

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

Radio(chemo)therapie beim Ösophaguskarzinom bei älteren Patienten –
Retrospektive Analyse unter besonderer Berücksichtigung der Toxizität

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Böckle David
aus
Feldkirch (Österreich)
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Claus Belka
Mitberichterstatter:	PD Dr. Clemens Gießen-Jung PD Dr. Philipp Baumeister Prof. Dr. Martina Rudelius
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Falk Roeder
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	19.12.2019

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Franziska Walter, David Böckle, Nina-Sophie Schmidt-Hegemann, Rebecca Köppler, Sabine Gerum, Stefan Boeck, Martin Angele, Claus Belka, and Falk Roeder

Clinical outcome of elderly patients (≥ 70 years) with esophageal cancer undergoing definitive or neoadjuvant radio(chemo)therapy: a retrospective single center analysis

Radiat Oncol. 2018; 13: 93. Published online 2018 May 16. doi: 10.1186/s13014-018-1044-8

Impact Factor (2017): 2.862

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Ösophaguskarzinom	5
1.2	Zielsetzung.....	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Patientenkollektiv.....	18
2.2	Datenerfassung.....	19
2.3	Statistische Methoden.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Deskriptive Statistik	22
3.2	Follow-Up und Überlebensanalyse.....	32
3.3	Lokoregionäre Kontrolle	38
3.4	Distante Kontrolle.....	41
3.5	Progressionsfreies Intervall	44
3.6	Toxizitätsanalyse.....	48
3.7	Analyse der Behandlungszeiträume	49
4	Diskussion.....	51
4.1	Überleben	51
4.2	Lokoregionäre Kontrolle	54
4.3	Distante Kontrolle.....	55
4.4	Toxizität	56
4.5	Behandlungszeitraum.....	58
4.6	Limitierende Faktoren	60
5	Zusammenfassung.....	61
6	Verzeichnisse.....	63
6.1	Abkürzungsverzeichnis	63
6.2	Abbildungsverzeichnis	64
6.3	Tabellenverzeichnis	65
6.4	Literaturverzeichnis	66
7	Danksagung	72

1 Einleitung

1.1 Ösophaguskarzinom

1.1.1 Definition

Ösophaguskarzinome sind maligne Tumoren der Speiseröhre. Die häufigsten histologischen Subtypen sind hierbei die Plattenepithel- und Adenokarzinome, andere Subtypen und Malignome nicht-epithelialen Ursprungs sind selten (1).

1.1.2 Epidemiologie

Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die achthäufigste Krebserkrankung und stellt dabei die sechsthäufigste krebssbedingte Todesursache dar. Circa 80% der Ösophaguskarzinome treten in wenig entwickelten Ländern auf (2). Das Plattenepithelkarzinom ist mit einem Anteil von circa 88% am häufigsten und vor allem in wenig entwickelten Ländern der vorherrschende Subtyp (3).

Die höchsten Inzidenzraten (altersstandardisierte Inzidenzrate pro 100.000 Lebensjahren) finden sich in Südostasien und Afrika südlich des Äquators (vgl. ebd.). In den westlichen Industrieländern ist die Inzidenz des Adenokarzinoms in den letzten Jahren stark angestiegen und in einer Reihe von Staaten, wie zum Beispiel den Vereinigten Staaten von Amerika, dem Vereinigten Königreich, den Niederlanden und Australien, der vorherrschende histologische Subtyp (vgl. ebd.). Sowohl das Plattenepithel- als auch das Adenokarzinom sind bei Männern häufiger als bei Frauen. Besonders ausgeprägt ist diese Geschlechterdifferenz bei Adenokarzinomen in hoch entwickelten Industrieländern (vgl. ebd.).

In westlichen Industrieländern ist die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegen. Da auch die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms mit höherem Lebensalter ansteigt, könnte die Bedeutung dieser Erkrankung beim älteren Patienten in Zukunft noch zunehmen (4, 5).

1.1.3 Ätiologie

Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms sind unabhängig vom histologischen Subtyp Nikotinabusus und männliches Geschlecht (6). Das Erkrankungsrisiko steigt dabei mit der Intensität des Nikotinabusus an (7). Während sich beim Plattenepithelkarzinom zwischen den beiden Risikofaktoren Nikotin- und Alkoholabusus zusätzlich synergistische Effekte zeigen, lässt sich bei Adenokarzinomen kein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch Alkoholkonsum nachweisen (8, 9).

Ein weiterer etablierter Risikofaktor für das Adenokarzinom ist das Auftreten und die Stärke der Symptomatik einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (10, 11). Ein Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten eines Adenokarzinoms konnte auch bei Patienten mit Barrett-Ösophagus, kaukasischer Herkunft und Übergewicht gefunden werden (6, 12-14).

Weitere Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome sind Achalasie und der regelmäßige Verzehr sehr heißer Mahlzeiten (15, S. 343).

Für das Plattenepithelkarzinom scheinen Übergewicht und die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika protektiv zu sein (5, 16-18).

1.1.4 Einteilung

1.1.4.1 Tumorsitz

Der Tumorsitz wird anhand der anatomischen Lokalisation des Tumors bestimmt (19, S. 74). Eine Übersicht der Einteilung der Lokalisation von Ösophaguskarzinomen findet sich in Tabelle 1-1.

Einteilung	Lokalisation
Zervikaler Ösophagus	Ab Schildknorpel bis 18cm ab ZR
Oberer thorakaler Ösophagus	18cm ab ZR bis 24cm ab ZR
Mittlerer thorakaler Ösophagus	24cm ab ZR bis 32cm ab ZR
Unterer thorakaler Ösophagus	32cm ab ZR bis 40cm ab ZR
Ösophago-gastraler Übergang	Ab 40cm ab ZR

*Tabelle 1-1: Einteilung der Tumorlokalisation, modifiziert nach (19, S. 74)
Legende: ZR = Zahnreihe*

Eine Besonderheit stellen Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Tumoren) dar. Diese werden nach Siewert und Stein eingeteilt (siehe Tabelle 1-2) (20).

Einteilung	Lokalisation
AEG I	Karzinom des distalen Ösophagus, Tumorzentrum zwischen 1 cm und 5 cm über der Z-Linie
AEG II	Kardiakarzinom, Tumorzentrum 1 cm oberhalb bis 2 cm unter der Z-Linie
AEG III	Subkardiales Karzinom, Tumorzentrum 2 cm und 5 cm unter der Z-Linie

Tabelle 1-2: Einteilung AEG-Tumoren, modifiziert nach (20)

1.1.4.2 TNM- und UICC-Klassifikation

Die Stadieneinteilung von Ösophaguskarzinomen erfolgt nach der TNM- beziehungsweise UICC/AJCC-Klassifikation.

Als regionale Lymphknotenmetastasen gelten die thorakalen paraösophagealen Lymphknoten, die zöliakalen Lymphknoten und die paraösophagealen Lymphknoten des Halses. Supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen sind unabhängig von der Tumorlokalisierung als Fernmetastasen zu werten (19).

Eine tabellarische Übersicht der 7. Edition der TNM- beziehungsweise UICC-Klassifikation ist in Tabelle 1-3 aufgeführt.

Die histopathologische Einteilung („Grading“) der Tumoren erfolgt anhand der Differenzierung der Tumoren (siehe Tabelle 1-4) (21, S. 90).

Stadium	Beschreibung
T-Stadium	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Mukosa oder Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4a	Infiltration von Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b	Infiltration anderer Nachbarorgane
N-Stadium	
Nx	Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Befall von 1-2 Lymphknoten
N2	Befall von 3-6 Lymphknoten
N3	Befall von mehr als 6 Lymphknoten
M-Stadium	
Mx	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung
UICC-Stadium	
IA	T1 N0
IB	T2 N0
IIA	T3 N0
IIB	T1-2 N1
IIIA	T1-2 N2, T3 N1, T4a N0
IIIB	T3 N2
IIIC	T4a N1-2, T4b jedes N, jedes T N3
IV	Jedes T, jedes N, M1

Tabelle 1-3: TNM- und UICC/AJCC-Stadium (7. Edition), modifiziert nach (21)

Grading	Beschreibung
G1	Gut differenziertes bösartiges Gewebe
G2	Mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
G3	Schlecht differenziertes bösartiges Gewebe
G4	Nicht differenziertes bösartiges Gewebe
Gx	Grad der Differenzierung nicht beurteilbar

Tabelle 1-4: Grading, modifiziert nach (21)

1.1.5 Diagnostik und Staging

Das Ösophaguskarzinom wird typischerweise erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch, es fehlen typische Frühsymptome (1). Das Leitsymptom der Erkrankung ist die progrediente Dysphagie, die mit leichten, intermittierenden Schluckstörungen beginnt und schließlich bis zur völligen Schluckunfähigkeit fortschreiten kann (15, S. 344). Zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen zudem am häufigsten Gewichtsverlust, retrosternale Schmerzen, Regurgitation von Speisen, Husten und Heiserkeit (vgl. ebd.). Die klinische Untersuchung ist üblicherweise erst bei Fernmetastasierung auffällig (1). Dann können gegebenenfalls Pleuraergüsse, supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und Hepatomegalie mit Aszites gefunden werden (vgl. ebd.).

Das Standardverfahren zur Diagnosesicherung ist die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mittels Videoendoskopie mit Entnahme von Biopsien aus allen suspekten Läsionen (22). Diese Methode ist sicher und besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von Neoplasien im oberen Verdauungstrakt (22, 23).

Zum weiteren Staging sollten eine Endosonographie und eine Multidetektor-CT-Untersuchung von Abdomen und Thorax durchgeführt werden (22, 24). Die Endosonographie hat sich insbesondere bei der Diagnostik des T- und N-Stadiums als zuverlässig erwiesen (25-27). Die Multidetektor-CT eignet sich zur Beurteilung der Fernmetastasierung und kann auch bei der Einschätzung von Lymphknotenmetastasen nützlich sein, da hier die Spezifität etwas höher ist als bei der Endosonographie (25, 26).

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Kontakt zum Bronchialsystem im Bereich der Karina oder oberhalb davon ist eine Bronchoskopie zum Ausschluss einer Infiltration der Bronchialschleimhaut indiziert (22, 28, 29).

Die Rolle der PET/CT-Untersuchung zum Staging des Ösophaguskarzinoms ist noch nicht eindeutig geklärt (22). Die PET/CT-Diagnostik könnte aber zur Bestimmung der Ausbreitung des Primärtumors, des Lymphknotenbefalls und zum Auffinden von okkulten Fernmetastasen sinnvoll sein (22, 26, 30, 31).

Trotz des Einsatzes von Endosonographie, PET/CT-Diagnostik und Multidetektor-CT ist die klinische Bestimmung des Tumorstadiums und dabei insbesondere die differenzierte Erfassung der Lymphknotenmetastasierung schwierig (31, 32). Im klinischen Alltag ist daher

eine Einteilung in keine Lymphknotenmetastasierung (N0) und vorhandene Lymphknotenmetastasierung (N+) üblich (33).

Auch der Stellenwert der diagnostischen Laparoskopie ist unklar und kommt vor allem bei Adenokarzinomen des distalen Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs in Frage (34). In aktuelleren Veröffentlichungen hatte die Laparoskopie auch bei diesen Tumoren nur in circa 12% bis 17% der Fälle Einfluss auf die Therapieentscheidung (34, 35).

1.1.6 Therapie

Grundsätzlich stehen zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms operative und endoskopische Verfahren, Strahlentherapie und Chemotherapie zur Verfügung. Die Wahl des Therapiekonzepts wird im Wesentlichen auf Grundlage des Tumorstadiums, der Patienten-Komorbiditäten, des Ernährungsstatus und der Präferenz der Patienten getroffen (22).

1.1.6.1 Endoskopische Therapieverfahren

Laut der deutschen S3-Leitlinie (22) kann bei mukosalen und submukosalen Karzinomen eine endoskopische Resektion erfolgen, wenn keine der folgenden Risikokriterien vorliegen:

- Invasionstiefe $>500\mu\text{m}$
- Lymph- oder Blutgefäßinvasion
- Grading G3, G4 oder Gx
- Ulceration
- Tumorausdehnung größer als $>20\text{mm}$

Die endoskopische Resektion hat sich in verschiedenen Publikationen (22, 36-44) als ein dem offen chirurgischen Vorgehen gleichwertiges Verfahren erwiesen. Dabei waren die Komplikationsraten und die Mortalität bei der endoskopischen Resektion geringer. In einer bei älteren Patienten durchgeführten Studie ergaben sich, verglichen mit der chirurgischen Therapie, Hinweise für eine bessere Überlebensrate bei den Patienten, die einer endoskopischen Resektion unterzogen wurden (45).

1.1.6.2 Operative Therapie

Der Goldstandard zur chirurgischen Therapie von thorakalen und abdominellen Ösophaguskarzinomen ist in Deutschland die thorako-abdominelle Ösophagektomie mit 2-Feld-Lymphadenektomie (46, S. 465). Bei thorakalem und abdominellem Tumorsitz wird in der Regel das mediastinale und abdominelle Lymphknotenfeld entfernt (vgl. ebd., S. 466). Bei zervikalen Tumoren erfolgt im Falle eines operativen Vorgehens üblicherweise eine 3-Feld-Lymphadenektomie bei der zusätzlich noch die zervikalen Lymphknoten mitreseziert werden (22).

Die postoperative Mortalitätsrate liegt in etwa zwischen 3 und 10 Prozent (47, S. 164-165). Die Komplikationsrate für die thorako-abdominelle Ösophagektomie liegt zwischen 30-70% (vgl. ebd.). Zu diesen chirurgischen Komplikationen gehören typischerweise Anastomoseninsuffizienzen, Chylothorax, Pneumothorax, Recurrensparesen, Nekrosen des Conduits und pulmonale Komplikationen (Pneumonien, Atelektasen) (vgl. ebd.).

Als Conduit wird in erster Linie ein operativ gebildeter Magenschlauch verwendet (46, S. 466). Bei fehlender Eignung des Magens kann als alternatives Conduit neben rechtem und linkem Colon auch ein Jejunuminterponat zum Einsatz kommen (vgl. ebd.). Die alleinige chirurgische Therapie kommt bei Patienten mit lokal begrenzten Tumoren im UICC-Stadium IA und IB, bei denen die endoskopische Therapie nicht in Frage kommt, zum Einsatz (22).

1.1.6.3 Neoadjuvante Therapie

Bei weiter fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen haben sich multimodale Therapiekonzepte mit präoperativer Therapie etabliert.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil für Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumoren (T2-4, N+) bringen kann (48). In einer Metaanalyse aus 2017 (49) war die neoadjuvante Radiochemotherapie sowohl der neoadjuvanten Chemotherapie, als auch der alleinigen chirurgischen Therapie hinsichtlich des Überlebens signifikant überlegen. Bei der gemeinsamen Überlebensanalyse der neoadjuvanten Chemotherapie von Platten- und Adenokarzinomen zeigte sich eher ein Trend zum besseren Überleben im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie, jedoch war das Ergebnis grenzwertig nicht signifikant ($p=0,051$). In einer älteren Metaanalyse fand sich allerdings sowohl für die neoadjuvante

Radiochemotherapie als auch für die alleinige neoadjuvante Chemotherapie ein Überlebensvorteil (50).

Zusammenfassend ist das derzeit vielversprechendste Konzept zur neoadjuvanten Therapie für funktionell operable Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium IB bis IIIC die neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation.

1.1.6.4 Definitive Radiochemotherapie

Die definitive Radiochemotherapie ist der Therapiestandard für Patienten, die funktionell oder technisch inoperabel sind (22). Auch bei lokal begrenzten zervikalen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus sollte aufgrund des hohen Operationsrisikos die Indikation zur chirurgischen Therapie streng gestellt und gegebenenfalls die definitive Radiochemotherapie bevorzugt werden (vgl. ebd.). Eine primäre Radiochemotherapie stellt auch eine therapeutische Alternative für Plattenepithelkarzinome im Stadium T3 und T4 des thorakalen Ösophagus dar, da diese der neoadjuvanten Therapie mit Operation in einer Metaanalyse hinsichtlich des Überlebens nicht unterlegen war (22, 51). Die lokoregionäre Kontrolle war bei den radiochemotherapeutisch behandelten Patienten jedoch geringer und die Zahl an Patienten mit interventionspflichtiger Dysphagie größer.

In einer größeren retrospektiven skandinavischen Studie konnte gezeigt werden, dass supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung bei definitiver Radiochemotherapie keinen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt (52). Somit können Patienten mit dieser Form der Fernmetastasierung in kurativer Intention behandelt werden.

Die kombinierte Radiochemotherapie ist der alleinigen Strahlentherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der lokoregionären Kontrolle und der distanten Kontrolle überlegen (53). Die Toxizität ist bei der kombinierten Radiochemotherapie erwartungsgemäß höher als bei der alleinigen Radiotherapie (vgl. ebd.). Patienten, bei denen keine Kontraindikation gegen eine platinhaltige Chemotherapie besteht, sollten daher einer Radiochemotherapie zugeführt werden (22).

