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

Therapiestrategien für das Ösophaguskarzinom
- retrospektive Analyse von Patienten, die über 25 Jahre in der
Klinik für Strahlentherapie der LMU behandelt wurden

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

vorgelegt von
Maria Wolf
aus Bukarest (Rumänien)

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Belka

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Hendrik Seeliger
Priv. Doz. Dr. Lars H. Lindner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. F. Zehentmayr

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2012

für Julius

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	2
Hintergrund, Fragestellung und Ziele der Untersuchungen	2
Patienten und Methoden	4
Ergebnisse	5
Diskussion	7
Zusammenfassung	11
Summary	11
Literaturverzeichnis	13
Glossar	19
Publikationen	20
Publikationen für die kumulative Dissertation	20
Weitere Publikationen	21
Eigenanteil an den vorgelegten Arbeiten	23
Danksagung	24
Anhang	25
Originalpublikationen	25

Einleitung

Hintergrund, Fragestellung und Ziele der Untersuchungen

Das Ösophaguskarzinom birgt nach wie vor eine der größten interdisziplinären onkologischen Herausforderungen. Die Prognose bleibt schlecht, ungeachtet der verbesserten Verfügbarkeit von komplexen multimodalen Behandlungsmöglichkeiten und wirksamen Therapieinnovationen.

In den letzten Jahrzehnten bewegten sich die Single-Mode-Behandlungsalgorithmen hin zu komplexen multimodale Therapieansätzen [1, 2].

Die chirurgische Resektion gilt, vor allem in früheren Stadien, als Hauptpfeiler der Behandlung. Eine klare Überlegenheit gegenüber der definitiven Radiochemotherapie hat sich jedoch nicht bewährt [3].

Im Gegensatz dazu ist bei lokal fortgeschrittenen Stadien die neoadjuvante oder definitive Radiochemotherapie (RCT) mit 5-Fluorouracil (5-FU) / Cisplatin der Therapiestandard [4-11].

Radiochemotherapie

Die Einführung der Radiochemotherapie-Protokolle zeigte, unabhängig von der Verwendung Platin-haltiger Substanzen einen klaren Vorteil im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie [7, 12, 13]. In den anfänglichen Studien, die die Überlegenheit der RCT im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie bewiesen, wurde Mitomycin C (MMC) in Kombination zu 5-FU begleitend zur Strahlentherapie verwendet [14]. Auch wenn MMC ein gut etablierter Radiosensitizer in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren [15, 16], des Analkarzinoms [17], des Pankreaskarzinoms [18], des Vulva- und Cervixkrarzinoms [19-22] ist, wurde seine Wirkung in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms in Frage gestellt [19]. Basierend auf den besseren Ergebnissen der RTOG 85-01 Studie, die sich auch außerhalb der Studie bestätigten [7, 8, 23] wurde MMC durch Cisplatin ersetzt. In den letzten Jahren zeigten neu eingeführte Agentien wie Taxane und Irinotecan [24-26] in Kombination mit Radiotherapie eine gute Wirksamkeit, allerdings wurde keines dieser Mittel prospektiv gegen 5-FU/ Cisplatin getestet.

Die Patienten, die bis 2008 an der LMU behandelt wurden, erhielten eine definitive Radiochemotherapie mit 5-FU und MMC. Retrospektiv wurde geprüft, zu welchen Ergebnissen dieses Regime im Vergleich zur Standardtherapie führte [13].

Radiochemotherapie und Resektion

Obwohl einige Studien und anschließende Meta-Analysen, zumindest in Untergruppen, einen Vorteil von aggressiveren Behandlungsansätzen zeigte, bleibt der Nutzen für die täglichen Routine unklar, da Patienten mit Speiseröhrenkrebs häufig an verschiedenen Komorbiditäten leiden, die keine aggressive multimodale Therapie zulassen [6, 7, 11, 27].

Betrachtet man die trimodale Therapie, zeigt sich ein komplexes Bild: Die französische FFCD 9102 Studie verglich RCT und Resektion mit alleiniger RCT. Die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben (OS) waren nach zwei Jahren fast identisch jedoch zeigte sich eine perioperative Mortalität von ca. 10%. Folglich ergibt die Addition der Chirurgie keinen Vorteil [4]. Daten aus einer ähnlichen deutschen Studie unterstützen diese Interpretation [9]. Dennoch wurden hier die besten Ergebnisse bei Patienten mit gutem Ansprechen nach neoadjuvanten RCT und kompletter Resektion erzielt. Allerdings ist auch hier die verbesserte lokale Kontrolle teilweise durch erhöhte chirurgische Morbidität kompromittiert.

Eine Meta-Analyse zeigte eine verbesserte Überlebensrate nach RCT gefolgt von einer Resektion verglichen mit der alleinigen Operation [12, 27]. Jedoch beantwortet sie nicht die Frage, in wie weit eine Resektion nach gutem Ansprechen auf die RCT hilfreich ist.

Der Wert der meisten randomisierenden Studien ist zu einem gewissen Grad begrenzt, da der klinische Zustand der Patienten im Alltag die Verwendung von aggressiven multimodalen Protokollen nicht zulässt. Somit sind die Ergebnisse von Studien nicht auf unselektierte Patientenkollektive übertragbar.

Im Rahmen der Qualitätssicherung und um den Wert der verschiedenen Therapiemodalitäten bei Patienten mit Ösophaguskarzinom in klinischen Alltagssituationen zu bewerten, analysierten wir Änderungen der Patientencharakteristika, Stadienverteilung, Behandlungsansätze und deren outcome in einer Kohorte von Patienten, die innerhalb von 25 Jahren in einem tertiären Zentrum behandelt wurden.

Patienten und Methoden

Retrospektiv wurden alle verfügbaren Daten der Patienten, die zwischen 1983 und 2007 an der Klinik für Radioonkologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität behandelt wurden, systematisch aus den ursprünglichen Akten erhoben: Tumorstadium (TNM / UICC Version 6), Behandlung und Ergebnisse (Gesamtüberleben) aller Patienten mit Plattenepithelkarzinom (SCC) oder Adenokarzinom (AC) des thorakalen Ösophagus, mit Ausnahme von AC der Cardia und des Magens (GEJII + III). Alle Daten wurden mit der Datenbank des Tumorregisters (TRM) des Tumorzentrums München (TZM, Dokumentation ab 1978) verglichen und auf Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft und ergänzt. Durch den Vergleich mit Auswertungen des TZM und anderer bevölkerungsbezogener Datenbanken erfolgte die Validierung unserer Ergebnisse. Das Gesamtüberleben wurde als Überlebenszeit von Diagnosestellung bis zum Tod definiert. Die Berechnung für die statistische Signifikanz wurde nur für nichtmetastasierte (M0) Patienten durchgeführt.

Die Patientencharakteristika wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Überlebensdaten wurden mittels SPSS / WPS ® 18.0/19.0 ermittelt und nach Kaplan-Meier abgebildet. Statistische Signifikanz wurde durch das univariate und multivariate Cox-Regressionsmodell ($p < 0,05$) und den Log-Rank-Test analysiert. Patienten, die als "lebend" codiert wurden, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-up zensiert.

Um Änderungen im Laufe der Zeit darzustellen wurde die Kohorte in fünf aufeinander folgende Zeitabschnitte (I=1983-1987, II=1988-1992, III=1993-1997, IV=1998-2002, V=2003-2007) mit jeweils 5 Jahren unterteilt.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf den Wandel in Bezug auf die Nutzung und den Nutzen von Radio(chemo)therapie mit und ohne Resektion gerichtet.

Eine Subgruppenanalyse, die der Auswertung aller Patienten voranging und Gegenstand der ersten Veröffentlichung (Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer. Wolf M, Zehentmayr F, Niyazi M, Ganswindt U, Haimerl W, Schmidt M, Hölzel D, Belka C: Strahlenther Onkol. 2010 Jul 24; 186(7):374-381.) war, untersuchte speziell das Outcome der Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie mit 5-FU und MMC erhielten.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 503 Patienten mit SCC (78,5%) und AC (18,9%) des Ösophagus identifiziert. Das Durchschnittsalter betrug 60 Jahre (zwischen 35-91 Jahre). Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 311 Patienten (62,5%) \geq UICC Stadium IIB, 113 (22,5%) M1, bei 60 (11,9%) waren Zweitneoplasien z.B. der Mundhöhle, SCLC, Blasenkarzinome etc. bekannt. Patienten mit AC waren bei Erstdiagnose signifikant älter, hatten ein signifikant schlechteres Grading und ungünstigeres Staging sowie signifikant mehr Metastasen. Das AC fand sich vorherrschend im distalen Drittel (65%), das SCC war gleichmäßig (26% zervikal, 33% mittleres Drittel, 35% distal) verteilt. Pro Jahr wurden durchschnittlich 20 Patienten behandelt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,3 Jahre. Das mediane Gesamtüberleben 21,4 Monate.

Therapieoptionen

353 (70,2%) der Patienten erhielten aufgrund schlechtem KPS, Komorbiditäten, lokal nicht resektabler oder metastasierter Erkrankung eine definitive R(C)T. 172 (34,2%) erhielten nur Strahlentherapie (RT), 322 (64%) Radio-Chemotherapie (RCT), bei 134 (26,6%) wurde zusätzlich eine Resektion durchgeführt, 63,8% aller Patienten erhielten eine Chemotherapie (Platin-basiert 5,8%, 5-FU 12,1%, 5-FU und MMC 42,3%). Die applizierte Radiotherapiedosis betrug unter 50 Gy in 151 (30%) Patienten, zwischen 50 und 59 Gy in 157 (31,2%) und in 168 (33,7%) 60 Gy oder mehr. Die Bestrahlung(splanung) erfolgte für 289 (57,5%) Patienten vor 1998 über einen zweidimensionalen Bestrahlungsplan und wurde mit 1998 auf einen 3-D-konformalen CT-Plan umgestellt. 62 Patienten (12,3%) starben während oder kurz nach der Therapie, intraoperativ (3 Patienten), nach der Operation (23 Patienten (17,2%) von 134, die eine Operation erhielten), vor, während oder weniger als 4 Wochen nach R(C)T (53 Patienten (15%) von 353). Betrachtet man nur die M0 Patienten sinkt die Rate der therapieinduzierten Mortalität auf 9,8% für die definitive R(C)T, ändert sich aber nicht für die Patienten, die sich einer Resektion unterzogen. In 43 (8,5%) Patienten wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Time-Trends

Im zeitlichen Verlauf konnten Änderungen der Patientencharakteristika wie auch in den Therapiestrategien festgestellt werden: Der Altersdurchschnitt bei Diagnose erhöhte sich von 59J. auf 65J. Die Prävalenz von AC stieg signifikant von 16,1% auf 27,1% ($p=0,04$). Parallel dazu zeigte sich eine Verschiebung in Richtung höherer Tumorstadien (Grading ($p=0,003$), T-Stadium ($p=0,003$), N-Stadium ($p<0,0001$), UICC-Stadien III und IV ($p<0,0001$)). Der Einsatz kombinierter Radiochemotherapie-Protokolle stieg kontinuierlich über alle Zeiträume, von 37,8% im ersten Abschnitt zu

einem Anteil von 86,1% im letzten Abschnitt ($p < .0001$). Definitive Behandlungskonzepte nahmen von 65,7% auf 78,8% zu. Die Anwendung einer definitiven RCT war signifikant erhöht im Vergleich der Zeiträume vor und nach 1998 ($p < .0001$). Nach 1998 wurde eine höhere Strahlentherapiedosis (54 bis 60 Gy) signifikant häufiger angewendet.

Im Vergleich mit den Daten des TRM zeigt sich eine ähnliche Geschlechts-, Alters- und Tumorstadien-Verteilung über die Zeit. Ebenso zeigen Auswertungen des Tumorregisters ähnliche Veränderungen der Therapiestrategien: Abnahme der alleinigen operativen Versorgung und zunehmender Einsatz der RCT mit und ohne OP.

Gesamtüberleben und prognostische Faktoren:

Insgesamt zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate nach Applikation einer RCT im Vergleich zur alleinigen RT ($p = 0,002$), unabhängig vom verwendeten Chemotherapieprotokoll und der Anzahl der Substanzen. Eine Strahlentherapiedosis über 54 Gy scheint einen Einfluss auf das Überleben zu haben ($p = 0,027$). In der multivariaten Analyse bleibt allerdings nur das Hinzuziehen der Chemotherapie signifikant.

In einer Subgruppe von Patienten (T1-3 N0-1 M0) die eine definitive RCT mit 5-FU und MMC erhielten zeigte sich 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten von 37,5%, 22,7% und 15%. Das medianes Überleben betrug 18,2 Monate.

Die einzelnen Abschnitte betrachtend zeigt sich in den Subgruppen der Patienten in der primären RCT-Gruppe im Vergleich zur RCT+OP ein Überlebensvorteil für die resezierten Patienten vor 1998 (Zeitabschnitte I-III), der in den letzten beiden Zeitabschnitten nicht mehr zu sehen ist.

Vergleicht man wiederum die einzelnen Zeitabschnitte zeigt sich im Verlauf eine tendenzielle Verbesserung im OS in der definitiven Gruppe jedoch keine in der OP-Gruppe.

Diskussion

Die beiden Studien wurden unter folgenden Fragestellungen durchgeführt: Welchen Veränderungen unterliegen die klinischen Charakteristika, die Therapieansätze und das Überleben in einer sehr großen Kohorte von Patienten, die über einen langen Zeitraum verfolgt wurden?

Wie verändert sich die Nutzung von Radio(chemo)therapie mit oder ohne Operation im Verlauf? Wirkt sich eine definitive RCT mit 5-FU und MMC an Stelle der Standardtherapie nachteilig auf das OS aus?

Im Allgemeinen zeigte sich im Beobachtungszeitraum eine deutliche Verschiebung der Patientencharakteristika in Richtung höheren Alters, höherem Anteil von AC und hin zu fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung. Ähnliche Tendenzen waren auch in den Auswertungen der epidemiologischen Daten des TZM sichtbar (<http://www.tumorregister-muenchen.de>). Die Verschlechterung der Tumorstadien kann teilweise mit einer zunehmenden Nutzung der verbesserten Stagingmöglichkeiten einschließlich Ultraschall, MRT und PET-CT, erklärt werden [28-32]. Der Anstieg der AC wurde bereits von mehreren Gruppen weltweit berichtet und reflektiert möglicherweise die im Vergleich zum SCC unterschiedlichen Pathogenese des AC [33-39]. Die Verschiebung in Richtung AC ist allerdings in unseren Daten etwas geringer ausgeprägt als Auswertungen der SEER-Datenbank (59,2%, n=16.162; 2004-2008) berichten. Im Gegensatz zur Literatur zeigt sich in unseren Daten ein schlechteres OS für AC-Patienten, möglicherweise bedingt durch die Negativselektion der Patienten [4, 40]. Der Anteil der synchronen Tumoren von 11,9% in unserer Kohorte findet Übereinstimmung mit publizierten Daten [41, 42].

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist durch das Lokalrezidiv und Fernmetastasierung als zwei konkurrierende Risiken bestimmt. Chirurgische Resektion und Radiotherapie als einzelne Therapiemodalitäten ergeben eine 5J-Überlebensrate von weniger als 10% [43]. Auch die Kombination beider Ansätze bringt keine optimalen Ergebnisse. Aus diesem Grund wurden Operation, Bestrahlung und Chemotherapie in einem multimodalen Therapieansatz kombiniert.

Wie zu erwarten, verschiebt sich auch in unserer Kohorte die Therapie in Richtung Multimodalität. Es scheint jedoch, dass nur die Kombination der RT mit Chemotherapie das OS beeinflusst. Dies wurde bereits im Rahmen von prospektiven randomisierten Studien gezeigt [8, 14, 23] und bestätigt sich in Patientenkohorten, die analog eines Protokolls behandelt wurden [7]. Solche Daten existieren nicht für eine nicht-selektierte Patientengruppe. Besonders wichtig erscheint in dieser Hinsicht die Tatsache, dass die meisten Patienten im Münchner Raum Mitomycin-C anstelle der in den meisten randomisierte Studien [7, 8, 13, 23, 44] verwendete Chemotherapiekombination mit Cisplatin, erhielten.

Vorteile durch das Hinzufügen einer Chemotherapie mit 5-FU und MMC wurden bereits durch Coia et al. in den frühen 1980er Jahren berichtet [14]. Jedoch zeigte sich später die Kombination mit Cisplatin effizienter [7, 8, 22]. Ein Vergleich der Wirksamkeit von MMC und Cisplatin wurde nie in einer randomisierten Studie untersucht.

