das cUICC-Stadium (p=0,026) und die Histologie (p=0,036).

	Patienten	3-Jahres RR	5-Jahres RR	Median in Monaten	p
	n	%	%	(95%KI)	
Geschlecht					
männlich	63	*30,2*	*31,8*	9 (4,6-13,4)	0,216
weiblich	18	*11,1*	*16,7*	25 (4,2-45,8)	
Alter					
≤62 Jahre	46	*30,4*	*32,6*	9 (5,3-12,7)	0,906
>62Jahre	35	*20,0*	*22,9*	13 (10,2-15,8)	
Karnofsky-Index					
≤80	32	*28,1*	*28,1*	11 (5,2-16,8)	0,436
>80	49	*22,5*	*26,5*	13 (8,6-17,4)	
Tumorlokalisation					
proximal	11	*9,1*	*9,1*	11	**0,038**
mittel	40	*20,0*	*22,5*	12 (0-26,6)	
distal	29	*41,4*	*44,8*	10 (3,0-17,1)	
cUICC- Stadium					
I	1	-	-	-	**0,026**
II	18	*16,7*	*16,7*	13 (9,8-16,2)	
III	58	*25,9*	*29,3*	12 (8,0-16,0)	
IV	3	*100*	*100*	5 (1,8-8,2)	
cT-Kategorie					
cT1	2	*0*	*50,0*	37	0,367
cT2	15	*26,7*	*26,7*	11 (8,1-13,9)	
cT3	62	*24,2*	*25,8*	9 (2,5-15,5)	
cT4	1	*100*	*100*	6	
cN-Kategorie					
cN0	6	*33,3*	*33,3*	5	0,425
cN1	65	*23,1*	*26,2*	13 (9,8-16,2)	
cN2	9	*33,3*	*33,3*	9 (2,6-15,4)	
cN3	1	*100*	*100*	3	

Histologie					
Adenokarzinom	17	*47,1*	*52,9*	12 (6,2-17,8)	**0,036**
Plattenepithelkarzinom	63	*20,6*	*22,2*	9 (0-18,2)	
Differenzierung					
G1	5	-	-	-	
G2	51	*27,5*	*31,4*	12 (8,1-15,9)	0,455
G3	19	*26,3*	*26,3*	9 (0,4-17,6)	
G4	2	*50*	*50*	9	
Bestrahlungsdosis					
41,4 Gy	23	*30,4*	*30,4*	9 (3,9-14,1)	0,708
45,0 Gy	46	*21,7*	*26,1*	7 (0,2-13,8)	
Chemotherapie					
CROSS	27	*29,6*	*29,6*	9 (3,5-14,5)	
A	16	*18,8*	*31,3*	14 (8,7-18,3)	0,582
B	18	*38,9*	*38,9*	5 (2,4-7,6)	
C	13	*15,4*	*15,4*	7	
ypUICC-Stadium					
0	16	*25,0*	*25,0*	12 (8,7-15,3)	
I	16	*18,8*	*25,0*	13 (4,2-21,8)	
II	12	*33,3*	*41,6*	11 (2,4-19,6)	0,273
III	17	*23,5*	*23,5*	9 (0-28,6)	
IV	4	*75,0*	*75,0*	3	
ypT-Kategorie					
ypT0	22	*31,8*	*36,4*	12 (9,9-14,1)	
ypT1	10	*20,0*	*30,0*	14 (2,8-25,2)	0,835
ypT2	10	*20,0*	*20,0*	5	
ypT3	24	*29,2*	*29,2*	6 (3,4-8,6)	
ypN-Kategorie					
ypN0	46	*21,7*	*23,9*	12 (4,5-19,6)	
ypN1	15	*40,0*	*46,7*	11 (0,7-21,3)	0,276
ypN2	4	*50,0*	*50,0*	9	
ypN3	1	-	-	-	
Gefäßinfiltration					
V0	62	*27,4*	*30,7*	12 (6,3-17,7)	0,815
V1	4	*25,0*	*25,0*	3	
Lymphbahninvasion					
L0	53	*26,4*	*30,2*	11 (5,1-16,9)	0,968
L1	13	*30,8*	*30,8*	3 (0-26,5)	
Pn-Infiltration					
Pn0	57	*26,3*	*29,8*	13 (11,0-15,0)	0,835
Pn1	9	*33,3*	*33,3*	5 (0-11,4)	
Komplettremission					
pCR	20	*35,0*	*40,0*	12 (9,9-14,1)	0,462
keine pCR	24	*29,2*	*29,2*	9 (3,9-14,1)	
Resektionsränder					
R0	60	*28,3*	*31,7*	12 (6,3-17,7)	
R1	3	*33,3*	*33,3*	5	0,800
R2	1	-	-	-	

Tabelle 28: Einflussfaktoren auf die Fernrezidivrate bei nRCT

5.19.1.3 Rezidivrate

Insgesamt kam es bei 37 von 81 Patienten (45,7%) im Nachbeobachtungszeitraum zu einem Lokal- und/oder Fernrezidiv.

Es wurde eine univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Rezidivrate (RR) durchgeführt. Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für den Faktor Geschlecht (p=0,036) und Histologie (p=0,050).

	Patienten	**3-Jahres RR**	**5-Jahres RR**	**p**
	n	%	%	
Geschlecht				
männlich	63	41,3	49,2	**0,036**
weiblich	18	16,7	33,3	
Alter				
≤62 Jahre	46	41,3	50,0	0,869
>62Jahre	35	28,6	40,0	
Karnofsky-Index				
≤80	32	40,6	50,0	0,299
>80	49	30,6	38,8	
Tumorlokalisation				
proximal	11	27,3	36,4	0,103
mittel	40	27,5	37,5	
distal	29	51,7	62,1	
cUICC-Stadium				
I	1	-	-	
II	18	44,4	50,0	0,203
III	58	31,0	43,1	
IV	3	100	100	
cT-Kategorie				
cT1	2	-	50,0	
cT2	15	46,7	53,3	0,607
cT3	62	32,3	41,9	
cT4	1	100	100	
cN-Kategorie				
cN0	6	66,7	66,7	
cN1	65	30,8	43,1	0,500
cN2	9	44,4	44,4	
cN3	1	100	100	
Histologie				
Adenokarzinom	17	52,9	70,6	**0,050**
Plattenepithelkarzinom	63	31,8	39,7	
Differenzierung				
G1	5	20,0	40,0	
G2	51	33,3	45,1	0,940
G3	19	47,4	52,6	
G4	2	50,0	50,0	
Bestrahlungsdosis				
41,4 Gy	23	52,2	56,5	0,238
45,0 Gy	46	28,3	41,3	
Chemotherapie				
CROSS	27	51,9	55,6	
A (Carboplatin AUC1+ Taxol)	16	18,8	31,3	0,258
B (Cisplatin + Taxol)	18	44,4	61,1	
C (Cisplatin + 5-FU)	13	23,1	38,5	

ypUICC-Stadium				
0	16	37,5	43,8	0,874
I	16	31,3	50,0	
II	12	41,7	50,0	
III	17	35,3	47,1	
IV	4	75,0	75,0	
ypT-Kategorie				
ypT0	22	40,9	50,0	0,992
ypT1	10	30,0	50,0	
ypT2	10	40,0	50,0	
ypT3	24	37,5	45,8	
ypN-Kategorie				
ypN0	46	34,8	45,7	0,152
ypN1	15	40,0	46,7	
ypN2	4	75,0	100	
ypN3	1	-	-	
Gefäßinfiltration				
V0	62	38,7	48,4	0,951
V1	4	25,0	50,0	
Lymphbahninvasion				
L0	53	37,7	49,1	0,854
L1	13	38,5	46,2	
Pn-Infiltration				
Pn0	57	38,6	49,1	0,798
Pn1	9	33,3	44,4	
Komplettremission				
pCR	20	45,0	55,5	0,748
Keine pCR	24	50,0	50,0	
Resektionsränder				
R0	60	40,0	50,0	0,526
R1	3	33,3	66,7	
R2	1	-	-	

Tabelle 29: Einflussfaktoren auf die Rezidivrate bei nRCT

5.19.2 Definitive Radiochemotherapie

5.19.2.1 Lokalrezidivrate

In der Gruppe der dRCT wurde im Nachbeobachtungszeitraum bei 29 von 112 Patienten (25,9%) ein Lokalrezidiv beschrieben. Es trat im Median nach 16 Monaten mit einem Minimum von 4 Monaten und einem Maximum von 106 Monaten auf. Das mediane Überleben ab Diagnose des Lokalrezidivs lag bei 7 Monaten. Nach einem Jahr betrug die Lokalrezidivrate 12,0% (95% KI; 8,6-15,4), nach 3 Jahren 38,0% (95% KI; 31,8-44,2) und nach 5 Jahren 43,9% (95% KI; 36,9-50,9).

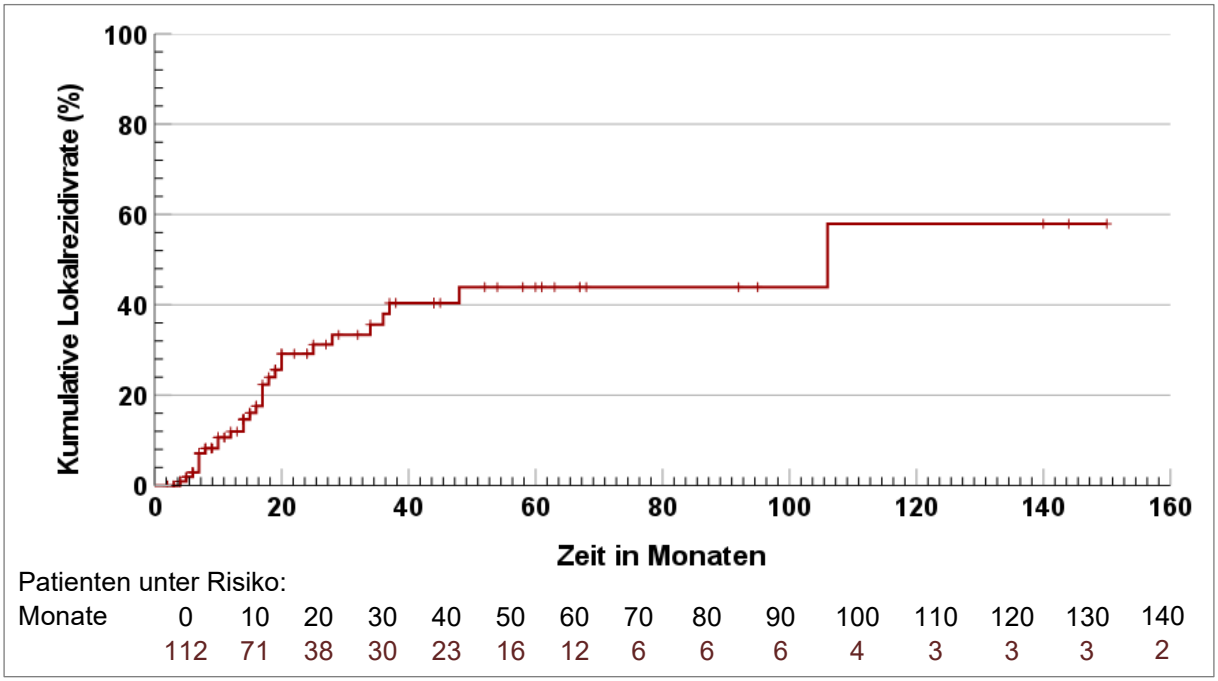


Abbildung 43: Kumulative Lokalrezidivrate bei dRCT (n=112)

Es wurde eine univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate (RR) durchgeführt. Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für keinen der untersuchten Faktoren.

	Patienten	3-Jahres RR	5-Jahres RR	Median in Monaten	p
	n	*%*	*%*	*(95 % KI)*	
Geschlecht					
Männlich	94	*25,5*	*27,7*	*16 (12,2-19,8)*	0,120
Weiblich	18	*11,1*	*11,1*	*4*	
Alter					
≤62 Jahre	57	*29,8*	*31,6*	17 (11,3-22,7)	0,726
>62 Jahre	55	*16,4*	*18,2*	12 (2,7-21,3)	
Karnofsky-Index					
≤80	69	*24,6*	*26,1*	17 (14,3-19,8)	0,749
>80	38	*23,7*	*26,3*	14 (9,8-18,2)	
Tumorlokalisation					
proximal	48	*18,8*	*20,8*	19 (12,5-25,5)	0,796
mittel	40	*22,5*	*25,0*	10 (2,8-17,2)	
distal	23	*30,4*	*30,4*	14 (5,8-22,2)	
cUICC- Stadium					
I	8	*12,5*	*12,5*	20	0,198
II	15	*6,7*	*6,7*	12	
III	66	*22,7*	*24,2*	15 (11,1-18,9)	
IV	22	*36,4*	*40,9*	147 (8,2-25,8)	
cT-Kategorie					
cT1	4	-	-	-	0,281
cT2	15	*13,3*	*13,3*	12 (0,8-23,2)	
cT3	71	*22,5*	*25,4*	15 (10,8-19,2)	
cT4	11	*45,5*	*45,5*	14 (1,1-26,9)	

cN-Kategorie					
cN0	14	*14,3*	*14,3*	8	
cN1	74	*24,3*	*25,7*	17 (15,6-18,4)	0,768
cN2	17	*29,4*	*29,4*	7 (4,9-9,2)	
cN3	7	*14,3*	*28,6*	7	
Histologie					
Adenokarzinom	6	*33,3*	*33,3*	5	0,216
Plattenepithelkarzinom	105	*21,9*	*23,8*	16 (13,0-19,0)	
Differenzierung					
G1	3	-	-	-	0,559
G2	79	*24,1*	*26,6*	17 (12,4-21,6)	
G3	28	*25,0*	*25,0*	10 (2,3-17,7)	
Bestrahlungsdosis					
59,4 +/- 2 Gy	27	*37,0*	*37,0*	14 (8,8-19,2)	0,196
63,4 +/- 2 Gy	25	*12,0*	*16,0*	7 (0-20,7)	
67,4 +/- 2 Gy	44	*29,6*	*31,8*	17 (9,4-24,6)	
Brachytherapie					
ja	74	*29,7*	*13,5*	106 (56,2-155,9)	0,989
nein	38	*10,5*	*5,3*	34	
Chemotherapie					
CROSS	41	*31,7*	*34,2*	12 (1,0-23,0)	
A (Carboplatin AUC1 + Taxol)	17	*17,7*	*17,7*	10 (5,2-14,8)	0,345
B (Cisplatin + Taxol)	25	*16,0*	*16,0*	7	
C (Cisplatin + 5-FU)	18	*16,7*	*22,2*	36 (0-83,2)	

Tabelle 30: Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate bei dRCT

5.19.2.2 Fernrezidivrate

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes erlitten 33% der Patienten (n=37) mit dRCT ein Fernrezidiv. Im Median trat dies 9 Monate (Spanne 0-46 Monate) nach Erstdiagnose auf. Nach Diagnose des Fernrezidivs betrug die mediane Überlebenszeit 4 Monate (Spanne 0-138 Monate). Die Fernrezidivrate betrug nach einem Jahr 22,7% (95% KI; 18,4-27,0), nach 3 Jahren 42,9% (95% KI; 36,8-49,0), nach 5 Jahren 48,8 (95% KI; 42,0-55,6) und nach 10 Jahren 65,9% (95% KI; 51,3-80,5).