Wenn nach definitiver Radiochemotherapie ein Lokalrezidiv auftritt oder der Tumor persistiert, kann bei ausgewählten Patienten eine sogenannte „Salvage-Operation“ in kurativer Intention durchgeführt werden (22). In einer kleineren nicht-randomisierten japanischen Studie (54), die die konventionelle neoadjuvante Radiochemotherapie mit der

definitiven Radiochemotherapie plus Salvage-Operation bei Plattenepithelkarzinomen verglichen, konnte ein Überlebensvorteil zugunsten des Armes mit der definitiven Radiochemotherapie gezeigt werden. Bei den Patienten, die konventionell neoadjuvant therapiert wurden, war dabei die distante Kontrolle signifikant schlechter. In einer anderen Studie, die eine sehr ähnliche Untersuchung für Patienten mit Adenokarzinom durchführte, war das Ergebnis für das Gesamtüberleben für beide Gruppen gleichwertig (22, 55).

1.1.6.4.1 Therapieschemata

Typische Substanzen zur Chemotherapie simultan zur Bestrahlung sind die Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil sowie Carboplatin und Paclitaxel (56). Das am längsten erprobte und derzeit verbreitetste Chemotherapieschema für die definitive Radiochemotherapie ist die Kombination von Cisplatin und 5-Fluoruracil (53). Bei der neoadjuvanten Therapie haben sich in den letzten Jahren auch Carboplatin und Paclitaxel etabliert (22, 56).

Die typische Bestrahlungsdosis bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie liegt zwischen 41,4 und 50,4 Gray (56).

Bei der definitiven Radiochemotherapie ist die Dosierung der Strahlentherapie kontrovers. In der aktuellen deutschen S3 Leitlinie (Version 1.0, 2015) wird eine Dosierung von 50 Gray bis 60 Gray empfohlen (22). Höhere Dosen als 50,4 Gray sind umstritten, da eine größere prospektive Studie aus den Vereinigten Staaten (INT-0123), die im Jahr 1995 bis 1999 durchgeführt wurde, weder einen Überlebensvorteil noch eine bessere lokoregionäre Kontrolle für eine Hochdosistherapie mit 64,0 Gray belegen konnte (57). Allerdings ist diese Studie umstritten, da Daten zu Tumorstadium und Chemotherapie nicht vollständig erhoben wurden und die Mehrzahl der Todesfälle im Hochdosisarm vor dem Erreichen einer Dosis von 50,4 Gray auftrat. Da die Rate an Lokalrezidiven und Tumorpersistenz bei definitiver Radiochemotherapie mit 50,4 Gray immer noch als hoch einzuschätzen ist (53), könnte dieses Risiko mit einer höheren Strahlendosis gesenkt werden, da hinsichtlich der applizierten Chemotherapie- und Strahlendosen eine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht (58).

Technisch besteht die Möglichkeit zur Radiotherapie mittels dreidimensional-konformaler Bestrahlung und intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) (59). Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) sicher durchführbar ist und im

Vergleich zur dreidimensional-konformalen Bestrahlung mit geringerer Toxizität und verbessertem Gesamtüberleben assoziiert sein kann (60, 61).

Die Bestrahlung von nicht suspekten (sogenannten elektiven) Lymphknotenarealen ist umstritten (23). In einer retrospektiven Arbeit konnte mit der neoadjuvanten elektiven Bestrahlung nicht suspekter Lymphknoten zwar das Auftreten von distanten Lymphknotenmetastasen verringert werden, das Gesamtüberleben jedoch nicht verbessert werden (62). Diese Vorgehensweise ist tendenziell mit erhöhter Toxizität verbunden (63) und sollte daher gerade bei multimorbiden Patienten aufgrund des unklaren Vorteils nicht unkritisch eingesetzt werden.

Typische Nebenwirkungen der alleinigen Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms werden in Akut- und Spätnebenwirkungen eingeteilt (59, S. 289). Als Akutnebenwirkungen werden alle Nebenwirkungen bezeichnet, die innerhalb von 90 Tagen nach Behandlungsbeginn aufgetreten sind (vgl. ebd.). Hierzu zählen in erster Linie die Ösophagitiden, Infektionen und Nebenwirkungen der systemischen Chemotherapie (vgl. ebd., S. 613). Typische Spätnebenwirkungen sind Strikturen, Fisteln und Pneumonitiden (vgl. ebd.).

Zur Prophylaxe und Therapie der Nebenwirkungen siehe Kapitel 1.1.6.5 Supportive Therapie.

1.1.6.5 Supportive Therapie

Ein großer Teil der Patienten mit Ösophaguskarzinom leidet schon prätherapeutisch unter Schluckstörungen und Gewichtsverlust (siehe auch Abschnitt 1.1.5 Diagnostik und Staging). Zudem erschweren die Nebenwirkungen bei einer Radio- beziehungsweise Radiochemotherapie die Nahrungsaufnahme zusätzlich (22).

Ernährungstherapeutisch stehen in erster Linie eine parenterale Ernährung und die Anlage einer Ernährungssonde über eine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Verfügung (PEG-Sonde) (64). Dabei sollte wenn möglich der enteralen Ernährung der Vorzug gegeben werden (22, 64).

Es kann zudem sinnvoll sein, die Ernährung frühzeitig durch die Anlage einer PEG-Sonde sicherzustellen (65). Radiogene Ösophagusstrikturen können mit mittels Ballonkatheter oder Bougie dilatiert werden (66).

1.1.6.6 Palliative Therapie

Die Palliativtherapie des Ösophaguskarzinoms umfasst Chemotherapie, Strahlentherapie, endoskopische Therapie und die im Abschnitt 1.1.6.5 besprochene supportive Therapie (22).

Zur Erhaltung der Lebensqualität und Verlängerung der Überlebenszeit sollte Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus eine systemische Chemotherapie angeboten werden (22). Essenziell ist dabei die Bestimmung des HER2/neu Status, da Patienten mit HER2/neu positiven Tumoren von einer zielgerichteten Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab profitieren können (22, 67).

Eine palliative Chemotherapie kann Patienten mit Plattenepithelkarzinom angeboten werden, die Evidenz dafür ist jedoch geringer (22). Die Erstlinientherapie basiert üblicherweise auf einem Regime mit einem platinhaltigen Therapeutikum in Kombination mit einem Fluorpyrimidin (vgl. ebd.).

Zur Therapie der obstruktiven Symptomatik eignen sich die endoskopische Stenteinlage und die perkutane oder endoluminale Strahlentherapie (59, S. 610). Eine sehr schnelle Linderung der Schluckbeschwerden ist mit der Einlage eines Stents möglich (68). Der Wirkung der endoluminalen Strahlentherapie (Brachytherapie) tritt im Vergleich zur Stentimplantation später ein, hält jedoch länger an (69).

1.1.7 Prognose

Das Ösophaguskarzinom ist ein Malignom mit schlechter Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in den Vereinigten Staaten von Amerika in der Mitte der 1970er Jahre bei 5% und hat sich bis zum Jahr 2012 auf 19% verbessert (5). Die Prognose von Ösophaguskarzinomen ist stadienabhängig: So lag die 5-Jahres-Überlebensrate in den Jahren 2006-2012 für lokal begrenzte Tumoren (T1-T3, N0, M0) bei circa 40 %, für lokal fortgeschrittene Tumoren (T4, N1-3, M0) bei circa 22 % und für metastasierte Tumoren (T1-4, N0-3, M1) bei circa 5% (vgl. ebd.).

In den Vereinigten Staaten von Amerika lag in den Jahren 2001 bis 2009 die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 65-jährigen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren bei circa 14% (70).

1.2 Zielsetzung

Für die Therapie des Ösophaguskarzinoms bei jüngeren Patienten existieren bereits belastbare Ergebnisse aus randomisierten Studien. In diesen Arbeiten sind komorbide und ältere Patienten in der Regel jedoch ausgeschlossen oder unterrepräsentiert. Zu Patienten mit einem Alter von mehr als 70 Jahren gibt es nur sehr wenige Daten und kaum belastbare Studienergebnisse. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der randomisierten Studien oftmals auf diese Patientenkollektive übertragen. Von anderen Krankheitsbildern ist bekannt, dass diese Vorgangsweise nicht immer erfolgsversprechend ist. Dies ist besonders in Hinblick auf die hohe Komplexität dieser Tumorentität zu berücksichtigen.

Da keine prospektiven Daten vorliegen, war das Ziel dieser Arbeit den Behandlungserfolg bei älteren Patienten mit Ösophaguskarzinom, die bisher am Klinikum der Universität München therapiert wurden, retrospektiv zu analysieren. Die Frage des Behandlungserfolgs war dabei nicht nur auf das Gesamtüberleben reduziert, sondern stellte sich auch in Hinblick auf die typischerweise recht hohe Behandlungstoxizität, auf die aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters der Patienten und der vorbestehenden Komorbiditäten besonders zu achten war. Daher war zu analysieren, ob eine ähnlich radikale Therapie wie bei jüngeren Patienten zu einer erhöhten Toxizität führt. Neben höhergradigen Nebenwirkungen, die hinsichtlich der Prognosis quoad vitam oftmals entscheidend sind, stellte sich auch die Frage nach der Häufigkeit der Toxizitäten, die die Lebensqualität einschränken.

2 Material und Methoden

Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und unter Einhaltung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Referenznummer des Ethikvotums lautet 634-16.

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden die Daten von insgesamt 55 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 28.02.2015 in der Klinik für Strahlenheilkunde und Radioonkologie der Universität München an einem Ösophaguskarzinom behandelt wurden.

Die Einschlusskriterien waren:

- Patientenalter bei Bestrahlungsbeginn ≥ 70 Jahre
- Histologisch gesichertes Adeno- oder Plattenepithelkarzinom
- Neoadjuvante oder definitive Radio(chemo)therapie in kurativer Intention

Die Ausschlusskriterien waren:

- Fernmetastasierung (außer nicht regionäre supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen)
- Postoperative Bestrahlung
- Patienten mit Rezidiv
- Palliativ intendierte Therapie
- Zweidimensional bestrahlte Patienten

2.2 Datenerfassung

Datenquellen waren herkömmliche und digitalisierte Krankenakten, Bestrahlungspläne und vorhandene Bilddatensätze.

2.2.1 Erhobene Parameter

2.2.1.1 *Patientendaten*

Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Komorbidität, das Datum der Erstdiagnose und prätherapeutische Interventionen (Stent, Chemotherapie, PEG, Port, Bougierung, Jejunalsonde). Die Komorbidität wurde nach dem Charlson Comorbidity Index (71) klassifiziert.

2.2.1.2 *Tumorcharakteristik*

Erfasst wurden Tumorausbreitung, Histologie und das TNM- beziehungsweise das UICC-Stadium.

Wenn der Tumor nicht eindeutig in einem Abschnitt lokalisiert war, wurde er dem Abschnitt zugeordnet, in dem sich der größte Anteil gemessen an der Längenausbreitung befand.

Da Patienten mit einer strahlentherapeutischen Behandlung im Zeitraum von 1998 bis 2015 eingeschlossen wurden, musste aufgrund mehrfach geänderter TNM-Klassifikation (AJCC Cancer Staging Manual 5th-7th Edition) das Tumorstadium neu bestimmt werden. Das erneute Staging erfolgte nach dem AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition (21). Datenquellen waren Gastroskopieberichte mit Endosonographie und Bilder aus MRT-, CT- und PET-CT-Untersuchungen.

2.2.1.3 Therapie

Die erhobenen Daten zur Chemotherapie umfassen Substanz, Dosierung und die Anzahl der Zyklen.

Zur Radiotherapie wurden folgende Parameter erhoben:

- Bestrahlungsentention (neoadjuvant oder definitiv)
- Beginn und Ende der Radiotherapie
- Bestrahlungstechnik (dreidimensional-konformal oder IMRT)
- Zielvolumina
- Gesamtdosis und Einzeldosis

Sofern Patienten chirurgisch therapiert wurden, wurden Daten zur Art der Operation, zum Datum der Operation und zur Beurteilung des Resektionsrandes erhoben. Operative Komplikationen wurden nach der Klassifikation von Dindo-Clavien erhoben (72).

2.2.1.4 Toxizität

Die Toxizität wurde nach den CTCAE Version 4.03(73) erhoben.

Zur Akuttoxizität wurde jegliche therapiebedingte Toxizität, die innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrahlungsbeginn auftrat (längstens jedoch bis zur Operation), gezählt.

Jegliche Toxizität, die mehr als 3 Monate nach Bestrahlungsbeginn aufgetreten ist, wurde als Spättoxizität erfasst. Hierbei lag Fokus aufgrund der besonderen Bedeutung vor allem auf interventionspflichtigen Toxizitäten. Jede nach Bestrahlungsbeginn aufgetretene Pneumonitis, auch wenn diese innerhalb der ersten 3 Monate aufgetreten ist, wurde als Spättoxizität gewertet.

2.2.1.5 Follow-Up

Das Ansprechen auf die Therapie wurde mittels klinischer Untersuchung, bildgebender Verfahren und Probiopsien bestimmt.

Erfasst wurden außerdem Rezidive jeglicher Art, Überlebensdaten mit Todesursache und das Datum des letzten Patientenkontakts.

2.3 Statistische Methoden

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte mit Microsoft Excel (Version 2013). Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Version 22 beziehungsweise 25 verwendet.

Der Referenzpunkt für die Analyse der Zeitdauer des Überlebens, der lokoregionären und distanten Kontrolle sowie des progressionsfreien Intervalls war der erste Behandlungstag. Die Zeitdauer der lokoregionären Kontrolle war definiert als die Zeit bis zum Auftreten eines lokalen oder nodalen Tumorrezidivs beziehungsweise -progresses. Die Zeitdauer der distanten Kontrolle war definiert als die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen. Das progressionsfreie Intervall war definiert als die Zeit ohne Auftreten eines Tumorrezidivs oder eines Tumorprogresses jedweder Art. Zuerst wurden Kurven nach Kaplan-Meier (74) erstellt. Um diese Parameter in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussgrößen zu untersuchen, wurde eine univariate Analyse mittels Log-Rank-Test durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine multivariate Analyse mithilfe der Cox-Regression durchgeführt. Die Unabhängigkeit der einzelnen Variablen wurde vorher mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten Fischer-Test untersucht. In die Cox-Regression wurden alle Variablen aufgenommen, die in der univariaten Analyse einen Signifikanzwert von mindestens $p < 0,10$ erreicht haben und im klinischen Kontext als sinnvoll erachtet wurden.

Die Toxizitätsanalyse wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Exakten Fischer-Tests durchgeführt.

Bei den statistischen Berechnungen wurde im Allgemeinen ab einem p-Wert kleiner als 0,05 von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientencharakteristika

Der Altersmedian der insgesamt 55 eingeschlossenen Patienten lag bei 75 Jahren, der Altersdurchschnitt bei 76 Jahren. Der jüngste Patient war 70 Jahre alt, der älteste 86. Die übrigen Charakteristika sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
Geschlecht		
Männlich	45	82
Weiblich	10	18
Charlson Score		
0	21	38
1	19	35
2	10	18
3	3	5
4	1	2
5	1	2
Karnofsky-Index		
Karnofsky Index ≥ 80	32	58
Karnofsky Index < 80	12	22
Unbekannt	11	20
Histologie		
Adenokarzinom	14	25
Plattenepithelkarzinom	41	75
Grading		
G1	1	2
G2	30	54
G3	24	44
Tumorsitz		
Zervikaler Ösophagus	5	9
Oberer thorakaler Ösophagus	12	22
Mittlerer thorakaler Ösophagus	20	36
Unterer thorakaler Ösophagus	18	33
PET-CT Diagnostik		
Ja	36	66
Nein	19	34

Tabelle 3-1: Patientencharakteristika

3.1.2 TNM-Klassifikation

Die klinisch erhobene TNM-Klassifikation ist in Tabelle 3-2 aufgeführt. Bei allen Patienten mit Fernmetastasen handelte es sich ausschließlich um supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen. Auf eine Einteilung nach UICC wurde wegen der geringen Sensitivität der bildgebenden diagnostischen Verfahren, insbesondere hinsichtlich der Zahl der befallenen Lymphknoten, bewusst verzichtet.

	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
T-Stadium		
T1	1	2
T2	11	20
T3	32	58
T4	11	20
N-Stadium		
N0	23	42
N1	17	31
N2	14	25
N3	1	2
M-Stadium		
M0	51	93
M1*	4	7

Tabelle 3-2: Klinisches TNM-Stadium, * supraklavikuläre LK-Metastasen

3.1.3 Therapie

3.1.3.1 Chemotherapie

Insgesamt erhielten 47 Patienten (85%) konkomitant zur Bestrahlung eine Chemotherapie, dementsprechend wurden 8 Patienten (15%) einer alleinigen Radiotherapie unterzogen.

Von den Patienten, die einer Chemotherapie unterzogen wurden, erhielten die meisten (18 Patienten) Cisplatin und 5-Fluoruracil. Die detaillierte Verteilung der Chemotherapieschemata ist in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Chemotherapieschema	Häufigkeit (n)	Anteil (%)	Chemotherapie komplett (n)	Chemotherapie mehr als 80% (n)
Keine Chemotherapie	8	15		
Cisplatin+5-FU	18	32	8	13
5-FU mono	12	22	10	10
MMC+5-FU	9	16	8	8
MMC mono	7	13	4	4
Cisplatin+Docetaxel	1	2	1	1
Gesamt	55	100	31	36

Tabelle 3-3: Chemotherapie

3.1.3.2 Radiotherapie

3.1.3.2.1 Bestrahlungstechnik und Feldlänge

Das makroskopische Tumolvolumen (GTV) schloss den Primarius und die befallenen Lymphknoten mit ein. Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasste üblicherweise den Primärtumor mit mindestens 5 cm Sicherheitsabstand in beiden Richtungen auf der Longitudinalachse. Zusätzlich wurde in axialer Richtung mindestens 1 cm nicht befallenes mediastinales Weichteilgewebe miteingeschlossen. Angrenzendes Lungengewebe in Form im Sinne einer elektiven Bestrahlung nicht suspekter Lymphknoten wurde allerdings nicht mit einbezogen. Das Planungszielvolumen (PTV) umfasste zusätzlich einen Sicherheitssaum von 0,5-1 cm. Bei definitiv bestrahlten Patienten wurde ein Boost im Bereich des makroskopischen Tumolvolumens plus 2 cm Sicherheitssaum auf der Longitudinalachse und 1 cm in axialer Richtung appliziert.