Die Unterlegenheit unserer Kohorte im Vergleich zur RTOG-85-01-Studie [7, 8] ist primär durch die Natur der retrospektiven Analyse einer unselektierten Kohorte bedingt. In der Untergruppe, die wir nach den RTOG 85-01 Kriterien selektierten, fanden wir im Vergleich fortgeschrittenere Tumorstadien und eine sehr hohe Rate von SCC, assoziiert mit Tabak- und Alkoholmissbrauch und damit einem niedrigen sozioökonomischen Status mit manifesten Komorbiditäten [34, 45, 46]. Unter diesen Umständen scheint die Applikation von MMC eine angemessene Option oder Alternative zur Verbesserung des Outcome zu sein [46]. Patienten mit AC waren in fortgeschrittenen Stadien als in der Literatur beschrieben [34, 47], was auch zu einem schlechteren Ergebnis beitrug. Die Gesamtüberlebensrate von 15% nach 5 Jahren ist der mit Cisplatin und 5-FU in der RTOG 85-01 berichteten nominell unterlegen (27% nach 5 Jahren) [23], jedoch vergleichbar mit den OS-Raten anderer Studien [22, 48-51]. Cisplatin/5-FU ist der anerkannte Standard für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren oder inoperable Patienten solange keine randomisierte Studie zur Verfügung steht, um die Gleichwertigkeit beider Substanzen zu beweisen. Im Falle von Kontraindikationen gegen Cisplatin ist MMC eine gute Alternative.

Trotz erheblicher Veränderungen der Behandlungsmodalitäten in den vergangenen Jahrzehnten zeigt sich für die gesamte unselektierte Studienkohorte eine nur moderate Verbesserungen im OS.

Beim Versuch, die Rolle der Chirurgie in unserem Patientenkollektiv zu erheben, müssen einige Einschränkungen berücksichtigt werden: Ein möglicherweise ausschlaggebendes Bias ist die Tatsache, dass der Wert der Operation nur für jene Patienten abgeschätzt werden kann, die in unserer Klinik die Strahlentherapiebehandlung erhielten. Das tertiäre Setting trägt auch zu dieser Negativselektion bei.

Der Wert der Operation scheint für das Gesamtüberleben beschränkt zu sein. Dies spiegeln die Ergebnisse von randomisierten Studien, die durch zusätzliche Operation nach kombinierter Radiochemotherapie keine Verbesserung im OS fanden [3, 4, 9]. Die besten Ergebnisse in Bezug auf die LC wurden mit trimodalen Therapieansätzen erreicht, jedoch sind die Auswirkungen der OP in dieser großen Kohorte begrenzt da die Zunahme der Sterblichkeit durch die Operation die erhöhte LC aufwiegt.

Die erhöhte Strahlentherapiedosis zeigt in unserer Kohorte einen positiven Einfluss auf die OS-Raten. In einer früheren randomisierten Studie [52] wurde eine solche Korrelation bestritten, jedoch ist der Wert dieser Studie begrenzt, da in dem Arm der

Dosiseskalation ein Anstieg der Mortalität noch vor Erreichen der höheren Dosis auftrat, ebenso wurden mehrere Protokollverletzungen dokumentiert. Unsere Ergebnisse stimmen mit Daten von Geh et al. überein [22], aus denen eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung hervorgeht.

Wie bereits dargelegt, ist die Verwendung eines nicht selektierten Patientenkollektivs zu Studienzwecken mit gewissen Unzulänglichkeiten verbunden: Ungleichgewichte können standortspezifisch und aufgrund der individuellen und klinischen Therapieentscheidungen nicht kontrolliert werden. Darüber hinaus werden Trends vom allgemeinen wissenschaftlichen Fortschritt aber auch von therapiezentrumsspezifischen Variablen beeinflusst.

Interpretationen können nur vorsichtig unter Berücksichtigung des Selektionsbias in einem retrospektiven Setting gemacht werden.

Die Charakteristika der Patienten in unserer unselektierten Kohorte sind vergleichbar mit den epidemiologischen Auswertungen des TZM. So sind die daraus resultierenden Schlussfolgerungen zu einem gewissen Grad fundiert.

Bisher haben nur wenige Studien versucht, den Wert der Behandlungsansätze mit bevölkerungsbezogenen Daten zu korrelieren:

Eine Gruppe aus den USA hat mit Unterstützung des National Institutes of Health, durch eine Umfrage versucht, demographische Daten der Patienten und Informationen über das chirurgische Vorgehen bei Ösophaguskarzinom zu erheben [53]. Die Auswertung zeigte eine beträchtliche Heterogenität in den chirurgischen Strategien und betonte die Notwendigkeit von kontrollierten Studien, um die besten Vorgehensweisen zu ermitteln.

Eine weitere Studie aus den USA basierend auf einer SEER-Datenbank Abfrage bewies einen Überlebensvorteil durch die neoadjuvante RT bei Patienten, die sich einer Operation unterzogen [54]. Die SEER-Studie von Chang et al. [40] fand keinen Unterschied in der Überlebensrate und dem Therapieansprechen im Vergleich von AC und SCC.

Eine Untersuchung von Trends in der Behandlung und deren Einfluss auf das OS stammt von dem Irish National Cancer Registry [55] und zeigte einen Rückgang der Resektion, insbesondere bei älteren Patienten und einen erheblichen Unterschied im OS im Vergleich mit randomisierten kontrollierten Studien.

Das TRM und die SEER-Programm Datenbank sind bevölkerungsbezogene Datenbanken. Sie wurde erst allmählich ausgebaut und sind abhängig von konkurrierender Bürokratie und der klinikübergreifenden Kooperation aller Versorgungsträger in der Region, um eine vollständige Erfassung aller Tumorpatienten zu erreichen. Dies ist jedoch die einzige Quelle um epidemiologische Daten und Behandlungsergebnisse aus der tatsächlichen klinischen Praxis, außerhalb von kontrollierten Studienprotokollen, zu erhalten.

Unsere Daten liefern keine Aussage zur lokalen Kontrolle bzw. Rezidivrate. Da die Ergebnisse der Therapie des Ösophaguskarzinoms insgesamt schlecht sind und ein Rezidiv kaum behandelbar ist, entspricht das Überleben einem Surrogat der lokalen bzw. distanten Kontrolle der Erkrankung.

Für die Zukunft sind mehrere entscheidende Aspekte von Bedeutung:

Ein zentrales Problem ist die Tatsache, dass für die meisten Patienten mit dieser Erkrankung aggressive Therapieansätze nicht geeignet sind [45]. Die Entwicklung besserer Auswahlverfahren nach individuellem Risikoprofil und geschätzter Prognose zur Reduktion der Therapieassoziierten Morbidität und Mortalität sollte ein Zukunftsziel sein [34, 37, 43, 56, 57].

Parallel hierzu wird das Schicksal von Patienten mit Speiseröhrenkrebs weitgehend durch die frühe Metastasierung beeinflusst, daher ist es von zentraler Bedeutung, den Wert einer Integration von zielgerichteten Medikamenten mit nachgewiesener Wirkung in neuen Behandlungskonzepten zu testen [58-60].

Ebenso haben neue Bestrahlungstechniken, mit dem Ziel die Lungentoxizität zu verringern sowie die Zielvolumenkonformität zu erhöhen, eine klare Rolle in der Optimierung der Ergebnisse [61-64].

Fazit

Trotz einer Zunahme der ungünstigen Tumorstadien lässt sich eine diskrete (aber statistisch nicht signifikante) Verbesserung der Überlebensrate für die ganze Kohorte beobachten, was vor allem auf die Addition der Chemotherapie zur Strahlentherapie zurückzuführen ist. Die definitive RCT mit 5-FU und Cisplatin ist der Therapiestandard, bei Kontraindikationen zu Cisplatin stellt MMC eine gute Alternative dar. Die Effektivität von MMC ist nicht zu bestreiten, eine Gleichwertigkeit der Substanzen kann jedoch nur durch randomisierte Studien bewiesen werden. Die Rolle der Chirurgie ist für die meisten Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung nicht geklärt. Trotz aller Bemühungen auf dem Gebiet der multimodalen Ansätze bleibt die Prognose des Ösophaguskarzinoms limitiert.

Zusammenfassung

Die therapeutischen Optionen für die Behandlung des Ösophaguskarzinoms haben sich in den letzten Jahrzehnten mit Einführung multimodaler Behandlungskonzepte verändert.

Es bleibt jedoch unklar, in wie weit der dokumentierte wissenschaftliche Fortschritt die tägliche Routine in der Praxis durchdringt.

Die Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin gilt seit 2 Jahrzehnten als Standard für die primäre Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Im Gegensatz dazu erhielten die meisten Patienten, die im Klinikum der LMU München behandelt wurden, eine definitive Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C. Retrospektiv wurde geprüft, zu welchen Ergebnissen das angewandte Regime im Vergleich zur Standardtherapie führte. Es zeigte sich, dass im Laufe der Zeit das Alter und die Inzidenz des Adenokarzinoms sowie fortgeschrittenere Stadien bei Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms zunahmen. Die Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C scheint ähnlich effektiv wie die Standardtherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin zu sein. Allerdings gibt es keine randomisierte Studie um dies zu belegen.

Komplexere Behandlungsprotokolle wurden in die klinische Routine eingeführt jedoch verbesserte sich das Gesamtüberleben im Laufe der Jahre nur geringfügig. Wichtigster Prädiktor war die Zugabe von Chemotherapie allerdings ohne Unterschied zwischen Radiochemotherapie mit oder ohne Resektion. Die zusätzliche OP scheint nur für eine limitierte Patientengruppe von Bedeutung zu sein.

Aufgrund des insgesamt reduzierten Allgemeinzustands der meisten Patienten mit Ösophaguskarzinoms ist es ungewiss, welcher Anteil der Patienten einer potentiell kurativen, aggressiven Therapie zugeführt werden können und ob somit die Ergebnisse wesentlich verbessert werden können.

Summary

Treatment options for oesophageal cancer have changed considerably over the last decades with the introduction of multimodal treatment concepts dominating the progress in the field. However, it remains unclear in how far the documented scientific progress influenced and changed daily routine practice. For definitive radiochemotherapy, 5-fluorouracil/cisplatin protocols have been considered the standard of care for oesophageal carcinoma over the last 2 decades. By contrast, most patients treated at the University Hospital, LMU Munich, Germany, received 5-fluorouracil/mitomycin C. One objective of this retrospective analysis was to determine the value of 5-fluorouracil/mitomycin-C-based therapy. In order to gain insight into this we performed a retrospective analysis of patients treated at a larger

tertiary referral centre over time course of 25 years. Over the time, patients were older, the formal tumour stage was more advanced and the incidence of AC was higher. Despite being nominally inferior to platinum-based radiochemotherapy, the overall survival rates for 5-fluorouracil/mitomycin C are in a similar range. Thus, the mitomycin-C-based radiochemotherapy approach may consider being as effective as the standard therapy. However, there is no randomized trial available in order to prove equality with the standard regimen. Although more complex treatment protocols were introduced into clinical routine, only a minor progress in OS rates was detectable over the years. Main predictor of outcome in this cohort was the addition of chemotherapy with no difference between RCT with or without surgery. The addition of surgery to radio-chemotherapy may only be of value for very limited patient groups. Since most patients with oesophageal cancer generally suffer from reduced overall health conditions it is uncertain how high the proportion of aggressive treatments is and whether outcomes are improved substantially.

Literaturverzeichnis

1. Berger B, Belka C: Evidence-based radiation oncology: oesophagus. *Radiother Oncol* 2009, 92(2):276-290.
2. Wolf MC, Stahl M, Krause BJ, Bonavina L, Bruns C, Belka C, Zehentmayr F: Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments. *Radiat Oncol* 2011, 6:55.
3. Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, Au-Yeung AC, Chung SC, Ng EK: Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 2005, 9(6):794-802.
4. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP *et al*: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007, 25(10):1160-1168.
5. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M *et al*: Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997, 337(3):161-167.
6. Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J *et al*: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005, 6(9):659-668.
7. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S *et al*: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama* 1999, 281(17):1623-1627.
8. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992, 326(24):1593-1598.
9. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M *et al*: Chemoradiation with and without surgery

in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005, 23(10):2310-2317.

10. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Konigsrainer A *et al*: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009, 27(6):851-856.

11. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996, 335(7):462-467.

12. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, GebSKI V: Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The lancet oncology* 2011, 12(7):681-692.

13. Wolf M, Zehentmayr F, Niyazi M, Ganswindt U, Haimerl W, Schmidt M, Holzel D, Belka C: Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2010, 186(7):374-381.

14. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE: Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 20(1):29-36.

15. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T *et al*: Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005, 23(6):1125-1135.

16. Hehr T, Classen J, Welz S, Ganswindt U, Scheithauer H, Koitschev A, Bamberg M, Budach W: Hyperfractionated, accelerated chemoradiation with concurrent mitomycin-C and cisplatin in locally advanced head and neck cancer, a phase I/II study. *Radiother Oncol* 2006, 80(1):33-38.

17. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L *et al*: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996, 14(9):2527-2539.

18. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, Herrmann O, Baum U, Fietkau R, Klein P, Bautz W, Schneider T, Hohenberger W *et al*: Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. *Onkologie* 2000, 23(5):436-442.
19. Bischoff A, Marnitz S, Kohler C, Kurzeja R, Morawietz L, Schneider A, Budach V: Complete remission after neoadjuvant chemoradiation in a stage IV vulvar cancer patient. *Strahlenther Onkol* 2008, 184(8):421-425.
20. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E: Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 55(5):1226-1232.
21. Tonusin A, Lorvidhaya V, Punpae P, Changwiwit W, Charoeniam V, Ployleumsang D, Issariyodom P: Mitomycin C in advanced cervical cancer. *J Med Assoc Thai* 1987, 70(5):275-279.
22. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R: Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol* 2006, 78(3):236-244.
23. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997, 15(1):277-284.
24. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, Martin L, Donegan J, Pazdur R, Reed C *et al*: Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998, 16(5):1826-1834.
25. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, O'Reilly E, Schwartz G, DeGroff J, Gonzalez G *et al*: Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17(10):3270-3275.
26. Michel P, Adenis A, Di Fiore F, Boucher E, Galais MP, Dahan L, Mirabel X, Hamidou H, Raoul JL, Jacob JH *et al*: Induction cisplatin-irinotecan followed by concurrent cisplatin-irinotecan and radiotherapy without surgery in oesophageal cancer: multicenter phase II FFCD trial. *Br J Cancer* 2006, 95(6):705-709.
27. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007, 8(3):226-234.

28. Polednak AP: Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas. *International journal of cancer Journal internationale du cancer* 2003, 105(1):98-100.
29. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D: Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002, 50 Suppl 5:v1-23.
30. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N *et al*: Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008, 49(3):480-508.
31. van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD: Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2008, 98(3):547-557.
32. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, Reed CE: An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *The Annals of thoracic surgery* 2002, 74(4):1026-1032.
33. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr.: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998, 83(10):2049-2053.
34. DeMeester SR: Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006, 13(1):12-30.
35. Pohl H, Welch HG: The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97(2):142-146.
36. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58(2):71-96.
37. Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003, 349(23):2241-2252.
38. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM: New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 1999, 80(5-6):834-842.
39. Bollschweiler E, Wolfgang E, Gutschow C, Holscher AH: Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 2001, 92(3):549-555.

40. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC: Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. *American journal of clinical oncology* 2009, 32(4):405-410.
41. Fukuzawa K, Noguchi Y, Yoshikawa T, Saito A, Doi C, Makino T, Takanashi Y, Ito T, Tsuburaya A: High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract. *Cancer Lett* 1999, 144(2):145-151.
42. Welz S, Schmid A, Hehr T, Schulze K, Feldmann HJ, Budach W, Bamberg M, Belka C: Treatment-outcome for synchronous head-and-neck and oesophageal squamous cell carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005, 77(3):267-270.
43. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP: Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol* 2007, 8(6):545-553.
44. Wong R, Malthaner R: Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD002092.
45. Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, Schoenberg J, Greenberg R, Liff J, Schwartz A *et al*: Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001, 153(2):114-122.
46. Coia LR: Chemoradiation: A Superior Alternative for the Primary Management of Esophageal Carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1994, 4(3):157-164.
47. Klautke G, Fietkau R: Significance of radiation therapy for adenocarcinomas of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cancer with special reference to the MAGIC trial. *Strahlenther Onkol* 2007, 183(4):163-169.
48. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimtchuk MJ, Pinto LH, Canary PC: A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991, 67(9):2258-2261.
49. Kaneta T, Takai Y, Nemoto K, Kakuto Y, Ogawa Y, Ariga H, Maruoka S, Ishibashi T, Hosoi Y, Yamada S: [Effects of combination chemoradiotherapy with daily low-dose CDDP for esophageal cancer--results of a randomized trial]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997, 24(14):2099-2104.
50. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI: A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998, 21(5):462-465.