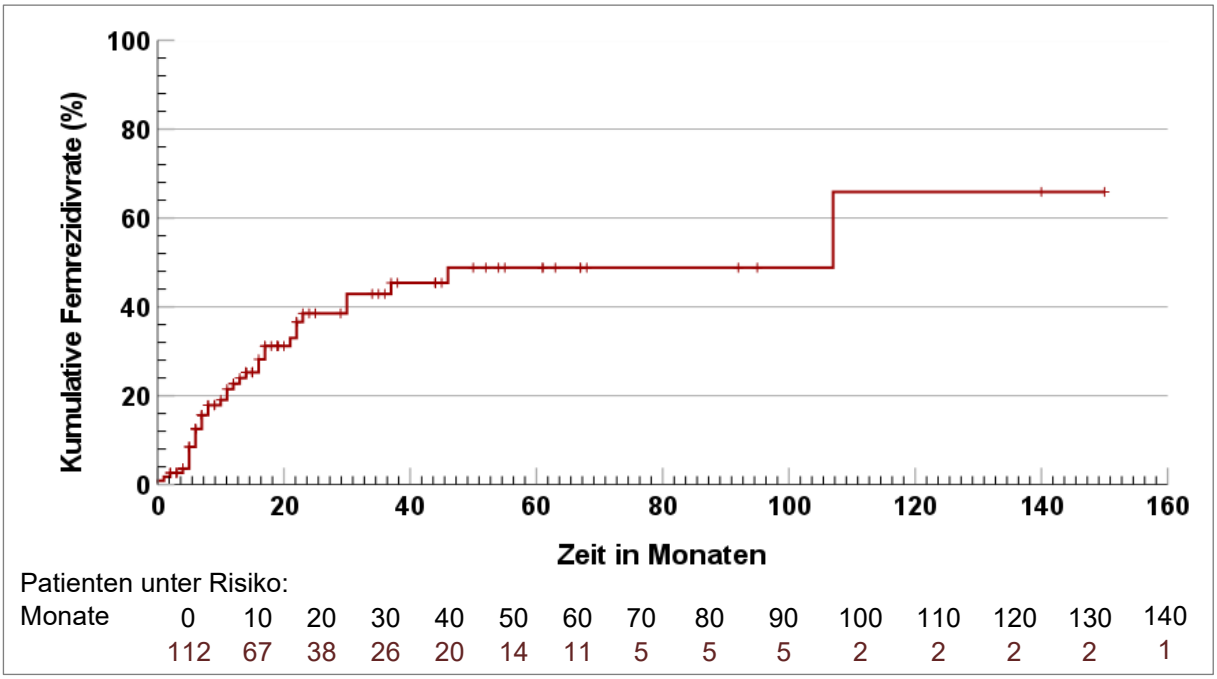


Abbildung 44: Kumulative Fernrezidivrate bei dRCT (n=112)

Es wurde eine univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Fernrezidivrate (FR) durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

	Patienten	3-Jahres RR	5-Jahres RR	Median in Monaten	p
	n	%	%	(95 % KI)	
Geschlecht					
männlich	94	*29,8*	*31,9*	10 (4,5-15,5)	0,609
weiblich	18	*27,8*	*27,8*	6 (0,2-11,8)	
Alter					
≤62 Jahre	57	*38,6*	*40,4*	7 (4,6-9,4)	0,500
>62Jahre	55	*20,0*	*21,8*	13 (7,3-18,7)	
Karnofsky-Index					
≤80	69	*26,1*	*27,5*	12 (3,6-20,4)	0,229
>80	38	*34,2*	*36,8*	(5,8-8,2)	
Tumorlokalisation					
proximal	48	*35,4*	*35,4*	7 (5,8-8,2)	0,450
mittel	40	*22,5*	*25,0*	11 (8,7-13,3)	
distal	23	*30,4*	*30,4*	17 (14,4-19,6)	
cUICC-Stadium					
I	8	*12,5*	*12,5*	17	0,485
II	15	*20,0*	*20,0*	6	
III	66	*33,3*	*34,9*	10 (5,2-14,8)	
IV	22	*31,8*	*36,4*	5 (3,5-6,5)	
cT-Kategorie					
cT1	4	*25,0*	*25,0*	17	0,285
cT2	15	*40,0*	*40,0*	6 (5,2-6,9)	
cT3	71	*28,2*	*29,6*	11 (4,1-17,9)	
cT4	11	*36,4*	*45,5*	5 (0-31,9)	
cN-Kategorie					
cN0	14	*14,3*	*21,4*	17 (0-34,6)	0,095
cN1	74	*25,7*	*27,0*	14 (5,7-22,3)	
cN2	17	*58,8*	*58,8*	6 (2,9-9,1)	
cN3	7	*28,6*	*28,6*	5	

Histologie					
Adenokarzinom	6	*16,7*	*16,7*	22	0,531
Plattenepithelkarzinom	105	*30,5*	*32,4*	10 (5,4-14,6)	
Differenzierung					
G1	3	*33,3*	*33,3*	8	0,187
G2	79	*32,9*	*34,2*	10 (5,0-15,0)	
G3	28	*14,3*	*17,9*	11 (2,4-19,6)	
Bestrahlungsdosis					
59,4 +/- 2 Gy	27	*25,9*	*29,6*	11 (5,5-16,5)	0,710
63,4 +/- 2 Gy	25	*28,0*	*32,0*	6 (4,7-7,3)	
67,4 +/- 2 Gy	44	*38,6*	*38,6*	13 (3,5-22,5)	
Brachytherapie					
ja	74	*24,3*	*12,2*	37 (18,7-55,4)	0,413
nein	38	*13,2*	*5,3*	46	
Chemotherapie					
CROSS	41	*26,8*	*29,3*	6 (0-13,9)	
A (Carboplatin AUC 1 + Taxol)	17	*41,2*	*41,2*	11 (6,3-15,7)	0,807
B (Cisplatin + Taxol)	25	*36,0*	*36,0*	7 (4,1-9,9)	
C (Cisplatin + 5-FU)	18	*22,2*	*27,8*	21 (4,3-37,7)	

Tabelle 31: Einflussfaktoren auf die Fernrezidivrate bei dRCT

5.19.2.3 Rezidivrate

Bei 53 von 112 Patienten (47,3%) kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu einem Lokal- und/oder Fernrezidiv. Es wurde eine univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Rezidivrate (RR) durchgeführt. Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für das cUICC-Stadium (p=0,045) und die cN-Kategorie (p=0,035).

	Patienten	**3-Jahres RR**	**5-Jahres RR**	**p**
	n	%	%	
Geschlecht				
männlich	94	*44,7*	*46,8*	0,439
weiblich	18	*44,4*	*44,4*	
Alter				
≤62 Jahre	57	*57,9*	*59,7*	0,287
>62Jahre	55	*29,1*	*30,9*	
Karnofsky- Index				
≤80	69	*44,9*	*46,4*	0,939
>80	38	*42,1*	*44,7*	
Tumorlokalisation				
proximal	48	*41,7*	*43,8*	0,983
mittel	40	*42,5*	*45,0*	
distal	23	*47,8*	*47,8*	
cUICC- Stadium				
I	8	*25,0*	*25,0*	
II	15	*26,7*	*26,7*	**0,045**
III	66	*45,5*	*47,0*	
IV	22	*59,1*	*63,6*	
cT-Kategorie				
cT1	4	*25,0*	*25,0*	
cT2	15	*46,7*	*46,7*	0,242
cT3	71	*40,9*	*43,7*	
cT4	11	*63,6*	*63,6*	

cN-Kategorie				
cN0	14	*28,6*	*28,6*	
cN1	74	*39,2*	*40,5*	**0,035**
cN2	17	*76,5*	*76,5*	
cN3	7	*42,9*	*57,1*	
Histologie				
Adenokarzinom	6	*33,3*	*33,3*	0,459
Plattenepithelkarzinom	105	*43,8*	*45,7*	
Differenzierung				
G1	3	*33,3*	*33,3*	0,181
G2	79	*48,1*	*50,6*	
G3	28	*32,1*	*32,1*	
Bestrahlungsdosis				
59,4 +/- 2 Gy	27	*55,6*	*55,6*	0,574
63,4 +/- 2 Gy	25	*36,0*	*40,0*	
67,4 +/- 2 Gy	44	*52,3*	*54,6*	
Chemotherapie				
CROSS	41	*51,2*	*53,7*	
A	17	*47,1*	*47,1*	0,624
B	25	*40,0*	*40,0*	
C	18	*33,3*	*38,9*	

Tabelle 32: Einflussfaktoren auf die Rezidivrate bei dRCT

5.19.3 Vergleich definitive und neoadjuvante Radiochemotherapie

Zwischen den Gruppen der nRCT und dRCT bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,203) bezüglich des rezidivfreien Überlebens (Abb. 45). Es bestand ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Lokal- und Fernrezidvraten (p=0,138 und p=0,214). In Tabelle 33 werden das rezidivfreie Überleben und die Rezidivraten nach 1,3 und 5 Jahren vergleichend dargestellt.

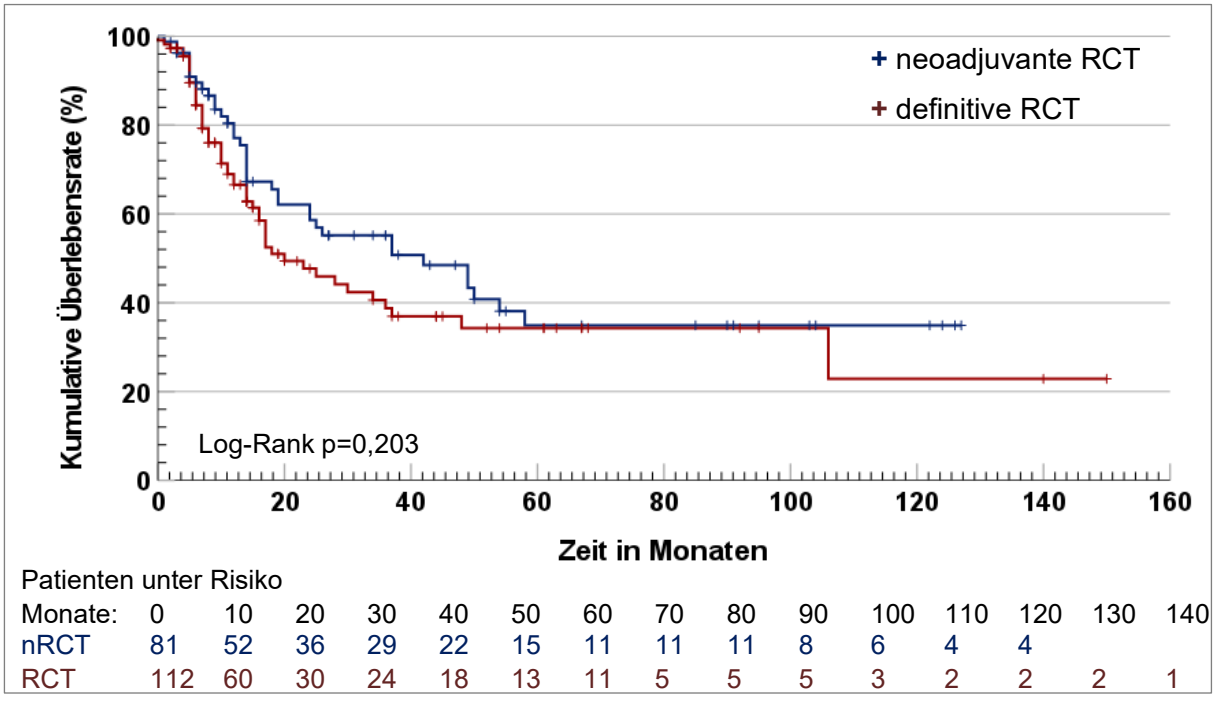


Abbildung 45: Vergleich des rezidivfreien Überlebens bei nRCT und dRCT (n=193)

	Patienten		1 Jahr		3 Jahre		5 Jahre		p
	n	%	%	95% KI	%	95% KI	%	95% KI	
Rezidivfreies Überleben									
nRCT	44	*54,3*	*77,1*	72,0-82,2	*55,2*	48,9-61,5	*34,9*	27,8-42,0	0,203
dRCT	59	*52,7*	*66,6*	61,7-71,5	*38,8*	32,9-44,7	*34,3*	28,3-40,3	
Lokalrezidivrate									
nRCT	34	*42,0*	*18,4*	13,3-22,9	*42,7*	36,2-49,0	*63,7*	56,4-71,0	0,138
dRCT	29	*25,9*	*12,0*	8,6-15,4	*38,0*	31,8-44,2	*43,9*	36,9-50,9	
Fernrezidivrate									
nRCT	23	*28,4*	*18,4*	13,7-23,1	*32,5*	26,5-38,5	*38,4*	31,6-45,2	0,214
dRCT	37	*33,0*	*22,7*	18,4-27,0	*42,9*	36,8-49,0	*48,8*	42,0-55,6	

Tabelle 33: Übersicht über das rezdivfreie Überleben und die Rezidivraten bei nRCT und dRCT

5.20 Therapieassoziierte Toxizitäten

Die therapieassoziierten Toxizitäten werden im folgenden Kapitel aufgeteilt in Akut- und Spättoxizitäten, sowie perioperative Komplikationen. Eine Einteilung innerhalb der Kategorien erfolgte anhand der CTCAE Klassifikation Version 5.0.

5.20.1 Akuttoxizitäten

In folgender Tabelle 34 werden die Häufigkeiten der jeweiligen Nebenwirkungen aufgeteilt in den Therapiegruppen dargestellt. Toxizitäten, die nur bei wenigen Patienten auftraten und bei denen ein Vergleich nicht aussagekräftig ist, werden im folgenden Abschnitt beschrieben. Es wurde eine univariate Analyse zwischen den Therapiegruppen in Hinblick auf die Akuttoxizitäten durchgeführt. Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die akute Ösophagitis (p<0,0001), die orale Mukositis (p=0,037) und das Infektgeschehen (p=0,001).

	Neoadjuvante RCT		Definitive RCT		p
	n	%	N	%	
Dysphagie					
Grad 1	32	*39,5*	40	*35,7*	0,868
Grad 2	34	*42,0*	53	*47,3*	
Grad 3	7	*8,6*	14	*12,5*	
Ösophagitis					
Grad 1	4	*4,9*	19	*17,0*	**<0,0001**
Grad 2	6	*7,4*	19	*17,0*	
Grad 3	-	-	3	*2,7*	
Dermatitis					
Grad 1	5	*6,2*	12	*10,7*	0,136
Grad 2	5	*6,2*	11	*9,8*	
Orale Mukositis					
Grad 1	2	*2,5*	9	*8,0*	**0,037**
Grad 2	2	*2,5*	4	*3,6*	
Grad 3	-		3	*2,7*	
Nausea & Emesis					
<1xpro Woche	4	*4,9*	14	*12,5*	0,639
>1x pro Woche	13	*16,1*	11	*9,8*	

Obstipation					
aufgetreten	29	*35,8*	31	*27,7*	0,229
Gewichtsverlust					
Grad 1	26	*32,1*	28	*25*	0,564
Grad 2	1	*1,2*	8	*7,1*	
Grad 3	1	*1,2*	-	-	
Hypoalbuminämie					
Grad 1	36	*44,4*	46	*41,1*	0,831
Grad 2	23	*28,4*	43	*38,4*	
Grad 3	2	*2,5*	4	*3,6*	
Infektgeschehen					
Antibiose notwendig	16	*19,8*	48	*42,9*	**0,001**
Leukozytopenie					
Grad 1	22	*27,2*	19	*17,0*	0,792
Grad 2	26	*32,1*	49	*43,8*	
Grad 3	15	*18,5*	38	*33,9*	
Grad 4	2	*2,5*	1	*0,9*	
Thrombozytopenie					
Grad 1	40	*49,4*	56	*50*	0,604
Grad 2	12	*14,8*	18	*16,1*	
Grad 3	4	*4,9*	16	*14,3*	
Grad 4	2	*2,5*	-	-	
Anämie					
Grad 1	43	*53,1*	48	*42,9*	0,410
Grad 2	28	*34,6*	55	*49,1*	
Grad 3	2	*2,5*	7	*6,3*	
Grad 4	4	*4,9*	2	*1,8*	

Tabelle 34: Vergleich der therapieassoziierten Akuttoxizitäten bei nRCT und dRCT

Seltenere therapieassoziierte Nebenwirkungen waren eine Pharyngitis, welche bei vier Patienten (3,6%) mit dRCT auftrat und eine Ösophagusfistel welche bei zwei Patienten (1,8%) mit dRCT auftraten und bei einem Patienten zum Tod führte. Bei vier Patienten (3,6%) mit dRCT trat eine Ösophagusulzeration auf, hiervon zwei Grad 1 und zwei Grad 3. Bei zwei Patienten (1,8%) mit dRCT trat eine Ösophagusstenose Grad 2 und bei zwei Patienten (1,8%) Grad 3 auf. Jeweils fünf Patienten der Gruppen nRCT (6,2%) und dRCT (4,5%) klagten über eine zeitweilige Appetitlosigkeit während der Therapie. Bei zwei Patienten mit nRCT (2,5%) und drei Patienten mit dRCT (2,67%) trat eine behandlungsbedürftige Hypokaliämie auf. Zwei Patienten litten während der dRCT (1,8%) unter langanhaltender Diarrhoe. Ein Patient (0,9%) entwickelte unter dRCT eine Hyperthyreose.