Durch die lange Zeitperiode, die durch diese Arbeit abgedeckt wird, haben Bestrahlungstechnik und -planung variiert. Die vorherrschende Bestrahlungstechnik war mit

großem Abstand der 3-D Plan mit 50 Patienten (91%). Die IMRT-Technik wurde bei 5 Patienten (9%) angewandt.

Die maximale Längenausdehnung des Bestrahlungsfeldes auf der Longitudinalachse lag im Mittel bei 20 cm, der Median lag ebenfalls bei 20 cm. Die kleinste Feldlänge lag bei 10 cm, die größte bei 30 cm.

3.1.3.2.2 Bestrahlungsintention und Strahlendosis

Von den eingeschlossenen 55 Patienten wurden 7 (13%) neoadjuvant und 48 (87%) definitiv bestrahlt.

50 Patienten (91%) erhielten einen Boost, dieser wurde bei 5 Patienten als Brachytherapie appliziert. Die mediane Gesamtdosis inklusive Boost lag bei definitiv bestrahlten Patienten bei 59,4 Gray, bei den neoadjuvant bestrahlten Patienten erwartungsgemäß etwas niedriger bei 49,0 Gray.

3.1.3.2.3 Unterbrechungen

Als Bestrahlungsunterbrechung wurde jegliche Unterbrechung von mehr als 4 Tagen gezählt. Es gab bei 8 (15%) von 55 Patienten eine Bestrahlungsunterbrechung. Bei 3 Patienten wurde die Therapie nach der Unterbrechung fortgeführt, bei 5 Patienten abgebrochen. Gründe für die Unterbrechungen waren Sepsis (2 Patienten), Patientenwunsch (2 Patienten), Pneumonie (1 Patient), Coecumperforation (1 Patient), starke Verschlechterung des Allgemeinzustands mit Leukopenie (1 Patient) und Herzinfarkt (1 Patient).

3.1.4 Akuttoxizität

Für jeden Patienten wurde der Grad der höchsten registrierten Toxizität in einer Tabelle zusammengeführt und quantitativ analysiert. Hierbei zeigte sich, dass 7 Patienten (13%) eine Nebenwirkung fünften Grades erlitten. Aufgetretene Toxizitäten fünften Grades waren auf Infektionen (n=6) und Blutungen (n=1) zurückzuführen.

Die genaue Verteilung der Grade der maximal erlittenen Toxizität ist in untenstehender Tabelle 3-4 und Abbildung 3-1 aufgeführt.

	Höchste Hämatoxizität (n)	Höchste Hämatoxizität (%)	Höchste nicht hämatogene Toxizität (n)	Höchste nicht hämatogene Toxizität (%)	Höchste Toxizität gesamt (n)	Höchste Toxizität gesamt (%)
Anzahl keine Akuttoxizität	3	6	1	2	1	2
Anzahl Grad 1	12	22	6	11	3	5
Anzahl Grad 2	20	36	8	14	7	13
Anzahl Grad 3	15	27	32	58	31	56
Anzahl Grad 4	5	9	1	2	6	11
Anzahl Grad 5	0	0	7	13	7	13
Gesamtsumme	55	100	55	100	55	100

Tabelle 3-4: Akuttoxizität – Anzahl höchste erfasste Toxizität

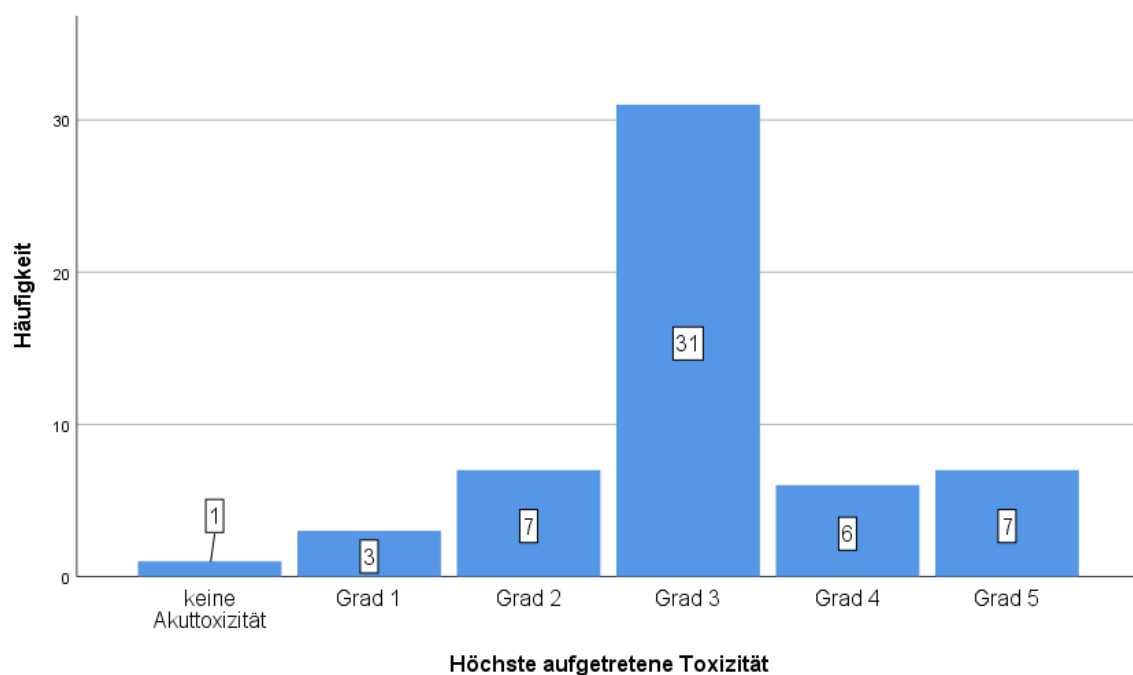


Abbildung 3-1: Höchste aufgetretene Toxizität gesamt

3.1.4.1 Dysphagie und Gewichtsverlust

Bei allen 55 Patienten konnten relativ detaillierte Daten zur Schlucktoxizität erfasst werden. Die prophylaktische Anlage von PEG- und PEJ-Sonden erfolgte bei 22 Patienten und wurde unabhängig von tatsächlichen klinischen Beschwerden als Toxizität dritten Grades gewertet. In Tabelle 3-5 ist die Schlucktoxizität sowohl für alle Patienten als auch für jene ohne prophylaktische PEG-/PEJ-Anlage differenziert dargestellt.

Ein Gewichtsverlust bis maximal zweiten Grades nach CTCAE trat bei 10 Patienten (18%) auf, Fälle von schwerwiegendem Gewichtsverlust waren nicht zu verzeichnen.

	Alle Patienten		Patienten ohne prophylaktische PEG/PEJ	
	Häufigkeit (n)	Anteil (%)	Häufigkeit (n)	Anteil (%)
Dysphagie				
Keine Schluckbeschwerden	3	5	3	10
Grad 1	14	26	14	42
Grad 2	6	11	6	18
Grad 3	32	58	10	30
Gesamtzahl	55	100	33	100

Tabelle 3-5: Akuttoxizität: Dysphagie

3.1.4.2 Infektionen und Blutungen

Bei 20 Patienten wurde eine gesicherte Infektion registriert. Am häufigsten waren Pneumonien (n=7), gefolgt von Sepsen unklaren Ursprungs (n=6) und Harnwegsinfektionen (n=5). Seltener waren Infektionen implantierter Aggregate (Port, Schrittmacher) (n=2).

6 Patienten (11% des Gesamtkollektivs) starben an der Infektion. Von diesen 6 Patienten litten 3 an einer Pneumonie, einer an einer Urosepsis, einer an einer Sepsis unklaren Ursprungs und der andere an einer Infektion eines implantierten Fremdkörpers.

Es wurde lediglich eine gesicherte Blutung registriert. Diese war im Gastrointestinaltrakt lokalisiert und verlief tödlich.

Bei 4 von 7 Patienten, die innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn verstarben, war die Entlassung aus der Klinik bereits erfolgt und die Therapie abgeschlossen. Eine Vorstellung zur Behandlung der Nebenwirkungen in unserer Klinik erfolgte nicht. Diese 4 Patienten wurden allerdings vor 2008 und damit vor der Etablierung eines strukturierten Nachsorgekonzepts behandelt.

Die detaillierte Verteilung der Schweregrade der Infektionen und Blutungen ist in untenstehender Tabelle 3-6 aufgeführt.

	Häufigkeit (n)	Häufigkeit (%)
Infektionen		
Keine Infektion	35	64
Grad 2	4	7
Grad 3	10	18
Grad 5	6	11
Blutungen		
Keine Blutung	54	98
Grad 5	1	2

Tabelle 3-6: Akuttoxizität: Blutungen und Infektionen

3.1.4.3 Haut, Schleimhaut und Larynx

Die zu Haut, Mund-Rachen-Schleimhaut und Larynx dokumentierte Akuttoxizität ist in Tabelle 3-7 aufgeführt. Bei der Toxizität im Bereich des Larynx handelte es sich in erster Linie um Heiserkeit. Diese Nebenwirkungen traten nur bei Patienten, bei denen zervikale oder obere thorakale Ösophaguskarzinome bestrahlt wurden, auf.

	Häufigkeit (n)	Häufigkeit (%)
Haut		
Keine Beschwerden	39	71
Grad 1	14	25
Grad 2	2	4
Mukositis		
Keine Beschwerden	42	76
Grad 1	9	17
Grad 2	4	7
Larynx		
Keine Beschwerden	45	82
Grad 1	7	13
Grad 2	3	5

Tabelle 3-7: Akuttoxizität: Haut, Schleimhaut und Larynx

3.1.4.4 Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe

Bei einem Patienten trat Übelkeit und Erbrechen dritten Grades auf. Ansonsten traten nur Toxizitäten niedrigeren Grades auf. Diese Patienten waren von Diarrhoe (n=5), Erbrechen (n=3) und Übelkeit (n=10) betroffen.

3.1.4.5 Hämato- und Nephrotoxizität

In untenstehender Tabelle 3-8 sind die Verteilungen der Hämato- und Nephrotoxizität aufgeführt:

	Häufigkeit (n)	Häufigkeit (%)
Hämoglobin		
Grad 0-2	52	95
Grad 3	3	5
Leukozyten		
Grad 0-2	37	67
Grad 3	13	24
Grad 4	5	9
Thrombozyten		
Grad 0-2	51	93
Grad 3	4	7
Nephrotoxizität		
Grad 0-2	55	100

Tabelle 3-8: Akuttoxizität: Hämato- und Nephrotoxizität

3.1.4.6 Sonstige Toxizitäten

Bei 7 Patienten trat Akuttoxizität auf, die nicht in obengenannte Kategorien eingeordnet werden konnte. Es handelte sich dabei um einen reanimationspflichtigen ST-Hebungsinfarkt, einen Schlaganfall, Herzrhythmusstörungen, ein Lungenödem, rezidivierende Synkopen, eine Tumorulceration und einen Herpes Zoster. Eine Übersicht ist in Tabelle 3-9 aufgeführt.

	Häufigkeit (n)	Häufigkeit (%)
Sonstige Toxizität		
Grad 1	1	2
Grad 2	1	2
Grad 3	3	6
Grad 4	2	4

Tabelle 3-9: Akuttoxizität – Sonstige

3.1.5 OP-Komplikationen

Bei 6 von 7 Patienten traten operative beziehungsweise postoperative Komplikationen auf. Ein Patient verstarb intraoperativ aufgrund einer therapierefraktären Kreislaufinsuffizienz. Ein weiterer Patient musste aufgrund eines Platzbauches einer Revisionsoperation unterzogen werden. Die Anlage eines Tracheostomas war bei einem Patienten notwendig, die anderen 3 Patienten erkrankten an einer Sepsis.

3.1.6 Spättoxizität

Aufgrund der besonderen Relevanz lag der Fokus bei der Spättoxizität vor allem auf der Erfassung von Pneumonitiden und interventionspflichtiger Dysphagie.

Bei 13 Patienten war eine solche Intervention, d.h. eine PEG-Anlage, eine Stenteinlage oder Bougierungen notwendig. Die mediane Anzahl der Bougierungen bei den betroffenen Patienten lag bei 2. Eine detaillierte Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 3-10.

	Anzahl Patienten (n)
Interventionen	
Patienten mit Intervention	13
davon mit PEG-Anlage	1
davon mit Bougierung	12
davon mit Stenteinlage	1

Tabelle 3-10: Spättoxizität – Dysphagie mit Interventionen

Pneumonitiden wurden unabhängig vom Zeitraum des Auftretens erfasst und traten bei insgesamt 3 Patienten auf, alle davon waren zweiten Grades. Bei 4 Patienten fanden sich niedriggradige Haut- und Schleimhauttoxizitäten.

3.2 Follow-Up und Überlebensanalyse

Der mediane Beobachtungszeitraum lag für alle Patienten bei 11 Monaten (0-69 Monate). Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten 12 von 55 Patienten. Der mediane Beobachtungszeitraum bei den überlebenden Patienten lag bei 21 Monaten.

3.2.1 Gesamtüberleben

Das mediane Überleben lag bei 12 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 46%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 26%. Siehe hierzu auch Abbildung 3-2.

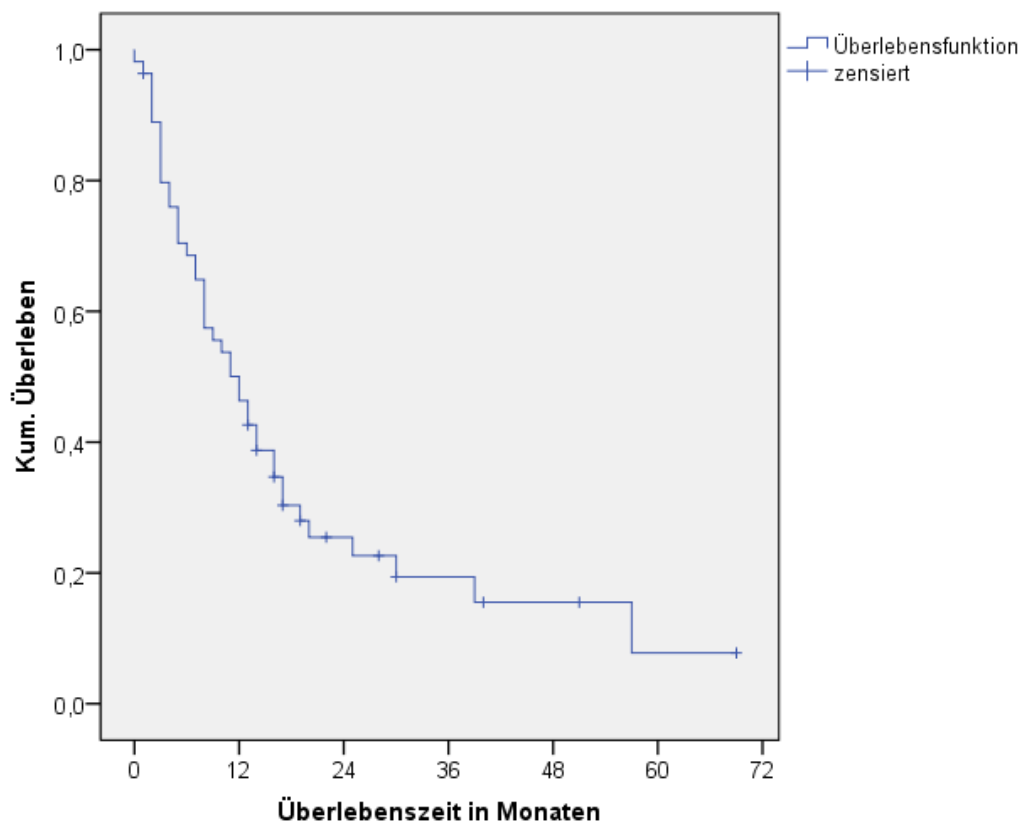


Abbildung 3-2: Gesamtüberleben

3.2.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einzelnen Prognosefaktoren

3.2.2.1 Übersicht

Untenstehender Tabelle 3-11 zeigt eine Übersicht der univariaten Subgruppenanalyse.