51. Rades D, Schulte R, Yekebas EF, Homann N, Schild SE, Dunst J: Radio(chemo)therapy plus resection versus radio(chemo)therapy alone for the treatment of stage III esophageal cancer. *Strahlenther Onkol* 2007, 183(1):10-16.
52. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP: 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002, 20(5):1167-1174.
53. Enestvedt CK, Perry KA, Kim C, McConnell PW, Diggs BS, Vernon A, O'Rourke RW, Luketich JD, Hunter JG, Jobe BA: Trends in the management of esophageal carcinoma based on provider volume: treatment practices of 618 esophageal surgeons. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2010, 23(2):136-144.
54. Schwer AL, Ballonoff A, McCammon R, Rusthoven K, D'Agostino RB, Jr., Scheffer TE: Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009, 73(2):449-455.
55. Cronin-Fenton DP, Sharp L, Carsin AE, Comber H: Patterns of care and effects on mortality for cancers of the oesophagus and gastric cardia: a population-based study. *European journal of cancer* 2007, 43(3):565-575.
56. Brenner B, Ilson DH, Minsky BD: Treatment of localized esophageal cancer. *Seminars in oncology* 2004, 31(4):554-565.
57. Koshy M, Esiashvilli N, Landry JC, Thomas CR, Jr., Matthews RH: Multiple management modalities in esophageal cancer: combined modality management approaches. *Oncologist* 2004, 9(2):147-159.
58. Du L, Zhou LJ, Pan XJ, Wang YX, Xu QZ, Yang ZH, Wang Y, Liu XD, Zhu MX, Zhou PK: Radiosensitization and growth inhibition of cancer cells mediated by an scFv antibody gene against DNA-PKcs in vitro and in vivo. *Radiat Oncol* 2010, 5:70.
59. Li M, Abdollahi A, Grone HJ, Lipson KE, Belka C, Huber PE: Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model. *Radiat Oncol* 2009, 4:66.
60. Zerp SF, Stoter R, Kuipers G, Yang D, Lippman ME, van Blitterswijk WJ, Bartelink H, Rooswinkel R, Lafleur V, Verheij M: AT-101, a small molecule inhibitor of anti-apoptotic Bcl-2 family members, activates the SAPK/JNK pathway and enhances radiation-induced apoptosis. *Radiat Oncol* 2009, 4:47.

61. Scorsetti M, Navarria P, Mancosu P, Alongi F, Castiglioni S, Cavina R, Cozzi L, Fogliata A, Pentimalli S, Tozzi A *et al*: Large volume unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: acute toxicity and initial outcome results with rapid arc. *Radiat Oncol* 2010, 5:94.
62. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K: Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010, 5:32.
63. Shi A, Zhu G, Wu H, Yu R, Li F, Xu B: Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010, 5:35.
64. Huang TC, Liang JA, Dilling T, Wu TH, Zhang G: Four-dimensional dosimetry validation and study in lung radiotherapy using deformable image registration and Monte Carlo techniques. *Radiat Oncol* 2010, 5:45.

Glossar

RT	Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
MMC	Mitomycin C
5-FU	5-Fluorouracil
OS	Überlebensrate
AC	Adenokarzinom
SCC	Plattenepithelkarzinom
TZM	Tumorzentrum München
TRM	Tumorregister München
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results

Publikationen

Publikationen für die kumulative Dissertation

1.

Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer. Wolf M, Zehentmayr F, Niyazi M, Ganswindt U, Haimerl W, Schmidt M, Hölzel D, Belka C: Strahlenther Onkol. 2010 Jul 24; 186(7):374-381.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582393>

Impact Factor 3.567

Teile dieser Arbeit wurden als Poster-Präsentation auf dem 15ten jährlichen Meeting der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in Bremen (11-14.6.2009) ausgestellt.

2.

Treatment strategies for oesophageal cancer - time-trends and long term outcome data from a large tertiary referral centre. Wolf M, Zehentmayr F, Schmidt M, Hölzel D, Belka C. Radiat Oncol. 2012 Apr 15;7(1):60. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22501022>

Impact Factor 2.41

Teile dieser Arbeit wurden als Poster-Präsentation auf dem 17ten jährlichen Meeting der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in Wiesbaden (2-5.6.2011) ausgestellt.

Originalarbeiten im Anhang

Weitere Publikationen

1.

Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments. Wolf MC, Stahl M, Krause BJ, Bonavina L, Bruns C, Belka C, Zehentmayr F. Radiat Oncol. 2011 May 26;6:55.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615894>

Impact Factor 2.41

2.

Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms
Definitive radiochemotherapy for cancer of the esophagus. Zehentmayr F, Wolf M, Budach W, Belka C. 2010 Nov 5; Der Onkologe

Volume 16, Number 5, 510-514, DOI: 10.1007/s00761-010-1827-5

Leitthema

Originalarbeiten im Anhang

Weitere Publikationen zu gastrointestinalen Themen:

Rektumkarzinom

1.

[Neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer]. Zehentmayr F, Wolf M, Weissenborn Y, Feldmann HJ, Belka C.

MMW Fortschr Med. 2011 Sep 1;153(35):31-3. German.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21916302>

2.

[Radiotherapy of rectal cancer]. [Article in German]. Wolf M, Zehentmayr F, Belka C

Radiologe. 2012 Jun;52(6):545-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22618627>

Analkarzinom

Loco-regional control after radiochemotherapy for anal cancer: a single centre retrospective analysis. Zehentmayr F, Wolf M, Kreis ME, Belka C.

Presentation als E-poster. Abstractnummer E31-0435. 31ste ESTRO Konferenz, Barcelona (9-13.5.12)

sowie

Vortrag auf dem 18ten jährlichen Meeting der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in Wiesbaden (7-10.6.12).

Eigenanteil an den vorgelegten Arbeiten

Der Doktorand, der in beiden Publikation als Erstautor auftritt, hat das Thema der Dissertation gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. C. Belka entwickelt. Die Datenerfassung und die Auswertung der Daten erfolgten selbstständig und ohne fremde Hilfe. Beide Publikationen wurden zunächst durch den Autor verfasst und anschließend durch Herrn Prof. Dr. med. C. Belka revidiert und in gemeinsamer Arbeit in ihre endgültige Fassung gebracht. Alle weiteren Koautoren standen unterstützend bei speziellen Fragestellungen zum Manuskript oder zur statistischen Auswertung sowie der Deutung und Darstellung von Ergebnissen zur Verfügung.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Belka für die Überlassung des Themas, grenzenlose Geduld, wissenschaftliche Inspiration und Ausbildung, hervorragende Zusammenarbeit und Betreuung.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Ganswindt und Herrn Dr. med. Zehentmayr für die Betreuung und Anleitung, Herrn Prof. Hölzel, Herrn Schmidt und dem TZM für die Ausarbeitung des Themas, die stete Unterstützung in statistischen Fragen und Überlassung der Daten des TRM, sowie meinen Kollegen und allen Mitarbeitern unserer Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie für die Unterstützung.

Anhang

Originalpublikationen

Long-Term Outcome of Mitomycin C- and 5-FU-Based Primary Radiochemotherapy for Esophageal Cancer*

Maria Wolf¹, Franz Zehentmayr¹, Maximilian Niyazi¹, Ute Ganswindt¹, Wolfgang Haimerl¹, Michael Schmidt², Dieter Hölzel³, Claus Belka¹

Background and Purpose: For definitive radiochemotherapy, 5-fluorouracil/cisplatin protocols have been considered the standard of care for esophageal carcinoma over the last 2 decades. By contrast, most patients treated at the University Hospital, LMU Munich, Germany, received 5-fluorouracil/mitomycin C. The objective of this retrospective analysis was to determine the value of 5-fluorouracil/mitomycin-C-based therapy.

Patients and Methods: Tumor stage, treatment received, and outcome data of patients treated for esophageal cancer between 1982 and 2007 were collected; endpoint of the analysis was overall survival.

Results: 298 patients with inoperable cancer of the esophagus were identified (16.8% adenocarcinoma, 77.5% squamous cell carcinoma). At diagnosis, 61.7% (184/298) had UICC stage III–IV, 54.4% (162/298) positive lymph nodes, and 26.5% (79/298) metastatic disease. 74.5% of all patients (222/298) received radiation doses between 55 and 65 Gy, 65.8% (196/298) were subjected to concomitant chemotherapy. The median follow-up period (patients alive) was 4.1 years. A significant increase of overall survival ($p < 0.0001$) in the radiochemotherapy versus the radiotherapy-alone group was observed. 52% (102/196) in the 5-fluorouracil/mitomycin C group had tumor stages comparable to the RT0G 85-01 study cohort (T1–3 N0–1 M0). The median survival in this subgroup was 18.2 months, 3- and 5-year survival rates were 22.7% (21/102) and 15.0% (13/102), respectively.

Conclusion: Despite being nominally inferior to platinum-based radiochemotherapy, the overall survival rates are in a similar range. Thus, the mitomycin-C-based radiochemotherapy approach may be considered to be as effective as the standard therapy. However, there is no randomized trial available in order to prove the equality.

Key Words: Esophageal cancer · Radiochemotherapy · 5-fluorouracil and mitomycin C

Strahlenther Onkol 2010;186:374–81

DOI 10.1007/s00066-010-2137-y

Langzeitergebnisse nach primärer Radiochemotherapie mit Mitomycin C und 5-Fluorouracil bei Ösophaguskarzinom

Hintergrund und Ziel: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin gilt seit 2 Jahrzehnten als Standard für die primäre Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Im Gegensatz dazu erhielten die meisten Patienten, die im Klinikum der LMU München behandelt wurden, eine definitive Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C. Retrospektiv wurde geprüft, zu welchen Ergebnissen das angewandte Regime im Vergleich zur Standardtherapie führte.

Patienten und Methodik: Retrospektiv wurden Tumorstadium, Therapieform und das Outcome der Patienten mit Ösophaguskarzinom, die zwischen 1982 und 2007 behandelt wurden, erhoben (Tabelle 1). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (Abbildungen 1a bis 1c).

Ergebnisse: 298 Patienten (16,8% Adenokarzinome [50/298], 77,5% Plattenepithelkarzinome [231/298]) wurden primär behandelt. Bei Diagnosestellung wiesen 61,7% (184/298) UICC-Stadien III–IV, 54,4% (162/298) einen positiven Lymphknotenstatus sowie 26,5% (79/298) Fernmetastasen auf. 74,5% aller Patienten (222/298) erhielten eine Bestrahlungsdosis zwischen 55 und 65 Gy. 65,8% (196/298) bekamen parallel dazu eine Chemotherapie. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 4,1 Jahre. Es zeigte sich ein signifikant längeres Überleben in der Radiochemotherapiegruppe im Vergleich zur Radiotherapiegruppe ($p < 0,0001$). 102/196 Patienten (52%) in der Radiochemotherapiegruppe hatten Tumorstadium T1–3 N0–1 M0, entsprechend

*Parts of the data were presented (poster presentation) at the 15th Annual Meeting of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO) in Bremen, June 11–14, 2009.

¹Department of Radiation Oncology, University Hospital Munich, LMU, Germany.

²Institute for Biometry and Epidemiology, University Hospital Munich, LMU, Germany.

³Tumor Registry Munich, University Hospital Munich, LMU, Germany.

Received: March 1, 2010; accepted: March 11, 2010

Published Online: June 24, 2010

der RTOG-85-01-Kohorte. In dieser Subgruppe zeigten sich ein medianes Überleben von 18,2 Monaten und Überlebensraten von 22,7% (21/102) bzw. 15,0% (13/102) nach 3 respektive 5 Jahren (Tabellen 2 und 4).

Schlussfolgerung: Obwohl in diesem unselektionierten Kollektiv der Standardtherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil nominell unterlegen, sind die Überlebensraten in einem vergleichbaren Bereich (Tabelle 3). Eine Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C scheint ähnlich effektiv wie die Standardtherapie zu sein. Allerdings gibt es keine randomisierte Studie, um dies zu beweisen.

Schlüsselwörter: Ösophaguskarzinom · Radiochemotherapie · 5-Fluorouracil und Mitomycin C

Introduction

Based on the results of the RTOG 85-01 trial, the use of radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) is a well-accepted standard for the definitive treatment of esophageal cancer [21]. The trial revealed increased local control rates and improved overall survival by addition of both agents [1]. Furthermore, the results have been reproduced and confirmed in patients treated outside of the original trial [1, 14]. More recently, other drugs including taxanes and irinotecan [22, 23, 29] have been introduced as active radiochemotherapy agents. However, none of these agents have been tested prospectively against cisplatin/5-FU. Notably, in the initial radiochemotherapy trials that proved the superiority of radiochemotherapy over radiotherapy alone, mitomycin C (MMC) was used [13]. Although being a well-established radiosensitizer for the treatment of head and neck cancer [9, 20], cancer of the anal canal [17], pancreatic carcinoma [7, 37], vulvar and cervical cancer [5, 27, 38, 39] the drug has not only lost acceptance in the treatment of esophageal cancer, but its effectiveness has been seriously called into question [19].

Patients and Methods

Radiochemotherapy with 5-FU/MMC has been the standard of care for cancer of the esophagus at the Department of Radiation Oncology, University Hospital, Ludwig Maximilian University (LMU) Munich, Germany, for the last 2 decades, based on the clinical experience made by using the Coia protocol [13].

In a retrospective approach, the following data were systematically retrieved from the patient files as well as from the Munich Tumor Registry: tumor stage, treatment, and outcome of all patients with either squamous cell carcinoma (SCC) or adenocarcinoma (AC) of the thoracic esophagus, excluding AC with cardia and gastric involvement, treated between 1982 and 2007 at the Department of Radiation Oncology, University Hospital of the LMU Munich. For this analysis, only patients who received either definitive radiochemotherapy or radiotherapy were eligible. Patients who received adjuvant or neoadjuvant radio(chemo)therapy or brachytherapy were excluded, as well as those in whom treatment was aborted prematurely or whose data were incomplete. All patients were classified to TNM according to UICC criteria.

Survival was calculated from diagnosis to death by Kaplan-Meier survival analysis using the software package SSPS®

17.0. Patient characteristics were compared using the χ^2 -test. The log-rank test was used to compare overall survival rates between the treatment groups. Prognostic factors related to survival were identified by means of the Cox proportional hazards regression model ($p < 0.05$).

Results

Between February 1982 and August 2007, 504 patients with cancer of the esophagus were admitted. 298 patients were considered to be inoperable because of poor Karnofsky Performance Score (KPS), comorbidities, locally unresectable or metastatic disease. 72 patients received neoadjuvant or adjuvant radio(chemo)therapy, in 65, treatment was stopped prematurely, 20 patients with other aforementioned exclusion criteria and 49 patients with missing data were excluded. Of the 298 remaining patients, 77.5% (231/298) had SCC, 16.8% (50/298) AC, and 5.7% (17/298) unknown histology. The median age at diagnosis was 61 years (range 36–91 years). At diagnosis, 34.9% (104/298) of the patients were categorized as stage II, 35.2% (105/298) as stage III, and 26.5% (79/298) as stage IV, according to the UICC staging system. 57.7% (172/298) were T3 and 21.8% (65/298) T4 tumors. Nodal involvement was documented in 54.4% of the patients (162/298), and 26.5% (79/298) already presented with metastatic disease. The predominant tumor sites were the middle third of the esophagus with 29.9% (89/298) and the lower third with 34.2% (102/298). 15.1% (45/298) had second malignancies, independent of esophageal cancer.

The radiation dose was at least 54 Gy in 80.5% of the cases, 49.7% of the patients (148/298) received doses between 60 and 65 Gy. Until 1998, dose prescription was 2-D based and the reference isodose was 95%. From 1998 onward, a computed tomography-(CT)-based 3-D planning approach was used for 121 patients (40.6% of the total cohort).

65.8% of all patients (196/298) were treated by concomitant radiochemotherapy, 68.9% (135/196) of these (45.3%) of all patients, 135/298 received 5-FU plus MMC, only a minority of 8.6% (17/196) of the patients were treated with 5-FU and cisplatin (for patient characteristics and details on treatment in the group receiving radiotherapy and the group undergoing radiochemotherapy with 5-FU and MMC see Table 1).

The median follow-up period (patients alive) was 4.1 years (range 22–283 months).

Median survival was 12 months for patients with combined-modality therapy versus 9.3 months for radiotherapy

Table 1. Pretreatment patient characteristics. AC: adenocarcinoma; F: female; 5-FU: 5-fluorouracil; M: male; MMC: mitomycin C; RCT: radiochemotherapy; RT: radiotherapy; SCC: squamous cell carcinoma.

Tabelle 1. Patientencharakteristika vor Behandlung. AC: Adenokarzinom; F: weiblich; 5-FU: 5-Fluorouracil; M: männlich; MMC: Mitomycin C; RCT: Radiochemotherapie; RT: Radiotherapie; SCC: Plattenepithelkarzinom.