5.20.2 Perioperative Komplikationen

Von initial 81 Patienten im neoadjuvanten Therapiekonzept erhielten 66 Patienten eine operative Versorgung. Bei 51 der Patienten erfolgte eine Auswertung der Komplikationen, siehe Tabelle 35.

Komplikationen	Patienten mit operativer Versorgung	
	n	%
Anastomoseninsuffizienz		
Grad 1	0	-
Grad 2	5	*3,3*
Grad 3	10	*6,6*
Grad 4	0	-
Grad 5	2	*1,32*
Recurrensparese	4	*2,64*
Pleuraerguss	10	*6,6*
Chylusfistel	3	*1,98*
Pneumonie	5	*3,3*
Sepsis	5	*3,3*

Tabelle 35: Übersicht der postoperativen Komplikationen bei nRCT

Weitere seltene perioperative Komplikationen waren bei je zwei Patienten eine postoperative Anämie, ein Pleuraempyem, ein Dumpingsyndrom und das Versterben innerhalb von 14 Tagen nach der Operation. Bei jeweils einem Patienten traten ein Acute Respiratory Distress Syndrome, eine Lungenarterienembolie, ein Pneumothorax, ein Multiorganversagen, ein akutes Nierenversagen, ein Delir, ein abdominelles Kompartmentsyndrom, eine Stimmbandläsion, ein Hautemphysem, ein Mediastinal- und Halsweichteilemphysem, eine tracheobronchiale Fistel, eine ösophagotracheale Fistel, ein Mediastinalabzess und eine Wundinfektion auf.

5.20.3 Spättoxizitäten

In diesem Abschnitt sollen die Spättoxizitäten zusammengetragen werden, welche im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge erhoben wurden. Die Daten sind bei unregelmäßiger Beteiligung als unvollständig anzusehen. Aufgrund dessen wird hier keine univariate Analyse durchgeführt. Auffällig ist das häufigere Auftreten einer Xerostomie nach definitiver RCT, welche im Median nach 12 Monaten beschrieben wurde. Eine Übersicht über die Spättoxizitäten ist in Tabelle 36 dargestellt.

	Neoadjuvante RCT		Definitive RCT	
	n	%	n	%
Xerostomie	1	*1,2*	9	*8,0*
Ageusie	-	-	2	*1,8*
Dysgeusie	1	*1,2*	-	-
Teleangiektasien des RT-Gebietes	-	-	2	*1,8*
Hyperpigmentierung des RT-Gebietes	-	-	1	*0,9*
Haarausfall (unvollständig)	2	*2,5*	-	-
Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie	1	*1,2*	-	-

Tabelle 36: Vergleich der Spättoxizitäten nach nRCT und dRCT (CAVE: unvollständige Daten!)

6. Diskussion

6.1 Studienkollektiv und Therapiestrategie

Das Studienkollektiv umfasst insgesamt 193 Patienten, dabei erhielten 81 Patienten (42,0%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie und 112 Patienten (58,0%) eine definitive Radiochemotherapie. Während im Studienkollektiv in den ersten Jahren der Betrachtung vermehrt die neoadjuvante Therapie angewendet wurde, zeichnet sich in den letzten Jahren ein Trend zur definitiven Therapie ab. Dies ist auf die neueren Bestrebungen hin zur konservativeren Therapie mit anschließendem Restaging und Möglichkeit der kurativen Salvage Operation zurückzuführen. [2, 3, 62 bis 66] Bei initialer Operabilität des Patienten bzw. des Tumors ist es dennoch derzeitiger Standard die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie anzustreben. [2, 45]

6.2 Geschlecht, Patientenalter und Karnofsky-Index

Die Geschlechterverteilung des Studienkollektivs lag mit 157 männlichen Patienten (81,3%) und 36 weiblichen Patientinnen (18,7%) deutlich auf Seiten der Männer. Eine ähnliche Geschlechterverteilung mit 77% Männern wird ebenfalls von der deutschen Krebsgesellschaft, sowie vom Zentrum für Krebsregisterdaten Deutschlands angegeben. [67, 68] In der CROSS-Studie betrug die Rate an männlichen Patienten 75%. [69] Diese geschlechtsspezifische Verteilung ist am ehesten durch die Unterschiede der Risikoexposition, vor allem dem Nikotin- und Alkoholkonsum zuzuschreiben. [70]

Das Studienkollektiv wies zum Diagnosezeitpunkt ein medianes Alter von 62 Jahren auf. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem medianen Alter der Gruppe mit definitiver Radiochemotherapie (62 Jahre) und der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (61 Jahre). In der Literatur wird oftmals von einem Diagnosezeitpunkt mit einem Altersgipfel zwischen 55-70 Jahren gesprochen, mit einer Tendenz ins höhere Alter. [3, 7, 9, 47, 71, 72] Die Patienten der CROSS-Studie waren im Median 60 Jahre alt. [69] Somit liegt die hier vorliegende Population in diesem Rahmen.

Im vorliegenden Studienkollektiv zeigt sich ein prozentual höherer Anteil der definitiven Radiochemotherapie in den höheren Altersgruppen (Vgl. siehe Abbildung 4). Dies zeigte sich auch in der Studie von Pape et al. in welcher das Durchschnittsalter bei nRCT mit 72 Jahren versus 65 Jahren bei dRCT angegeben ist. [73]

Hinsichtlich des Karnofsky-Index zeigte sich im Studienkollektiv zwischen den Therapiegruppen ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Gruppe der neoadjuvanten Therapie wies ein medianen Karnofsky-Index von 90% und die Gruppe der definitiven Therapie einen medianen Karnofsky-Index von 80% auf. Dies ist zum einen auf die

Operationsfähigkeit der Patienten zurückzuführen. Zum anderen kann ein Tumor in einem inoperablen, zumeist lokal sehr ausgedehnten, Zustand den prätherapeutischen Allgemeinzustand des Patienten tendenziell eher negativ beeinflussen als ein operabler Tumor. Die Therapiemodalität der definitiven RCT wurde auch bei Pape et al. mit einem schlechteren Leistungsstatus des Patienten in Zusammenhang gebracht. [73]

6.3 Lokalisation und das prätherapeutische UICC-Stadium

Im hier vorliegenden Studienkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Therapieverfahrens aufgrund der Lokalisation des Tumors. Während in der Gruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie die häufigste Lokalisation im mittleren Drittel lag (49,4%), befanden sich in der Gruppe der definitiven Therapie mit 42,9% die meisten Karzinome im proximalen Drittel. Dies spiegelt die Empfehlungen der S3 Leitlinie für zervikale Ösophaguskarzinome wider, da bei einer operativen Versorgung zervikaler Tumoren die Aspirationsneigung, Dysphagie, Anastomoseninsuffizienz und das Risiko für eine Recurrensparese erhöht ist. [2, 74, 75]
Hinsichtlich des prätherapeutischen UICC-Stadiums konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen nachgewiesen werden.
Dies ist womöglich darauf zurückzuführen, dass sowohl Patienten in niedrigeren UICC-Stadien mit hoher Therapieerfolgsrate zur konservativeren definitiven Radiochemotherapie, sowie Patienten mit höheren UICC-Stadien aufgrund ihrer gegebenenfalls schon eingeschränkten Lebensqualität eher einer definitiven Radiochemotherapie zugeführt werden. [73]
Insgesamt zeigt sich in der Mehrheit in beiden Therapiegruppen zum Diagnosezeitpunkt ein UICC-Stadium III (nRCT: 71,6% vs. dRCT 58,9%). Dies ist natürlich auch auf die Studienpopulation zurückzuführen, welche sich maßgeblich mit den Therapiemöglichkeiten der UICC-Stadien II-III beschäftigt. Sodass die in diesem Kollektiv erhobenen Daten nicht mit allgemeinen Daten über die Verteilung der Stadien zum Diagnosezeitpunkt des Ösophaguskarzinoms vergleichbar sind.

6.4 Gesamtüberleben

6.4.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Im hier retrospektiv untersuchten Studienkollektiv lag das mediane Gesamtüberleben (OS – Overall Survival) für die Therapiegruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei 29,6 Monaten. Nach einem Jahr betrug das Gesamtüberleben 71,2% (95% KI; 66,1-76,3), nach 3 Jahren 43,5% (95% KI; 37,8-49,2), nach 5 Jahren 24,7% (95% KI; 19,1-30,3) und nach 10 Jahren 18% (95% KI; 12,8-23,2). (Vgl. Abbildung 6).

In der ebenfalls retrospektiven Studie von Pape et al. aus dem Jahr 2021 konnte ein Overall Survival für Patienten mit einer nRCT von 38,0 Monaten erreicht werden. Andere randomisierte Studien konnten sogar noch bessere Ergebnisse erzielen. In nachfolgender Tabelle 38 sind die Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens anderer Studien im Vergleich zur hier vorliegenden Studienpopulation aufgeführt. Ein direkter Vergleich ist allerdings zwischen dem hier vorliegenden Kollektiv und den Studien nur eingeschränkt möglich, da vor allem die Randomisierung, aber auch das geringere Patientenalter und ein besserer Allgemeinzustand (zumeist ECOG 0-1) in den Studien einen großen Einfluss auf die Überlebensraten hatten.

Studie	**Patienten -zahl**	**medianes OS**	**OS**		**OS**		**OS**		**Studiendesign**
		in Monaten	*%*	nach Jahren	*%*	nach Jahren	%	nach Jahren	
eigene Daten	81	29,6	*71,2*	1	*43,5*	3	*24,7*	5	retrospektiv
Eyck et. al [76]	178		*81,5*	1	*57,9*	3	*46,6*	5	randomisiert
Pape et. al [73] 2021	1256	38,0							retrospektiv
Shapiro et. al [47] 2015	178	48,6							randomisiert
Van Hagen et.al.[69] 2012	178	49,4							randomisiert
Wang et. al [77] 2021	132		*87,1*	1					randomisiert
Cao et. al [78] 2009	118				*73,3*	3			randomisiert
Burmeister et. al [79] 2011	39	32							randomisiert
Stahl et. al [80] 2009	60	33,1			*47,4*	3			randomisiert
Döbeln et. al [81] 2019	90				*49,0*	3	*42,2*	5	randomisiert
Swisher et. al [82] 2010	81				*48,0*	3			retrospektiv

Tabelle 37: Vergleich des Gesamtüberlebens eigenes Studienkollektiv versus internationale Studien bei nRCT

6.4.2 Definitive Radiochemotherapie

Im hier retrospektiv untersuchten Studienkollektiv lag das mediane Gesamtüberleben für die Therapiegruppe der definitiven Radiochemotherapie bei 19,8 Monaten. Nach einem Jahr betrug das Gesamtüberleben 67,4% (95% KI; 62,9-71,9), nach 3 Jahren 29,3% (95% KI; 24,8-33,8), nach 5 Jahren 18,2% (95% KI; 14,2-22,2). (Vgl. Abbildung 7)
In der retrospektiven Studie von Pape et al. aus dem Jahr 2021 wurde ein Overall Survival von 20,9 Monaten beschrieben. In weiteren Studien mit verschiedenen Studiendesigns wurde die dRCT bereits untersucht. Allerdings ist aufgrund der heterogenen Einschlusskriterien ein direkter Vergleich kaum möglich. So wurden bei Meerten et. al nur T4 Tumoren, welche irresektabel waren, betrachtet, Gwynne et al. wiesen ein Altersdurchschnitt von 66,6 Jahren auf und Stahl et al. entschieden sich nur T3-T4 Tumoren zu untersuchen.
In nachfolgender Tabelle 38 sind die Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens ähnlicher Studien im Vergleich zur hier vorliegenden Studienpopulation aufgeführt. Es zeigen sich annähernd vergleichbare Gesamtüberlebensraten in unserem Studienkollektiv im Vergleich zu den Daten der unten genannten Studien.

Studie	**Patienten-zahl**	**medianes OS**	**OS**		**OS**		**OS**		**Studien-design**
		in Monaten	*%*	nach Jahren	*%*	nach Jahren	*%*	nach Jahren	
eigene Daten	81	19,79	*67,4*	1	*29,3*	3	*18,2*	5	retrospektiv
Pape et. al [73] 2021	402	20,9							retrospektiv
Meerten et. al [83] 2010	52	17,0	*64*	1	*16*	3			nicht kontrolliert
Morgan et. al [84] 2009	173	22							prospektiv, nicht randomisiert
Gwynne et.al [85] 2011	166	20,6	*43,6*	2	*32,9*	3	*19,5*	5	retrospektiv
Münch et. al [86] 2019	55	23,2	*72,6*	1	*38,6*	3			retrospektiv
Stahl et. al [87] 2005	86	14,9	*35,4*	2	*24,4*	3			randomisiert
Anderluh et. al [88] 2019	55	20,5	*47,0*	2			*19,5*	5	nicht kontrolliert retrospektiv

Tabelle 38: Vergleich des Gesamtüberlebens eigenes Studienkollektiv versus internationale Studien bei dRCT

6.5 Downstaging und pathologische Komplettremission (pCR)

Im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie soll die präoperative Behandlung ein Downstaging und weiter gegebenenfalls sogar eine pathologische Komplettremission (pCR) erzielen. Im vorliegenden Studienkollektiv erreichten 44 von 65 Patienten (67,7%) ein Downstaging des Tumors, bei 13 Patienten (19,1%) blieb das UICC-Stadium konstant, bei neun Patienten (13,2%) stellte sich ein höheres UICC-Stadium dar. Dies ist womöglich auf die Untersucherabhängigkeit im Rahmen des prätherapeutischen Stagings zurückzuführen, welche eine Unterschätzung des prätherapeutischen UICC-Stadiums nach sich ziehen kann.
In einer Studie von Chirieac et al. [89] wurde bei 56% der Patienten und bei Hamai et al. [90] bei 68,2% ein Downstaging erreicht. Das Downstaging wird in einigen Studien als signifikanter Prognosefaktoren für das Überleben angesehen. [2, 89] Eine pathologische Komplettremission hingegen konnten im Studienkollektiv 20 Patienten (29,4%) erzielen. Demgegenüber konnten 24 Patienten (35,3%) diese nicht erreichen. Allerdings sind die Daten mit 24 fehlenden Patientendaten als unvollständig anzusehen. Die Unvollständigkeit ist zum einen auf die in den Anfangsjahren der Studie fehlenden Untersuchungen, sowie auf die Uneinheitlichkeit der Remissionsgrade verschiedener Autoren zurückzuführen.
In anderen Studien konnten im Rahmen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit anschließender Operation bei 7-41,1% eine pathologische Komplettremission erreicht werden. Die meisten Studien erzielten Ergebnisse mit einer Rate von 28-33% pathologischer Komplettremission nach nRCT. [69, 78, 80 bis 82, 91 bis 99] In den letzten Jahren wird im Rahmen des Restagings nach Radiochemotherapie zur Entscheidungsfindung im Sinne einer Salvage-Operation auf eine nicht operative, sondern klinische Einschätzung der Komplettremission gesetzt. Dazu werden sowohl die endoskopisch/histologische Aufarbeitung der Lokalisation des Primärtumors, sowie bildgebende Verfahren wie z.B. MRT oder FDG-PET/CT eingesetzt. Einige Studien berichten, dass es nach einer cCR (klinische Komplettremission) kein besseres Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben gibt, wenn nach einer Radiochemotherapie eine Salvage-Operation durchgeführt wird. [100 bis 102] Das Problem besteht vor allem darin, dass eine cCR nicht mit einer pCR gleichzusetzen ist und nicht bei allen Patienten mit einer cCR auch eine pCR im OP-Präparat nachgewiesen werden konnte. [103] Da die meisten Studien beide histologischen Karzinomtypen einschließen ist auch dahingehend mit einer Ungenauigkeit der Daten zu rechnen, da ein Plattenepithelkarzinom eher eine pCR erreicht als ein Adenokarzinom (p=0,049). [81, 104, 105] Einig sind sich die meisten Studien jedoch darin, dass mit Erreichen einer cCR oder pCR die Überlebensrate positiver ausfällt, als ohne. [55, 81, 94] Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten ist eine Aussage in der hier vorliegenden Studienpopulation leider nicht möglich.