	1-Jahres-Überlebensrate (%)	p-Wert		1-Jahres-Überlebensrate (%)	p-Wert
Geschlecht			Bestrahlungsintention		
Männlich	43	0,443	Definitiv	43	0,055
Weiblich	60		Neoadjuvant	71	
Alter			Bestrahlungstechnik		
<75 Jahre	30	0,236	3D-Plan	43	0,076
≥75 Jahre	58		IMRT	80	
Tumorlokalisation			Feldlänge		
Zervikal bis mittleres thorakales Drittel	39	0,337	<20 cm	50	0,517
Unteres thorakales Drittel	61		≥20 cm	43	
Histologie			Chemotherapie erhalten?		
Adenokarzinom	36	0,107	Nein	50	0,317
Plattenepithelkarzinom	50		Ja	46	
Grading			Charlson Score		
G1/G2	52	0,262	≤1	51	0,041
G3	39		>1	33	
T-Stadium					
T1-3	56	0,002			
T4	9				
N-Stadium					
N0	44	0,921			
N+	48				
M-Stadium					
M0	49	0,150			
M1	0				
Behandlungsbeginn					
Vor dem 01.01.2008	24	<0,001			
Nach dem 01.01.2008	66				

Tabelle 3-11: Überleben – Übersichtstabelle Prognosefaktoren

3.2.2.2 T-Stadium

Bei der Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Stadium wurden zwei Gruppen gebildet: In der ersten Gruppe wurden Patienten mit den T-Stadien T1, T2 und T3 in einer Gruppe zusammengefasst. In der zweiten Gruppe waren Patienten im Stadium T4a und T4b.

Bei der statistischen Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Patienten in den T-Stadien T1-T3 ($p=0,002$). Siehe hierzu auch Abbildung 3-3.

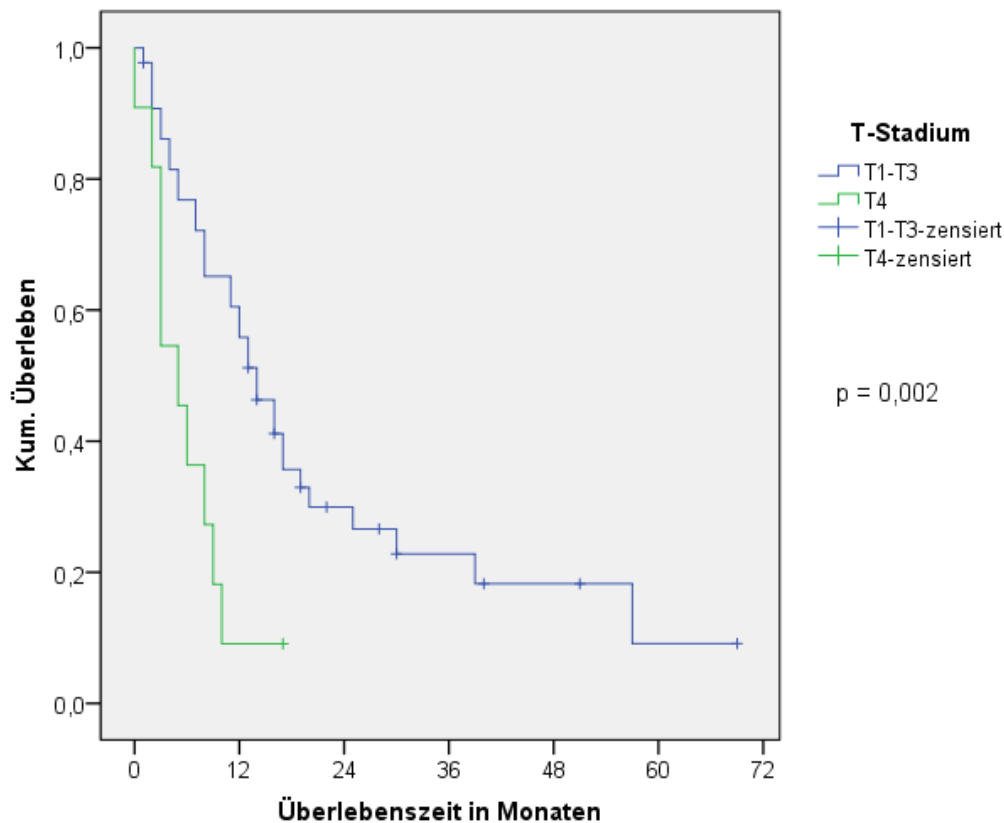


Abbildung 3-3: Überleben – T-Stadium

3.2.2.3 Bestrahlungsentention

Neoadjuvant bestrahlte Patienten hatten im Vergleich zu definitiv bestrahlten Patienten ein günstigeres Gesamtüberleben (siehe Abbildung 3-4). Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,055$). Für neoadjuvant bestrahlte Patienten lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 71% und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 57%. Für definitiv behandelte Patienten lagen diese Raten bei 43% bzw. 20 %.

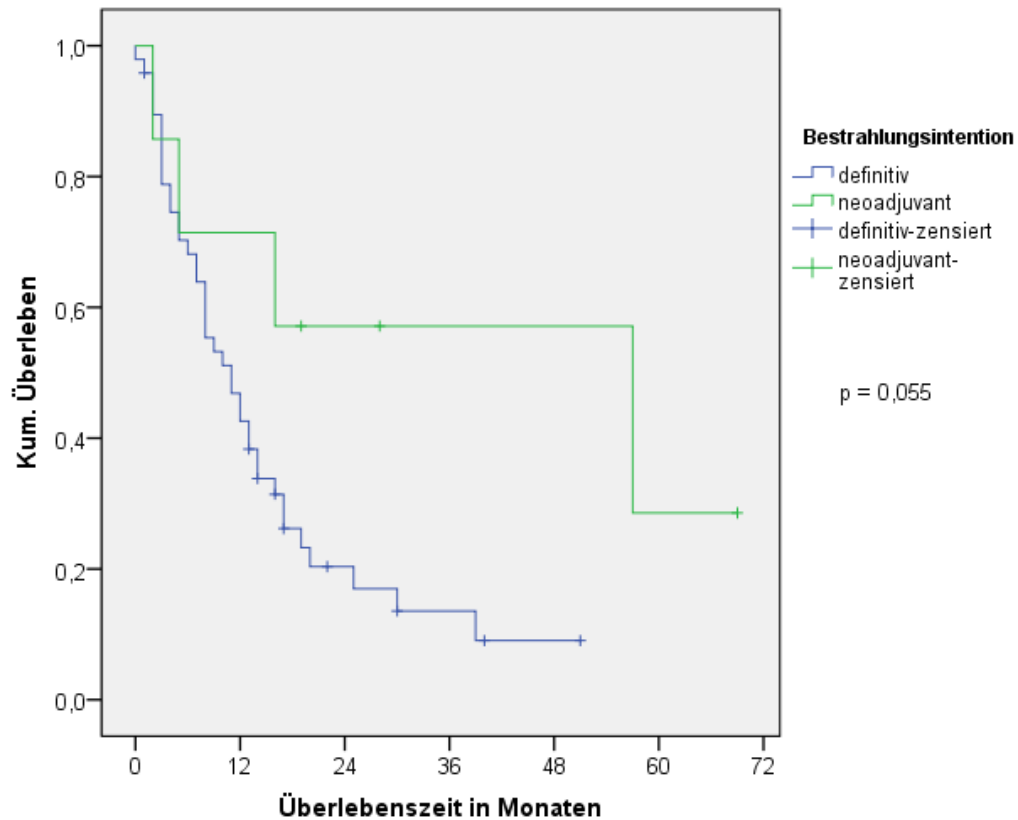


Abbildung 3-4: Überleben – Bestrahlungsintention

3.2.2.4 Behandlungszeitraum

Insgesamt ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0,001$) für die Patienten, die ab dem 01.01.2008 behandelt wurden (siehe Abbildung 3-5). Im Behandlungszeitraum bis 1998 bis 2008 lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 24%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 8%. Im Vergleich dazu lagen die Überlebensraten ab 2008 bei 66% bzw. 43%.

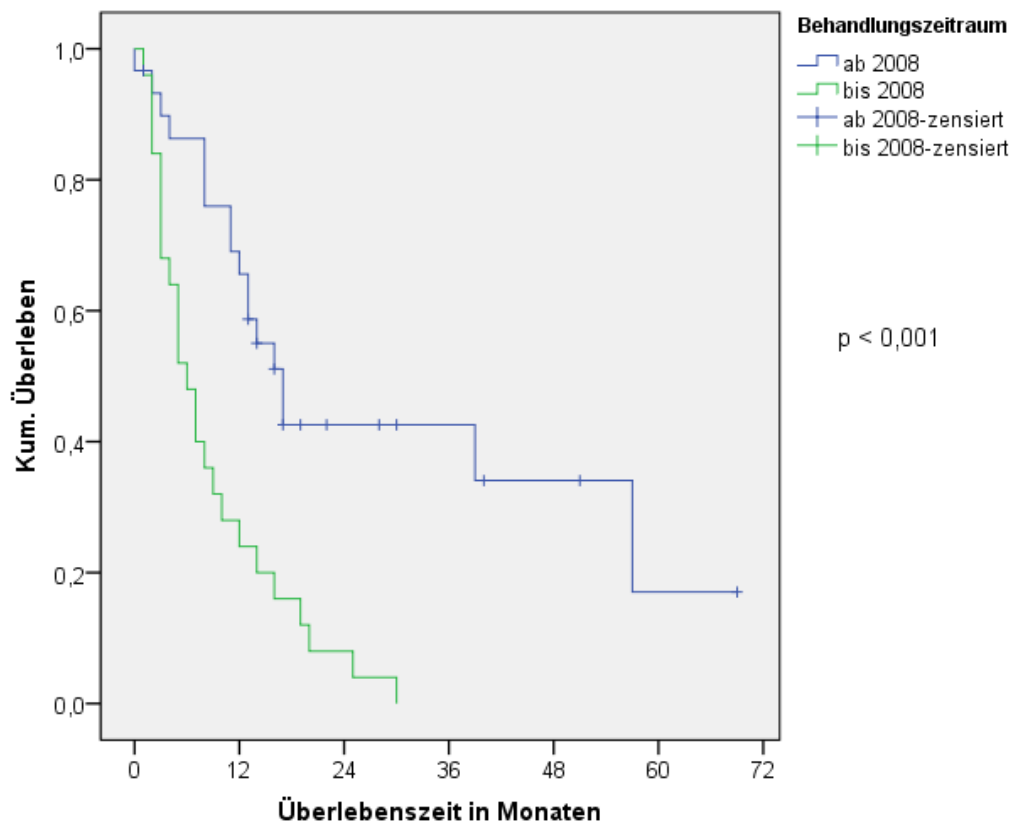


Abbildung 3-5: Überleben – Bestrahlungszeitraum Gesamtkollektiv

3.2.2.5 Komorbidität

Patienten mit einem Charlson Comorbidity Indexwert über 1 zeigten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 33% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 0%. Bei Patienten mit einem Charlson Comorbidity Indexwert von maximal 1 lagen diese Raten bei 51% beziehungsweise 32%. Siehe hierzu auch Abbildung 3-6.

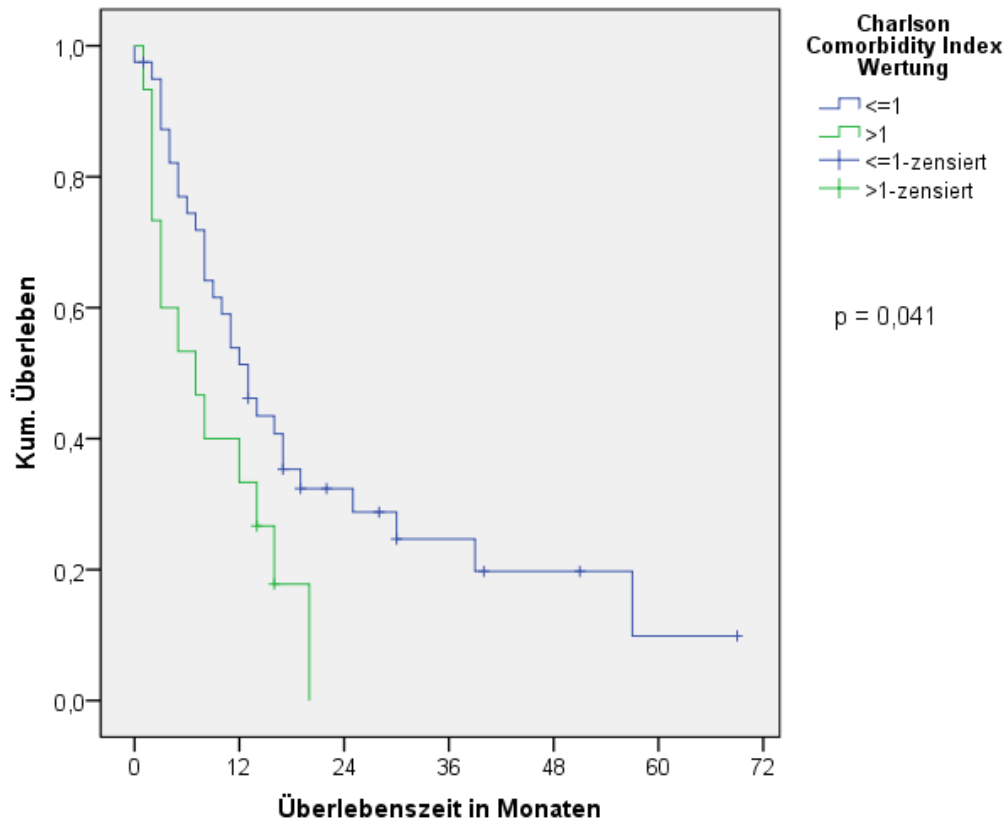


Abbildung 3-6: Überleben – Komorbidität

3.2.3 Multivariate Analyse

Bei der multivariaten Analyse zeigte sich, dass Tumoren im T-Stadium T4a oder T4b und ein Charlson-Comorbidity-Indexwert über 1 prognostisch ungünstige Faktoren für das Überleben waren. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 3-12.

	B	SE	Wald	Freiheitsgrade	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer	Oberer
Behandlungsbeginn vor 2008	-,540	,384	1,979	1	,159	,583	,275	1,236
Neoadjuvante Bestrahlung	,733	,632	1,348	1	,246	2,082	,604	7,181
Charlson Score >1	-,938	,371	6,395	1	,011	0,392	0,189	0,810
T4-Stadium	-1,235	,459	7,239	1	,007	0,291	0,118	0,715
Bestrahlungstechnik: IMRT	1,806	1,068	2,858	1	,091	6,086	,450	49,398

Tabelle 3-12: Cox-Regression – Überleben

3.3 Lokoregionäre Kontrolle

Während des Untersuchungszeitraums waren bei 19 Patienten lokoregionäre Tumorrezidive oder Fälle von Tumorprogression zu verzeichnen. Bei 17 Patienten handelte es sich um Lokalrezidive oder eine lokale Tumorprogression, davon traten 11 Ereignisse isoliert auf. Nodale Rezidive oder nodale Tumorprogression traten bei 5 Patienten auf, davon war ein Rezidiv isoliert. Aus nachfolgender Abbildung 3-7 geht hervor, dass das Tumorgeschehen nach einem Jahr bei 60% und nach 2 Jahren bei 45% der Patienten lokoregionär kontrolliert war.

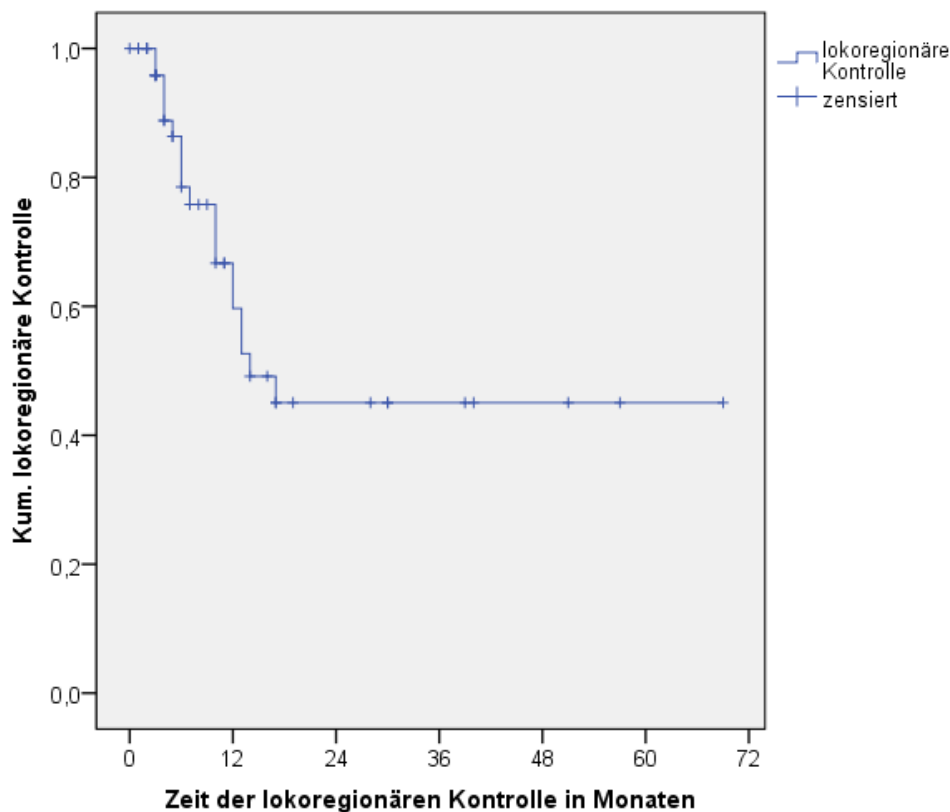


Abbildung 3-7: Lokoregionäre Kontrolle

3.3.1 Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Prognosefaktoren

Die untenstehende Tabelle 3-13 zeigt eine Übersicht der univariaten Analysen der lokoregionären Kontrolle in Abhängigkeit von Prognosefaktoren. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die neoadjuvant therapiert wurden, signifikant häufiger lokoregionär kontrolliert waren. In der multivariaten Analyse konnte für keine der in der univariaten Analyse evaluierten Variablen das erforderliche Signifikanzniveau erreicht werden.