		RT		RCT with 5-FU + MMC		p-value
		102 patients		135 patients		
		n	(%)	n	(%)	
Gender	M	75	(73.5)	112	(83.0)	0.78
	W	27	(26.5)	23	(17.0)	
Age at diagnosis (years)	< 60	33	(32.4)	68	(50.4)	< 0.0001
	60–69	18	(17.6)	53	(39.3)	
	≥ 70	51	(50.0)	14	(10.4)	
	Median	69.5		59.2		
	Range	38–91		36–83		
Histology	AC	20	(19.6)	14	(10.4)	0.037
	SCC	73	(71.6)	115	(85.2)	
	Unknown	9	(8.8)	6	(4.4)	
Grading	G1	6	(5.9)	5	(3.7)	0.28
	G2	38	(37.3)	55	(40.7)	
	G3	42	(41.2)	65	(48.1)	
	G4	4	(3.9)	2	(1.5)	
	Unknown	12	(11.8)	8	(5.9)	
T	T1–T2	19	(18.6)	29	(21.5)	0.13
	T3	55	(53.9)	85	(63.0)	
	T4	25	(24.5)	20	(14.8)	
	Tx	3	(2.9)	1	(0.7)	
N	N0	50	(49.0)	64	(47.4)	0.12
	N1	49	(48.0)	71	(52.6)	
	Nx	3	(2.9)	0	(0)	
M	M0	70	(68.6)	111	(82.2)	0.016
	M1	29	(28.4)	24	(17.8)	
	Mx	3	(2.9)	0	(0)	
UICC	I–IIB	38	(37.3)	58	(43.0)	0.48
	III–IV	61	(59.8)	77	(57.0)	
	Unknown	3	(2.9)	0	(0)	
Localization	Cervical	6	(5.9)	7	(5.2)	0.49
	Proximal	16	(15.7)	32	(23.7)	
	Proximal/medial	6	(5.9)	7	(5.2)	
	Medial	36	(35.3)	35	(25.9)	
	Medial/distal	4	(3.9)	9	(6.7)	
	Distal	34	(33.3)	45	(33.3)	
RT dose (Gy)	≤ 54	22	(21.5)	20	(14.8)	0.049
	> 54 < 60	15	(14.7)	40	(29.6)	
	≥ 60	65	(63.8)	75	(55.6)	
Planning	2-D	85	(83.3)	73	(54.1)	< 0.0001
	3-D	17	(16.7)	62	(45.9)	

alone. After 2 years, 10.8% (11/102) of the radiotherapy-only group were alive, compared to 29.1% (57/196) of the radiochemotherapy group. 3-year survival was 3.9% (4/102) in the radiotherapy-alone arm, in contrast to 16.8% (33/196) in the combined-modality group. 5-year survival in this group

was 10.2% (20/196; Table 2). The log-rank comparison of the survival rates revealed a statistically significant difference with a p-value < 0.0001 (hazard ratio [HR] 0.77; 95% confidence interval [CI] 0.68–0.87; Figure 1b). Within the radiochemotherapy group (196/298), no statistically significant difference

Table 2. Overview of overall survival (OS). 5-FU: 5-fluorouracil; MMC: mitomycin C; RCT: radiochemotherapy; RT: radiotherapy.

Table 2. Übersicht zum Gesamtüberleben (OS). 5-FU: 5-Fluorouracil; MMC: Mitomycin C; OS: Gesamtüberleben; RCT: Radiochemotherapie; RT: Radiotherapie.

		RT (102/298)		RCT (196/298)		RTC with 5-FU + MMC (135/196)		T1–3 N0–1 M0 (102/135)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
				All RCT					
Years	0	102	34.2	196	65.8	135	68.9	102	52.0
	1		34.0		51.0		58.5	61	60.4
	2		10.8		29.1		34.8	36	37.5
	3		3.9		16.8		20.7	21	22.7
	4		0		13.0		14.9	17	18.4
	5		0		10.2		11.4	13	15.0
Median OS	(months)	9.3		12		15.6		18.2	

in regard to survival could be detected between patients with different histologies ($p = 0.059$; HR 0.68; 95% CI 0.46–1.02). However, for all patients (298), AC was found to be a negative prognostic factor ($p = 0.029$; HR 1.42; 95% CI 1.04–1.94; univariate analysis).

Survival improved when higher dose levels were used. The difference was significant > 54 Gy ($p = 0.002$; HR 0.62; 95% CI 0.46–0.82; Figure 2) and less significant ≥ 60 Gy ($p = 0.036$; HR 0.78; 95% CI 0.61–0.98) for the whole cohort. In the radiotherapy-only group, a dose ≥ 60 Gy was significantly better ($p = 0.025$), while there was no significance seen in the radiochemotherapy group at this dose level (≥ 60 Gy), but at a radiation dose of > 54 Gy ($p = 0.009$; HR 0.61; 95% CI 0.42–0.88).

Grading, T-stage, N-stage, concomitant chemotherapy with MMC and 5-FU, radiation dose > 54 Gy were significant prognostic criteria in the univariate Cox regression analysis. No significance was seen using 3-D versus 2-D planning, for age at diagnosis and tumor site (see Table 4).

Including histology, grading, T- and N-stage, dose level > 54 Gy and concomitant chemotherapy in the multivariate Cox regression analysis, only histology and N-stage did not remain significant.

A subgroup of 102/298 patients (34%) with T1–3 N0–1 M0 who received radiochemotherapy with 5-FU and MMC showed 2-year, 3-year, and 5-year overall survival rates of 37.5% (36/102), 22.7% (21/102), and 15% (13/102), respectively. At 10 years, eight patients were alive, the median survival rate was 18.2 months.

Discussion

Our cohort represents one of the largest nonselected patient cohorts followed over an extremely long period. Remarkably, several findings already indicated comparable patient characteristics and overall survival rates also observed in this retrospective analysis [2, 3, 14, 16, 18, 24, 31, 34, 41] (Table 3, Figure 1a). The predominant regimen with 5-FU and MMC used in a definitive approach during the last 2 decades at the Univer-

sity Hospital of the LMU Munich does not yield results similar to standard therapy in so far as an overall survival rate of 15% at 5 years is nominally inferior to an overall survival rate of 27% at 5 years reported by using cisplatin and 5-FU [21]. Our results confirm the importance of radiochemotherapy in improving survival of patients with unresectable esophageal cancer [1, 8, 13, 14, 21, 25, 40] (Figures 1b and 1c). However, due to the retrospective setting, the patient distribution is balanced in favor of the radiochemotherapy group with statistically significant differences concerning age at diagnosis ($p < 0.0001$), histology ($p = 0.037$), M-stage ($p = 0.016$), and irradiation technique ($p < 0.0001$).

Benefits from adding chemotherapy had been already reported in the early 1980s by using 5-FU and MMC. The latter can be administered with little toxicity in a range of solid tumors, but it seems to be less efficient than cisplatin [13, 19, 21].

There may be two reasons for the less favorable outcome in this study as compared with the literature: worse patient selection and lower efficiency of MMC. Our cohort is characterized by a higher proportion of patients with advanced tumor stage (57.7% T3, 21.8% T4, 54.4% N1, 26.5% M1, 61.7% UICC III–IV) than in other studies [11, 28, 33, 35]. Additionally, a high rate of discontinuation of treatment, therapy-related mortality, and the fact that more than one third (102/298) of the patients did not receive concomitant chemotherapy because of comorbidities show a negatively biased selection of patients with poor prognosis. For example, the ratio of T2/T3 was 82%/8% and that of N0/N1 82%/13% in the RTOG 85-01 trial, compared to a T1–2/T3 ratio of 25.5%/74.5% and N0/N1 of 52.9%/47.1% in our subgroup (T1–3 N0–1 M0) selected according to the RTOG 85-01 trial.

A very high rate of SCC represents an association with tobacco and alcohol abuse, hence a low socioeconomic status with manifest comorbidities as described in epidemiologic studies [6, 15]. Under these circumstances, the administration of MMC seemed to be a more adequate option to improve survival [12]. Patients with AC were mainly detected in an ad-

vanced stage, which also contributed to worse outcome than described in the literature [15, 25].

Another reason could be the lower efficiency of MMC compared to cisplatin, which in fact has never been evaluated head to head in a randomized clinical trial, yet radiobiological estimations may help out here. In a systematic overview of preoperative radiochemotherapy trials including 1,012 patients with 311 pathologic complete remissions, the influence of MMC was not found to be significant [19].

Overall survival in the radiotherapy-alone group was poor and did not exceed 5% (4/102) at 3 years, which is comparable to other studies [32, 36, 40] even when taking into ac-

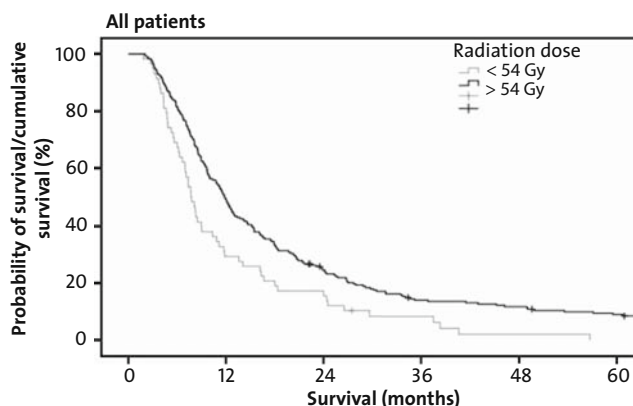
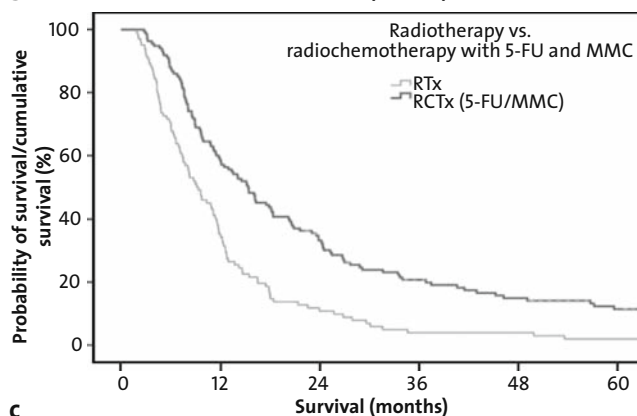
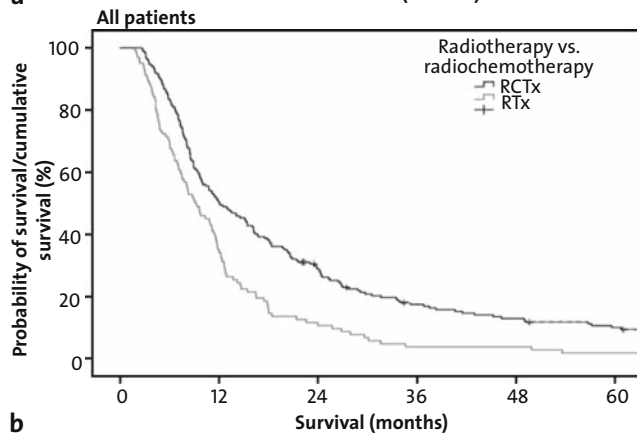
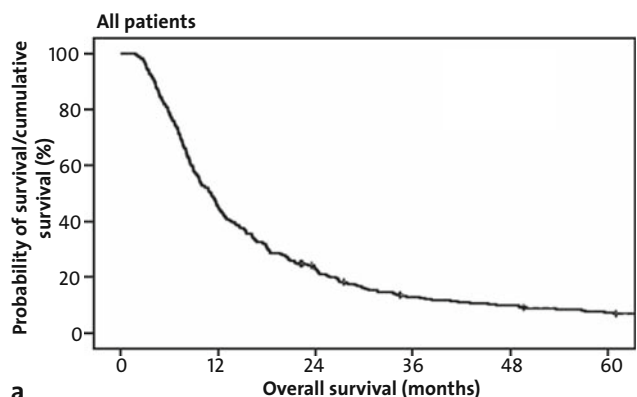


Figure 2. OS for radiation doses \leq and $>$ 54 Gy: significantly better OS at a dose level $>$ 54 Gy ($p = 0.002$; HR 0.62; 95% CI 0.46–0.82).

Abbildung 2. OS bei Strahlendosen \leq 54 Gy und $>$ 54 Gy: signifikant besseres OS bei einer Strahlendosis $>$ 54 Gy ($p = 0,002$; HR 0,62; 95%-CI 0,46–0,82).

count that the randomized trials did not include metastatic patients. However, a selection bias may be seen here, as the radiotherapy-only arm may be a surrogate marker for poor general condition of the patient with a poor KPS at diagnosis, which implies less treatment tolerance.

Patients in this group who were treated with doses ≥ 60 Gy had a significantly better outcome than those who received a lower dose (37 vs. 65 patients; $p = 0,026$; 95% CI 0.42–0.95).

Although no survival advantage could be found by 3-D CT-based planning in the whole patient cohort, an adequately applied radiation dose $>$ 54 Gy seems to play a role (Table 4), even if the patient is not suitable for concomitant chemotherapy. Therefore, our data do not confirm the results of the INT 0123 trial, which showed no benefit from dose escalation [4, 29], but suggests an impact of radiation dose on outcome

Figures 1a to 1c. a) Kaplan-Meier overall survival (OS) curve of the whole cohort (298 patients), median OS 11.3 months. b) OS after radiotherapy (102/298) versus radiochemotherapy (196/298): significantly better OS ($p < 0.0001$, HR 0.77; 95% CI 0.68–0.87) in the concomitant radiochemotherapy arm. c) OS after RT (102/298) versus RCT (135/298) with 5-FU and MMC: significantly better OS ($p < 0.0001$, HR 0.994; 95% CI 0.991–0.996) by applying RCT with 5-FU and MMC. 61 patients received other chemotherapy schemata (40 patients only 5-FU, 17 patients 5-FU and cisplatin, four patients others).

Abbildungen 1a bis 1c. a) Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) der behandelten Patienten ($n = 298$), medianes OS 11,3 Monate. b) OS nach Radiotherapie (102/298) versus Radiochemotherapie (196/298): signifikant besseres Gesamtüberleben ($p < 0,0001$; HR 0,77; 95%-CI 0,68–0,87) im Radiochemotherapiearm. c) Gesamtüberleben nach RT (102/298) versus RCT (135/298) mit 5-FU und MMC: signifikant besseres OS ($p < 0,0001$; HR 0,994; 95%-CI 0,991–0,996) nach RCT mit 5-FU und MMC. 61 Patienten erhielten andere Chemotherapieschemata (40 Patienten nur 5-FU, 17 Patienten 5-FU und Cisplatin, vier Patienten andere).

Table 3. Comparison of overall survival (OS) estimates (Kaplan-Meier) of randomized clinical trials for primary radiotherapy (RT) versus radiochemotherapy (RCT).

Table 3. Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in randomisierten klinischen Studien für Radiotherapie (RT) versus Radiochemotherapie (RCT).

Time (years)	0 n (%) randomized for RT/RCT	1 n (%) alive following RT/RCT	2 n (%) alive following RT/RCT	3 n (%) alive following RT/RCT	4 n (%) alive following RT/RCT	5 n (%) alive following RT/RCT	6 n (%) alive following RT/RCT	Median (months) RT/RCT
Andersen 1984	42/40 (100)		5 (11.9)/5 (12)					6.8/6.3
Araujo 1991	31/28 (100)	x (55)/x (64)	x (22)/x (38)				x (6)/x (16)	-
Cooper 1999								
• Randomized	62/61 (100)	21 (34)/32 (52)	6 (10)/22 (36)	0/18 (30)	0/17 (30)	0/14 (26)	0/12 (22)	9.3/14.1
• Nonrandomized	62/69 (100)	21 (34)/43 (62)	6 (10)/24 (35)	0/18 (26)	0/13 (19)	0/10 (14)	0/6 (10)	9.3/16.7
Gao 2002	41/40 (100)			(43.2)/(40)				25.4/32.6
Earle 1980	44/47 (100)							6.4/6.2
Kaneta 1997	12/12 (100)	3 (23.8)/5 (40)						7/9
Slabber 1998	36/34 (100)							4.8/5.6
Zhu 1999	33/33 (100)	17 (51.5)/18 (54.4)	9 (27.3)/15 (45.5)	5 (15.2)/13 (39.4)	4 (12.1)/10 (30.3)			12/16

Table 4. Prognostic factors. Uni- and multivariate Cox regression analysis. AC: adenocarcinoma; F: female; 5-FU: 5-fluorouracil; HR: hazard ratio calculated with 95% confidence intervals (CI) by Cox proportional hazards model; M: male; MMC: mitomycin C; RCT: radiochemotherapy; RT: radiotherapy; SCC: squamous cell carcinoma.

Tabelle 4. Prognostische Faktoren. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse. AC: Adenokarzinom; F: weiblich; 5-FU: 5-Fluorouracil; HR: Hazard-Ratio mit 95-Konfidenzintervall (CI); M: männlich; MMC: Mitomycin C; RCT: Radiochemotherapie; RT: Radiotherapie; SCC: Plattenepithelkarzinom.