6.6 Rezidivfreies Überleben

In der Therapiegruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie kam es im Nachbeobachtungszeitraum bei 37 von 81 Patienten (45,7%) zu einem Lokal- und/oder Fernrezidiv. Im Vergleich dazu kam es in der Gruppe der definitiven Radiochemotherapie bei 53 von 112 Patienten (47,3%) im gleichen Zeitraum zu einem Lokal- und/oder Fernrezidiv. Es bestand somit kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,203) bezüglich des rezidivfreien Überlebens.
In der CROSS-Studie zeigten 48% der Patienten ein Lokal- und/oder Fernrezidiv mit einem medianen rückfallfreien Intervall von 15,1 Monaten. [76]
Eine weitere Studie sah nach einem medianen follow up von 45 Monaten lediglich eine Lokal- und/oder Fernrezidivrate bei nRCT von 34,7% [93]. Im Vergleich dazu erzielte eine Studie unter nRCT eine 5 Jahres Lokal- und/oder Fernrezidivrate von 38,9% [81]. In anderen Studien zeigte sich die mediane Zeit bis zum Rezidiv bei nRCT zwischen 12-19,2 Monaten [73, 95, 106]. Es zeigt sich somit in einigen vorliegenden Studien eine niedrigere Rate an Lokal- und/oder Fernrezidiven im Vergleich zu den Ergebnissen des hier untersuchten Kollektivs, in der CROSS Studie allerdings zeigten sich vergleichbare Ergebnisse.
Im Rahmen einer dRCT lag das mediane progressionsfreie Überleben der vergleichenden Studien bei 9-14,9 Monaten. [73, 83, 86, 88, 106] Das progressionsfreie Überleben betrug in der Studie von Pape et al. nach einem Jahr 56% und nach drei Jahren 24%. In der hier vorliegenden Gruppe mit dRCT lag diese nach einem Jahr bei 66,6% und nach drei Jahren bei 34,3%. Vergleichend zeigt sich im hier vorliegenden Kollektiv ein günstigeres progressionsfreies Überleben in den ersten Jahren, allerdings ein ungünstigeres im drei Jahres Vergleich.

6.6.1 Lokalrezidivrate

Bei 34 von 81 Patienten (42,0%) mit nRCT wurde ein Lokalrezidiv beschrieben, welches im Median nach 14 Monaten auftrat. Nach einem Jahr betrug die Lokalrezidivrate unter nRCT 18,1%, nach 3 Jahren 42,6% und nach 5 Jahren 63,7%.
Dem gegenüber wurde bei 53 von 112 Patienten (47,3%) mit dRCT ein Lokalrezidiv beschrieben, welches im Median nach 16 Monaten auftrat. Nach einem Jahr betrug die Lokalrezidivrate unter dRCT 12,0%, nach 3 Jahren 38,0% und nach 5 Jahren 43,9%.
Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,138) zwischen den beiden Therapiegruppen.
Die Lokalrezidivrate unter nRCT lag in vergleichenden Studien bei Nachbeobachtungszeiträumen zwischen 2 bis 4 Jahren bei 10,8-35,7%, wobei vermehrt Raten um 25% beschrieben wurden. [43, 80, 86, 97, 106] In der CROSS Studie beispielsweise kam

es bei 21% der Patienten zu einem Lokalrezidiv. [76] Im Vergleich zu den Daten unseres Studienkollektivs liegt die Lokalrezidivrate somit deutlich niedriger. Dies ist womöglich auf die Auswahl des Patientenkollektives und der erhöhten Compliance in randomisierten Studien zurückzuführen.
Die mediane Zeit bis zum Lokalrezidiv lag bei dRCT in vergleichenden Studien bei 14 bzw. 16,6 Monaten [83, 88]. Die hier erhobenen Ergebnisse liegen ebenfalls mit einem Median von 16 Monaten in diesem Bereich. Die 2 Jahres Lokalrezidivrate nach dRCT lag in vergleichenden Studien bei 59,3 bzw. 56,3% [43, 88], dies ist im Vergleich zu den erhobenen Daten des hier analysierten Studienkollektivs deutlich erhöht. Eine Ursache ist hierfür möglicherweise eine unzureichende Meldung der Rezidivraten an das klinische Krebsregister.
Insgesamt lässt sich, auch wenn in den hier vorliegenden Ergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag, zusammen mit den vergleichenden Studien sagen, dass die Lokalrezidivrate bei nRCT (hier 42,0%, Studien: 10,8-35,7%) geringer ist als bei dRCT (hier: 47,3%, Studien: 56,3-59,3%).

6.6.2 Fernrezidivrate

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum wurde bei 23 von 81 Patienten (28,4%) mit nRCT ein Fernrezidiv beschrieben, welches im Median nach 11 Monaten auftrat. Im Vergleich dazu trat bei 37 von 112 Patienten (33%) mit dRCT ein Fernrezidiv auf, welches im Median nach 9 Monaten auftrat. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,214) zwischen den beiden Gruppen.
Die Studie von Lou et al. beschrieb eine Fernrezidivrate von 43,6% nach nRCT bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 46 Monaten, wobei 75% der Rezidive in den ersten 2 Jahren nach Operation auftraten. [107] In der CROSS Studie ergab sich bei nRCT eine Fernrezidivrate von 40%. [76]
Demgegenüber wurde in einer Studie bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten nach dRCT eine Fernrezidivrate von 43,3% gesehen. [108] Andere Studien berichteten von 34 und 40% Fernrezidivraten. [88, 109]
Damit lagen die Fernrezidivraten in den vergleichenden Studien höher als in diesem Studienkollektiv. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise an der lückenhaften Meldung der Rezidivraten an das klinische Krebsregister aus welchem die Daten des Kollektivs erhoben wurden.

6.7 Prognosefaktoren für das rezidivfreie und Gesamtüberleben

Das weibliche **Geschlecht** zeigte sowohl in der univariaten Analyse (p=0,016) als auch in der multivariaten Analyse (p=0,010) in der Gruppe der dRCT einen statistisch signifikanten positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Weitere Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen. [110, 111] Andere Studien hingegen konnten keinen Einfluss des Geschlechts auf das Überleben nachweisen. [70, 112] In der Gruppe der nRCT zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Geschlecht.

Die **Histologie** zeigte in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (p=0,050) und auf die Fernrezidivrate (p=0,036) bei nRCT. Dabei fand sich eine höhere Rezidivrate beim Vorliegen eines Adenokarzinoms. Eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidives bei Adenokarzinomen im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen fanden auch weitere Studien. [105, 113, 114] In diesem Zusammenhang lässt sich auch erklären, warum die Fernrezidivrate im Zusammenhang mit der Tumorlokalisation steht. Adenokarzinome liegen vermehrt im distalen Ösophagus und damit ist auch die Fernrezidivrate bei distalen Tumoren, da sie histologisch öfter ein Adenokarzinom sind, in der hier vorliegenden Studienpopulation höher. Bei der Lokalrezidivrate nach nRCT zeigte sich das Plattenepithelkarzinom als ein negativer Prognosefaktor. [105, 113] Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat die Histologie analog den vorliegenden Studien allerdings nicht.[105, 112 bis 114] Im Kollektiv der dRCT zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben bzw. rezidivfreiem Überleben und Histologie.

Im vorliegenden Studienkollektiv war das **cUICC-Stadium** in der univariaten Analyse ein signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei nRCT (p=0,009) und dRCT (p=0,018). Es zeigt sich ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben bei niedrigerem cUICC-Stadium. Diesen Fakt unterstützen auch Studien anderer Populationen. Das klinische Stadium bei nRCT ist ein signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben. [115]

Ebenso beschrieben Studien einen signifikanten Zusammenhang bei dRCT zwischen Stadium der Erkrankung und Gesamtüberleben. [108, 112]

In Bezug auf die Rezidivrate wurde in der hier aufgeführten Studienpopulation ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen cUICC Stadium und Fernrezidivrate bei nRCT gefunden (p=0,026). Auch in der Studie von Lou et al. wurde ein Zusammenhang zwischen Rezidivrate und klinischem Stadium bei nRCT beschrieben. [107]

Ebenso zeigte das rezidivfreie Überleben bei dRCT einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem cUICC-Stadium (p=0,045), was auch die Studie von Faraveto et al. zeigte. [108]

Auch das **cN-Stadium** allein hatte in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei dRCT (p=0,035), dies wurde in vielen vergleichbaren Studien

ebenfalls bewiesen. [16, 108, 116, 116, 117] Für die Gruppe der nRCT konnte dies im hier vorliegenden Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund der sehr heterogenen **Zytostatikawahl** in der vorliegenden Studienpopulation ist eine Auswertung des Einflusses auf das Gesamtüberleben nur eingeschränkt möglich. Es zeigt sich jedoch ein Vorteil in der Kombination von Cisplatin/5-FU und der Kombination von Carboplatin/Paclitaxel analog CROSS bei nRCT. In einer Studie aus dem Jahr 2021 wurde kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Kombinationen nachgewiesen. [118] Eben diese beiden Schemata werden in der aktuellen S3 Leitlinie aus dem Jahre 2023 empfohlen. [2]

Des Weiteren hat die **Vollständigkeit der Applikation der Zytostatika** einen univariat signifikanten positiven Einfluss auf das Überleben der betrachteten Studienpopulation bei nRCT (p=0,016). Dies wurde ebenfalls in der Studie von Kandaz et al. beschrieben. [112] Für die dRCT konnte dies im hier vorliegenden Kollektiv nicht nachgewiesen werden, ein Zusammenhang ist dennoch anzunehmen.

Der Einsatz einer **Brachytherapie** beeinflusst das Gesamtüberleben der Patienten mit dRCT univariat statistisch signifikant positiv (p=0,001). In der hier vorliegenden Studienpopulation zeigte sich eine 3-Jahres Gesamtüberlebensrate von 13,2% bei alleiniger dRCT und von 63,2% bei dRCT + Brachytherapieboost. Auch die Studie von Ye et al. aus dem Jahre 2022 beschreibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Brachytherapieboost im Rahmen der dRCT (p=0,04). Es wurde eine Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren von 9% nach dRCT und von 38% nach dRCT + Brachytherapieboost gezeigt. [119] Die Studie von Okawa et al. konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Anwendung der Brachytherapie bei dRCT nachweisen, eine statistische Signifikanz zeigte sich allerdings nur bei Tumoren einer Größe bis maximal 5 cm. [120]

Der **Resektionsrand** ist ebenfalls in der univariaten Analyse ein signifikanter Prognosefaktor des Gesamtüberlebens bei nRCT (p=0,027), zugunsten der vollständigen Entfernung im Sinne eines R0 Status. Dies ist ebenfalls in der Studie von Depypere et al. mit einem medianen Gesamtüberleben bei R0 Status von 23,2 Monaten vs. bei R1 Status von 3,5 Monaten gezeigt worden, sodass analog der S3-Leitline eine additive Therapie bei einem R1-Status erwogen werden sollte. [2, 121]

Mehrere Studien hingegen beschrieben, dass ein zirkumferentieller Resektionsrand mit einer Infiltration <1 mm keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei T3-Tumoren des Ösophagus hat. [122 bis 124]

Unter Radiochemotherapie kam es bei fast allen Patienten zu einer Depression des Knochenmarks. Die Folge waren eine peritherapeutische Senkung des Hämoglobinwertes, der Thrombozyten und der Leukozyten.

Unter der dRCT war die **Leukozytopenie** ein univariat statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (p<0,001). Es zeigte sich ein längeres Gesamtüberleben bei Grad 2 und 3 mit 18 bzw. 22 Monaten im Vergleich zu einer Leukozytopenie Grad 1 mit 13 Monaten Gesamtüberleben. Die Studie von Hara et al. aus dem Jahr 2021 fand jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen fehlender/geringer Leukopenie (Grad 0-1) bzw. vorhandener Leukopenie (Grad 2-4) auf das Gesamtüberleben. [125] In anderen vergleichenden Studien erfolgte eine Untergruppierung der Leukozyten, sodass diese nicht hinreichend vergleichbar sind. Es zeigte sich, dass eine Lymphopenie Grad 4 oder eine anhaltende Lymphopenie ein schlechter Prognosefaktor ist. [126, 127]

In der Therapiegruppe der nRCT zeigte sich als univariat statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der **peritherapeutische Hb-Wert** (p=0,027) und der Grad der **Thrombopenie** (p<0,001), wobei eine CTCAE Grad 2 Thrombopenie einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu Grad 1 und 3 in diesem Kollektiv hatte.

In der Studie von Hamai et al. wurde der prätherapeutische Hämoglobinwert mit dem pathologischen Ansprechen, sowie dem Gesamtüberleben in Verbindung gebracht. Einen optimalen Hämoglobinwert für bestes Ansprechen und Gesamtüberleben wurde bei 13 g/dl gesehen. [128] Im Vergleich dazu zeigte das hier vorliegende Kollektiv die besten Überlebensraten bei Hämoglobinwerten von 8-10 g/dl, allerdings im peritherapeutischen Setting unter knochenmarksdepressiver Chemotherapie, sodass ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist. Ein Hinweis für den Einfluss des Hämoglobinwertes auf das Gesamtüberleben ist jedoch nicht abzustreiten.

Die Studie von Boshier et al. untersucht den Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer Gabe von Bluttransfusionen im Rahmen des perioperativen Aufenthaltes und sah einen negativen Effekt auf das Langzeitüberleben bei Notwendigkeit einer Transfusion. [129]

Eine Studie aus dem Jahr 2021 von Hu et al. fasste die Faktoren Hämoglobingehalt, Albumin, Lymphozyten und Thrombozyten in einem Score zusammen (HALP- Score = Hämoglobin (g/l) x Albumin (g/l) x Lymphozyten (/l) + Thrombozyten (/l)). Für diesen Faktor ergab sich ein multivariat statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben, ein geringer Wert des Scores ging mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher. [130]

Eine weitere Studie von Huang et al. beschreibt einen Zusammenhang von peritherapeutischem Thrombozytenwert mit einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Thrombozytopenie Grad 3-4. [131] Dies lässt sich auch in dem hier vorliegenden Studienkollektiv ableiten.

6.8 Therapieassoziierte Toxizitäten

Bezüglich der Akuttoxizitäten zeigte sich in dieser Studienpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Ösophagitis (p<0,001), der oralen Mukositis (p=0,037) und dem Infektgeschehen mit Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie (p=0,001) mit einem Vorteil für die nRCT im Vergleich zur dRCT. Die Studie von Bedenne et al. befasste sich mit der Lebensqualität, welche im engen Zusammenhang mit den therapieassoziierten Toxizitäten steht. 3 Monate posttherapeutisch zeigte sich ein negativer Einfluss durch die nRCT im Vergleich zur dRCT, im Langzeitverlauf hingegen konnte kein negativer Einfluss nachgewiesen werden. [132]
Natürlich müssen aber auch die perioperativen Komplikationen einbezogen werden, welche nur bei einer nRCT auftreten können. Da sind vor allem die Anastomoseninsuffizenz (9,9%) und der perioperative Pleuraerguss (6,6%) gehäuft in dieser Studienpopulation aufgetreten. Allerdings geht jede operative Therapie mit einer Vielzahl möglicher perioperativer Komplikationen einher, sodass das Patientenklientel für eine nRCT gut ausgewählt sein sollte. Die Studie von Stahl et al. wies eine peritherapeutische Mortalität von 12,8% bei nRCT und 3,5% bei dRCT auf. [87] Eine andere Studie von Bedenne et al. zeigte eine peritherapeutische Mortalität in den ersten 6 Monaten von 16% bei nRCT und 6% bei dRCT. [132] Sodass insgesamt von einer peritherapeutischen erhöhten Mortalität unter nRCT auszugehen ist.