	Patienten mit lokoregionärer Kontrolle nach 1 Jahr (%)	p-Wert		Patienten mit lokoregionärer Kontrolle nach 1 Jahr (%)	p-Wert
Geschlecht			Bestrahlungsentention		
Männlich	73	0,192	Definitiv	53	0,022
Weiblich	44		Neoadjuvant	100	
Alter			Bestrahlungstechnik		
<75 Jahre	52	0,532	3D-Plan	59	0,638
≥75 Jahre	63		IMRT	75	
Tumorlokalisation			Feldlänge		
Zervikal bis mittleres thorakales Drittel	62	0,425	<20 cm	67	0,644
Unteres thorakales Drittel	59		≥20 cm	58	
Histologie			Charlson Score		
Adenokarzinom	55	0,484	≤1	61	0,901
Plattenepithelkarzinom	62		>1	56	
Grading					
G1/G2	63	0,890			
G3	53				
T-Stadium					
T1-3	59	0,911			
T4	78				
N-Stadium					
N0	70	0,201			
N+	54				
Chemotherapie erhalten?					
Nein	30	0,317			
Ja	64				
Behandlungsbeginn					
Vor dem 01.01.2008	42	0,061			
Nach dem 01.01.2008	67				

Tabelle 3-13: Lokoregionäre Kontrolle – Übersichtstabelle Prognosefaktoren

3.3.1.1 Bestrahlungsintention

Die lokoregionäre Kontrolle war bei neoadjuvant therapierten Patienten signifikant besser als bei definitiv behandelten ($p=0,022$). Neoadjuvant bestrahlte Patienten waren sowohl nach einem als auch nach 2 Jahren zu 100% lokoregionär kontrolliert. Für definitiv behandelte Patienten lagen diese Raten bei 53% beziehungsweise 34%. Siehe hierzu auch Abbildung 3-8.

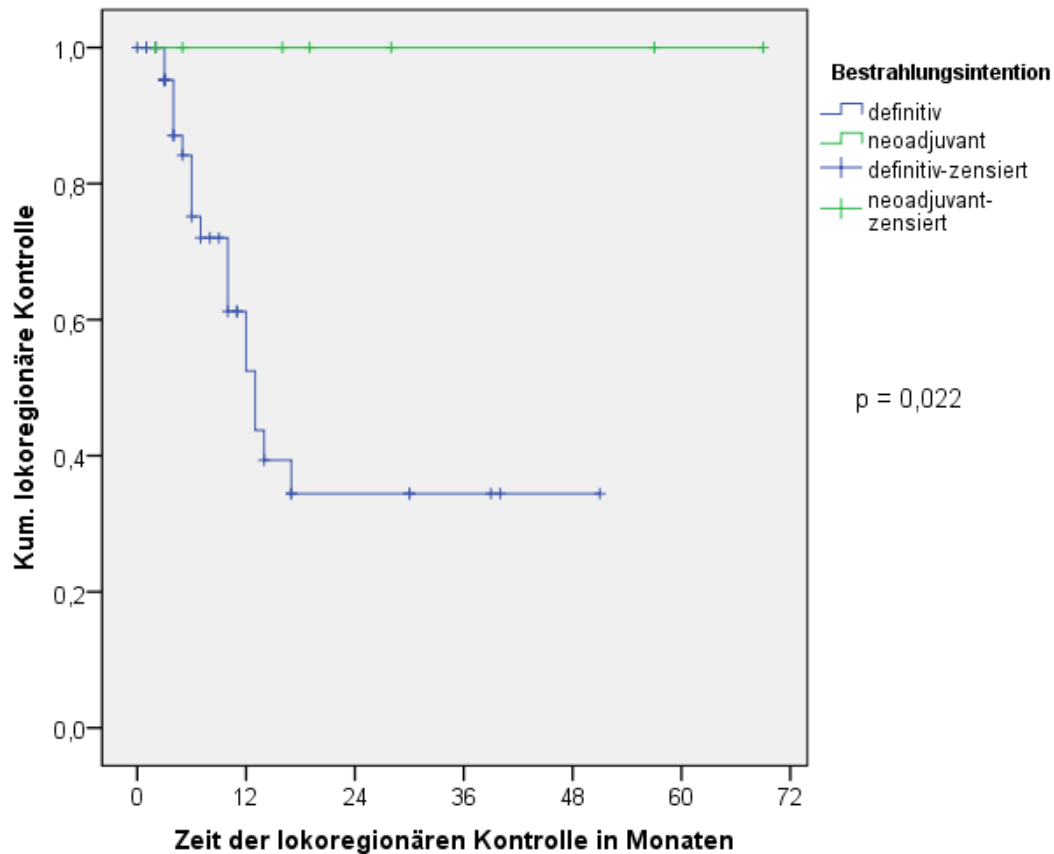


Abbildung 3-8: Lokoregionäre Kontrolle – Bestrahlungsintention

3.4 Distanzte Kontrolle

Bei 10 von 55 Patienten wurden im Untersuchungszeitraum neue Fernmetastasen registriert. Wie aus Abbildung 3-9 ersichtlich, waren nach einem Jahr 81% und nach 2 Jahren 72% der Patienten frei von neu diagnostizierten Fernmetastasen.

Isolierte Metastasen waren bei 3 Patienten zu verzeichnen, beim Rest handelte es sich um kombinierte Fernmetastasierung. Insgesamt waren im Krankheitsverlauf 7 Patienten von multipler Fernmetastasierung betroffen. Am häufigsten war die Erstmanifestation von Fernmetastasen kombiniert (n=6), gefolgt von Lungenmetastasen (n=2), Lebermetastasen (n=1) und ossären Metastasen (n=1).

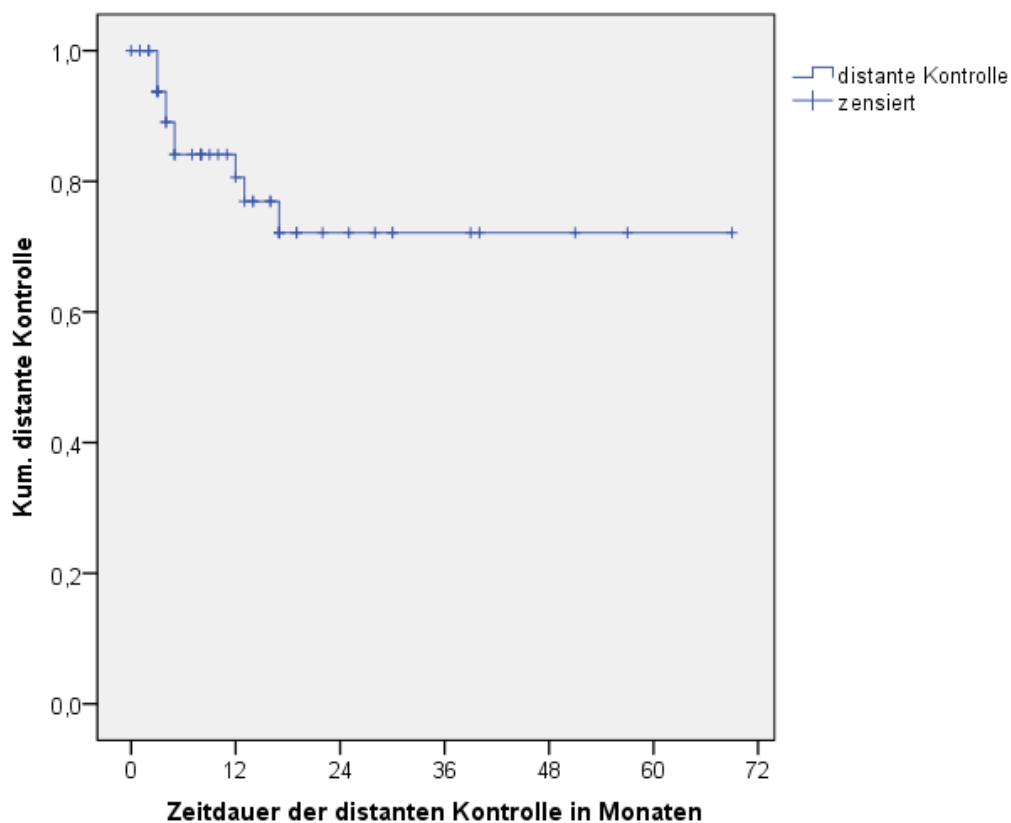


Abbildung 3-9: Distanzte Kontrolle

3.4.1 Distanzte Kontrolle in Abhängigkeit von Prognosefaktoren

Die untenstehende Tabelle 3-14 zeigt eine Übersicht der univariaten Analysen der Distanzte Kontrolle in Abhängigkeit von Prognosefaktoren. In der multivariaten Analyse konnte für keine der in der univariaten Analyse evaluierten Variablen das erforderliche Signifikanzniveau erreicht werden.

	Patienten mit distanter Kontrolle nach 1 Jahr (%)	p- Wert		Patienten mit distanter Kontrolle nach 1 Jahr (%)	p- Wert
Geschlecht			Bestrahlungsentention		
Männlich	81	0,464	Definitiv	77	0,146
Weiblich	78		Neoadjuvant	100	
Alter			Bestrahlungstechnik		
<75 Jahre	78	0,572	3D-Plan	83	0,918
≥75 Jahre	80		IMRT	75	
Tumorlokalisation			Feldlänge		
Zervikal bis mittleres thorakales Drittel	83	0,799	<20 cm	82	0,441
Unteres thorakales Drittel	77		≥20 cm	79	
Histologie			Chemotherapie erhalten?		
Adenokarzinom	63	0,121	Nein	86	0,481
Plattenepithelkarzinom	86		Ja	80	
Grading			Charlson Score		
G1/G2	80	0,811	≤1	83	0,493
G3	79		>1	74	
T-Stadium					
T1-3	83	0,374			
T4	78				
N-Stadium					
N0	93	0,035			
N+	72				
Lokoregionäre Kontrolle					
Vorhanden	87	0,054			
Nicht vorhanden	72				
Behandlungsbeginn					
Vor dem 01.01.2008	84	0,366			
Nach dem 01.01.2008	80				

Tabelle 3-14: Distanter Kontrolle – Übersichtstabelle Prognosefaktoren

3.4.1.1 N-Stadium

Lymphknotenmetastasen waren ein signifikant negativer Prognosefaktor für die distante Kontrolle ($p=0,035$). Von den Patienten mit Lymphknotenmetastasen waren nach einem Jahr 72% und nach zwei Jahren 58% distal kontrolliert. Bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen lagen diese Raten bei jeweils 93%. Siehe hierzu auch Abbildung 3-10.

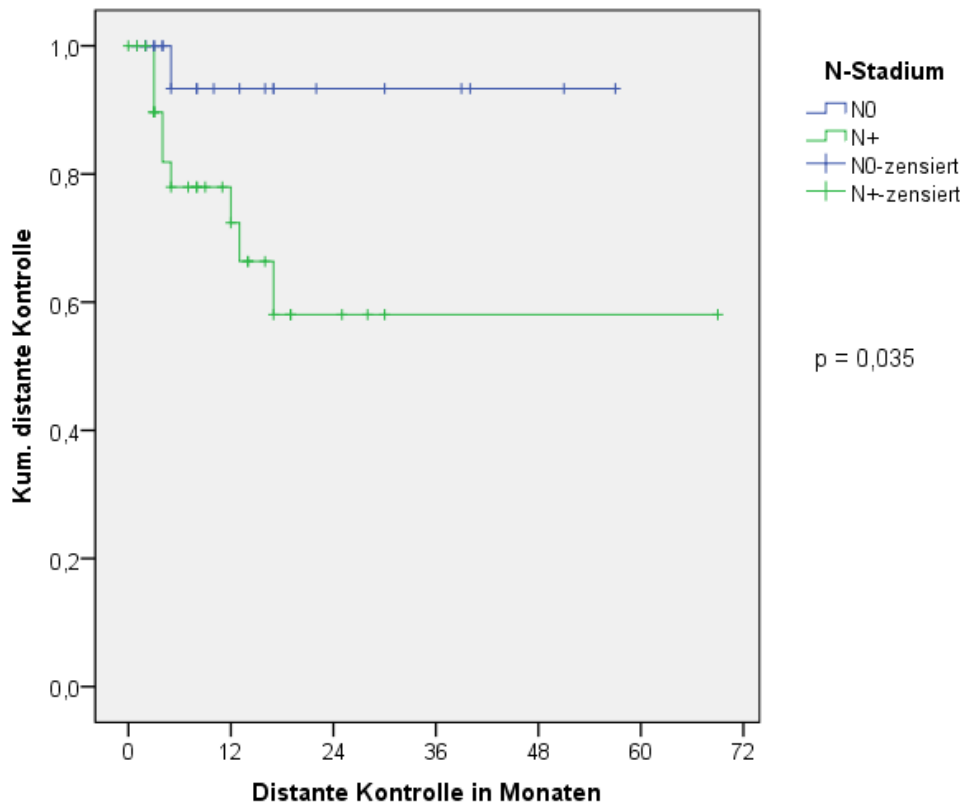


Abbildung 3-10: Distanze Kontrolle – N-Stadium

3.5 Progressionsfreies Intervall

Bei 22 Patienten wurde im Untersuchungszeitraum eine Tumorprogression oder ein Tumorrezidiv registriert. Bei 10 Patienten trat ein isoliertes Lokalrezidiv, bei einem Patienten ein isoliertes Nodalrezidiv und bei 3 Patienten Fernmetastasen auf. Kombinierte Rezidive beziehungsweise Tumorprogression waren bei weiteren 8 Patienten zu verzeichnen. Nach einem Jahr waren 55% und nach 2 Jahren 41% der Patienten frei von jeglichem Tumorprogress oder -rezidiv. Siehe hierzu auch Abbildung 3-11.

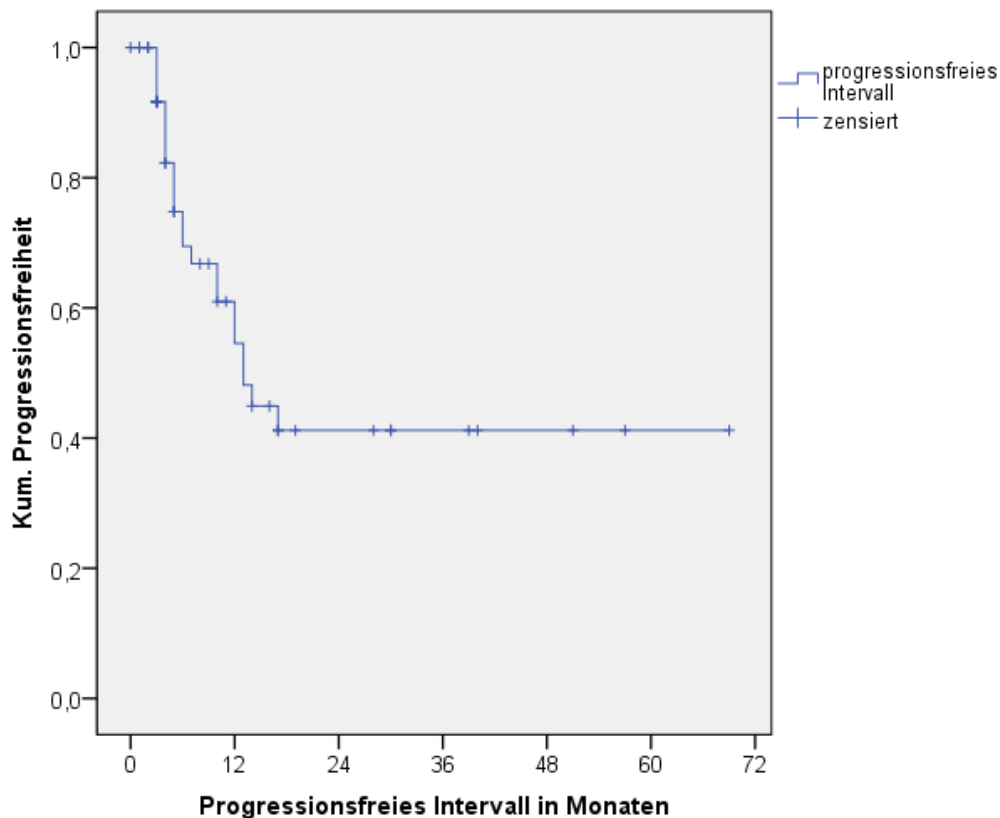


Abbildung 3-11: Progressionsfreies Intervall

3.5.1 Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von Prognosefaktoren

Eine Übersicht der univariaten Analysen der Zeitdauer des progressionsfreien Intervalls in Abhängigkeit von Prognosefaktoren ist in Tabelle 3-15 aufgeführt. In der multivariaten Analyse konnte für keine der in der univariaten Analyse evaluierten Variablen das erforderliche Signifikanzniveau erreicht werden.