Comparison	Univariate p, HR (95% CI)	Multivariate p, HR (95% CI)
M vs. F	0.57, 0.96 (0.83–1.11)	
Age at diagnosis ≤ 70 vs. > 70 years	0.095, 0.78 (0.61–1.04)	
AC vs. SCC	0.029, 1.42 (1.04–1.94)	0.639, 0.91 (0.63–1.33)
G1 + G2 vs. G3	0.03, 0.77 (0.6–0.99)	0.011, 0.69 (0.52–0.92)
T1 + T2 vs. T3	0.001, 0.58 (0.42–0.79)	0.019, 0.66 (0.47–0.94)
T4 vs. T1 + T2	< 0.0001, 2.87 (1.94–4.24)	
T3 vs. T4	0.005, 1.51 (1.13–2.03)	
N0 vs. N1	0.006, 0.72 (0.57–0.91)	0.108, 0.78 (0.58–1.05)
III–IV vs. 0–Iib	< 0.0001, 1.7 (1.3–2.2)	
Cervical-proximal/medial vs. distal	0.211, 1.19 (0.91–1.56)	
≤ 54 Gy vs. > 54 Gy	0.001, 1.615 (1.2–2.17)	0.008, 1.66 (1.14–2.4)
≥ 60 Gy vs. < 60 Gy	0.036, 0.78 (0.61–0.98)	
2-D vs. 3-D	0.094, 1.23 (0.97–1.56)	
RT vs. RCT	< 0.0001, 0.59 (0.46–0.76)	0.001, 0.77 (0.65–0.9)
RCT with 5-FU + MMC vs. RCT with 5-FU	0.001, 0.54 (0.37–0.78)	

like several other reports do [10, 26, 32, 36].

As stated by Coia et al., concurrent radiochemotherapy by addition of 5-FU and MMC to radiotherapy improves overall survival and even achieves long-term cure also in unfavorable tumor stages as shown here [13]. The RTOG 85-01 trial achieved even better results by using combined fluorouracil and cisplatin [21]. The addition of chemotherapy increased the survival rate from 10% to 38% at 2 years; the median survival was 8.9 months as compared with 12.5 months in the radiochemotherapy group.

A subgroup of patients (102/298) in our study cohort had T1–3 N0–1 M0, which is similar to the patient selection in the RTOG 85-01 trial. These patients revealed an increase in survival rate from 10.8% in the radiotherapy group to 37.5% in the combined group at 2 years, the corresponding median survival was 9.3 and 18.2 months, respectively (see Table 2). Despite the limitations of a retrospective analysis, these results are in the range of the prospectively designed RTOG 85-01 trial. However, the 5-year survival of 15% in our subcohort

is clearly inferior to the 27% reported by Cooper et al. [14], although the number of long-term survivors may be too small to draw conclusions.

Conclusion

Overall survival observed in this unselected collective is comparable with data of published trials. An overall survival rate of 15% at 5 years in the patient group receiving 5-FU and MMC is nominally inferior to reported results by using cisplatin and 5-FU. The limitations of a retrospective analysis do not permit a more profound evaluation. Cisplatin/5-FU-based concomitant radiotherapy is the accepted standard for unresectable esophageal cancer or inoperable patients. Hence, as long as there is no randomized trial available in order to prove the equality, radiochemotherapy with 5-FU and MMC instead of cisplatin may only be applied in case of contraindications to cisplatin.

References

- al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
- Andersen AP, Berdal P, Edsmyr F, et al. Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer: a randomized clinical study. The first Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1984;2:179-88.
- Araujo CM, Souhami L, Gil RA, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67:2258-61.
- Berger B, Belka C. Evidence-based radiation oncology: oesophagus. *Radiother Oncol* 2009;92:276-90.
- Bischoff A, Marnitz S, Kohler C, et al. Complete remission after neoadjuvant chemoradiation in a stage IV vulvar cancer patient. *Strahlenther Onkol* 2008;184:421-5.
- Brown LM, Hoover R, Silverman D, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;153:114-22.
- Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, et al. Preoperative chemoradiation in locally advanced pancreatic carcinoma: a phase II study. *Onkologie* 2000;23:436-42.
- Brunner TB, Rupp A, Melzner W, et al. Esophageal cancer. A prospective phase II study of concomitant-boost external-beam chemoradiation with a top-up endoluminal boost. *Strahlenther Onkol* 2008;184:15-22.
- Budach V, Stuschke M, Budach W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1125-35.
- Burmeister BH, Denham JW, O'Brien M, et al. Combined modality therapy for esophageal carcinoma: preliminary results from a large Australasian multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:997-1006.
- Chan KW, Chan EY, Chan CW. Carcinoma of the esophagus. An autopsy study of 231 cases. *Pathology* 1986;18:400-5.
- Coia LR. Chemoradiation: a superior alternative for the primary management of esophageal carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1994;4:157-64.
- Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, et al. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1999;281:1623-7.
- DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006;13:12-30.
- Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, Hahn RG. A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:821-6.
- Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized Intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39.
- Gao XS, Qiao XY, Yang XR, et al. Late course accelerated hyperfractionation radiotherapy concomitant with cisplatin in patients with esophageal carcinoma. *Oncol Rep* 2002;9:767-72.
- Geh JJ, 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. *Radiother Oncol* 2006;78:236-44.
- Hehr T, Classen J, Welz S, et al. Hyperfractionated, accelerated chemoradiation with concurrent mitomycin-C and cisplatin in locally advanced head and neck cancer, a phase I/II study. *Radiother Oncol* 2006;80:33-8.
- Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
- Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998;16:1826-34.
- Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270-5.
- Kaneta T, Takai Y, Nemoto K, et al. [Effects of combination chemoradiotherapy with daily low-dose CDDP for esophageal cancer - results of a randomized trial.] *Gan To Kagaku Ryoho* 1997;24:2099-104.
- Klautke G, Fietkau R. Significance of radiation therapy for adenocarcinomas of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cancer with special reference to the MAGIC trial. *Strahlenther Onkol* 2007;183:163-9.
- Kodaira T, Fuwa N, Itoh Y, et al. Multivariate analysis of treatment outcome in patients with esophageal carcinoma treated with definitive radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2003;26:392-7.
- Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1226-32.
- Mandard AM, Chasle J, Marnay J, et al. Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer* 1981;48:329-35.
- Michel P, Adenis A, Di Fiore F, et al. Induction cisplatin-irinotecan followed by concurrent cisplatin-irinotecan and radiotherapy without surgery in oesophageal cancer: multicenter phase II FFCD trial. *Br J Cancer* 2006;95:705-9.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, 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. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
- Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E. Impact of VEGF and VEGF receptor 1 (FLT1) expression on the prognosis of stage III esophageal cancer patients after radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 2008;184:416-20.
- Rades D, Schulte R, Yekebas EF, et al. Radio(chemo)therapy plus resection versus radio(chemo)therapy alone for the treatment of stage III esophageal cancer. *Strahlenther Onkol* 2007;183:10-6.
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001;234:360-7, discussion 368-9.
- Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, et al. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998;21:462-5.
- Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005;242:566-73, discussion 573-5.

36. Sun DR. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:329–34.
37. Tinkl D, Grabenbauer GG, Golcher H, et al. Downstaging of pancreatic carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 2009;185: 557–66.
38. Tonusin A, Lorvidhaya V, Punpae P, et al. Mitomycin C in advanced cervical cancer. *J Med Assoc Thai* 1987;70:275–9.
39. Windschall A, Ott OJ, Sauer R, Strnad V. Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005;181:545–50.
40. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002092.
41. Zhu SS, Wan JJ, Zhou DD, Yang TT. The study of external beam combined intracavitary radiation with caroplatin chemotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45 No3, Supplement 2110, Proceedings of the 41st ASTRO Meeting

Address for Correspondence

Maria Wolf
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninistraße 15
81377 München
Germany
Phone (+49/89) 7095-4521, Fax -4523
e-mail: Maria.Wolf@med.uni-muenchen.de

SHORT REPORT

Open Access

Treatment strategies for oesophageal cancer - time-trends and long term outcome data from a large tertiary referral centre

Maria C Wolf^{1*}, Franz Zehentmayr¹, Michael Schmidt², Dieter Hölzel² and Claus Belka¹

Abstract

Background and objectives: Treatment options for oesophageal cancer have changed considerably over the last decades with the introduction of multimodal treatment concepts dominating the progress in the field. However, it remains unclear in how far the documented scientific progress influenced and changed the daily routine practice. Since most patients with oesophageal cancer generally suffer from reduced overall health conditions it is uncertain how high the proportion of aggressive treatments is and whether outcomes are improved substantially. In order to gain insight into this we performed a retrospective analysis of patients treated at a larger tertiary referral centre over time course of 25 years.

Patients and methods: Data of all patients diagnosed with squamous cell carcinoma (SCC) and adenocarcinoma (AC) of the oesophagus, treated between 1983 and 2007 in the department of radiation oncology of the LMU, were obtained. The primary endpoint of the data collection was overall survival (calculated from the date of diagnosis until death or last follow up). Changes in basic clinical characteristics, treatment approach and the effect on survival were analysed after dividing the cohort into five subsequent time periods (I-V) with 5 years each. In a second analysis any pattern of change regarding the use of radio(chemo)therapy (R(C)T) with and without surgery was determined.

Results: In total, 503 patients with SCC (78.5%) and AC (18.9%) of the oesophagus were identified. The average age was 60 years (range 35-91 years). 56.5% of the patients were diagnosed with advanced UICC stages III-IV. R(C)T was applied to 353 (70.2%) patients; R(C)T+ surgery was performed in 134 (26.6%) patients, 63.8% of all received chemotherapy (platinum-based 5.8%, 5-fluorouracil (5-FU)12.1%, 42.3% 5-FU and mitomycin C (MMC)). The median follow-up period was 4.3 years. The median overall survival was 21.4 months. Over the time, patients were older, the formal tumour stage was more advanced, the incidence of AC was higher and the intensified treatment had a higher prevalence. However there was only a trend for an improved OS over the years with no difference between RCT with or without surgery ($p = 0.09$). The use of radiation doses over 54 Gy and the addition of chemotherapy ($p = 0.002$) were associated with improved OS.

Conclusion: Although more complex treatment protocols were introduced into clinical routine, only a minor progress in OS rates was detectable. Main predictors of outcome in this cohort was the addition of chemotherapy. The addition of surgery to radio-chemotherapy may only be of value for very limited patient groups.

Keywords: Oesophageal cancer, Radio-chemotherapy, Adenocarcinoma, Squamous cell carcinoma

* Correspondence: maria.wolf@med.uni-muenchen.de

¹Department of Radiation Oncology, LMU University Hospital Munich, Marchioninistraße 15, 81377 München, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Introduction

Oesophageal cancer is generally associated with poor outcomes. However, over the last decades the treatment algorithms have changed considerably shifting from single mode treatments to complex multimodal approaches [1,2].

Surgery is considered to be the mainstay of treatment especially in earlier stages, however a clear superiority over definitive radio-chemotherapy has not been proven so far [3]. In contrast, for locally advanced stages 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin based radio-chemotherapy (RCT) regimens are the standard of care either in neo-adjuvant or definitive concepts [4-11].

Although several trials and subsequent meta-analysis revealed a benefit for more aggressive approaches - at least in some sub-groups - the benefit in daily routine settings remains poorly defined. Since patients with oesophageal cancer frequently suffer from various comorbidities increasing the aggressiveness of any treatment may only be of value for a very limited subgroup of those patients [6,7,11,12].

The introduction of radio-chemotherapy protocols, regardless of the use of platinum, offer a clear advantage when compared to radiotherapy alone [7,13,14].

The analysis of triple modality approaches leads to a more complex picture: The French FFCD 9102 trial compared radio-chemotherapy plus surgery to radio-chemotherapy alone. Local control and overall survival were almost identical at 2-years with a perioperative mortality of approximately 10% [4]. The authors conclude that there are no clear-cut benefits from the addition of surgery. Data from a similar German trial support these interpretations [9].

Nevertheless, the best outcomes were obtained in those patients with good response after neo-adjuvant RCT and complete resection during subsequent surgery. However, the benefits of improved local control are - at least partially - outweighed by increased surgical morbidity.

A meta-analysis resulted in improved survival rates when the outcomes of RCT followed by surgery were compared with surgery alone [12,15]. However this analysis did not really address the question in how far surgery is needed after good responses to RCT.

The value of most clinical trials on oesophageal cancer is limited to some degree because the clinical status of many of the patients in the 'real-live' setting prohibits the use of aggressive multi-modal protocols and thus the results of the respective trial may not be transferable to most patients.

In order to re-assess the value of different treatment approaches in oesophageal cancer in real life settings we analysed patient characteristics, stages distributions, treatment approaches and outcomes in a cohort of

patients treated in one tertiary referral-centre over the last 25 years.

Materials and methods

Patients

In a retrospective approach, the following data were systematically retrieved from the original patient files: tumour stage (TNM/UICC version 6), treatment and outcome of all patients with either squamous cell carcinoma (SCC) or adenocarcinoma (AC) of the thoracic oesophagus, excluding AC from cardia and gastric involvement (GE)II+III). All retrospectively collected patient data were compared and crosschecked to data documented prospectively by the population-based Munich Cancer Registry (MCR, documentation started in 1978) for accuracy and completeness to prove the reliability and validity of our data.

Patients were treated between 1983 and 2007 at the department of radiation oncology at the hospital of the Ludwig Maximilian University. For this analysis all patients that presented with oesophageal carcinoma in this department were included, regardless of the form of therapy they received. Overall survival was defined as the survival time from diagnosis to death. Calculations for statistical significance were done only for non-metastatic (M0) patients. A previous published study analysed a subgroup of this collective in order to determine if a definitive RCT with 5 FU and mitomycin C is as effective as the standard protocol with 5 FU/cisplatin [13].

Statistics

Patient characteristics were compared by the Chi-square test. Survival data were analysed according to Kaplan-Meier (SPSS/WPSS[®] 18.0/19.0). Statistical significance was assessed by univariate and multivariate Cox proportional hazards regression model ($p < 0.05$) and the log rank test. Patients who were coded as "alive" were censored at the time of last follow-up.

In order to visualize potential time trends, the whole cohort was arbitrarily divided into five treatment periods (five years duration): period I = 1983-1987, II = 1988-1992, III = 1993-1997, IV = 1998-2002, V = 2003-2007.

Results

Patients

A total of 503 patients with cancer of the oesophagus were identified. The average number of patients treated per year was 20 (range 6-36). Table 1 shows the patient characteristics of the study population. The median age at diagnosis was 61 years (range 35 to 91 years), 10% were younger than 47 years, 10% older than 77 years at diagnosis.

Table 1 Patient characteristics and treatment options, all patients, 1983-2007

Variable	Subgroup	n = 503	%
Gender	M	400	79.5
	W	103	20.5
Age	< 50	73	14.5
	50-59	158	31.4
	60-69	151	30
	70+	121	24.1
	median y range y	61 35-91	
Histology	AC	95	18.9
	SCC	395	78.5
	unknown	13	2.6
Grading	G1+2	217	43.2
	G3+4	262	52.1
	unknown	14	2.8
T	T1+2	114	22.7
	T3	259	51.5
	T4	90	17.9
	unknown	39	7.8
N	N0	203	40.4
	N1	253	50.3
	unknown	47	9.3
M	M1	113	22.5
	unknown	28	5.6
UICC	I-IIIB	190	37.8
	III+IV	281	55.9
	unknown	32	6.4
Localisation	cervical	23	4.6
	upper thoracic	114	22.7
	mid thoracic	147	29.2
	lower thoracic	201	40
	unknown	18	3.6
Therapy	prim.	353	70.2
	RT/RCT	125/227	(35.4/64.3)
	adjuvant	51	10.1
	RT/RCT	20/28	(39.2/54.9)
	neoadj.	83	16.5
	RT/RCT	17/63	(20.5/75.9)
	unknown	16	3.2
	RT	172	34.2
	RCT	322	64
	unknown	9	1.8
Chemotherapy	322	100	
5FU+MMC	213	66.1	
5FU+Cisplatin	22	6.8	
5FU	61	18.9	
cisplatin	8	2.5	
unknown	18	5.6	
RT dose in Gy	≤50	151	30
	> 50-≤54	72	14.3
	≥54- < 60	85	16.9

Table 1 Patient characteristics and treatment options, all patients, 1983-2007 (Continued)

	≥60	168	33.7
	unknown	17	3.4
2D/3Dplanning	2D	289	57.5
	3D	180	35.8
AL only		7	1.4

Patients with AC were significantly older with a median age of 65 compared to SCC with a median age of 60 years at diagnosis. 20.8% SCC and 38.9% AC were older than 70 years at diagnosis ($p < .0001$), they also present a worse grading ($p = 0.02$) and unfavourable staging with more metastatic disease ($p = 0.04$). Histology distribution was independent of gender (Table 2).

At diagnosis 311 of all patients (62.5%) were classified as ≥UICC stage IIB, 113 (22.5%) already presented with metastatic disease, 60 (11.9%) were diagnosed with other malignancies such as tumours of the oral cavity, SCLC, bladder cancer etc.

The predominant tumour sites were the mid- and the lower thoracic third with 147 (29.2%) and 201 (40%).

SCC was found in all subsections (26% cervical, 33% mid-oesophagus, 35% distal). AC predominantly in the distal third (65%) of the oesophagus (Table 1).