6.9 Abschließender Vergleich definitive und neoadjuvante Radiochemotherapie

Die vorliegenden Daten zeigen mit einer Signifikanz von p=0,070 einen nur knapp nicht signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Therapiegruppen zu Gunsten der neoadjuvanten Therapie. Die Studienlage ist zu diesem Thema ebenfalls sehr unterschiedlich. Die therapiebedingte Letalität und Morbidität scheint bei der nRCT erhöht zu sein, weswegen bei ähnlichen Ergebnissen für komorbide Patienten oder bei Inoperabilität die dRCT als kuratives Konzept angeboten werden sollte. [2, 4, 42] Laut den aktuellen Studien führt eine nRCT zu einer besseren lokalen Kontrolle [2, 4, 73, 100, 133, 134, 134 bis 136], dies konnte jedoch in der hier vorliegenden Studienpopulation nicht nachgewiesen werden. Darüber ob das Gesamtüberleben bei Patienten mit nRCT besser ist als bei dRCT ist der Mittelpunkt vieler Studien. Dabei sahen viele einen geringen oder keinen Überlebensunterschied [2, 4, 42, 100, 135, 135], wohingegen andere Studien ein besseres Überleben nach nRCT sahen. [73, 133, 134, 134, 136 bis 141] Es kann demzufolge keine universelle Empfehlung für alle Patienten gegeben werden, sondern es steht die patientenzentrierte Entscheidung analog der S3-Leitlinie im Vordergrund. Im Hinblick auf die pathologische Komplettremission ist die Studienlage ebenfalls nicht eindeutig, beschreiben die

einen eine bessere lokale Kontrolle und ein besseres Gesamtüberleben [100, 103, 142] sagen andere Studien jedoch, dass es kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen nRCT und dRCT nach Erreichen einer cCR gibt. [100, 100 bis 102, 143]
Nach der aktuellen S3-Leitlinie ist der Standard für einen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (cT3-4 oder cN1-3) die neoadjuvante Radiochemotherapie. Liegt ein Adenokarzinom (cT3-4 oder cN1-3) vor, ist eine perioperative Chemotherapie gleichwertig zur neoadjuvanten Radiochemotherapie. Mögliche Chemotherapieschemata sind analog der S3-Leitlinie die Kombinationen 5-Fluorouracil/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel oder Oxaliplatin/Folinsäure/5-Fluorouracil (FOLFOX). Bei einer neoadjuvanten Radiochemotherapie wird eine Dosis von 40 – 50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung von 1,8 – 2,0 Gy empfohlen. Bei Patienten mit inoperablem Tumor, Komorbiditäten und Ablehnung gegenüber einer Operation ist eine definitive Radiochemotherapie als kuratives Konzept sowohl beim Adenokarzinom als auch beim Plattenepithelkarzinom indiziert. Hierbei wird eine Dosis von 50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung empfohlen. Es wird eine Chemotherapie mit Cisplatin/einem Fluoropyrimidin, Carbo- bzw. Cisplatin/Paclitaxel oder Oxaliplatin/Folinsäure/5-Fluorouracil (FOLFOX4) empfohlen. Ebenso sollte beim Plattenepithelkarzinom des zervikalen Ösophagus ein definitive Radiochemotherapie bevorzugt werden. [2]

6.10 Fehlerbetrachtung

Diese statistische Arbeit beschäftigt sich mit retrospektiv erhobenen Daten aus den Patientenverwaltungssystemen SAP und MOSAIQ, den nicht digitalen Patientenakten, sowie Daten aus dem Zentralen klinischen Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Diese Daten waren an einigen Stellen nicht vollständig zu erheben. Des Weiteren sorgt die individuelle Dokumentationsweise, die Subjektivität der Einordnung in klinische Scores (z.B. CTCAE der Dysphagie), sowie auch die Einführung neuer Klassifikationen (z.B. neuere TNM-Klassifikation) für eine Verzerrung der Ergebnisse. Außerdem erfolgte eine Weiterentwicklung der Behandlungsschemata, initial wurden viele verschiedene Chemotherapieschemata angewandt. Im Laufe der Jahre wurde dann fast ausschließlich das CROSS-Protokoll genutzt. Zudem wurden in dieser Arbeit zwei Gruppen verglichen, welche aufgrund einer fehlenden Randomisierung bei retrospektiver Datenerhebung einen statistisch signifikanten Unterschied beim Karnofsky-Index und Tumorlokalisation aufwiesen. Eine sich auf die Gruppen gleichmäßig verteilende Anzahl an Patienten gleicher Charakteristika ist für eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse ausschlaggebend.
Hinzu kommt, dass Patienten, welche im Jahr 2018 erkrankten einen deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeitraum aufwiesen und somit einige Rezidive/Tode nicht erfasst werden konnten.

6.11 Ausblick

Die Möglichkeit einer Salvage Operation nach erfolgter dRCT ist Mittelpunkt aktueller Diskussionen. Man erhofft sich mit diesem Therapieprinzip Patienten eine Ösophagektomie ersparen zu können. So soll die Möglichkeit einer Salvage OP als kurative Therapieoption bei isoliert lokalem Tumorrest/Tumorprogression nach dRCT etabliert werden. [62 bis 65, 144] Einige Studien zeigen allerdings eine erhöhte R1/2 Situation, sowie eine höhere Morbidität bei verzögerter operativer Versorgung. [64, 145 bis 149] Zum Gesamtüberleben nach nRCT vs. dRCT mit Salvage-Operation finden sich gegensätzliche Studien. [148, 149] Das Problem dieser Therapiestrategie besteht allerdings weiterhin in der klinischen Beurteilung der Komplettremission, welche Voraussetzung für ein Offenhalten der operativen Versorgung ist. Im Jahr 2020 startete die Rekrutierung für die NEEDS Studie der Karolinska Universität. Diese beschäftigt sich mit dem Vergleich der dRCT mit möglicher Salvage-OP und der multimodalen Therapie analog CROSS. Die Studie wird voraussichtlich im Jahr 2031 abgeschlossen sein.
In Deutschland wurde der PD-L1 Antikörper und Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab zur Therapie bei einem histologischen Nachweis einer ≥ypT1/ypN1 - Situation nach nRCT für eine Therapiedauer von einem Jahr zugelassen. Die Ergebnisse im Rahmen der CheckMate577 Studie zeigten für Patienten in diesem Kollektiv einen statistisch signifikanten Vorteil im Sinne der Lokal- und Fernrezidivraten, es liegen noch keine Daten zum Gesamtüberleben vor. [2, 150] Andere Studien und Metaanalysen legen ebenfalls den prognostisch günstigen Effekt einer Immuntherapie mit PD-1/PD-L1 AK nahe. [151 bis 154] Eine PD-L1 Positivität findet sich bei ca. 40% aller Ösophaguskarzinome. [155] Die Keynote-975 Studie ist eine Phase III Studie, welche 2020 startete und sich mit dem Vergleich von dRCT + Pembrolizumab (PD-L1 AK) und dRCT + Placebo beschäftigt. Diese Studie soll im Jahr 2027 abgeschlossen sein. [156]
Außerdem sind weitere Immuntherapeutika Gegenstand aktueller Studien. Zum einen berichten mehrere asiatische Studien vom dualen Her2/EGFR Inhibitor Lapatinib, welcher eine proapoptotische, sowie zellproliferationshemmende Wirkung in Laboranalysen zeigte. Eine Her2/EGFR Positivität fand sich bei ca. 30% der Ösophaguskarzinome. [157 bis 159] Zu dem Her2/neu Antikörper Trastuzumab liegen bereits erste Studien vor, welchen einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben sahen. [57, 153, 160]

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem Vergleich der Behandlungsergebnisse zwischen der neoadjuvanten und definitiven Radiochemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Zeitraum von 2008-2018 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock. Dabei wurden die primären onkologischen Endpunkte des Gesamtüberlebens (OS) und des rezidivfreien Überlebens, der Lokalrezidivrate und der Fernrezidivrate betrachtet. Mittels univariater und multivariater Analyse wurden die abhängige und unabhängige Prognosefaktoren berechnet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,070) im Gesamtüberleben zwischen den beiden Therapiegruppen. Es bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben (p=0,203), die Lokalrezidivrate (p=0,138) oder die Fernrezidivrate (p=0,214). In der multivariaten Analyse zeigte sich lediglich für das weibliche Geschlecht (p=0,010) bei dRCT ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit. Bezüglich der Akuttoxizitäten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die akute Ösophagitis (p<0,0001), die orale Mukositis (p=0,037) und das Infektgeschehen (p<0,001), mit einem geringeren Auftreten bei neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Eine pathologische Komplettremission konnten im Studienkollektiv unter nRCT 20 Patienten (29,4%) erzielen. Demgegenüber konnten 24 Patienten (35,3%) diese nicht erreichen.

In Zusammenschau der hier vorliegenden Ergebnisse und den aktuellen Studienergebnissen und Empfehlungen, kann die dRCT als kurativ Therapiekonzept bei Patienten mit inoperablem Tumorstatus, Komorbiditäten oder Ablehnung einer operativen Versorgung angeboten werden. Die Standardversorgung der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenpithelkarzinom des thorakalen Ösophagus ist die neoadjuvante Radiochemotherapie. Beim histologischen Typ eines Adenokarzinoms wird eine perioperative Chemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen. In weiteren Studien ist nun die Betrachtung einer möglichen Therapieverbesserung durch den Einsatz der Immuntherapie, der Salvage-Operation und dem Erreichen der pathologischen Komplettremission nötig.

8. Thesen

I. Das Ösophaguskarzinom gehört zu den seltenen malignen Tumorerkrankungen in Deutschland. Pro Jahr erkranken etwa 6.100 Männer und 1.800 Frauen. Aktueller Standard zur kurativen Therapie sind die definitive und die neoadjuvante Radiochemotherapie, bzw. bei Adenokarzinomen auch die perioperative Chemotherapie.

II. Ziel dieser retrospektiven monoinstitutionellen Studie war es, Therapiedaten von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom des UICC Stadium I-IVA der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock zu analysieren, gegenüberzustellen und abschließend mit Daten anderer Studien zu vergleichen.

III. 193 Patienten aus den Jahren 2008-2018 konnten in die Studie eingeschlossen werden. Dabei erhielten 81 Patienten (42,0%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCT) und 112 Patienten (58,0%) eine definitive Radiochemotherapie (dRCT). Patienten der nRCT hatten im Median einen 10% höheren Karnofsky-Index und wiesen vermehrt ein Adenokarzinom auf. In der Gruppe der dRCT fanden sich statistisch signifikant mehr Patienten mit einer proximalen Tumorlokalisation.

IV. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens (p=0,070) nach 1, 3 oder 5 Jahren zwischen nRCT und dRCT (71,2%, 43,5%, 24,7% vs. 67,4%, 29,3%, 18,2%). Für das rezidivfreie Überleben nach 1, 3 oder 5 Jahren bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,203) zwischen nRCT und dRCT (RR: 77,1%, 55,2%, 34,9% vs. 66,6%, 38,8%, 34,9%). Die Lokalrezidivrate zeigte nach 1, 3 oder 5 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,138) zwischen nRCT und dRCT (18,1%, 42,6%, 63,7% vs. 12,0%, 38,0%, 43,9%). Für die Fernrezidivrate nach 1, 3 oder 5 Jahren bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,214) zwischen nRCT und dRCT (18,4%, 32,5%, 38,4% vs. 22,7%, 42,9%, 48,8%).

V. In Bezug auf das Gesamtüberleben nach nRCT waren univariate Prognosefaktoren: das cUICC-Stadium, der Resektionsrand, die peritherapeutischen Hb-Werte und der Grad der Thrombopenie, die Wahl des Chemotherapeutikums, sowie die vollständige Applikation dessen.

VI. In Bezug auf das Gesamtüberleben nach dRCT waren univariate Prognosefaktoren: das Geschlecht, das cUICC-Stadium, das cN-Stadium, eine peritherapeutische

Leukopenie, die Gesamtstrahlendosis und die applizierte Brachytherapie. Multivariat konnte das weibliche Geschlecht als positiver Prognosefaktor identifiziert werden.

VII. In Bezug auf das Rezidivfreie Überleben bei nRCT konnten univariat das Geschlecht und die Histologie als Prognosefaktoren festgestellt werden. Für die Fernrezidivrate bei nRCT zeigten die Tumorlokalisation, das cUICC-Stadium, sowie die Histologie eine univariate statistische Signifikanz.

VIII. In Bezug auf das Rezidivfreie Überleben nach dRCT konnten univariat das cUICC-Stadium und die cN-Kategorie als Prognosefaktoren identifiziert werden.

IX. Die dRCT kann als kurativ Therapiekonzept bei Patienten mit inoperablem Tumorstadium, Komorbiditäten oder Ablehnung einer operativen Versorgung angeboten werden. Der aktuelle Standard bleibt aktuell die nRCT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, oder bei Adenokarzinomen auch die perioperative Chemotherapie.

9. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body-Mass-Index
CTV	clinical target volume
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dRCT	definitive Radiochemotherapie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EUS	Endosonografie
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HPV	Humane Papillomviren
IV	irradiated volume
KI	Konfidenzintervall
Lig.	Ligamentum
nRCT	neoadjuvante Radiochemotherapie
N.	Nervus
Nll.	Nodi lymphatici
Nn.	Nervi
OS	Overall Survival
Pcr	pathologische Komplettremission
PTV	planning target volume
Rr.	Rami
RR	Rezidivrate
TV	treated volume
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
Vv.	Venae
ZR	Zahnreihe

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lagebeziehungen des Ösophagus. (eigene Darstellung) 3
Abbildung 2: Darstellung aus den Patientendaten der Klinik- und Poliklinik für Strahlentherapie Rostock, Beispielhafter Bestrahlungsplan für eine nRCT. 15
Abbildung 3: Wahl der Therapiestrategien verteilt nach Diagnosejahren 2007-2018 25
Abbildung 4: Geschlechterverteilung nach Therapiegruppen 26
Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Therapiestrategien nach Altersgruppe 26
Abbildung 6: Wahl der Therapiestrategie in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors 29
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Monaten nach nRCT (n=81) ... 33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Monaten nach dRCT (n=112) 34
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Vergleich des Gesamtüberlebens nach nRCT und dRCT (n=193) 34
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht nach nRCT (n=81) 35
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cUICC Stadien bei nRCT (n=80) 37
Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der cT-Kategorie bei nRCT (n=79) 38
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie bei nRCT (n=80) 39
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums bei nRCT (n=66) .. 40
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypT-Stadiums bei nRCT (n=66) 41
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypN-Stadiums bei nRCT 42
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lymphbahninvasion bei nRCT (n=66) 43
Abbildung 18:Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Veneninvasion bei nRCT (n=66) 44
Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Perineuralscheideninvasion bei nRCT (n=66) 44
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ bei nRCT (n=80) 45
Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad bei nRCT (n=76) 46
Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation bei nRCT (n=80) ... 47
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Hämoglobinwert bei nRCT (n=81) 48
Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des peritherapeutischen Hb bei nRCT (n=81) 49
Abbildung 25 : Gesamtüberleben in Abhängigkeit der kumulativen Gesamtdosis bei nRCT 51
Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Chemotherapieregime bei nRCT (n=74) 52
Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Vollständigkeit der Chemotherapie bei nRCT (n=81) 52
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht nach dRCT (n=112) 53
Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cUICC Stadien bei dRCT (n=111) 54
Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der cT-Kategorie bei dRCT (n=101) .. 55
Abbildung 31 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie bei dRCT (n= 112) 56
Abbildung 32: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Typ bei dRCT (n=111) 56
Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad bei dRCT (n=110) 57