	Patienten mit progressionsfreiem Intervall nach 1 Jahr (%)	p-Wert		Patienten mit progressionsfreiem Intervall nach 1 Jahr (%)	p-Wert
Geschlecht			Bestrahlungsintention		
Männlich	57	0,330	Definitiv	47	0,014
Weiblich	44		Neoadjuvant	100	
Alter			Bestrahlungstechnik		
<75 Jahre	50	0,652	3D-Plan	53	0,508
≥75 Jahre	57		IMRT	75	
Tumorlokalisation			Feldlänge		
Zervikal bis mittleres thorakales Drittel	57	0,389	<20 cm	58	0,887
Unteres thorakales Drittel	53		≥20 cm	56	
Histologie			Chemotherapie erhalten?		
Adenokarzinom	47	0,456	Nein	21	0,161
Plattenepithelkarzinom	57		Ja	60	
Grading			Charlson Score		
G1/G2	58	0,867	≤1	56	0,876
G3	48		>1	48	
T-Stadium					
T1-3	55	0,559			
T4	67				
N-Stadium					
N0	64	0,161			
N+	49				
M-Stadium					
M0	55	0,761			
M1	50				
Behandlungsbeginn					
Vor dem 01.01.2008	35	0,048			
Nach dem 01.01.2008	64				

Tabelle 3-15: Progressionsfreies Intervall – Übersichtstabelle Prognosefaktoren

3.5.1.1 Bestrahlungsintention

Neoadjuvant behandelte Patienten hatten ein signifikant längeres progressionsfreies Intervall ($p=0,014$). Siehe hierzu auch Abbildung 3-12.

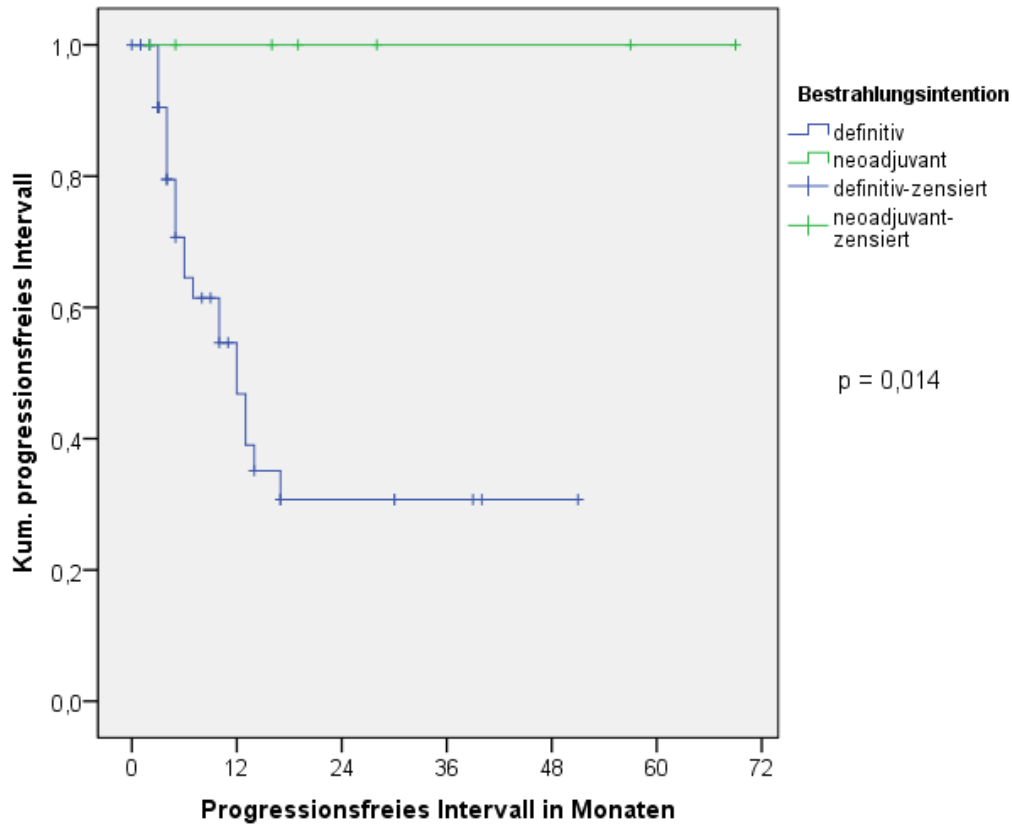


Abbildung 3-12: Progressionsfreies Intervall – Bestrahlungsintention

3.5.1.2 Behandlungszeitraum

Bei Patienten, die im Zeitraum ab 2008 behandelt wurden, war das progressionsfreie Intervall signifikant länger ($p=0,048$). Siehe hierzu auch Abbildung 3-13.

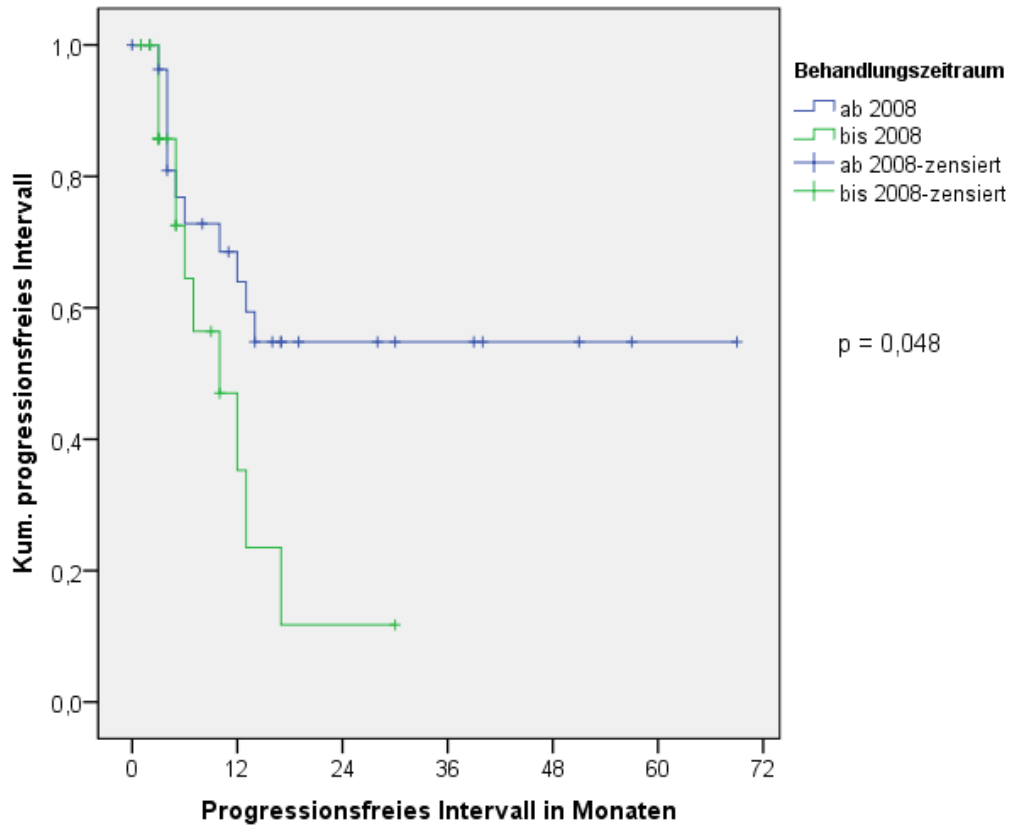


Abbildung 3-13: Progressionsfreies Intervall – Behandlungszeitraum

3.6 Toxizitätsanalyse

12,7% (n=7) Patienten verstarben während oder innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn. Wie aus Punkt 3.1.4.2 hervorgeht, waren die Ursachen dafür Infektionen und Blutungen.

Patienten, die einen Charlson Comorbidity Indexwert von mehr als 1 aufwiesen, starben dabei signifikant häufiger an therapieassoziierten Nebenwirkungen. Besonders auffällig war zudem die erhebliche Reduktion von Toxizität fünften Grades im Zeitraum ab 2008, also nach Einführung des strukturierten Nachsorgeprogramms. Siehe hierzu auch Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17.

Toxizität fünften Grades trat bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, nicht signifikant häufiger auf (siehe Tabelle 3-18).

		Grad 5 Toxizität erlitten?		Gesamtsumme	p-Wert
		Nein	Ja		
Komorbidität Indexwert >1	Nein	38	2	40	0,013
	Ja	10	5	15	
Gesamtsumme		48	7	55	

Tabelle 3-16: Kreuztabelle: Komorbidität – Grad 5 Toxizität

		Grad 5 Toxizität erlitten?		Gesamtsumme	p-Wert
		Nein	Ja		
Beginn der Radiotherapie vor 2008?	Nein	29	1	30	0,039
	Ja	19	6	25	
Gesamtsumme		48	7	55	

Tabelle 3-17: Kreuztabelle: Behandlungszeitraum – Grad 5 Toxizität

		Grad 5 Toxizität erlitten?		Gesamtsumme	p-Wert
		Nein	Ja		
Alter ≥75 Jahre?	Nein	20	3	23	0,630
	Ja	28	4	32	
Gesamtsumme		48	7	55	

Tabelle 3-18: Kreuztabelle: Alter – Grad 5 Toxizität

3.7 Analyse der Behandlungszeiträume

Wie unter den Punkten 3.2.2.4 und 3.6 beschrieben, gab es zwischen den verschiedenen Behandlungszeiträumen (ab 01.01.1998 bis 31.12.2007 und ab 01.01.2008 bis 15.04.2016) deutliche Unterschiede bezüglich der klinischen Ergebnisse. So lagen die 1-Jahres-Raten für Überleben, lokoregionäre Kontrolle, distante Kontrolle und das progressionsfreie Intervall im Zeitraum vor 2008 bei 24%, 42%, 84% und 35%. Diese haben sich ab 2008 teilweise deutlich verbessert und lagen bei 66%, 67%, 80% und 64%. Die 2-Jahres-Raten dieser Endpunkte lagen vor 2008 bei 8%, 14%, 53% und 12% und nach 2008 bei 43%, 58%, 80% und 55%. Auch Toxizität fünften Grades war im Zeitraum ab 2008 nicht unerheblich niedriger (1 Fall versus 6 Fälle).

In untenstehender Tabelle 3-19 wurden daher mögliche Unterschiede in grundlegenden Parametern zwischen diesen Gruppen analysiert. Patienten mit PET-CT Diagnostik, kleinerer Bestrahlungsfeldlänge und Plattenepithelkarzinomen waren signifikant häufiger im Behandlungszeitraum ab 2008 vertreten, T4-Tumoren traten dagegen im Zeitraum vor 2008 häufiger auf. Zudem zeigte sich ein Trend dazu, dass Patienten, die mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie behandelt wurden, im Zeitraum nach 2008 häufiger vertreten waren. Im Zeitraum ab 2008 wurden tendenziell auch mehr Patienten mit einem niedrigerem Charlson Comorbidity Indexwert behandelt.

	Behandlungszeitraum				p-Wert
	vor 2008		nach 2008		
	n	%	n	%	
Geschlecht					
Männlich	22	88	23	77	0.318
Weiblich	3	12	7	23	
Alter					
< 75 Jahre	8	32	15	50	0.178
≥ 75 Jahre	17	68	15	50	
Charlson score					
≤ 1	15	60	25	83	0.053
> 1	10	40	5	17	
Histologie					
Plattenepithelkarzinom	14	56	27	90	0.04
Adenokarzinom	11	44	3	10	
Lokalisation					
Zervikal bis mittleres thorakales Drittel	16	64	21	70	0.637
Unteres thorakales Drittel	9	36	9	30	
Grading					
G2	13	52	17	57	0.580
G3	12	48	12	40	
T-Stadium					
T1-3	17	68	27	90	0.042
T4	8	32	3	10	
N-Stadium					
N0	11	44	12	40	0.765
N+	14	56	18	60	
PET-CT Staging					
Ja	6	24	30	100	<0.001
Nein	19	76	0	0	
Bestrahlungsintention					
Neoadjuvant	1	4	6	20	0.112
Definitiv	24	96	24	80	
Bestrahlungstechnik					
3D-Plan	25	100	25	83	0.056
IMRT	0	0	5	17	
Chemotherapie					
Ja	19	76	28	93	0.123
Nein	6	24	2	7	
Feldlänge					
<20cm	7	28	18	60	0.033
≥20cm	16	64	12	40	

Tabelle 3-19: Analyse der Behandlungszeiträume

4 Diskussion

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms erfolgt üblicherweise mittels Radiochemotherapie, Operation oder einer Kombination aus beiden Verfahren (75). Die Effektivität und Verträglichkeit der konkomitanten definitiven Radiochemotherapie wurde bereits in den 1990er Jahren in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen (76). Zudem konnte auch nachgewiesen werden, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen operativen Therapie bringt (77). Die Evidenz dieser Ergebnisse ist auf ältere Patienten bezogen jedoch geringer, da dieses Patientenkollektiv in solchen Studien generell unterrepräsentiert oder ausgeschlossen ist (78, 79). Zusammen mit anderen Aspekten, wie zum Beispiel einer niedrigeren Behandlungstoleranz oder möglichen Komorbiditäten, könnten diese Unsicherheiten zu einer ungenügenden Behandlung mit dementsprechend ungünstigem Überleben führen. Diese Problematik konnte beispielsweise in der Arbeit von Molena et al. (70) aufgezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden 55 Patienten analysiert, die hauptsächlich einer definitiven Radiochemotherapie und seltener auch einem trimodalen Therapiekonzept unterzogen wurden.

4.1 Überleben

Das mediane Überleben für alle Patienten lag bei 12 Monaten. Bei den publizierten Serien zu älteren Patienten lag die mediane Überlebenszeit zwischen 12 und 30 Monaten. In untenstehender Tabelle 4-1 sind einige Basisdaten zum Überleben in der RTOG 85-01 Studie und einigen Arbeiten mit Fokus auf älteren Patienten aufgeführt.

	Patienten- zahl	Altersmedian (Jahre)	Therapie	Medianes Überleben (Monate)	Anteil T4- Tumoren (%)	2-JÜR (%)
Aktuelle Studie	55	75	RCT*	12	20	26
RTOG 85-01 (76)**	123	63	RT	9	0	36
		65	RCT	14		
Smit et al. (80)***	287	66	RT	11	18	22
		62	RCT			
Tougeron et al. (81)	109	74 (Mw)	RCT	15	2	36
Mak et al. (82)	34	80	RCT	12	9	30
Takeuchi et al. (83)	33	74	RCT	15	0	n.a.
Kawashima et al. (84)	51	83	RT	30	0	n.a.
Kosugi et al. (85)	64	77	RCT	13	0	n.a.
			OP	19		

Tabelle 4-1: Vergleich der Studien – Überleben

Legende: RT: Radiotherapie, RCT: Radiochemotherapie, OP: Operation, 2-JÜR: 2-Jahres-Überlebensrate, n.a.: nicht angegeben, Mw: Mittelwert, *: wenige Patienten mit RT oder OP (siehe Methodenteil), **: randomisiert, ***: populationsbasiert

Der Vergleich der medianen Überlebenszeit gestaltet sich schwierig, da die jeweiligen Patientenkollektive insbesondere in Bezug auf das Tumorstadium eine nicht unerhebliche Heterogenität aufweisen.

Bei der Arbeit von Mak et al. (82) mit Fokus auf älteren Patienten war sowohl das mediane Überleben mit 12 Monaten als auch die 2-Jahres-Überlebensrate mit 30% vergleichbar. Auch die Therapiemodalitäten, wie beispielsweise die mediane Bestrahlungsdosis mit 50,4 Gray und die teilweise reduzierten Chemotherapieschemata, weisen in Grundzügen Ähnlichkeiten mit den Charakteristika der vorliegenden Arbeit auf. Zudem wies diese Arbeit als eine der wenigen einen nennenswerten Anteil an T4-Tumoren auf. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, als dass in der vorliegenden Arbeit besonders Patienten mit T4-Tumoren signifikant schlechter überlebt haben. Dies konnte auch in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Ein hohes T-Stadium wurde bereits in einigen Arbeiten als ungünstiger Prognosefaktor für das Überleben identifiziert (80, 86-88).

Die Arbeit von Smit et al. (80) war populationsbasiert und bezog auch jüngere Patienten mit ein. Hier war das mediane Überleben mit 11 Monaten mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass die günstigeren Ergebnisse von

kontrollierten Studien zumindest teilweise auf günstige Patientenselektion zurückzuführen sind und nicht ohne Weiteres auf die allgemeine Realität übertragen werden können.

Das relativ gute Überleben in der Studie von Kawashima et al. (84) von 30 Monaten ist vor allem durch den hohen Anteil T1-Tumoren bedingt. Die Patienten mit ungünstigerem Tumorstadium überlebten in dieser Arbeit dagegen im Median nur 14 Monate. So könnte auch das etwas günstigere Überleben in den Arbeiten von Tougeron et al. (81), Takeuchi et al. (83) und Kosugi et al. (85) zu erklären sein, da hier der Anteil an T4-Tumoren deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit ist.

Bisher ist unklar, ob das Überleben bei radiochemotherapierten Patienten mit Ösophaguskarzinom durch das Patientenalter beeinflusst wird. In der retrospektiven Arbeit von Takeuchi et al. (83) war das mediane Überleben in der Gruppe mit älteren Patienten mit 15 Monaten deutlich niedriger als bei den jüngeren Patienten mit 35 Monaten. In der Arbeit von Voncken et al. (86), die sowohl definitiv als auch präoperativ radiochemotherapierte Patienten einschloss, überlebten ältere Patienten hingegen nicht schlechter als jüngere. In der Gruppe der definitiv radiochemotherapierten Patienten überlebten ältere Patienten sogar signifikant länger als jüngere. Die Autoren nahmen an, dass dies am ehesten auf unterschiedliche Chemotherapieschemata und tendenziell eher weniger aggressive Tumoren bei älteren Patienten zurückzuführen sei.