Treatment strategy

353 (70.2%) patients were considered to be inoperable because of poor KPS, co-morbidities, locally non-resectable or metastatic disease. 172 (34.2%) received radiotherapy only (RT), 322 (64%) radio-chemotherapy (RCT). Treatment groups were divided in two major categories: RT or RCT as definitive treatment ($n = 353$, 70.2%) and RT/RCT combined with surgery ($n = 134$, 26.6%). In the surgery group 51 patients (38%) received adjuvant and 83 (61.9%) neoadjuvant R(C)T. A two-agent chemotherapy

Table 2 Distribution of adenocarcinoma (AC) and squamous cell carcinoma (SCC)

	SCC (n = 395)	AC (n = 95)	p-value
Male	317(80.3)	71(74.7)	0.23
Age			
< 60	195(49.4)	32(33.7)	0.006
60-69	118(29.9)	26(27.4)	
70-	82(20.8)	37(38.9)	< 0.0001
G3+4	192(48.6)	61(64.2)	0.02
T1-2	94(25.5)	17(20.5)	0.33
T3	201(50.9)	51(53.7)	n.s.
T4	73(18.5)	15(15.8)	n.s.
N+	198(50.1)	48(50.5)	n.s.
M1	83(22.0)	28(32.2)	0.04

(5-FU/MMC) was applied in 235 cases (73%) and either 5FU or cis-platinum in 30.7%. The radiation dose was below 50 Gy in 151 (30%) patients, between 50 and 59 Gy in 157 (31.2%) and in 168 (33.7%) 60 Gy or more. Radiotherapy was applied by a 3 D conformal CT-plan in 180 (35.8%) patients since 1998, a 2 D technique was used before 1998 in 289 (57.5%) cases.

62 patients (12.3%) died during or shortly after treatment i.e. intraoperative (3 patients), after surgery (23 patients (17.2%) from 134 who received surgery), before, during or less than 4 weeks after R(C)T (53 patients (15%) from 353). Considering M0 patients the rate declines to 9.8% for definitive R(C)T but remains the same for the surgery group. In 43 (8.5%) patients treatment was stopped prematurely. The proportion of patients older than 65 who underwent surgery was half of number of patients below 65 ($p < .0001$). 70% of the patients received chemotherapy in the definitive RT group whereas only 30% in the surgery group (Table 1).

Time trends

Changes in patient characteristics, therapeutic strategies

The average age at diagnosis increased from 59 y to 65 y. The underlying histology shifted from SCC to AC in our cohort with a significant rise in the prevalence of AC from 16.1% to 27.1% ($p = 0.04$). In parallel a shift toward more malignant and more advanced tumour stages was observed (grading ($p = 0.003$), T-stage ($p = 0.003$), N-stage ($p < 0.0001$) and - consecutively - UICC stages III and IV ($p < .0001$) (Table 2). The use of concomitant radio-chemotherapy protocols increased continuously over all time periods, from 37.8% in period I to a proportion of 86.1% in period V ($p < .0001$) with a two agent approach being used most frequently.

Definitive treatment setting increased from 65.7% in period I to 71% and 78.8% in period III and V respectively. The application of a definitive RCT increased extremely after 1993 with a significant difference comparing time before and after 1998 ($p < .0001$). A slight decrease in R(C)T combined with surgery can be observed (n.s.).

Higher radiation doses (54 to 60 Gy) were applied significantly more often after 1998.

In order to further validate the results, our own data were compared with the complete data set documented in the MCR. In general, MCR covers the region of central Bavaria, however, these data do not contain detailed radiation data and are restricted to a key set of base line data including histology, stage, general treatment approach and outcome. Thus only parts of the results can be validated using the MRC data. Nevertheless, in the analysis of their own data the MRC reveals a similar gender-, age- and tumour stage- distribution over the time (Table 3).

The shift in treatment strategies in the catchment area of the MRC strongly resembles the in house situation:

Decreasing rates of surgery, radiotherapy only, decreasing rates of surgery and adjuvant radiotherapy only, increasing use of RCT and RCT+surgery.

Overall survival and prognosis

Figure 1 shows the OS curves for the five periods. In general, no statistically significant improvement in OS rate was seen over the time course (Figure 2). Even comparing period I and V, no significant outcome improvement was observed (Figure 3).

A significant improvement of the OS rates was found when outcomes after RCT were compared to those after RT only ($p = 0.002$), regardless of the chemotherapy protocol used (2 substances vs. single-agent (n. s.)). In parallel, a radiation dose higher than 54 Gy seems to have an influence on survival ($p = 0.027$), decreasing at doses higher than 60 Gy ($p = 0.04$) but only RCT remains significant in the multivariate Cox proportional hazard analysis (Table 4)

Yet it is highly noteworthy that the superiority in OS for patients in the surgery group seen before 1998 (period I-III) is no longer visible comparing R(C)T versus R(C)T +surgery for patients diagnosed between 1998 and 2007 (period IV+V) and the OS curves converge (Figures 4a, b). When patients received R(C)T an improvement (n.s.) in OS can be observed comparing the periods. There was no improvement when R(C)T+surgery was performed.

Discussion

Primary aim of this study was to assess changes in basic clinical characteristics, treatment approaches and their impact on survival in a very large cohort of patients followed over a long period of time. Secondly, we analysed patterns of change in the use of radio-(chemo)therapy with or without surgery. For comparison with epidemiological data we included M1 patients but removed them for not compromising the informative value.

In general, there was a clear shift over the observation period regarding fundamental patient characteristics towards higher ages, a higher proportion of adenocarcinoma and towards more advanced tumour stages at diagnosis. Similar tendencies were also visible when analysing the complete epidemiologic data of the Munich Cancer Registry. Stage shift and stage migration is - at least in part - related to an increasing utilisation of improved staging possibilities including Endo-US, MRI and PET-CT [16-20].

The increased rate of adenocarcinoma was already reported by multiple groups world-wide and potentially reflects a completely different pathogenesis [21-27].

However, the shift towards adenocarcinoma is slightly less pronounced when compared to the SEER database (59.2%, $n = 16,162$; 2004-2008). As opposed to literature [4,28] we detected a worse OS for AC patients than in

Table 3 Timetrends, all patients distributed in the five equal time periods (5 y each) and compared to available MCR data

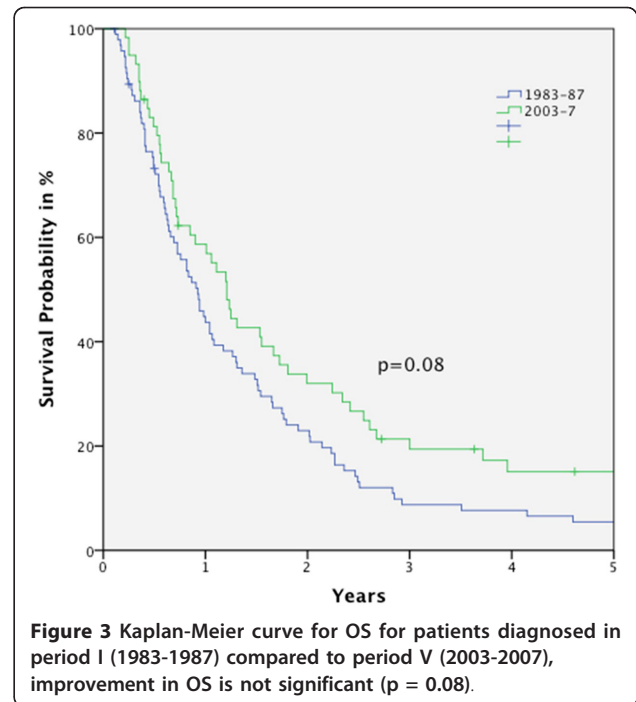
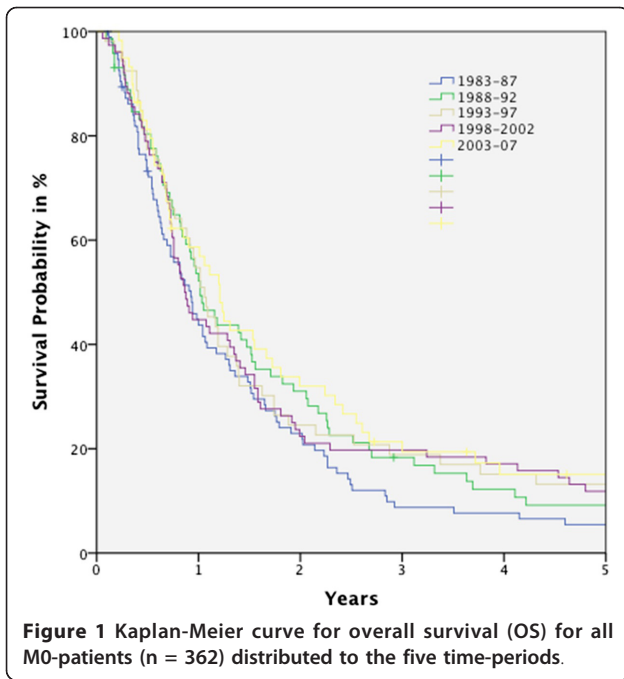
Time period		I: 1983-1987 n = 143(%)	II: 1988-1992 n = 98(%)	III: 1993-1997 n = 69(%)	IV: 1998-2002 n = 108(%)	V: 2003-2007 n = 85(%)
Gender	M	115(80.4)	76(77.6)	52(75.4)	92(85.2)	65(76.5)
	MCR	(84.0)	(83.2)	(83.0)	(79.0)	(80.4)
Age	median y	59	60	59	60	65
	MCR	58	59	61	65	66
Histology	AC/SCC	23(16.1)/117(81.8)	14(14.3)/81(82.7)	12(17.4)/56(81.2)	23(21.3)/81(75)	23(27.1)/60(70.6)
	MCR	(16.5)/(83.5)	(22.9)/(77.1)	(27.6)/(72.4)		
Grading	G3+4	61(42.7)	48(49)	40(58)	64(59.3)	49(57.6)
T	T3+4	76(53.2)	61(62.2)	55(79.7)	90(83.4)	65(76.6)
N1		53(37.1)	36(36.7)	40(58)	65(60.2)	59(69.4)
M1		27(20.9)	17(19.1)	15(22.1)	29(27.6)	25(29.8)
UICC	I-IB	68(47.6)	45(45.9)	24(34.8)	32(29.6)	21(24.7)
	MCR	(34.4)	(37.0) 1988-2007			
	III-IV	61(42.7)	43(43.9)	43(62.3)	74(68.5)	63(74.1)
	MCR	(51.1)	(63.1) 1988-2007			
Therapy	unknown	14(9.8)	10(10.2)	2(2.9)	2(1.9)	1(1.2)
	definitive	94(65.7)	66(67.3)	49(71)	77(71.3)	67(78.8)
	RT/RCT	55(58.5)/38(40.4)	37(56.1)/29(43.9)	13(26.5)/36(73.5)	10(13)/67(87)	11(16.4)/56(83.6)
	adjuvant	21(14.7)	4(4.1)	9(13.0)	10(9.3)	7(8.2)
	RT/RCT	14(66.7)/4(19)	1(25)/3(75)	3(33.3)/6(66.7)	2(20)/8(80)	0/7(100)
	neoadjuvant	20(14.0)	24(24.5)	10(14.5)	19(17.6)	10(11.8)
RT/RCT	7(35)/12(60)	4(16.7)/19(79.2)	2(20)/8(80)	3(15.8)/16(84.2)	1(10)/8(80)	
RT, M0-patients		56(56.6)	26(36.1)	13(24.5)	9(11.8)	6(10.3)
RCT, M0-patients		43(43.4)	46(63.9)	40(75.5)	67(88.2)	52(89.7)
Surgery, M0-patients		33(32.7)	22(30.6)	16(30.2)	25(33.8)	16(27.1)
RT dose in Gy, M0-pat.	≤54	45(47.4)	36(50)	23(43.4)	38(51.4)	20(33.9)
	> 54 - < 60	4(4.2)	0	6(11.3)	17(23)	27(45.8)
	60+	46(48.4)	36(50)	24(45.3)	19(25.7)	12(20.3)
2D/3D-planning		142(99.3)/0	98(100)/0	65(94.2)/1(1.4)	7(6.5)/99(91.7)	2(2.4)/82(96.5)
Peri-therapy death		19(13.3)	11(11.2)	9(13.0)	15(13.9)	8(9.5)
Therapy break up due to complications		13(9.1)	4(4.1)	7(10.1)	13(12.0)	6(7.1)
Overall survival all/M0	median	18.9/20.7	20.6/26.1	22.6/27.3	20.7/24.3	20.3/29.7
	1 y	(41.1)/(43.7)	(40.2)/(52.2)	(44.9)/(54.7)	(40.7)/(44.7)	(48.8)/(58.7)
	3 y	(7.1)/(8.7)	(15.1)/(18.3)	(14.5)/(18.9)	(17.6)/(19.7)	(15.9)/(19.4)
	5 y	(4.0)/(5.5)	(8.6)/(8.2)	(10.1)/(13.2)	(9.3)/(11.8)	(9.8)/(15.1)

patients with SCC, possibly because of the negative patient selection in our cohort. The proportion of synchronous malignancies of 11.9% in our cohort is well in line with published data [29,30].

In general, the prognosis of oesophageal cancer is dominated by two competing risks: loco-regional relapse and distant metastases. Surgery as well as radiation as single modality approaches yield 5 y survival rates below 10% [31]. With both approaches local control rates are far from being optimal. For this reason surgery, radiotherapy and chemotherapy were combined in a multimodality approach. As expected, in our cohort therapy options shifted towards multimodality. However, only the combination of radiotherapy with chemotherapy seems

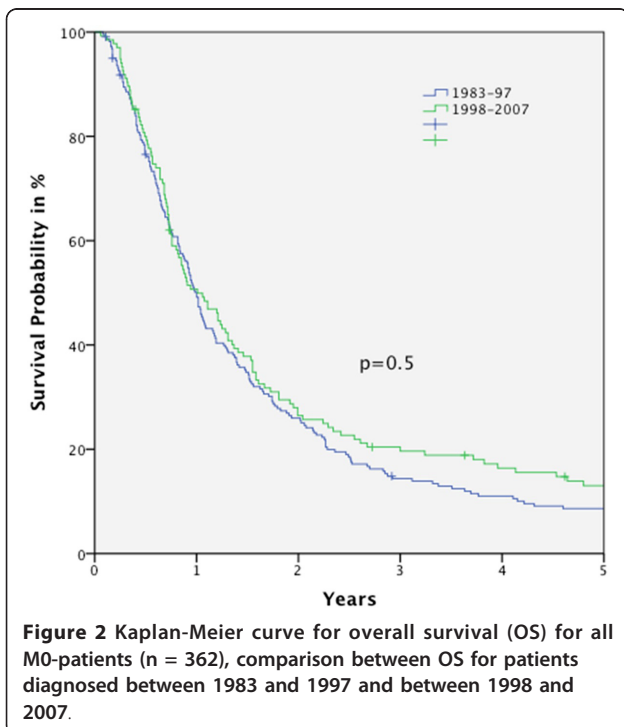
to impact on overall survival. This has already been shown in the framework of prospective randomized trials [8,32,33] and also for patients treated along the given trial protocols but formally outside of the randomized trial [7]. However, no such data have been shown for a non-selected patient cohort. Of special notice in this regard is the fact that most patients in the Munich setting have received mitomycin-C [13] instead of cisplatin which was used in most of the randomized trials [7,8,14,33]. Interestingly, the addition of chemotherapy only increases local control and was never found to reduce the high rate of loco-regional and distant seeding.

However, for the whole study cohort the improvements in the field of radio-chemotherapy were not



prominent enough to significantly increase OS rates. Thus, despite considerable changes in the treatment regimens over the past decades results are still moderate and only a slight improvement in OS was seen in this unselected patient-cohort.