Abbildung 34: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation bei dRCT (n=111) . 58
Abbildung 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Hämoglobinwert bei dRCT (n= 111) 58
Abbildung 36: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des peritherapeutischen Hb bei dRCT (n=112) 59
Abbildung 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der kumulativen Gesamtdosis bei dRCT (n=96) 61
Abbildung 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Durchführung einer Brachytherapie bei dRCT (n=112) 62
Abbildung 39: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Chemotherapieregime bei dRCT (n=108) 63
Abbildung 40: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Vollständigkeit der Chemotherapie bei dRCT (n=112) 64
Abbildung 41: Kumulative Lokalrezidivrate bei nRCT (n=81) 71
Abbildung 42: Kumulative Fernrezidivrate bei nRCT (n=81) 73
Abbildung 43: Kumulative Lokalrezidivrate bei dRCT (n=112) 77
Abbildung 44: Kumulative Fernrezidivrate bei dRCT (n=112) 79
Abbildung 45: Vergleich des rezidivfreien Überlebens bei nRCT und dRCT (n=193) 81

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage mit Modifikationen aus der 6. und 7. Auflage [37 bis 39] 9
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Adenokarzinoms nach UICC aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37]..... 10
Tabelle 3: Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms nach UICC aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37]..... 10
Tabelle 4: Histopathologischer Differenzierungsgrad aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37]..... 11
Tabelle 5: Therapieschemata der Chemotherapie bei definitiver und neoadjuvanter Radiochemotherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock. 16
Tabelle 6: Regressionsgrade für Adenokarzinome nach Becker et al. aus [4] 18
Tabelle 7: Regressionsgrade für Plattenepithelkarzinome nach Mandard et al. aus [54] 18
Tabelle 8: R-Klassifikation des OP-Resektates aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [37] 18
Tabelle 9: Prätherapeutisches Tumorstadium der Patientengruppen mit nRCT und dRCT im Vergleich..... 30
Tabelle 10: Verteilung der verschiedenen Therapieschemata..... 32
Tabelle 11: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Altersgruppe bei nRCT (n= 81) 36
Tabelle 12: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Karnofsky - Index bei nRCT (n=81)..... 36
Tabelle 13: Übersicht des medianen Überlebens in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums (n=66) 39
Tabelle 14: Übersicht über das OS nach 1,3 und 5 Jahren nach Leukozytenzahl bei nRCT(n=81)..... 49
Tabelle 15: Übersicht über das OS nach 1,3 und 5 Jahren nach Thrombozytenzahl bei nRCT (n=81) 50
Tabelle 16: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Altersgruppe bei dRCT (n=112) 53
Tabelle 17: Übersicht über das OS nach 1,3 und 5 Jahren nach Leukozytenzahl bei dRCT (n=112) 60
Tabelle 18: Übersicht über das OS nach 1,3,5 und 10 Jahren nach Thrombozytenzahl bei dRCT (n=112)..... 60
Tabelle 19: Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit Signifikanzniveau p ≤ 0,25 bei nRCT 66
Tabelle 20: Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit Signifikanzniveau p ≤ 0,25 bei dRCT 67
Tabelle 21: pathologische Remission in Abhängigkeit von Patientencharakteristika..... 68
Tabelle 22: pathologische Remisssion in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika 69
Tabelle 23: pathologische Remission in Abhängigkeit von der applizierten Therapie 69
Tabelle 24: Vergleich der prä- und posttherapeutischen UICC-Stadien bei nRCT 70
Tabelle 25: Vergleich der prä- und posttherapeutischen T-Kategorien bei nRCT..... 70
Tabelle 26: Vergleich der prä- und posttherapeutischen N-Kategorien bei nRCT 70
Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate bei nRCT 72
Tabelle 28: Einflussfaktoren auf die Fernrezidivrate bei nRCT..... 74
Tabelle 29: : Einflussfaktoren auf die Rezidivrate bei nRCT..... 76
Tabelle 30: Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate bei dRCT 78

Tabelle 31: Einflussfaktoren auf die Fernrezidivrate bei dRCT 80
Tabelle 32: Einflussfaktoren auf die Rezidivrate bei dRCT 81
Tabelle 33: Übersicht über das rezdivfreie Überleben und die Rezidivraten bei nRCT und dRCT 82
Tabelle 34: Vergleich der therapieassoziierten Akuttoxizitäten bei nRCT und dRCT 83
Tabelle 35: Übersicht der postoperativen Komplikationen bei nRCT 84
Tabelle 36: Vergleich der Spättoxizitäten nach nRCT und dRCT (CAVE: unvollständige Daten!) 84
Tabelle 37: Vergleich des Gesamtüberlebens eigenes Studienkollektiv versus internationale Studien bei nRCT 87
Tabelle 38: Vergleich des Gesamtüberlebens eigenes Studienkollektiv versus internationale Studien bei dRCT 88

12. Literaturverzeichnis

[1] Stahl, M.: Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom, 2020. https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/speiseroehrenkrebs/definition-und-haeufigkeit.html, abgerufen am: 24.02.2023

[2] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, abgerufen am: 04.05.2024

[3] Messmann, H., Tannapfel, A. u. Werner, J. (Hrsg.): Gastrointestinale Onkologie. Stuttgart: Thieme 2018

[4] S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom, 2018. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf, abgerufen am: 02.11.2020

[5] Krebs - Speiseröhrenkrebs, 2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html, abgerufen am: 05.11.2020

[6] Meyer, H.-J., Buhr, H. J. u. Wilke, H.: Management des Magen- und Ösophaguskarzinoms. Onkologie aktuell. Berlin: Springer Verlag 2007

[7] Leischner, H.: BASICS Onkologie. Basics. München: Urban & Fischer in Elsevier 2020

[8] Kirchner, T., Müller-Hermelink, H. K. u. Roessner, A. (Hrsg.): Kurzlehrbuch Pathologie. Kurzlehrbücher. München, Deutschland: Elsevier 2018

[9] Herold, G.: Innere Medizin 2021. Köln: Herold, Gerd 2020

[10] Bamberg, M., Molls, M. u. Sack, H. (Hrsg.): Radioonkologie. Radioonkologie. München: Zuckschwerdt 2009

[11] Henne-Bruns, D. u. Barth, H.: Duale Reihe Chirurgie. Duale Reihe. Stuttgart: Georg Thieme 2007

[12] Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Speiseröhre C15, 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c15_speiseroehre.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 09.11.2020

[13] Huang, F.-L. u. Yu, S.-J.: Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Asian journal of surgery 41 (2018) 3, S. 210–215

[14] Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. u. Wesker, K.: Innere Organe. Prometheus, LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker. Stuttgart: Thieme 2009

[15] Aumüller, G., Aust, G. u. Conrad, A. e. a.: Duale Reihe Anatomie. Duale Reihe. Stuttgart: Thieme Verlag 2017

[16] Becker, H., Encke, A. u. Röher, H.-D.: Viszeralchirurgie. ScienceDirect : Books. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer 2009

[17] Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R. u. Chatterjee, T. T.: Innere Medizin. Duale Reihe. Stuttgart: Thieme Verlag 2012

[18] Böcker, W. (Hrsg.): Pathologie. München: Urban & Fischer in Elsevier 2012

[19] Seufferlein, T. (Hrsg.): Gastrointestinale Onkologie. Aktuelle Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2009

[20] Köppen, U. u. Zoller, Wolfram G. et al: Ösophaguskarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Schattauer 2002

[21] Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L. u. Loscalzo, J.: Harrisons Innere Medizin. New York, Berlin, Stuttgart: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme 2016
[22] Anaparthy, R., Gaddam, S., Kanakadandi, V., Alsop, B. R., Gupta, N., Higbee, A. D., Wani, S. B., Singh, M., Rastogi, A., Bansal, A., Cash, B. D., Young, P. E., Lieberman, D. A., Falk, G. W., Vargo, J. J., Thota, P., Sampliner, R. E. u. Sharma, P.: Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. Clinical gastroenterology and hepatology 11 (2013) 11, S. 1430–1436
[23] Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C. u. Negri, E.: A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Annals of oncology 24 (2013) 3, S. 609–617
[24] Thota, P. N., Arora, Z., Benjamin, T., Pagadala, M., Lopez, R. u. Sanaka, M. R.: Influence of body mass index on the prevalence and progression of dysplasia in Barrett's esophagus: a retrospective analysis (.). Scandinavian journal of gastroenterology 51 (2016) 11, S. 1288–1293
[25] Urban & Fischer: Gastrointestinale Tumoren. München: Elsevier 2018
[26] Xie, S.-H. u. Lagergren, J.: Risk factors for oesophageal cancer. Best practice & research. Clinical gastroenterology 36-37 (2018), S. 3–8
[27] Sauer, R.: Strahlentherapie und Onkologie. München: Elsevier, Urban et Fischer 2012
[28] Kim, J. A. u. Shah, P. M.: Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer. Chinese clinical oncology 6 (2017) 5, S. 50
[29] Brusselaers, N., Engstrand, L. u. Lagergren, J.: Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. Cancer epidemiology 53 (2018), S. 172–177
[30] Bartenstein, P.: Duale Reihe Radiologie. Duale Reihe. Stuttgart: Thieme Verlag 2011
[31] Allgöwer, M., Brauer, R. B. u. Siewert, J. R.: Chirurgie. Heidelberg: Springer 2010
[32] Dresner, S. M., Lamb, P. J., Bennett, M. K., Hayes, N. u. Griffin, S. M.: The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Surgery 129 (2001) 1, S. 103–109
[33] Frahm, S. O., Kellner, U., Krams, M. u. Mawrin, C.: Kurzlehrbuch Pathologie. Stuttgart: Thieme Verlag 2009
[34] Short, M. W., Burgers, K. G. u. Fry, V. T.: Esophageal Cancer. American family physician 95 (2017) 1, S. 22–28
[35] Szyszko, T. (Hrsg.): PET/CT in Oesophageal and Gastric Cancer. Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging. Schweiz: Springer International Publishing 2016
[36] Behe, M., Kauffmann, G., Sauer, R. u. Weber, W. (Hrsg.): Radiologie. Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz. München: Urban & Fischer 2013
[37] Wittekind, C. u. Meyer, H. J.: TNM. Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2016
[38] Wittekind, C. u. Meyer, H. J.: TNM. Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2010
[39] Wittekind, C., Bootz, F. u. Meyer, H. J.: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2005
[40] Margraf, J.: Basics spezielle Pathologie. Basics. München: Urban & Fischer 2016
[41] Mariette, C., Dahan, L., Mornex, F., Maillard, E., Thomas, P.-A., Meunier, B., Boige, V., Pezet, D., Robb, W. B., Le Brun-Ly, V., Bosset, J.-F., Mabrut, J.-Y., Triboulet, J.-P., Bedenne, L. u. Seitz, J.-F.: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by

surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. Journal of clinical oncology 32 (2014) 23, S. 2416–2422
[42] Pöttgen, C. u. Stuschke, M.: Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer--a meta-analysis of the randomized trials. Cancer treatment reviews 38 (2012) 6, S. 599–604
[43] Stahl, M., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.-J., Walz, M. K., Seeber, S., Klump, B., Budach, W., Teichmann, R., Schmitt, M., Schmitt, G., Franke, C. u. Wilke, H.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Journal of clinical oncology 23 (2005) 10, S. 2310–2317
[44] Liao, Z., Zhang, Z., Jin, J., Ajani, J. A., Swisher, S. G., Stevens, C. W., Ho, L., Smythe, R., Vaporciyan, A. A., Putnam, J. B., Walsh, G. L., Roth, J. A., Yao, J. C., Allen, P. K., Cox, J. D. u. Komaki, R.: Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. International journal of radiation oncology, biology, physics 60 (2004) 5, S. 1484–1493
[45] Buckstein, M., Rhome, R., Ru, M. u. Moshier, E.: Neoadjuvant chemoradiation radiation dose levels for surgically resectable esophageal cancer: predictors of use and outcomes. Diseases of the esophagus 31 (2018) 5
[46] van Leeuwen, C. M., Oei, A. L., Crezee, J., Bel, A., Franken, N. A. P., Stalpers, L. J. A. u. Kok, H. P.: The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies, 2018. https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-018-1040-z#citeas, abgerufen am: 08.12.2020
[47] Shapiro, J., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C. C. M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., van Laarhoven, H. W. M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., Kate, F. J. W. ten, Creemers, G.-J. M., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Bilgen, E. J. S., van Dekken, H., van der Sangen, M. J. C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H. M., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., Steyerberg, E. W. u. van der Gaast, A.: Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. The Lancet Oncology 16 (2015) 9, S. 1090–1098
[48] Biere, S. S., van Berge Henegouwen, M. I., Maas, K. W., Bonavina, L., Rosman, C., Garcia, J. R., Gisbertz, S. S., Klinkenbijl, J. H. G., Hollmann, M. W., Lange, E. S. M. de, Bonjer, H. J., van der Peet, D. L. u. Cuesta, M. A.: Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet 379 (2012) 9829, S. 1887–1892
[49] Maas, K. W., Cuesta, M. A., van Berge Henegouwen, M. I., Roig, J., Bonavina, L., Rosman, C., Gisbertz, S. S., Biere, S. S. A. Y., van der Peet, D. L., Klinkenbijl, J. H., Hollmann, M. W., Lange, E. S. de u. Bonjer, H. J.: Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. World Journal of Surgery 39 (2015) 8, S. 1986–1993
[50] Yang, H., Liu, H., Chen, Y., Zhu, C., Fang, W., Yu, Z., Mao, W., Xiang, J., Han, Y., Chen, Z., Yang, H., Wang, J., Pang, Q., Zheng, X., Yang, H., Li, T., Lordick, F., D'Journo, X. B., Cerfolio, R. J., Korst, R. J., Novoa, N. M., Swanson, S. J., Brunelli, A., Ismail, M., Fernando, H. C., Zhang, X., Li, Q., Wang, G., Chen, B., Mao, T., Kong, M., Guo, X., Lin, T., Liu, M. u. Fu, J.: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the

Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. Journal of clinical oncology 36 (2018) 27, S. 2796–2803
[51] Sjoquist, K. M., Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Zalcberg, J. R., Simes, R. J., Barbour, A. u. Gebski, V.: Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. The Lancet Oncology 12 (2011) 7, S. 681–692
[52] Ruol, A., Rizzetto, C., Castoro, C., Cagol, M., Alfieri, R., Zanchettin, G., Cavallin, F., Michieletto, S., Da Dalt, G., Sileni, V. C., Corti, L., Mantoan, S., Zaninotto, G. u. Ancona, E.: Interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: does delayed surgery have an impact on outcome? Annals of surgery 252 (2010) 5, S. 788–796
[53] Becker, K., Langer, R., Reim, D., Novotny, A., zum Meyer Buschenfelde, C., Engel, J., Friess, H. u. Hofler, H.: Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. Annals of surgery 253 (2011) 5, S. 934–939
[54] Mandard, A.-M., Dalibard, F., Mandard, J.-C., Marnay, J., Henry-Amar, M., Petiot, J.-F., Roussel, A., Jacob, J.-H., Segol, P., Samama, G., Ollivier, J.-M., Bonvalot, S. u. Gignoux, M.: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 73 (1994) 11, S. 2680–2686
[55] Schneider, P. M., Baldus, S. E., Metzger, R., Kocher, M., Bongartz, R., Bollschweiler, E., Schaefer, H., Thiele, J., Dienes, H. P., Mueller, R. P. u. Hoelscher, A. H.: Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. Annals of surgery 242 (2005) 5, S. 684–692
[56] Liu, C.-Q., Ma, Y.-L., Qin, Q., Wang, P.-H., Luo, Y., Xu, P.-F. u. Cui, Y.: Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. Thoracic cancer 14 (2023) 1, S. 3–11
[57] Bang, Y.-J., van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J. u. Kang, Y.-K.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet 376 (2010) 9742, S. 687–697
[58] S. Singer, K. Papsdorf, G. Gäbelein u. O. Krauß: Lebensqualität als prognostischer Faktor für das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom. Onkologe 2014, S. 57–61
[59] van Stijn, M. F. M., Korkic-Halilovic, I., Bakker, M. S. M., van der Ploeg, T., van Leeuwen, P. A. M. u. Houdijk, A. P. J.: Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition 37 (2013) 1, S. 37–43
[60] Low, D. E., Kuppusamy, M. K., Alderson, D., Cecconello, I., Chang, A. C., Darling, G., Davies, A., D'Journo, X. B., Gisbertz, S. S., Griffin, S. M., Hardwick, R., Hoelscher, A., Hofstetter, W., Jobe, B., Kitagawa, Y., Law, S., Mariette, C., Maynard, N., Morse, C. R., Nafteux, P., Pera, M., Pramesh, C. S., Puig, S., Reynolds, J. V., Schroeder, W., Smithers, M. u. Wijnhoven, B. P. L.: Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. Annals of surgery 269 (2019) 2, S. 291–298