Ein Charlson Comorbidity Index von über 1 war in der vorliegenden Arbeit sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein signifikant negativer Einflussfaktor für das Überleben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeiten von Voncken et al. (86) und Tougeron et al. (81). In einer kleinen (n=25) retrospektiven Serie von Anderson et al. (89) war der Einfluss des Charlson Comorbidity Index zwar nicht signifikant, jedoch zeigte sich ein Trend zum schlechteren Überleben von Patienten mit einem Comorbidity Indexwert von über 1. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass vorhandene Komorbiditäten und der Gesundheitszustand der Patienten einen bedeutenderen Einfluss auf das klinische Ergebnis haben als das chronologische Alter per se.

4.2 Lokoregionäre Kontrolle

In der vorliegenden Arbeit lag die 1-Jahres-Rate der lokoregionären Kontrolle bei 60%, die 2-Jahres-Rate bei 45%.

In randomisierten Studien, die jedoch allesamt jüngere Patienten miteinschlossen, lagen die 2-Jahres-Raten der lokoregionären Kontrolle zwischen 41% und 57% (51, 53, 57, 90). Damit finden sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im publizierten Bereich, wenn auch eher am unteren Ende der Bandbreite. Dies könnte mit den eher ungünstigen Patientencharakteristika, wie beispielsweise dem höheren Patientenalter und dem höheren Anteil an T4-Tumoren, erklärt werden. In der populationsbasierten Arbeit von Smit et al. (80) lag die 2-Jahres-Rate der lokoregionären Kontrolle bei 45% und damit gleichauf mit den Daten der vorliegenden Studie. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch die lokoregionäre Kontrolle durch günstige Patientenselektion bei kontrollierten Studien beeinflusst wird.

Studien mit Fokus auf ältere Patienten veröffentlichten keine 1- oder 2- Jahres-Raten für die lokoregionäre Kontrolle und gaben stattdessen die Anzahl der Patienten mit Lokalrezidiven an. In der vorliegenden Arbeit trat bei 19 Patienten (35%) ein Lokalrezidiv oder ein lokaler Tumorprogress auf. Im Vergleich dazu waren bei verschiedenen Arbeiten zu älteren Patienten (81-83) bei 29%-48% der Patienten Lokalrezidive zu verzeichnen, was in etwa den Ergebnissen der vorliegenden Studie entspricht.

4.3 Distanze Kontrolle

Die 2-Jahres-Rate der distanten Kontrolle lag bei 72%. Insgesamt waren bei 10 Patienten (18%) zum Ende des Erhebungszeitraums Fernmetastasen bekannt.

In der kontrollierten RTOG-8501 Studie, die auch jüngere Patienten miteinschloss, waren im Arm der Patienten mit Radiochemotherapie 13% der Patienten im Verlauf von Fernmetastasierung betroffen (76). Das sind etwas weniger als in der vorliegenden Arbeit, was auf die günstigeren Ausgangsstadien der Tumoren in der RTOG-8501 Studie zurückzuführen sein könnte. In der Studie von Tougeron et al. (81) waren im Verlauf 28% der Patienten von Fernmetastasen betroffen. Diese etwas höhere Zahl könnte unter Umständen darin begründet sein, dass im Unterschied zur vorliegenden Arbeit keine PET-CT Diagnostik durchgeführt wurde und damit bereits initial vorhandene Fernmetastasen möglicherweise nicht identifiziert wurden.

In der vorliegenden Arbeit war die distanste Kontrolle signifikant vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen abhängig. Die lokoregionäre Kontrolle hatte tendenziell ($p=0,054$) auch einen positiven Effekt auf die distanste Kontrolle. Bei den 10 im Verlauf fernmetastasierten Patienten sind diese Metastasen bei 7 Patienten kombiniert mit einem lokoregionären Rezidiv aufgetreten. Ob das lokoregionär fortgeschrittene Primärtumorstadium dabei als Ausdruck einer ungünstigen Biologie mit erhöhtem Fernmetastasenrisiko anzusehen ist oder eine insuffiziente lokoregionäre Kontrolle über eine weitere Aussaat zum erhöhten Fernmetastasenrisiko beiträgt, lässt sich anhand der vorliegenden Arbeit nicht klären.

Insgesamt kann aus diesen Ergebnissen der Trend zu verbesserter distanter Kontrolle und damit zur Chance auf langfristige Tumorfreiheit abgeleitet werden, wenn initial ein günstiges Tumorstadium besteht und lokoregionäre Kontrolle durch die Therapie erreicht wird.

4.4 Toxizität

Insgesamt erlitten 80% der Patienten Toxizität mindestens dritten Grades nach CTCAE. Darunter waren auch 7 (13%) Patienten, die aufgrund von Radio- beziehungsweise Radiochemotherapie assoziierter Nebenwirkungen verstarben. Interessanterweise verstarben 4 dieser Patienten nach abgeschlossener Therapie als sie bereits entlassen waren. Da diese 4 Patienten vor 2008 und damit vor der Etablierung eines strukturierten Nachsorgekonzepts behandelt wurden, erfolgte zur Behandlung der Nebenwirkungen keine Vorstellung in unserer Klinik. Ein weiterer Patient verstarb aufgrund intraoperativer Komplikationen. Die behandlungsassoziierte Sterblichkeit war ab dem Jahr 2008, vermutlich durch die Etablierung eines engmaschigen Nachsorgeprogramms und einer damit verbundenen verbesserten Detektion und Behandlung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, signifikant niedriger und lag bei 3%.

In der kontrollierten RTOG-8501 Studie (76), die einen auch jüngere Patienten miteinschloss, lag die behandlungsassoziierte Sterblichkeit bei 2%. Bei Serien mit älteren Patienten von Tougeron et al. (81), Takeuchi et al. (83), Mak et al. (82) und Voncken et al. (86) lag dieser Anteil zwischen 1% und 12%. Insgesamt lag die behandlungsassoziierte Sterblichkeit in der vorliegenden Arbeit mit einem Anteil von 13% etwas über dieser Bandbreite. Ab dem Jahr 2008 lag dieser Anteil jedoch bei nur noch 3% und ist durchaus mit den Ergebnissen von kontrollierten Studien zu vergleichen. Wie bereits erwähnt, könnten sowohl das ab 2008 initiierte Nachsorgeprogramm als auch andere Faktoren, die im Abschnitt 4.5 Behandlungszeitraum noch genauer ausgeführt werden, entscheidend dazu beigetragen haben.

Bei Takeuchi et al. (83) waren ältere Patienten häufiger von höhergradiger Toxizität betroffen. In der vorliegenden Arbeit waren Patienten mit einem Charlson Comorbidity Indexwert von über 1 signifikant häufiger von Toxizität fünften Grades betroffen, das chronologische Alter hatte hingegen keinen bedeutenden Einfluss. Das weist darauf hin, dass eine definitive Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit ausgeprägter Komorbidität nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung erwogen werden sollte.

Unter den nicht hämatologischen Nebenwirkungen mindestens dritten Grades waren Schluckbeschwerden am häufigsten (58% des Gesamtkollektivs). Diese 58% sind vor allem drauf zurückzuführen, dass eine prophylaktische PEG-Anlage unabhängig von tatsächlicher

klinischer Symptomatik formal als Toxizität dritten Grades gewertet wurde. Bei Patienten, bei denen keine prophylaktische PEG-Anlage erfolgt ist, waren hingegen nur 30% von Schluckbeschwerden dritten Grades betroffen. Im Radiochemotherapiearm der RTOG 85-01 Studie (76) erlitten 22% der Patienten schwerwiegende Schluckbeschwerden. Allerdings war in dieser Arbeit die Strahlendosis mit 50 Gray deutlich niedriger als in der vorliegenden Studie, in welcher der Großteil der Patienten eine Dosis von 59,4 Gray erhalten hat. Da aufgrund des nachgewiesenen Dosis-Wirkungsprinzips (58) mit einer höheren Strahlendosis eine bessere lokoregionäre Kontrolle erreicht werden könnte, scheint es akzeptabel dafür eine etwas erhöhte Rate an schwerwiegenderen Schluckbeschwerden in Kauf zu nehmen.

Hämatologische Toxizität mindestens dritten Grades trat in der vorliegenden Arbeit bei 36% der Patienten auf. Bei den jüngeren Patienten der RTOG 85-01 Studie (76) war dies bei mindestens 42% der Patienten der Fall. In der älteren Alterskohorte in der Arbeit von Takeuchi et al. (83) lag dieser Anteil bei 70%, wobei im Vergleich zur vorliegenden Studie allen Patienten eine Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil verabreicht wurde. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist in Anbetracht des komorbiden Patientenkollektivs grundsätzlich positiv anzusehen, wahrscheinlich aber in nicht unerheblichem Maße auf die reduzierten Chemotherapieschemata zurückzuführen.

In kleineren Studien konnte gezeigt werden, dass auch Carboplatin und Paclitaxel sicher bei der definitiven Radiochemotherapie angewendet werden können und damit die Toxizität reduziert werden könnte (91, 92). In einer retrospektiven Arbeit von Honing et al. (92) wurde Carboplatin und Paclitaxel mit Cisplatin und 5-Fluoruracil verglichen. Hier fand sich kein Unterschied bezüglich der Überlebenszeit zwischen den beiden Schemata, im Arm mit Carboplatin und Paclitaxel konnte jedoch bei signifikant mehr Patienten die volle Therapie bei signifikant geringerer Nebenwirkungsrate appliziert werden. Speziell ältere Patienten könnten hiervon zukünftig profitieren.

Spättoxizität trat vor allem in Form von behandlungsbedürftigen Strikturen bei insgesamt 13 von 55 Patienten auf. Höhergradige pulmonale oder kardiale Toxizität war nicht zu verzeichnen. Damit waren die Ergebnisse mit denen von jüngeren Patienten in der RTOG 85-01 Studie (76) vergleichbar. Hier traten im Radiochemotherapiearm bei 13 von 51 Patienten interventionspflichtige ösophageale Komplikationen auf.

4.5 Behandlungszeitraum

Interessanterweise war das klinische Ergebnis der Patienten, die nach 2008 behandelt wurden, deutlich besser. Das mediane Überleben war in dieser Gruppe signifikant besser und lag bei 17 Monaten verglichen mit 6 Monaten bei Patienten, die vor 2008 behandelt wurden. Auch das progressionsfreie Intervall war im Zeitraum nach 2008 signifikant verbessert, die lokoregionäre Kontrolle war zumindest tendenziell besser. Die 2-Jahres-Raten für Überleben, lokoregionäre Kontrolle, distante Kontrolle und das progressionsfreie Intervall lagen im Zeitraum nach 2008 bei 43%, 58%, 80% und 55%. Im Zeitraum vor 2008 lagen diese Raten bei 8%, 14%, 53% und 12%. Auch die behandlungsassoziierte Sterblichkeit sank ab dem Jahr 2008 erheblich von 24% auf 3% ab.

Bei der Analyse der Subgruppen fiel auf, dass Patienten im Zeitraum vor 2008 signifikant häufiger an T4-Tumoren und Adenokarzinomen erkrankt waren. Zudem wurde vor 2008 signifikant weniger PET-CT Diagnostik durchgeführt und auch die maximale longitudinale Ausbreitung des Bestrahlungsfeldes war größer. Des Weiteren war in der Subgruppe mit dem früheren Behandlungszeitraum tendenziell eine höhere Komorbidität und ein geringerer Einsatz der IMRT-Technik zu beobachten.

Wie schon im Abschnitt 4.1 Überleben ausgeführt, war das Überleben von Patienten mit T4-Tumoren und höherem Charlson Comorbidity Indexwert sowohl in der vorliegenden als auch in anderen Studien signifikant ungünstiger. Das könnte zu den besseren klinischen Ergebnissen ab dem Jahr 2008 beigetragen haben, da in dieser Subkohorte der Anteil an Patienten mit T4-Tumoren deutlich geringer war.

Ob der histologische Subtyp das Überleben bei definitiver Radiochemotherapie beeinflusst ist noch unklar. Während die Arbeit von Smit et al. (80) einen Überlebensvorteil für Plattenepithelkarzinome fand, konnte eine größere retrospektive Kohortenstudie von Xi et al. (93) keinen Überlebensunterschied zwischen den unterschiedlichen histologischen Subtypen ausmachen.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die besseren klinischen Ergebnisse bei den Patienten, die nach 2008 behandelt wurden, zumindest teilweise auf eine günstigere Patientenselektion zurückzuführen sind. Diese Selektion könnte wiederum durch den verstärkten Einsatz der PET-CT Diagnostik im Zeitraum ab 2008 unterstützt worden sein, da so

bereits fernmetastasierte Patienten tendenziell eher ausgeschlossen wurden. In der Arbeit von Metzger et al. (94), bei der sowohl neoadjuvant als auch definitiv radiochemotherapierte Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich bei Patienten mit PET-CT Diagnostik ein längeres lokalrezidivfreies Überleben. Beim Gesamtüberleben zeigte sich zumindest ein Trend zum besseren Überleben der Patienten, die ein PET-CT erhalten haben.

Andere Parameter wie Bestrahlungstechnik, ein kleineres Bestrahlungsfeld und ein engmaschiges Nachsorgeprogramm haben wahrscheinlich ebenfalls zum besseren klinischen Ergebnis ab dem Jahr 2008 beigetragen, obwohl keiner dieser Parameter als einzelner Einflussfaktor statistische Signifikanz erreichte. Insbesondere das Nachsorgeprogramm könnte, wie bereits in Abschnitt 4.4 Toxizität ausgeführt, zur Reduktion der behandlungsassoziierten Sterblichkeit von 24% vor 2008 auf 3% im Zeitraum nach 2008 beigetragen haben. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass die IMRT-Technik gegenüber der 3-D konformalen Bestrahlung nicht nur dosimetrische Vorteile und reduzierte Toxizität, sondern teilweise auch verbesserte lokoregionäre Kontrolle und Gesamtüberleben mit sich bringen könnte (60, 61, 95). Auch die kleinere Bestrahlungsfeldlänge hat vermutlich zur Reduktion der Toxizität beigetragen.

4.6 Limitierende Faktoren

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf. Dazu zählen ihr retrospektiver Charakter ebenso wie der lange Beobachtungszeitraum, die relativ niedrige Fallzahl sowie die heterogenen Patienten- und Behandlungscharakteristika.

Trotz dieser Einschränkungen stellt diese Arbeit eine wertvolle Ergänzung der vorhandenen Literatur zur Therapie des Ösophaguskarzinoms des älteren Patienten dar. Dies gilt insbesondere, weil zu dieser speziellen Fragestellung keine Evidenz aus randomisierten prospektiven Studien vorhanden ist und auch in näherer Zukunft nicht erwartet werden kann. Die vorhandene Evidenz, die von behandelnden Ärzten zur Therapieentscheidung herangezogen werden kann, basiert daher im Wesentlichen auf einer begrenzten Anzahl retrospektiven Arbeiten, die durch die vorliegende Arbeit sinnvoll ergänzt wird.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der deutlich gestiegenen Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern erkranken immer mehr ältere Menschen an bösartigen Erkrankungen. Dies stellt die Medizin aufgrund der Komplexität und möglichen Toxizität der vorhandenen Therapieansätze bei der als eingeschränkt anzunehmenden Belastbarkeit älterer und häufig komorbider Patienten speziell beim Ösophaguskarzinom vor besondere Herausforderungen. Das Ziel war daher, das klinische Ergebnis von älteren Patienten (≥ 70 Jahre), die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt waren und in kurativer Intention behandelt wurden, retrospektiv zu analysieren.

Eingeschlossen wurden 55 Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2015 einer kurativen Radio- beziehungsweise Radiochemotherapie unterzogen wurden. Die meisten Patienten waren an einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom erkrankt (Anteil T3/T4: 78%, N+: 58%). Der vorherrschende histopathologische Subtyp war das Plattenepithelkarzinom (74%). Der größte Teil der Patienten (72%) wies signifikante Komorbiditäten (Charlson Comorbidity Score > 1) auf. Insgesamt erhielten 48 Patienten (87%) eine definitive Radio- beziehungsweise Radiochemotherapie, die restlichen 7 Patienten (13%) wurden einer trimodalen Behandlung unterzogen. Eine konkomitante Chemotherapie wurde bei 85% der Patienten durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte mittels dreidimensional-konformaler Bestrahlung oder intensitätsmodulierter Strahlentherapie.

Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 11 Monaten und bei den überlebenden Patienten bei 21 Monaten. Die 1-Jahres-Raten für Gesamtüberleben, lokoregionäre Kontrolle, distante Kontrolle und das progressionsfreie Intervall lagen für das Gesamtkollektiv bei 46%, 60%, 81% und 55%. In der univariaten und multivariaten Analyse waren ein niedriges T-Stadium und ein Charlson Comorbidity Indexwert von weniger als 2 mit einem besseren Überleben assoziiert. Ein trimodales Therapiekonzept verbesserte die lokoregionäre Kontrolle und das progressionsfreie Intervall signifikant. Die distante Kontrolle war bei Patienten, die initial frei von Lymphknotenmetastasen waren, signifikant besser. Patienten, die im Zeitraum ab 2008 behandelt wurden, überlebten länger (1-Jahres-Rate 66% versus 24%), wiesen ein längeres progressionsfreies Intervall auf (1-Jahres-Rate 64% versus 35%) und zeigten einen Trend zur besseren lokoregionären Kontrolle (1-Jahres-Rate 72% versus 46%). Toxizität mindestens dritten Grades nach CTCAE trat bei 80% der Patienten auf, darunter waren auch 7 Todesfälle

(13%). Bei 4 dieser verstorbenen Patienten war die Therapie abgeschlossen und die Entlassung bereits erfolgt. Da diese 4 Patienten vor 2008 und damit vor der Etablierung eines strukturierten Nachsorgekonzepts behandelt wurden, erfolgte zur Behandlung der Nebenwirkungen keine Vorstellung in unserer Klinik. Durch die Einführung des Nachsorgekonzepts könnten Nebenwirkungen dieser Art besser detektiert und therapiert worden sein, was zur signifikanten Reduktion der behandlungsassoziierten Sterblichkeit ab 2008 (3% versus 24% vor 2008) beigetragen haben dürfte. Außerdem war bei Patienten mit einem Charlson Comorbidity Indexwert von über 1 die therapieassoziierte Sterblichkeit signifikant höher, was darauf hindeutet, dass nicht Alter per se, sondern das Ausmaß der Komorbidität eine wichtige Rolle für die Therapieverträglichkeit spielen dürfte.

Weitere Faktoren, die zum deutlich besseren Ergebnis im Zeitraum ab 2008 beigetragen haben dürften, sind die Reduktion der Bestrahlungsfeldlänge, der verstärkte Einsatz von PET-CT Diagnostik und die geringere Rate an T4-Tumoren. Tendenziell waren die Patienten ab 2008 auch weniger komorbide und wurden häufiger mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie behandelt. Obwohl für keinen Einzelfaktor ein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte, dürfte die in Summe bessere Selektion und schonendere Behandlung zur Verbesserung des Ergebnisses beigetragen haben.

Insgesamt legen diese Ergebnisse nahe, dass die kurative Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom des älteren Patienten wesentliche Toxizität und ein ungünstiges klinisches Resultat mit sich bringen kann. Allerdings war in der vorliegenden Arbeit im Zeitraum ab 2008 eine deutliche Verbesserung dieser Ergebnisse zu beobachten. Die Gründe dafür liegen am ehesten in einer besseren Patientenselektion, da Patienten im späteren Zeitraum beispielsweise ein günstigeres Tumorstadium und weniger Komorbiditäten aufwiesen. Außerdem kam eine PET-CT Diagnostik häufiger zum Einsatz. Weiterhin dürfte die schonendere Behandlung mit kürzerer Bestrahlungsfeldlänge und modernerer Technik (IMRT) speziell zur geringeren Toxizität beigetragen haben. Zusammenfassend ist daher davon auszugehen, dass das chronologische Alter per se nicht unbedingt das ausschlaggebende Kriterium für die Therapieentscheidung sein sollte. Vielmehr scheint die gezielte Selektion geeigneter Patienten und die Durchführung eines engmaschigen Nachsorgeprogramms von besonderer Wichtigkeit zu sein.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluoruracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AZ	Allgemeinzustand
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
GTV	Gross Tumor Volume (makroskopisches Tumolvolumen)
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
M	Metastasis (Fernmetastasen im Rahmen der TNM-Klassifikation)
MMC	Mitomycin C
N	Node (Lymphknotenmetastasen im Rahmen der TNM-Klassifikation)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
PTV	Planning Target Volume (Planungszielvolumen)
T	Tumor (Ausdehnung des Primärtumors im Rahmen der TNM-Klassifikation)
UICC	Union internationale contre le cancer

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Höchste aufgetretene Toxizität gesamt	27
Abbildung 3-2: Gesamtüberleben	32
Abbildung 3-3: Überleben – T-Stadium.....	34
Abbildung 3-4: Überleben – Bestrahlungsintention	35
Abbildung 3-5: Überleben – Bestrahlungszeitraum Gesamtkollektiv.....	36
Abbildung 3-6: Überleben – Komorbidität.....	37
Abbildung 3-7: Lokoregionäre Kontrolle	38
Abbildung 3-8: Lokoregionäre Kontrolle – Bestrahlungsintention	40
Abbildung 3-9: Distanze Kontrolle.....	41
Abbildung 3-10: Distanze Kontrolle – N-Stadium.....	43
Abbildung 3-11: Progressionsfreies Intervall	44
Abbildung 3-12: Progressionsfreies Intervall – Bestrahlungsintention	46
Abbildung 3-13: Progressionsfreies Intervall – Behandlungszeitraum	47

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Einteilung der Tumorlokalisation, modifiziert nach (19, S. 74).....	6
Tabelle 1-2: Einteilung AEG-Tumoren, modifiziert nach (20)	7
Tabelle 1-3: TNM- und UICC/AJCC-Stadium (7. Edition), modifiziert nach (21)	8
Tabelle 1-4: Grading, modifiziert nach (21)	8
Tabelle 3-1: Patientencharakteristika	23
Tabelle 3-2: Klinisches TNM-Stadium, * supraklavikuläre LK-Metastasen	24
Tabelle 3-3: Chemotherapie.....	25
Tabelle 3-4: Akuttoxizität – Anzahl höchste erfasste Toxizität	27
Tabelle 3-5: Akuttoxizität: Dysphagie	28
Tabelle 3-6: Akuttoxizität: Blutungen und Infektionen.....	29
Tabelle 3-7: Akuttoxizität: Haut, Schleimhaut und Larynx.....	29
Tabelle 3-8: Akuttoxizität: Hämato- und Nephrotoxizität	30
Tabelle 3-9: Akuttoxizität – Sonstige.....	30
Tabelle 3-10: Spättoxizität – Dysphagie mit Interventionen	31
Tabelle 3-11: Überleben – Übersichtstabelle Prognosefaktoren.....	33
Tabelle 3-12: Cox-Regression – Überleben	37
Tabelle 3-13: Lokoregionäre Kontrolle – Übersichtstabelle Prognosefaktoren	39
Tabelle 3-14: Distanze Kontrolle – Übersichtstabelle Prognosefaktoren	42
Tabelle 3-15: Progressionsfreies Intervall – Übersichtstabelle Prognosefaktoren.....	45
Tabelle 3-16: Kreuztabelle: Komorbidität – Grad 5 Toxizität.....	48
Tabelle 3-17: Kreuztabelle: Behandlungszeitraum – Grad 5 Toxizität.....	48
Tabelle 3-18: Kreuztabelle: Alter – Grad 5 Toxizität	48
Tabelle 3-19: Analyse der Behandlungszeiträume.....	50
Tabelle 4-1: Vergleich der Studien – Überleben	52

6.4 Literaturverzeichnis

1. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2241-2252.
2. J. Ferlay IS, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, F. Bray. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012 [Abrufbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx] (Zugriff am: 17.11.2016).
3. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 2015;64(3):381-387.
4. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(14):2137-2150.
5. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review: National Cancer Institute. Bethesda, MD; 1975-2013 [updated based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. Abrufbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/ (Zugriff am: 17.11.2016).
6. Thrift AP, El-Serag HB. Sex and Racial Disparity in Incidence of Esophageal Adenocarcinoma: Observations and Explanations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):330-332.
7. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(17):1344-1353.
8. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(6):822-827.
9. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC, Australian Cancer S. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1215-1224, e1211-1212.
10. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One.* 2014;9(7):e103508.
11. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-831.
12. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1375-1383.
13. Steffen A, Huerta JM, Weiderpass E, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Siersema PD, et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2015;137(3):646-657.
14. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol.* 2012;41(6):1706-1718.
15. Piper W. *Innere Medizin. 2., überarb. Aufl.* ed. Berlin: Springer; 2013. Online-Ressource. p.
16. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4(2):85-92.
17. Lahmann PH, Pandeya N, Webb PM, Green AC, Whiteman DC, Australian Cancer S. Body mass index, long-term weight change, and esophageal squamous cell carcinoma: is the inverse association modified by smoking status? *Cancer.* 2012;118(7):1901-1909.
18. Sadeghi S, Bain CJ, Pandeya N, Webb PM, Green AC, Whiteman DC, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(5):1169-1178.

19. Asamura H, Sobin LH, Wittekind C, Ohio Library and Information Network. TNM atlas : illustrated guide to the TNM classification of malignant tumors. Sixth edition ed2014. 1 online resource (xvii, 390 pages). p.
20. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85(11):1457-1459.
21. Edge SB BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010. p.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 021/023OL, [Abrufbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>] (Zugriff am: 20.02.2017).
23. Behrens A, Labenz J, Schuler A, Schroder W, Runzi M, Steinmann RU, et al. [How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK)]. *Z Gastroenterol.* 2013;51(5):432-436.
24. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002;224(3):748-756.
25. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, Eguchi T, Kato H, Nakanishi Y, et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(10):1687-1691.
26. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, Nathan M, Jensen E, Mullan B, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol.* 2005;7(6):422-430.
27. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):242-253.
28. Wakamatsu T, Tsushima K, Yasuo M, Yamazaki Y, Yoshikawa S, Koide N, et al. Usefulness of preoperative endobronchial ultrasound for airway invasion around the trachea: esophageal cancer and thyroid cancer. *Respiration.* 2006;73(5):651-657.
29. Omloo JM, van Heijl M, Bergman JJ, Koolen MG, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJ. Value of bronchoscopy after EUS in the preoperative assessment of patients with esophageal cancer at or above the carina. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(11):1874-1879.
30. Bunting DM, Lai WW, Berrisford RG, Wheatley TJ, Drake B, Sanders G. Positron emission tomography-computed tomography in oesophageal cancer staging: a tailored approach. *World J Surg.* 2015;39(4):1000-1007.
31. Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics.* 2007;27(6):1635-1652.
32. Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 3:S289-297.
33. Wilson M, Rosato EL, Chojnacki KA, Chervoneva I, Kairys JC, Cohn HE, et al. Prognostic significance of lymph node metastases and ratio in esophageal cancer. *J Surg Res.* 2008;146(1):11-15.
34. Convie L, Thompson RJ, Kennedy R, Clements WD, Carey PD, Kennedy JA. The current role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(2):146-150.
35. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):988-992.
36. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Holscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg.* 2011;254(1):67-72.
37. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong LM, Dunagan KT, et al. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2009;137(3):815-823.

38. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57(9):1200-1206.
39. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Gunter E, et al. Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2589-2597.
40. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2014;146(3):652-660 e651.
41. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2000;118(4):670-677.
42. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*. 2007;65(1):3-10.
43. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy*. 2010;42(12):1030-1036.
44. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7-42.
45. Cummings LC, Kou TD, Schluchter MD, Chak A, Cooper GS. Outcomes after endoscopic versus surgical therapy for early esophageal cancers in an older population. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(2):232-240 e231.
46. Erckenbrecht JF. *Viszeralmedizin: interdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie*. Berlin ; Heidelberg: Springer; 2015. XVI, 690 S. p.
47. Gnant M. *Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis*. Wien u.a.: Springer; 2008. XXIX, 516 S. p.
48. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD008107.
49. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265(3):481-491.
50. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):681-692.
51. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFC9102. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(10):1160-1168.
52. Jeene PM, Versteijne E, van Berge Henegouwen MI, Bergmann JJ, Geijsen ED, van Laarhoven HW, et al. Supraclavicular node disease is not an independent prognostic factor for survival of esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation. *Acta Oncol*. 2017;56(1):33-38.
53. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(24):1593-1598.
54. Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, Yoshioka T, Ogawa Y, Sakayauchi T, et al. Prospective Comparison of Surgery Alone and Chemoradiotherapy With Selective Surgery in Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2009;75(2):348-356.

55. Marks JL, Hofstetter W, Correa AM, Mehran RJ, Rice D, Roth J, et al. Salvage esophagectomy after failed definitive chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(4):1126-1133.
56. Network NCC. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 1. 2017) 2017 [Abrufbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf] (Zugriff am: 05.10.2017).
57. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1167-1174.
58. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynn-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: Evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiotherapy and Oncology*. 78(3):236-244.
59. Wannemacher M. *Strahlentherapie: mit 298 Tabellen*. 2., überarb. Aufl. ed. Berlin u.a.: Springer; 2013. XVIII,1087 S. p.
60. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, Saleh-Ebrahimi L, Askoxylakis V, Bostel T, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9:191.
61. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1078-1085.
62. Hsu F-M, Lee J-M, Huang P-M, Lin C-C, Hsu C-H, Tsai Y-C, et al. Retrospective Analysis of Outcome Differences in Preoperative Concurrent Chemoradiation With or Without Elective Nodal Irradiation for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2011;81(4):e593-e599.
63. Yamashita H, Takenaka R, Omori M, Imae T, Okuma K, Ohtomo K, et al. Involved-field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) in combination with concurrent chemotherapy for 239 esophageal cancers: a single institutional retrospective study. *Radiat Oncol*. 2015;10:171.
64. Miller KR, Bozeman MC. Nutrition therapy issues in esophageal cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(4):356-366.
65. Margolis M, Alexander P, Trachiotis GD, Gharagozloo F, Lipman T. Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 76(5):1694-1698.
66. Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(3):142-152.
67. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9742):687-697.
68. Sabharwal T, Hamady MS, Chui S, Atkinson S, Mason R, Adam A. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut*. 2003;52(7):922-926.
69. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelmsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9444):1497-1504.
70. Molena D, Stem M, Blackford AL, Lidor AO. Esophageal Cancer Treatment Is Underutilized Among Elderly Patients in the USA. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(1):126-136.
71. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.

72. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213.
73. NCI N, DHHS. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In: SERVICES USDOHAH, editor.: National Cancer Institute; 2010 [Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf] (Zugriff am: 26.04.2016).
74. Meier ELKaP. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;53:457-481.
75. Hulshof MC, van Laarhoven HW. Chemoradiotherapy in tumours of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(4):551-563.
76. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):277-284.
77. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-2084.
78. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 1999;341(27):2061-2067.
79. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2036-2038.
80. Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JG, Paardekooper G, Timmer PR, Muller K, et al. Survival after definitive (chemo)radiotherapy in esophageal cancer patients: a population-based study in the north-East Netherlands. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1985-1992.
81. Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, et al. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(10):1586-1592.
82. Mak RH, Mamon HJ, Ryan DP, Miyamoto DT, Ancukiewicz M, Kobayashi WK, et al. Toxicity and outcomes after chemoradiation for esophageal cancer in patients age 75 or older. *Dis Esophagus.* 2010;23(4):316-323.
83. Takeuchi S, Ohtsu A, Doi T, Kojima T, Minashi K, Mera K, et al. A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with esophageal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(6):607-611.
84. Kawashima M, Kagami Y, Toita T, Uno T, Sugiyama M, Tamura Y, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1112-1121.
85. Kosugi S, Sasamoto R, Kanda T, Matsuki A, Hatakeyama K. Retrospective review of surgery and definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus aged 75 years or older. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(6):360-366.
86. Voncken FEM, van der Kaaij RT, Sikorska K, van Werkhoven E, van Dieren JM, Grootsholten C, et al. Advanced Age is Not a Contraindication for Treatment With Curative Intent in Esophageal Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2017.
87. Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Kondoh C, Takahari D, Ura T, et al. Recursive partitioning analysis for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):786-792.
88. Haefner MF, Lang K, Krug D, Koerber SA, Uhlmann L, Kieser M, et al. Prognostic factors, patterns of recurrence and toxicity for patients with esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemo-radiotherapy. *Journal of Radiation Research.* 2015;56(4):742-749.
89. Anderson SE, Minsky BD, Bains M, Hummer A, Kelsen D, Ilson DH. Combined modality chemoradiation in elderly oesophageal cancer patients. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1823-1827.
90. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(10):2310-2317.

91. Wang H, Ryu J, Gandara D, Bold RJ, Urayama S, Tanaka M, et al. A Phase II Study of Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation with or without Surgery for Esophageal Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(2):153-157.
92. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JG, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol*. 2014;25(3):638-643.
93. Xi M, Xu C, Liao Z, Hofstetter WL, Blum Murphy M, Maru DM, et al. The impact of histology on recurrence patterns in esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017;124(2):318-324.
94. Metzger J-C, Wollschläger D, Miederer M, Vaupel P, Moehler M, Schmidberger H, et al. Inclusion of PET-CT into planning of primary or neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal cancer improves prognosis. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2017;193(10):791-799.
95. Freilich J, Hoffe SE, Almhanna K, Dinwoodie W, Yue B, Fulp W, et al. Comparative outcomes for three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiation therapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2015;28(4):352-357.

7 Danksagung

Besonderen Dank möchte ich Herrn PD Dr. Roeder für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung aussprechen. Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich für die aufrichtige Unterstützung in beruflicher und persönlicher Hinsicht.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Walter für die Betreuung und die geduldige Begleitung der Dissertation bedanken.

Des Weiteren bin ich auch den Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität, insbesondere Frau Förster und Frau Sirges-Szasz, für die Unterstützung dankbar.

Herzlich bedanken möchte ich an dieser Stelle bei meiner Familie und meiner Freundin, die mich bei der Verwirklichung meines Studiums und des Promotionsvorhabens jederzeit unterstützt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, David Böckle, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Radio(chemo)therapie beim Ösophaguskarzinom bei älteren Patienten – Retrospektive Analyse unter besonderer Berücksichtigung der Toxizität“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Würzburg, 15.02.2020

David Böckle