When trying to determine the role of surgery using our patient cohort some limitations have to be



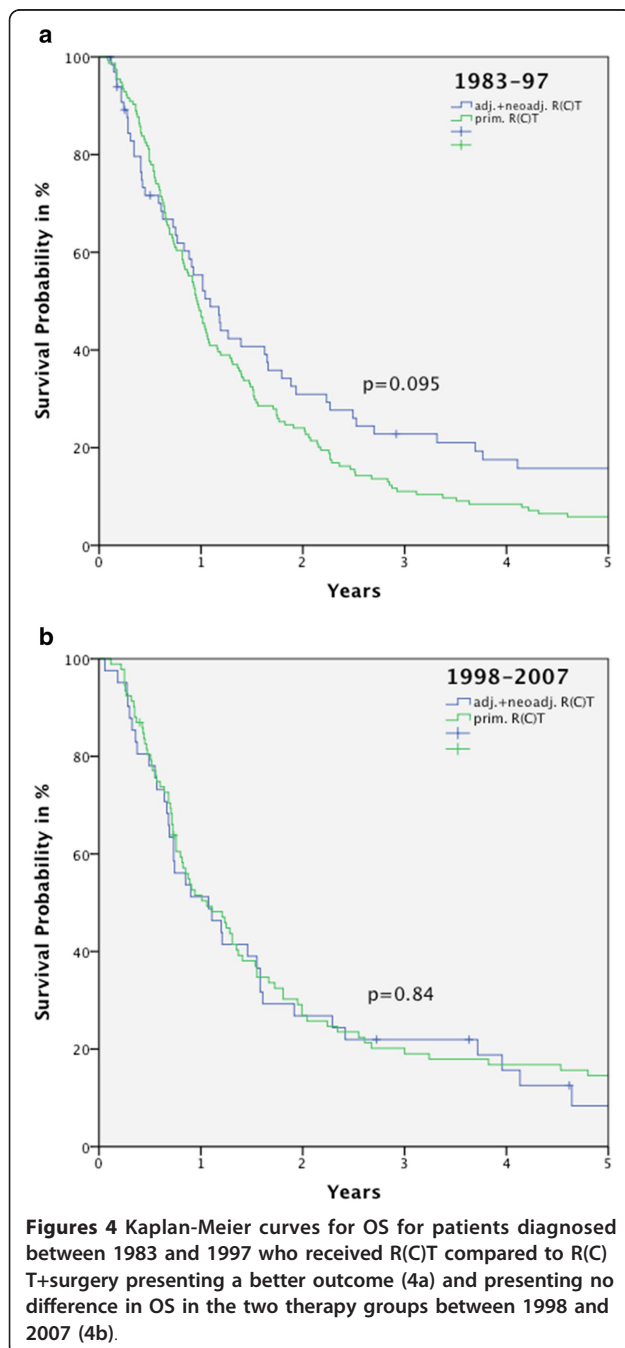
considered: The most striking bias is the fact that all patients have been selected to receive radiotherapy based on clinical reasons. Thus, the value of surgery can only be estimated for those patients. In our cohort, the value of surgery for overall survival seems to be limited. This is in accordance with the results of randomized trial showing that the addition of surgery to combined radio-chemotherapy does not increase OS [3,4,9]. Despite the fact that the best results regarding survival are achieved in patients with triple modality approaches the impact on a larger cohort is limited. This is related to the fact that the increase in mortality by the addition of surgery counteracts the effects of an increased local control. Thus, no clear contribution of surgery to the outcome is visible in our cohort.

Importantly, radiation dose was related to OS-rates in this large cohort. In a previous randomized trial [34] no such correlation was documented. However the value of this trial is strongly limited since most of the excess mortality in the higher dose arm occurred early in the treatment course and several protocol violations were documented. Our findings are in accordance with data published by Geh [35] who has provided evidence for clear dose response relationships for oesophageal cancer based on dose response data compiled from multiple trials.

As already pointed out, the use of a non-selected patient cohort for study purposes is associated with certain shortcomings: It is impossible to control for imbalances due to individual and location specific clinical

Table 4 Cox Regression Analysis, HR = Hazard Ratio calculated with 95% confidence interval (CI) by Cox-proportional hazard model

		Overall survival	
		Univariate p, HR(95%CI)	Multivariate p, HR(95%CI)
Therapy	Comparison		
	prim vs adj+neoadj RCT	0.096, 1.23 (0.97-1.56)	
	RCT vs RT	0.002 , 0.69(0.54-0.87)	0.02, 0.74(0.58-0.98)
RT dose in Gy	1 agent vs 2 agents	0.34, 1.04(0.97-1.11)	
	≥54 Gy vs < 54 Gy	0.027 , 0.78(0.62-0.97)	0.18, 0.85(0.67-1.089)
2D/3Dplanning	2D vs 3D	0.71, 0.98(0.76-1.2)	



decisions. In addition, time trends are influenced by general scientific progress but also by centre specific variables. Thus, all interpretations need to be very careful, considering selection bias in this retrospective setting for such a long period of time. The patient characteristics in our unselected cohort are comparable with whole epidemiologic data set of the Munich Cancer Registry (MCR) and published trials. Thus the resulting conclusions are substantiated to some degree. Up to now only very few other trials have tried to approach the value of treatment approaches in oesophageal cancer using population-based data. In this regard a US group supported by the National Institutes of Health used the instrument of a survey to collect demographic data on patient and information on surgical approach for oesophageal carcinoma across the whole country [36]. The evaluation showed that there is a substantial heterogeneity in surgery strategies and emphasized the need of controlled trials to determine best practices. Another study from the US queried the SEER database to prove the benefit of neoadjuvant RT on survival for patients undergoing definitive surgery [37]. Also by SEER-query Chang et al. [28] found no difference in survival and response between AC and SCC across any of the major treatment modalities.

An investigation on trends in treatment and factors influencing treatment receipt and survival were sourced from the Irish National Cancer Registry [38] and showed decreased use of surgery, especially in older patients and a considerable difference between the survival observed at population level and in randomised controlled trials.

The MCR and the SEER registry are population-based databases that represent an unselected group of patients without consistently recorded medical or course information. Therefore only statements concerning epidemiology and outcomes in actual clinical practice outside of the controlled setting of research protocols can be obtained. Although course and recurrence information is poor in our data and also in the databases, overall survival is a good surrogate for disease recurrence, because the outcomes with oesophageal cancer are poor

and recurrences in this disease are rarely salvaged. Cause of death and mortality data are available and generally corresponds to disease recurrence.

Despite the fact that the results of several large randomized trials are available the general progress in oesophageal cancer is limited. In the future, several crucial aspects are of importance: A key problem is the fact that a considerable number of patients are not suitable for aggressive approaches [39]. Hence, major efforts should be placed on the development of tools for accurate patient selection according to the individual risk situation and estimated prognosis and reducing therapy associated morbidity and mortality [22,25,31,40,41]. In this regard, important contributions may come from similar disorders including head and neck cancer or lung cancer in which the development of modern imaging approaches as well as biological stratification approaches already dominate the research horizon [42,43].

In parallel, the fate of patients with oesophageal cancer is largely influenced by early dissemination, thus it is of key importance to test the value of an integration of targeted drugs with proven activity in either SCC or AC into putative new treatment protocols [44-46]. Similarly, new radiation techniques suitable to reduce lung toxicity or increase target volume conformity [47-50] will have a clear role in optimizing the outcomes in oesophageal cancer.

Conclusion

Despite an increase in unfavourable tumour stages a slight (but statistically insignificant) improvement of survival for the whole cohort can be observed, which can be mainly attributed to the addition of chemotherapy to radiotherapy. The role of surgery for most of the patients with locally advanced disease is not fully determined. Despite all efforts in the field of multimodal approaches, prognosis of oesophageal cancer is still limited.

Author details

¹Department of Radiation Oncology, LMU University Hospital Munich, Marchioninstraße 15, 81377 München, Germany. ²Institute for medical Information processing, Biometry and Epidemiology, LMU University Hospital Munich, Marchioninstraße 15, 81377 München, Germany.

Authors' contributions

MCW carried out the retrospective data acquisition, performed the statistical analysis and drafted the manuscript, FZ participated in data analysis, manuscript preparation and revision, MS and DH participated in data acquisition, the statistical analysis and interpretation of data, CB provided the idea, contributed to the conception of the trial, drafting and revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 15 November 2011 Accepted: 15 April 2012

Published: 15 April 2012

References

- Berger B, Belka C: Evidence-based radiation oncology: oesophagus. *Radiother Oncol* 2009, **92**(2):276-290.
- Wolf MC, Stahl M, Krause BJ, Bonavina L, Bruns C, Belka C, Zehentmayr F: Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments. *Radiat Oncol* 2011, **6**:55.
- Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, Au-Yeung AC, Chung SC, Ng EK: Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 2005, **9**(6):794-802.
- Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roulet B, Seitz JF, Herr JP, et al: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007, **25**(10):1160-1168.
- Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, et al: Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997, **337**(3):161-167.
- Burmeister BH, Smithers BM, Gebksi V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, et al: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005, **6**(9):659-668.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, et al: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1999, **281**(17):1623-1627.
- Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992, **326**(24):1593-1598.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, et al: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005, **23**(10):2310-2317.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Konigsrainer A, et al: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009, **27**(6):851-856.
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996, **335**(7):462-467.
- Gebksi V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007, **8**(3):226-234.
- Wolf M, Zehentmayr F, Niyazi M, Ganswindt U, Haimerl W, Schmidt M, Holzel D, Belka C, et al: Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie. Organ der Deutschen Rontgengesellschaft* 2010, **186**(7):374-381.
- Wong R, Malthaner R: Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **1**: CD002092.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebksi V: Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The lancet oncology* 2011, **12**(7):681-692.
- Polednak AP: Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2003, **105**(1):98-100.

17. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D: **Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer.** *Gut* 2002, **50**(Suppl 5): v1-23.
18. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, et al: **Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology.** *J Nucl Med* 2008, **49**(3):480-508.
19. van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD: **Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis.** *British journal of cancer* 2008, **98**(3):547-557.
20. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, Reed CE: **An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy.** *The Annals of thoracic surgery* 2002, **74**(4):1026-1032.
21. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr: **Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States.** *Cancer* 1998, **83**(10):2049-2053.
22. DeMeester SR: **Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment.** *Ann Surg Oncol* 2006, **13**(1):12-30.
23. Pohl H, Welch HG: **The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence.** *J Natl Cancer Inst* 2005, **97**(2):142-146.
24. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: **Cancer statistics, 2008.** *CA Cancer J Clin* 2008, **58**(2):71-96.
25. Enzinger PC, Mayer RJ: **Esophageal cancer.** *N Engl J Med* 2003, **349**(23):2241-2252.
26. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM: **New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology.** *Br J Cancer* 1999, **80**(5-6):834-842.
27. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH: **Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males.** *Cancer* 2001, **92**(3):549-555.
28. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC: **Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis.** *American journal of clinical oncology* 2009, **32**(4):405-410.
29. Fukuzawa K, Noguchi Y, Yoshikawa T, Saito A, Doi C, Makino T, Takanashi Y, Ito T, Tsuburaya A: **High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract.** *Cancer Lett* 1999, **144**(2):145-151.
30. Welz S, Schmid A, Hehr T, Schulze K, Feldmann HJ, Budach W, Bamberg M, Belka C: **Treatment-outcome for synchronous head-and-neck and oesophageal squamous cell carcinoma.** *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005, **77**(3):267-270.
31. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP: **Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities.** *Lancet Oncol* 2007, **8**(6):545-553.
32. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE: **Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, **20**(1):29-36.
33. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: **Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer. an intergroup study.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(1):277-284.
34. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP: **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: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002, **20**(5):1167-1174.
35. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R: **Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response.** *Radiother Oncol* 2006, **78**(3):236-244.
36. Enestvedt CK, Perry KA, Kim C, McConnell PW, Diggs BS, Vernon A, O'Rourke RW, Luketich JD, Hunter JG, Jobe BA: **Trends in the management of esophageal carcinoma based on provider volume: treatment practices of 618 esophageal surgeons.** *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus/ISDE* 2010, **23**(2):136-144.
37. Schwer AL, Ballonoff A, McCammon R, Rusthoven K, D'Agostino RB Jr, Scheffer TE: **Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009, **73**(2):449-455.
38. Cronin-Fenton DP, Sharp L, Carsin AE, Comber H: **Patterns of care and effects on mortality for cancers of the oesophagus and gastric cardia: a population-based study.** *European journal of cancer* 2007, **43**(3):565-575.
39. Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, Schoenberg J, Greenberg R, Liff J, Schwartz A, et al: **Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors.** *Am J Epidemiol* 2001, **153**(2):114-122.
40. Brenner B, Ilson DH, Minsky BD: **Treatment of localized esophageal cancer.** *Seminars in oncology* 2004, **31**(4):554-565.
41. Koshy M, Esiashvili N, Landry JC, Thomas CR Jr, Matthews RH: **Multiple management modalities in esophageal cancer: combined modality management approaches.** *Oncologist* 2004, **9**(2):147-159.
42. Palma P, Conde-Muino R, Rodriguez-Fernandez A, Segura-Jimenez I, Sanchez-Sanchez R, Martin-Cano J, Gomez-Rio M, Ferron JA, Llamas-Elvira JM: **The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer.** *Radiat Oncol* 2010, **5**:119.
43. Kanakamedala MR, Packianathan S, Vijayakumar S: **Lack of Cetuximab induced skin toxicity in a previously irradiated field: case report and review of the literature.** *Radiat Oncol* 2010, **5**:38.
44. Du L, Zhou LJ, Pan XJ, Wang YX, Xu QZ, Yang ZH, Wang Y, Liu XD, Zhu MX, Zhou PK: **Radiosensitization and growth inhibition of cancer cells mediated by an scFv antibody gene against DNA-PKcs in vitro and in vivo.** *Radiat Oncol* 2010, **5**:70.
45. Li M, Abdollahi A, Grone HJ, Lipson KE, Belka C, Huber PE: **Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model.** *Radiat Oncol* 2009, **4**:66.
46. Zerp SF, Stoter R, Kuipers G, Yang D, Lippman ME, van Blitterswijk WJ, Bartelink H, Rooswinkel R, Lafleur V, Verheij M: **AT-101, a small molecule inhibitor of anti-apoptotic Bcl-2 family members, activates the SAPK/JNK pathway and enhances radiation-induced apoptosis.** *Radiat Oncol* 2009, **4**:47.
47. Scorsetti M, Navarria P, Mancosu P, Alongi F, Castiglioni S, Cavina R, Cozzi L, Fogliata A, Pentimalli S, Tozzi A, et al: **Large volume unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: acute toxicity and initial outcome results with rapid arc.** *Radiat Oncol* 2010, **5**:94.
48. Huang TC, Liang JA, Dilling T, Wu TH, Zhang G: **Four-dimensional dosimetry validation and study in lung radiotherapy using deformable image registration and Monte Carlo techniques.** *Radiat Oncol* 2010, **5**:45.
49. Shi A, Zhu G, Wu H, Yu R, Li F, Xu B: **Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy.** *Radiat Oncol* 2010, **5**:35.
50. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K: **Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy.** *Radiat Oncol* 2010, **5**:32.

doi:10.1186/1748-717X-7-60

Cite this article as: Wolf et al.: Treatment strategies for oesophageal cancer - time-trends and long term outcome data from a large tertiary referral centre. *Radiation Oncology* 2012 **7**:60.

SHORT REPORT

Open Access

Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments

Maria C Wolf^{1*}, Michael Stahl², Bernd J Krause^{3,4}, Luigi Bonavina⁵, Christiane Bruns⁶, Claus Belka¹ and Franz Zehentmayr¹

Abstract

Since the 1980s major advances in surgery, radiotherapy and chemotherapy have established multimodal approaches as curative treatment options for oesophageal cancer. In addition the introduction of functional imaging modalities such as PET-CT created new opportunities for a more adequate patient selection and therapy response assessment.

The majority of oesophageal carcinomas are represented by two histologies: squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. In recent years an epidemiological shift towards the latter was observed. From a surgical point of view, adenocarcinomas, which are usually located in the distal third of the oesophagus, may be treated with a transhiatal resection, whereas squamous cell carcinomas, which are typically found in the middle and the upper third, require a transthoracic approach. Since overall survival after surgery alone is poor, multimodality approaches have been developed. At least for patients with locally advanced tumors, surgery alone can no longer be advocated as routine treatment. Nowadays, scientific interest is focused on tumor response to induction radiochemotherapy. A neoadjuvant approach includes the early and accurate assessment of clinical response, optimally performed by repeated PET-CT imaging and endoscopic ultrasound, which may permit early adaption of the therapeutic concept. Patients with SCC that show clinical response by PET CT are considered to have a better prognosis, regardless of whether surgery will be performed or not. In non-responding patients salvage surgery improves survival, especially if complete resection is achieved.

1. Surgery

In Western countries, the recent epidemiological shift from squamous cell carcinoma to adenocarcinoma arising in Barrett's metaplasia has led to an increasing referral of patients with early oesophageal tumours detected during endoscopic surveillance [1]. Squamous cell carcinoma (SCC) is associated with low socioeconomic status [2], active tobacco and alcohol abuse, malnutrition, liver dysfunction, pulmonary co-morbidities, and second malignancies [3].

Patients with adenocarcinoma (AC) are characterized by co-morbidities such as coronary heart disease and a higher median age [4]. AC is predominantly (94%) located in the lower third of the oesophagus, whereas 51% of SCC are found in the middle third and only 36% in the lower third. Moreover, a better prognosis with a

significantly higher overall survival after resection of AC than SCC was reported in some studies [5-7] whereas a SEER database review of 4752 patients showed no difference [8]. However, the majority of patients still present with advanced disease and up to two thirds are inoperable at the time of diagnosis.