[61] Kunisaki, C., Makino, H., Kimura, J., Oshima, T., Fujii, S., Takagawa, R., Kosaka, T., Ono, H. A. u. Akiyama, H.: Impact of lymph-node metastasis site in patients with thoracic esophageal cancer. Journal of surgical oncology 101 (2010) 1, S. 36–42
[62] Faiz, Z., Dijksterhuis, W. P. M., Burgerhof, J. G. M., Muijs, C. T., Mul, V. E. M., Wijnhoven, B. P. L., Smit, J. K. u. Plukker, J. T. M.: A meta-analysis on salvage surgery as a potentially curative procedure in patients with isolated local recurrent or persistent esophageal cancer after chemoradiotherapy. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 45 (2019) 6, S. 931–940
[63] Ariga, H., Nemoto, K., Miyazaki, S., Yoshioka, T., Ogawa, Y., Sakayauchi, T., Jingu, K., Miyata, G., Onodera, K., Ichikawa, H., Kamei, T., Kato, S., Ishioka, C., Satomi, S. u. Yamada, S.: Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. International journal of radiation oncology, biology, physics 75 (2009) 2, S. 348–356
[64] Yuji Tachimori: Role of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy - PubMed, 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19214447/, abgerufen am: 08.02.2023
[65] Marks, J. L., Hofstetter, W., Correa, A. M., Mehran, R. J., Rice, D., Roth, J., Walsh, G., Vaporciyan, A., Erasmus, J., Chang, J., Maru, D., Lee, J. H., Lee, J., Ajani, J. A. u. Swisher, S. G.: Salvage esophagectomy after failed definitive chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. The Annals of thoracic surgery 94 (2012) 4, 1126-32; discussion 1132-3
[66] Morita, M., Kumashiro, R., Hisamatsu, Y., Nakanishi, R., Egashira, A., Saeki, H., Oki, E., Ohga, T., Kakeji, Y., Tsujitani, S., Yamanaka, T. u. Maehara, Y.: Clinical significance of salvage esophagectomy for remnant or recurrent cancer following definitive chemoradiotherapy. Journal of gastroenterology 46 (2011) 11, S. 1284–1291
[67] Deutsche Krebsgesellschaft: Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom, abgerufen am: 08.02.2023
[68] Robert Koch-Institut: Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom), abgerufen am: 08.02.2023
[69] van Hagen, P., Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot, J. J. B., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., Kate, F. J. W. ten, Creemers, G.-J., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Spillenaar Bilgen, E. J., van Dekken, H., van der Sangen, M. J. C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H. M., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W. u. van der Gaast, A.: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. The New England journal of medicine 366 (2012) 22, S. 2074–2084
[70] Stabellini, N., Chandar, A. K., Chak, A., Barda, A. J., Dmukauskas, M., Waite, K. u. Barnholtz-Sloan, J. S.: Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype. Scientific Reports 12 (2022) 1, S. 5248
[71] Onkopedia: Ösophaguskarzinom. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 08.02.2023
[72] Wolf, M. C., Zehentmayr, F., Schmidt, M., Hölzel, D. u. Belka, C.: Treatment strategies for oesophageal cancer - time-trends and long term outcome data from a large tertiary referral centre. Radiation oncology (London, England) 7 (2012), S. 60
[73] Pape, M., Vissers, P. A., Beerepoot, L., van Berge Henegouwen, M. I., Lagarde, S., Mook, S., Bertwistle, D., McDonald, L., van Laarhoven, H. W. u. Verhoeven, R.: Disease-free and overall survival in nonmetastatic esophageal or gastroesophageal

junctional cancer after treatment with curative intent: A nationwide population-based study. Journal of Clinical Oncology 39 (2021) 3_suppl, S. 246
[74] Burmeister, B. H., Dickie, G., Smithers, B. M., Hodge, R. u. Morton, K.: Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 126 (2000) 2, S. 205–208
[75] Cao, C., Luo, J., Gao, L., Xu, G., Yi, J., Huang, X., Wang, K., Zhang, S., Qu, Y., Li, S., Xiao, J. u. Zhang, Z.: Definitive radiotherapy for cervical esophageal cancer. Head & neck 37 (2015) 2, S. 151–155
[76] Eyck, B. M., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C. C. M., van der Wilk, B. J., Shapiro, J., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., van Laarhoven, H. W. M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R., Creemers, G.-J. M., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Spillenaar Bilgen, E. J., van der Sangen, M. J. C., Rozema, T., Kate, F. J. W. ten, Beukema, J. C., Piet, A. H. M., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., Steyerberg, E. W. u. van der Gaast, A.: Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. Journal of Clinical Oncology 39 (2021) 18, S. 1995–2004
[77] Wang, H., Tang, H., Fang, Y., Tan, L., Yin, J., Shen, Y., Zeng, Z., Zhu, J., Hou, Y., Du, M., Jiao, J., Jiang, H., Gong, L., Li, Z., Liu, J., Xie, D., Li, W., Lian, C., Zhao, Q., Chen, C., Zheng, B., Liao, Y., Li, K., Li, H., Wu, H., Dai, L. u. Chen, K.-N.: Morbidity and Mortality of Patients Who Underwent Minimally Invasive Esophagectomy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA surgery 156 (2021) 5, S. 444–451
[78] Cao, X.-F., He, X.-T., Ji, L., Xiao, J. u. Lv, J.: Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus 22 (2009) 6, S. 477–481
[79] Burmeister, B. H., Thomas, J. M., Burmeister, E. A., Walpole, E. T., Harvey, J. A., Thomson, D. B., Barbour, A. P., Gotley, D. C. u. Smithers, B. M.: Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 47 (2011) 3, S. 354–360
[80] Stahl, M., Walz, M. K., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.-J., Riera-Knorrenschild, J., Langer, P., Engenhart-Cabillic, R., Bitzer, M., Königsrainer, A., Budach, W. u. Wilke, H.: Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Journal of Clinical Oncology 27 (2009) 6, S. 851–856
[81] Döbeln, G. A. von, Klevebro, F., Jacobsen, A.-B., Johannessen, H.-O., Nielsen, N. H., Johnsen, G., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Friesland, S., Lundell, L., Yu, J. u. Nilsson, M.: Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. Diseases of the esophagus 32 (2019) 2
[82] Swisher, S. G., Hofstetter, W., Komaki, R., Correa, A. M., Erasmus, J., Lee, J. H., Liao, Z., Maru, D., Mehran, R., Patel, S., Rice, D. C., Roth, J. A., Vaporciyan, A. A., Walsh, G. L. u. Ajani, J. A.: Improved Long-Term Outcome With Chemoradiotherapy Strategies in Esophageal Cancer. The Annals of thoracic surgery 90 (2010) 3, S. 892–899

[83] Meerten et. al.: Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: A phase II study, 2010, abgerufen am: 08.02.2023
[84] Morgan, M. A., Lewis, W. G., Casbard, A., Roberts, S. A., Adams, R., Clark, G. W. B., Havard, T. J. u. Crosby, T. D. L.: Stage-for-stage comparison of definitive chemoradiotherapy, surgery alone and neoadjuvant chemotherapy for oesophageal carcinoma. British Journal of Surgery 96 (2009) 11, S. 1300–1307
[85] Gwynne, S., Hurt, C., Evans, M., Holden, C., Vout, L. u. Crosby, T.: Definitive Chemoradiation for Oesophageal Cancer — a Standard of Care in Patients with Non-metastatic Oesophageal Cancer. Clinical Oncology 23 (2011) 3, S. 182–188
[86] Münch, S., Pigorsch, S. U., Devečka, M., Dapper, H., Feith, M., Friess, H., Weichert, W., Jesinghaus, M., Braren, R., Combs, S. E. u. Habermehl, D.: Neoadjuvant versus definitive chemoradiation in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. Radiation oncology (London, England) 14 (2019) 1, S. 66
[87] Stahl, M., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.-J., Walz, M. K., Seeber, S., Klump, B., Budach, W., Teichmann, R., Schmitt, M., Schmitt, G., Franke, C. u. Wilke, H.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Journal of Clinical Oncology 23 (2005) 10, S. 2310–2317
[88] Anderluh, F., Toplak, M., Velenik, V., Oblak, I., Ermenc, A. S., Peressutti, A. J., But-Hadzic, J. u. Vidmar, M. S.: Definitive radiochemotherapy in esophageal cancer - a single institution experience. Radiology and oncology 53 (2019) 4, S. 480–487
[89] Chirieac, L. R., Swisher, S. G., Ajani, J. A., Komaki, R. R., Correa, A. M., Morris, J. S., Roth, J. A., Rashid, A., Hamilton, S. R. u. Wu, T.-T.: Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. Cancer 103 (2005) 7, S. 1347–1355
[90] Hamai, Y., Hihara, J., Emi, M., Furukawa, T., Ibuki, Y., Yamakita, I., Kurokawa, T. u. Okada, M.: Effects of Neoadjuvant Chemoradiotherapy on Pathological TNM Stage and Their Prognostic Significance for Surgically-treated Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Anticancer research 37 (2017) 10, S. 5639–5646
[91] Langer, R., Ott, K., Feith, M., Lordick, F., Siewert, J.-R. u. Becker, K.: Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 22 (2009) 12, S. 1555–1563
[92] Warner, S., Chang, Y.-H., Paripati, H., Ross, H., Ashman, J., Harold, K., Day, R., Stucky, C.-C., Rule, W. u. Jaroszewski, D.: Outcomes of Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. The Annals of thoracic surgery 97 (2014) 2, S. 439–445
[93] Oppedijk, V., van der Gaast, A., van Lanschot, J. J., van Hagen, P., van Os, R., van Rij, C. M., van der Sangen, M. J., Beukema, J. C., Rütten, H., Spruit, P. H., Reinders, J. G., Richel, D. J., van Berge Henegouwen, M. I. u. Hulshof, M. C.: Patterns of Recurrence After Surgery Alone Versus Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials. Journal of Clinical Oncology 32 (2014) 5, S. 385–391
[94] Liu, S.-L., Xi, M., Yang, H., Yang, Y.-D., Wu, Y.-J., Zhao, L., Zhang, P., Luo, L.-L. u. Liu, M.-Z.: Is There a Correlation Between Clinical Complete Response and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Cancer? Annals of Surgical Oncology 23 (2016) 1, S. 273–281
[95] Luc, G., Gronnier, C., Lebreton, G., Brigand, C., Mabrut, J.-Y., Bail, J.-P., Meunier, B., Collet, D. u. Mariette, C.: Predictive Factors of Recurrence in Patients with Pathological

Complete Response After Esophagectomy Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Multicenter Study. Annals of Surgical Oncology 22 (2015) S3, S. 1357–1364
[96] Klevebro, F., Alexandersson von Döbeln, G., Wang, N., Johnsen, G., Jacobsen, A.-B., Friesland, S., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Lind, P., Tsai, J. A., Lundell, L. u. Nilsson, M.: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Annals of oncology 27 (2016) 4, S. 660–667
[97] Oppedijk, V., van der Gaast, A., van Lanschot, J. J., van Hagen, P., van Os, R., van Rij, C. M., van der Sangen, M. J., Beukema, J. C., Rütten, H., Spruit, P. H., Reinders, J. G., Richel, D. J., van Berge Henegouwen, M. I. u. Hulshof, M. C.: Patterns of Recurrence After Surgery Alone Versus Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials. Journal of Clinical Oncology 32 (2014) 5, S. 385–391
[98] Klevebro, F., Alexandersson von Döbeln, G., Wang, N., Johnsen, G., Jacobsen, A.-B., Friesland, S., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Lind, P., Tsai, J. A., Lundell, L. u. Nilsson, M.: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Annals of oncology 27 (2016) 4, S. 660–667
[99] Tiesi, G., Park, W., Gunder, M., Rubio, G., Berger, M., Ardalan, B., Livingstone, A. u. Franceschi, D.: Long-term survival based on pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. Journal of Surgical Research 216 (2017), S. 65–72
[100] Wang, J., Qin, J., Jing, S., Liu, Q., Cheng, Y., Wang, Y. u. Cao, F.: Clinical complete response after chemoradiotherapy for carcinoma of thoracic esophagus: Is esophagectomy always necessary? A systematic review and meta-analysis. Thoracic cancer 9 (2018) 12, S. 1638–1647
[101] Chao, Y.-K., Tseng, C.-K., Wen, Y.-W., Liu, Y.-H., Wan, Y.-L., Chiu, C.-T., Chang, W.-C. u. Chang, H.-K.: Using pretreatment tumor depth and length to select esophageal squamous cell carcinoma patients for nonoperative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy. Annals of surgical oncology 20 (2013) 9, S. 3000–3008
[102] Castoro, C., Scarpa, M., Cagol, M., Alfieri, R., Ruol, A., Cavallin, F., Michieletto, S., Zanchettin, G., Chiarion-Sileni, V., Corti, L. u. Ancona, E.: Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the thoracic oesophagus: is surgery always necessary? Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 17 (2013) 8, S. 1375–1381
[103] Piessen, G., Messager, M., Mirabel, X., Briez, N., Robb, W. B., Adenis, A. u. Mariette, C.: Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study. Annals of surgery 258 (2013) 5, 793-9; discussion 799-800
[104] Bollschweiler, E., Metzger, R., Drebber, U., Baldus, S., Vallböhmer, D., Kocher, M. u. Hölscher, A. H.: Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 20 (2009) 2, S. 231–238
[105] Xi, M., Yang, Y., Zhang, L., Yang, H., Merrell, K. W., Hallemeier, C. L., Shen, R. K., Haddock, M. G., Hofstetter, W. L., Maru, D. M., Ho, L., Wu, C. C., Liu, M. u. Lin, S. H.: Multi-institutional Analysis of Recurrence and Survival After Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Esophageal Cancer: Impact of Histology on Recurrence Patterns and Outcomes. Annals of surgery 269 (2019) 4, S. 663–670
[106] Haefner, M. F., Lang, K., Verma, V., Koerber, S. A., Uhlmann, L., Debus, J. u. Sterzing, F.: Neoadjuvante vs. definitive Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem

Ösophaguskarzinom : Outcome und Rezidivmuster. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft … [et al] 194 (2018) 2, S. 116–124
[107] Lou, F., Sima, C. S., Adusumilli, P. S., Bains, M. S., Sarkaria, I. S., Rusch, V. W. u. Rizk, N. P.: Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 8 (2013) 12, S. 1558–1562
[108] Favareto, S. L., Sousa, C. F., Pinto, P. J., Ramos, H., Chen, M. J., Castro, D. G., Silva, M. L., Gondim, G., Pellizzon, A. C. A. u. Fogaroli, R. C.: Clinical Prognostic Factors for Patients With Esophageal Cancer Treated With Definitive Chemoradiotherapy. Cureus 13 (2021) 10, e18894
[109] Dreyfuss, A. D., Barsky, A. R., Wileyto, E. P., Eads, J. R., Kucharczuk, J. C., Williams, N. N., Karasic, T. B., Metz, J. M., Ben-Josef, E., Plastaras, J. P. u. Wojcieszynski, A. P.: The efficacy and safety of definitive concurrent chemoradiotherapy for non-operable esophageal cancer. Cancer medicine 10 (2021) 4, S. 1275–1288
[110] Bohanes, P., Yang, D., Chhibar, R. S., Labonte, M. J., Winder, T., Ning, Y., Gerger, A., Benhaim, L., Paez, D., Wakatsuki, T., Loupakis, F., El-Khoueiry, R., Zhang, W. u. Lenz, H.-J.: Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer. Journal of Clinical Oncology 30 (2012) 18, S. 2265–2272
[111] Luo, H.-S., Xu, H.-Y., Du, Z.-S., Li, X.-Y., Wu, S.-X., Huang, H.-C. u. Lin, L.-X.: Impact of sex on the prognosis of patients with esophageal squamous cell cancer underwent definitive radiotherapy: a propensity score-matched analysis. Radiation oncology (London, England) 14 (2019) 1, S. 74
[112] Kandaz, M., Ertekin, M. V. u. Bilici, M.: Retrospective analysis of patients with esophageal cancer treated with radiotherapy and/or chemoradiotherapy. Tumori 98 (2012) 4, S. 445–450
[113] Saigí, M., Oliva, M., Aliste, L., Calvo, M., Hormigo, G., Serra, Ò., Boladeras, A., Farran, L., Robles, J., Creus, G., Paúles, M. J., Gornals, J. B., Lama, E. de, Borràs, J. M., Sala, N. u. Galán, M.: Clinical relevance of histologic subtypes in locally advanced esophageal carcinoma treated with pre-operative chemoradiotherapy: Experience of a monographic oncologic centre. PloS one 12 (2017) 9, e0184737
[114] Mariette, C., Finzi, L., Piessen, G., van Seuningen, I. u. Triboulet, J. P.: Esophageal carcinoma: prognostic differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. World Journal of Surgery 29 (2005) 1, S. 39–45
[115] Wang, C.-C., Cheng, J. C.-H., Tsai, C.-L., Lee, J.-M., Huang, P.-M., Lin, C.-C., Hsu, C.-H., Hsieh, M.-S., Chang, Y.-L. u. Hsu, F.-M.: Pathological stage after neoadjuvant chemoradiation and esophagectomy superiorly predicts survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 115 (2015) 1, S. 9–15
[116] Feng, J.-F., Huang, Y., Chen, L. u. Zhao, Q.: Prognostic analysis of esophageal cancer in elderly patients: metastatic lymph node ratio versus 2010 AJCC classification by lymph nodes. World Journal of Surgical Oncology 11 (2013), S. 162
[117] Li, Q., Wu, S.-G., Gao, J.-M., Xu, J.-J., Hu, L.-Y. u. Xu, T.: Impact of esophageal cancer staging on overall survival and disease-free survival based on the 2010 AJCC classification by lymph nodes. Journal of radiation research 54 (2013) 2, S. 307–314
[118] Steber, C., Hughes, R. T., McTyre, E. R., Soike, M., Farris, M., Levine, B. J., Pasche, B., Levine, E. u. Blackstock, A. W.: Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) Versus Carboplatin/Paclitaxel Chemoradiotherapy as Definitive or Pre-Operative Treatment of Esophageal Cancer. Cureus 13 (2021) 1, e12574

[119] Ye, M., Han, D., Mao, Z. u. Cheng, G.: A prospective study of radical external beam radiotherapy versus external beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy for primary esophageal cancer. Brachytherapy 21 (2022) 5, S. 703–711
[120] Okawa, T., Dokiya, T., Nishio, M., Hishikawa, Y. u. Morita, K.: Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. International journal of radiation oncology, biology, physics 45 (1999) 3, S. 623–628
[121] Gockel, I. u. Wittekind, C.: R1-Resektion beim Ösophaguskarzinom. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen 88 (2017) 9, S. 748–755
[122] Depypere, L., Moons, J., Lerut, T., Hertogh, G. de, Peters, C., Sagaert, X., Coosemans, W., van Veer, H. u. Nafteux, P.: Prognostic value of the circumferential resection margin and its definitions in esophageal cancer patients after neoadjuvant chemoradiotherapy. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus 31 (2018) 2
[123] Theologou, T., Diab, M., Kyaw, P. A., Gosney, J. R., McShane, J., Howes, N., Page, R. D. u. Shackcloth, M.: The impact of positive circumferential margin on survival following oesophagectomy using the new 7th TNM classification. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 44 (2013) 5, S. 855–859
[124] O'Farrell, N. J., Donohoe, C. L., Muldoon, C., Costelloe, J. M., King, S., Ravi, N. u. Reynolds, J. V.: Lack of independent significance of a close (<1 mm) circumferential resection margin involvement in esophageal and junctional cancer. Annals of Surgical Oncology 20 (2013) 8, S. 2727–2733
[125] Hara, H., Mizusawa, J., Hironaka, S., Kato, K., Daiko, H., Abe, T., Nakamura, K., Ando, N. u. Kitagawa, Y.: Influence of preoperative chemotherapy-induced leukopenia on survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma: exploratory analysis of JCOG9907. Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society 18 (2021) 1, S. 41–48
[126] Davuluri, R., Jiang, W., Fang, P., Xu, C., Komaki, R., Gomez, D. R., Welsh, J., Cox, J. D., Crane, C. H., Hsu, C. C. u. Lin, S. H.: Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics 99 (2017) 1, S. 128–135
[127] Hall, B. M., Geraci, T. C., Machan, J. T., Milman, S., Adams, C. A., Cioffi, W., Ng, T. u. Monaghan, S.: Lack of Lymphocyte Recovery After Esophagectomy Predicts Overall and Recurrence-Free Survival. The Journal of surgical research 246 (2020), S. 379–383
[128] Hamai, Y., Hihara, J., Taomoto, J., Yamakita, I., Ibuki, Y. u. Okada, M.: Hemoglobin level influences tumor response and survival after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. World Journal of Surgery 38 (2014) 8, S. 2046–2051
[129] Boshier, P. R., Ziff, C., Adam, M. E., Fehervari, M., Markar, S. R. u. Hanna, G. B.: Effect of perioperative blood transfusion on the long-term survival of patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus 31 (2018) 4
[130] Hu, S.-J., Zhao, X.-K., Song, X., Lei, L.-L., Han, W.-L., Xu, R.-H., Wang, R., Zhou, F.-Y., Wang, L. u. Wang, L.-D.: Preoperative maximal voluntary ventilation, hemoglobin, albumin, lymphocytes and platelets predict postoperative survival in esophageal squamous cell carcinoma. World journal of gastroenterology 27 (2021) 4, S. 321–335

[131] Huang, Y. M., Wang, C. H., Huang, J. S., Tsai, C. S., Yeh, K. Y., Lan, Y. J., Wu, T. H., Chang, P. H., Chang, Y. S. u. Lai, C. H.: Treatment-associated severe thrombocytopenia affects survival rate in esophageal cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. Indian journal of cancer 52 (2015) 3, S. 454–460

[132] Bedenne, L., Michel, P., Bouché, O., Milan, C., Mariette, C., Conroy, T., Pezet, D., Roullet, B., Seitz, J.-F., Herr, J.-P., Paillot, B., Arveux, P., Bonnetain, F. u. Binquet, C.: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. Journal of Clinical Oncology 25 (2007) 10, S. 1160–1168

[133] Barbetta, A., Hsu, M., Tan, K. S., Stefanova, D., Herman, K., Adusumilli, P. S., Bains, M. S., Bott, M. J., Isbell, J. M., Janjigian, Y. Y., Ku, G. Y., Park, B. J., Wu, A. J., Jones, D. R. u. Molena, D.: Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage II to III esophageal squamous cell carcinoma. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 155 (2018) 6, 2710-2721.e3

[134] Li, F., Ding, N., Zhao, Y., Yuan, L. u. Mao, Y.: The current optimal multimodality treatments for oesophageal squamous-cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. International journal of surgery (London, England) 60 (2018), S. 88–100

[135] Vellayappan, B. A., Soon, Y. Y., Ku, G. Y., Leong, C. N., Lu, J. J. u. Tey, J. C.: Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. The Cochrane database of systematic reviews 8 (2017), CD010511

[136] Jeene, P. M., van Laarhoven, H. W. M. u. Hulshof, M. C. C. M.: The role of definitive chemoradiation in patients with non-metastatic oesophageal cancer. Best practice & research. Clinical gastroenterology 36-37 (2018), S. 53–59

[137] Lee, C. C., Soon, Y. Y., Vellayappan, B., Ho, F. u. Tey, J. C. S.: Survival rates and safety associated with chemoradiotherapy followed by surgery and chemoradiotherapy alone for patients with T4 esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 61 (2022) 6, S. 738–748

[138] Chow, R., Murdy, K., Vaska, M. u. Lee, S. L.: Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for the treatment of esophageal and gastroesophageal carcinoma - A systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 165 (2021), S. 37–43

[139] Kamarajah, S. K., Phillips, A. W., Hanna, G. B., Low, D. u. Markar, S. R.: Definitive Chemoradiotherapy Compared to Neoadjuvant Chemoradiotherapy With Esophagectomy for Locoregional Esophageal Cancer: National Population-based Cohort Study. Annals of surgery 275 (2022) 3, S. 526–533

[140] Montagnani, F., Fornaro, L., Frumento, P., Vivaldi, C., Falcone, A. u. Fioretto, L.: Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. Critical reviews in oncology/hematology 114 (2017), S. 24–32

[141] Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H. u. Büchler, P.: Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. The British journal of surgery 98 (2011) 6, S. 768–783

[142] Jeong, Y., Kim, J. H., Kim, S.-B., Yoon, D. H., Park, S. I., Kim, Y. H., Kim, H. R., Jung, H. Y., Lee, G. H. u. Ryu, J.-S.: Role of surgical resection in complete responders on FDG-PET after chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. Journal of surgical oncology 109 (2014) 5, S. 472–477

[143] van der Wilk, B. J., Eyck, B. M., Hofstetter, W. L., Ajani, J. A., Piessen, G., Castoro, C., Alfieri, R., Kim, J. H., Kim, S.-B., Furlong, H., Walsh, T. N., Nieboer, D., Wijnhoven, B. P. L., Lagarde, S. M. u. van Lanschot, J. J. B.: Chemoradiotherapy Followed by Active Surveillance Versus Standard Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Annals of surgery 275 (2022) 3, S. 467–476

[144] Qin, Q., Xu, H., Liu, J., Zhang, C., Xu, L., Di, X., Zhang, X. u. Sun, X.: Does timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation affect outcomes? A meta-analysis. International journal of surgery (London, England) 59 (2018), S. 11–18

[145] Tomimaru, Y., Yano, M., Takachi, K., Miyashiro, I., Ishihara, R., Nishiyama, K., Sasaki, Y., Ishikawa, O., Doki, Y. u. Imaoka, S.: Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. Journal of surgical oncology 93 (2006) 5, S. 422–428

[146] Markar, S. R., Karthikesalingam, A., Penna, M. u. Low, D. E.: Assessment of short-term clinical outcomes following salvage esophagectomy for the treatment of esophageal malignancy: systematic review and pooled analysis. Annals of surgical oncology 21 (2014) 3, S. 922–931

[147] Miyata, H., Yamasaki, M., Takiguchi, S., Nakajima, K., Fujiwara, Y., Nishida, T., Mori, M. u. Doki, Y.: Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. Journal of surgical oncology 100 (2009) 6, S. 442–446

[148] Lin, G., Han, S.-Y., Xu, Y.-P. u. Mao, W.-M.: Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer: a meta-analysis of published studies. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus 29 (2016) 8, S. 1107–1114

[149] Park, J., Yea, J. W., Oh, S. an u. Park, J. W.: Omitting surgery in esophageal cancer patients with complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Radiation oncology (London, England) 16 (2021) 1, S. 219

[150] Kelly, R. J., Ajani, J. A., Kuzdzal, J., Zander, T., van Cutsem, E., Piessen, G., Mendez, G., Feliciano, J., Motoyama, S., Lièvre, A., Uronis, H., Elimova, E., Grootscholten, C., Geboes, K., Zafar, S., Snow, S., Ko, A. H., Feeney, K., Schenker, M., Kocon, P., Zhang, J., Zhu, L., Lei, M., Singh, P., Kondo, K., Cleary, J. M. u. Moehler, M.: Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. The New England journal of medicine 384 (2021) 13, S. 1191–1203

[151] Leone, A. G., Petrelli, F., Ghidini, A., Raimondi, A., Smyth, E. C. u. Pietrantonio, F.: Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. ESMO open 7 (2022) 1, S. 100380

[152] Lu, Y., Xu, M., Guan, L., Yang, Y., Chen, Y., Yang, Y. u. Wang, F.: PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997) 45 (2022) 5, S. 243–253

[153] Yang, Y.-M., Hong, P., Xu, W. W., He, Q.-Y. u. Li, B.: Advances in targeted therapy for esophageal cancer. Signal Transduction and Targeted Therapy 5 (2020) 1, S. 229

[154] Chen, K., Wang, X., Yang, L. u. Chen, Z.: The Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy for Gastric Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis and Literature Review. Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center 28 (2021), 1073274821997430

[155] Abdo, J., Agrawal, D. K. u. Mittal, S. K.: "Targeted" Chemotherapy for Esophageal Cancer. Frontiers in oncology 7 (2017), S. 63

[156] Shah, M. A., Bennouna, J., Doi, T., Shen, L., Kato, K., Adenis, A., Mamon, H. J., Moehler, M., Fu, X., Cho, B. C., Bordia, S., Bhagia, P., Shih, C.-S., Desai, A. u. Enzinger, P.: KEYNOTE-975 study design: a Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma. Future Oncology 17 (2021) 10, S. 1143–1153

[157] Guo, X.-F., Zhu, X.-F., Zhong, G.-S., Deng, B.-G., Gao, Z.-T. u. Wang, H.: Lapatinib, a dual inhibitor of EGFR and HER2, has synergistic effects with 5-fluorouracil on esophageal carcinoma. Oncology reports 27 (2012) 5, S. 1639–1645

[158] Kondo, N., Tsukuda, M., Ishiguro, Y., Kimura, M., Fujita, K., Sakakibara, A., Takahashi, H., Toth, G. u. Matsuda, H.: Antitumor effects of lapatinib (GW572016), a dual inhibitor of EGFR and HER-2, in combination with cisplatin or paclitaxel on head and neck squamous cell carcinoma. Oncology reports 23 (2010) 4, S. 957–963

[159] Guo, X.-F., Li, S.-S., Zhu, X.-F., Dou, Q.-H. u. Liu, D.: Lapatinib in combination with paclitaxel plays synergistic antitumor effects on esophageal squamous cancer. Cancer chemotherapy and pharmacology 82 (2018) 3, S. 383–394

[160] Xiong, B., Ma, L., Huang, W., Luo, H., Zeng, Y. u. Tian, Y.: The efficiency and safety of trastuzumab for advanced gastric and gastroesophageal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. Growth factors (Chur, Switzerland) 34 (2016) 5-6, S. 187–195

13. Danksagung

Im Rahmen meines gesamten Studiums und des Verfassens dieser Doktorarbeit hatte ich stets viele unterstützende Hände an meiner Seite.

Und somit (hoffentlich) ein letztes Mal…

Cand. med. Nora Schwalbe

14. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere Ich, Nora Schwalbe geb. am 04.10.1997 in Hoyerswerda, dass ich die vorliegende Arbeit nur mit den angegebenen Quellen erstellt habe.

Alle übernommenen Textstellen und Wissensinhalte egal ob direkt oder indirekt übernommen sind als Zitate gekennzeichnet.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher weder einem anderen Prüfungsamt vorgelegt noch veröffentlicht.

Spremberg, September 2024, Nora Schwalbe

15. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Nora Schwalbe

Universität Rostock 10/2016-02/2023

Studium der Humanmedizin

Approbation als Ärztin