Complete resection (R0), N- and T-stage are independent prognostic factors for SCC. Patients are categorised in risk groups by Karnofsky Performance Scale (KPS), cardiac function, liver and lung parameters [9]. Pre-operative improvement of nutritional status, abstention from tobacco and alcohol can decrease the perioperative risk. Patients with SCC of the cervical oesophagus, T1 - 2, with low surgical risk according to Bartels et al. [9], can be treated by a limited resection including regional lymphadenectomy and reconstruction using a free jejunal loop with microsurgical vessel anastomoses, whereas T3-4 patients are treated with neoadjuvant radiochemotherapy. Patients with a high perioperative risk get definitive radiochemotherapy regardless of T-stage. In

* Correspondence: maria.wolf@med.uni-muenchen.de

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilians Universität München, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

the low risk situation, T1-2 tumours located in the middle and lower third of the oesophagus are treated with transthoracic en-bloc-oesophagectomy with two-field lymphadenectomy and reconstruction with a gastric tube. Use of the colon as an esophageal substitute is reserved to patients with previous gastric resection. In patients with T3-4 tumours the same surgical strategy is chosen, if possible after preoperative radiochemotherapy. Again, for patients with higher perioperative risk definitive radiochemotherapy is the treatment of choice. For AC R0, T- and N-stage are also independent prognostic markers. Grading is more advantageous in carcinoma of the gastro-oesophageal junction (GEJ) I than GEJ II/III, with 80% of intestinal metaplasia (Barrett's oesophagus) being found in GEJ I [6]. The surgical procedure of choice for GEJ I is subtotal oesophagectomy with proximal gastric resection and a two-field lymphadenectomy, whereas GEJ II/III is treated by transhiatal extended gastric resection and oesophagojejunostomy. For early GEJ I-III a transabdominal limited resection of the distal oesophagus and the proximal stomach with interposition of small intestine (Merendino procedure) can be performed. When transthoracic oesophagectomy (TTE) is compared to the transhiatal oesophagectomy (THE) for adenocarcinoma of the mid and distal oesophagus, no significant difference in overall survival can be observed, but a tendency towards better 5-year survival for TTE in GEJ I and better locoregional control with limited lymphnode invasion have been reported [10,11]. Kato et al. showed a significantly higher overall survival in 3-field versus 2-field lymphadenectomy [12], whereas a randomised trial showed no benefit [13]. Cervical lymphadenectomy seems to be useful in carcinomas located in the cervical and upper third of the oesophagus [13,14]. Transhiatal oesophagectomy is indicated in patients with high pulmonary risk since it decreases early morbidity and mortality but has a trend to worse long term survival. With either a 3-field or a 2-field approach 5-year overall survival rates of 20% can be achieved [15]. Hence, oesophagectomy is a complex operation that entails a two or three-field approach depending on the site of tumor, clinical staging, and Karnofsky performance status. Although overall postoperative mortality has decreased to less than 5% in high-volume centers [16], anastomotic and respiratory failures are still frequent [11]. In the past three decades surgery has developed from transhiatal oesophagectomy [17] to video-assisted surgery [18,19]. Laparoscopy has provided the opportunity of minimally invasive surgical staging [20] and gastric mobilisation with D2 lymphadenectomy extended to the lower mediastinal compartment [21,22]. Furthermore, it was shown that hybrid operations combining laparoscopy and right thoracotomy could be advantageous in regards to respiratory

function [23]. A three-stage thoracoscopic oesophagectomy with cervical anastomosis may represent a better minimally invasive surgical option in SCC patients [24,25]. Expected advantages of minimal access techniques include a decrease in postoperative pain, inflammatory cytokine production, cardiopulmonary complications, blood loss, and the length of hospital stay. Although short and medium-term efficacy of these procedures have been proven [26-28], results are still inconclusive. As multicentre studies are not available and because of problems with standardization of such complex procedures, the effectiveness of minimal access oesophageal surgery is difficult to demonstrate.

In summary, from a surgical point of view, AC and SCC need separate therapeutic strategies for which accurate patient selection (staging, evaluation of co-morbidities) is indispensable. Minimally invasive oesophageal surgery is evolving and may become increasingly important. Still, it is hard to imagine that the management of oesophageal cancer will merely be based on improved surgery. Instead, surgeons should be ready for a new scenario, which comprises biological tumour staging and targeted therapies combined with neoadjuvant radiochemotherapy.

2. Radiochemotherapy

For the past three decades combined modality treatment for cancer of the oesophagus has been investigated in a number of studies with the intention to improve long-term outcome. Because of disappointing results of the intergroup study 0113 [29] perioperative treatment for oesophageal cancer has been a matter of debate for a long time. Nowadays we know that the non-stratified mixture of patients led to a bias. Meanwhile, six meta-analyses show the value of perioperative radiochemotherapy [30-35].

2.1 Radiochemotherapy as definitive treatment

One of the first studies analyzing the efficacy of radiochemotherapy as definitive treatment was the RTOG 85-01 trial [36,37], which revealed the superiority of radiochemotherapy compared to radiotherapy alone in regards to 5-years overall survival. Acute toxicity was higher in the combined treatment arm, yet no difference in long term toxicity could be observed. This trial still exerts a major influence in clinical practice. A meta-analysis by Wong including 19 (11 concomitant radiochemotherapy, 8 sequential) trials that compare radiochemotherapy versus radiotherapy alone concludes that concomitant radiochemotherapy is better than sequential radiochemotherapy in regards to overall survival, disease free survival and local control [38]. The only study that compared definitive radiochemotherapy to surgery alone found no statistically significant

difference for overall survival and disease free survival [39] showing, that neither of the two treatment modalities is superior. This study was criticized for ethical inadequacies (e.g.: no informed consent) and therefore published only with reserve. Although the intergroup dose escalation study (INT 123) found no benefit for an increase from 50.4 to 64.8 Gy, a moderate dose escalation seems useful [40,41].

2.2 Radiochemotherapy in multimodal treatment approaches

Several studies and three metaanalyses showed a statistically significant survival benefit for preoperative radiochemotherapy plus surgery versus surgery alone [31,32,35,42,43]. Fiorica found that the effect of preoperative radiochemotherapy is even more pronounced in patients with adenocarcinoma [35]. A metaanalysis performed by GebSKI et al. revealed that both SCC and adenocarcinoma benefit from preoperative radiochemotherapy [31]. The problem with some of these trials is that - by current standards - low to moderate doses were used because of crude methods of radiation planning and delivery at the time. Three other metaanalyses showed no significant survival advantage for preoperative radiochemotherapy [33,34,44]. Due to this inconclusiveness we hypothesize that overall survival alone may be an insufficient parameter to describe the effectiveness of preoperative radiochemotherapy. In an interesting study Berger et al. correlate overall survival with complete pathological response (pCR). The 5-year survival of patients who achieved pCR after preoperative radiochemotherapy was almost 50% [45]. The second independent predictive marker for overall survival was complete resection (R0). Thus, the question arises whether pCR is an integrative biomarker for generally better prognosis or a pre-requisite for more effective surgery, in both cases better outcome can be expected. This is confirmed by two other studies [46,47].

The trials performed by Stahl et al. and Bedenne et al. showed improved local control with radiochemotherapy followed by surgery compared to radiochemotherapy alone. An important result of these studies is that patients with tumour response to induction chemo (radio)therapy constitute a favorable prognostic subgroup. Nevertheless, treatment related mortality in the surgery arm was 12.8% as opposed to 3.5% with radiochemotherapy only [48,49]. These studies suggest that tumour response to induction radiochemotherapy might help to identify patients with good prognosis, regardless of whether surgery will be performed or not. In these patients surgery can no longer be recommended as routine treatment [49,50]. But in the group of non-responders surgery improved survival, especially if complete resection has been achieved. Future studies are

warranted to increase the number of responders to induction treatment and to investigate dose escalation regimens. In these studies the integration of functional imaging methods for response evaluation is indispensable.

3. PET/CT for staging and response prediction

Endoscopic ultrasound and computer tomography (CT) are primarily used for the assessment of local tumour invasion and locoregional lymph node involvement. For detection of local lymph node metastases, Positron emission tomography (PET) with the glucose analogue 2'-[18F]-fluoro-2'-deoxy-D-glucose (FDG) has a limited sensitivity and specificity of 57% (95% CI, 43%-70%) and 85% (95% CI, 76%-95%), respectively [51]. Therefore, in the detection of locoregional disease, PET appears to be inferior to endoscopic ultrasonography. But for the purpose of M-staging FDG-PET is very useful with a sensitivity and specificity of 71% (95% CI, 62%-79%) and 93% (95% CI, 89%-97%) [51,52], which is crucial for the differentiation between locoregional and systemic disease. In adenocarcinomas of the oesophago-gastric junction (GEJ), FDG has been established and validated as a surrogate marker for therapy response assessment. A number of studies showed that FDG-PET allows prediction of response and prognosis whereas in other studies FDG-PET was not predictive for response and prognosis [53]. The MUNICON trial is a unicentre study, which showed that a PET guided treatment algorithm in patients with adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction is feasible [54]. The results of this study are important concerning the individualization of multimodal treatment approaches. The use of FDG PET and PET/CT for therapy monitoring in oesophageal cancer is the subject of intense discussion, underlining the need for randomized multicentre studies.

4. Summary

In summary, the following therapeutic strategies can be proposed: surgical resection for stage I and IIA, neoadjuvant chemotherapy (adenocarcinomas) or radiochemotherapy (squamous cell or adenocarcinomas) plus surgery for stage IIB. In locally advanced oesophageal cancer (stage III) - if surgery is potentially possible - neoadjuvant radiochemotherapy should be followed by surgery in patients with adenocarcinomas or those patients with SCC without morphological response after chemo(radio)therapy. For responders with SCC we consider completion of radiochemotherapy to be the most appropriate treatment option. Future tasks comprise improved delivery of radiochemotherapy by integration of techniques such as IMRT to reduce toxicity, a better understanding of tumour response by research on molecular profiles to predict pCR and finally clinical

evaluation of neoadjuvant treatment by PET-CT imaging combined with endoscopic ultrasound [50].

Author details

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Ludwig-Maximilians Universität München, Germany. ²Klinik für Internistische Onkologie und Hämatologie, Kliniken Essen-Mitte, Germany. ³Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Germany. ⁴Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Rostock, Germany. ⁵Department of Medical and Surgical Sciences, Division of General Surgery, IRCCS, Policlinico San Donato, University of Milan School of Medicine, Milano, Italy. ⁶Chirurgische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians Universität München, Germany.

Authors' contributions

MCW, CB1, LB: wrote and compiled the chapter surgery, responsible for content. MCW, MS, CB2, FZ wrote and compiled the chapter radiochemotherapy, responsible for content. BJK: wrote the chapter PET/CT, responsible for content. MCW, FZ: wrote the abstract and the summary, responsible for content. MCW, FZ, CB2: participated at the revision. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 3 February 2011 Accepted: 26 May 2011

Published: 26 May 2011

References

- Incarbone R, Bonavina L, Saino G, Bona D, Peracchia A: **Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus.** *Surg Endosc* 2002, **16**(2):263-266.
- Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, Schoenberg J, Greenberg R, Liff J, Schwartz A, et al: **Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors.** *Am J Epidemiol* 2001, **153**(2):114-122.
- Fukuzawa K, Noguchi Y, Yoshikawa T, Saito A, Doi C, Makino T, Takanashi Y, Ito T, Tsuburaya A: **High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract.** *Cancer Lett* 1999, **144**(2):145-151.
- Bonavina L, Incarbone R, Saino G, Clesi P, Peracchia A: **Clinical outcome and survival after esophagectomy for carcinoma in elderly patients.** *Dis Esophagus* 2003, **16**(2):90-93.
- Siewert JR, Feith M, Stein HJ: **Esophagectomy as therapeutic principle for squamous cell esophageal cancer.** *Chirurg* 2005, **76**(11):1033-1043.
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U: **Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world.** *Ann Surg* 2001, **234**(3):360-367, discussion 368-369.
- Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR: **Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection.** *Ann Surg* 2005, **242**(4):566-573, discussion 573-565.
- Chang DTCC, Shen J, Su Z, Koong AC: **Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis.** *Am J Clin Oncol* 2009, **32**(4):405-410.
- Bartels H, Stein HJ, Siewert JR: **Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer.** *Br J Surg* 1998, **85**(6):840-844.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, et al: **Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.** *N Engl J Med* 2002, **347**(21):1662-1669.
- Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ: **Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial.** *Ann Surg* 2007, **246**(6):992-1000, discussion 1000-1001.
- Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T, Nakajima M, Tanaka N, Inose T, Kimura H, Faried A, Saito K, Sohda M, et al: **Surgical treatment for esophageal cancer. Current issues.** *Dig Surg* 2007, **24**(2):88-95.
- Nishihira T, Hirayama K, Mori S: **A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus.** *Am J Surg* 1998, **175**(1):47-51.
- Altorki N, Skinner D: **Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma?** *Ann Surg* 2001, **234**(5):581-587.
- Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ: **Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis.** *Ann Thorac Surg* 2001, **72**(1):306-313.
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL: **Surgeon volume and operative mortality in the United States.** *N Engl J Med* 2003, **349**(22):2117-2127.
- Orringer MB, Sloan H: **Esophagectomy without thoracotomy.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978, **76**(5):643-654.
- Buess G, Naruhn M, Motzung T, Mentges B, Becker HD: **Training program for minimally invasive surgery.** *Chirurg* 1991, **62**(4):276-283.
- Cuschieri A, Shimi S, Banting S: **Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach.** *J R Coll Surg Edinb* 1992, **37**(1):7-11.
- Bonavina L, Incarbone R, Lattuada E, Segalin A, Cesana B, Peracchia A: **Preoperative laparoscopy in management of patients with carcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction.** *J Surg Oncol* 1997, **65**(3):171-174.
- DePaula AL, Hashiba K, Ferreira EA, de Paula RA, Grecco E: **Laparoscopic transhiatal esophagectomy with esophagogastric resection.** *Surg Laparosc Endosc* 1995, **5**(1):1-5.
- Bonavina L, Incarbone R, Bona D, Peracchia A: **Esophagectomy via laparoscopy and transmediastinal endodissection.** *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004, **14**(1):13-16.
- Bonavina L, Bona D, Binyom PR, Peracchia A: **A laparoscopy-assisted surgical approach to esophageal carcinoma.** *J Surg Res* 2004, **117**(1):52-57.
- Biere SS, Maas KW, Bonavina L, Roig Garcia J, van Berge Henegouwen MI, Rosman C, Sosef MN, de Lange ES, Bonjer HJ, Cuesta MA, et al: **Traditional invasive vs. minimally invasive esophagectomy: a multi-centered, randomized trial (TIME-trial).** *BMC Surg* 2011, **11**(1):2.
- Bonavina L: **Selected commentary to "Fifty-five minimally invasive esophagectomies: a single center experience".** *Eur Surg* 2009, **41**(4):194-198.
- Palanivelu C, Prakash A, Senthilkumar R, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajan PS, Venkatachlam S: **Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position—experience of 130 patients.** *J Am Coll Surg* 2006, **203**(1):7-16.
- Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Little VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC: **Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients.** *Ann Surg* 2003, **238**(4):486-494, discussion 494-485.
- Taguchi S, Osugi H, Higashino M, Tokuhara T, Takada N, Takemura M, Lee S, Kinoshita H: **Comparison of three-field esophagectomy for esophageal cancer incorporating open or thoracoscopic thoracotomy.** *Surg Endosc* 2003, **17**(9):1445-1450.
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, et al: **Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer.** *N Engl J Med* 1998, **339**(27):1979-1984.
- Greer SE, Goodney PP, Sutton JE, Birkmeyer JD: **Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis.** *Surgery* 2005, **137**(2):172-177.
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J: **Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis.** *Lancet Oncol* 2007, **8**(3):226-234.
- Urschel JD, Vasan H: **A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer.** *Am J Surg* 2003, **185**(6):538-543.
- Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS: **Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials.** *Ann Surg Oncol* 2003, **10**(7):754-761.

34. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L: **Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *BMC medicine* 2004, **2**:35.
35. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Camma C: **Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Gut* 2004, **53**(7):925-930.
36. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: **Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus.** *N Engl J Med* 1992, **326**(24):1593-1598.
37. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, et al: **Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group.** *JAMA* 1999, **281**(17):1623-1627.
38. Wong R, Malthaner R: **Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **1**: CD002092.
39. Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, Au-Yeung AC, Chung SC, Ng EK: **Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE).** *J Gastrointest Surg* 2005, **9**(6):794-802.
40. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP: **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.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(5):1167-1174.
41. Berger B, Belka C: **Evidence-based radiation oncology: oesophagus.** *Radiother Oncol* 2009, **92**(2):276-290.
42. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP: **A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma.** *N Engl J Med* 1996, **335**(7):462-467.
43. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R: **Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(7):1086-1092.
44. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MK, Roussel A, Spiliopoulos G, et al: **Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group).** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, **41**(3):579-583.
45. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H, Goldberg M: **Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(19):4330-4337.
46. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, et al: **Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial.** *Lancet Oncol* 2005, **6**(9):659-668.
47. Stuschke M, Sarbia M: **Neoadjuvante Radiochemotherapie und Responseprädiktion.** *Onkologie* 2004, **10**:1179-1190.
48. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, et al: **Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(10):1160-1168.
49. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, et al: **Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(10):2310-2317.
50. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP: **Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities.** *Lancet Oncol* 2007, **8**(6):545-553.
51. van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD: **Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis.** *Br J Cancer* 2008, **98**(3):547-557.
52. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, et al: **Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology.** *J Nucl Med* 2008, **49**(3):480-508.
53. Krause BJ, Herrmann K, Wieder H, zum Buschenfelde CM: **18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT for assessing response to therapy in esophageal cancer.** *J Nucl Med* 2009, **50**(Suppl 1):89S-96S.
54. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, Lorenzen S, Schuster T, Wieder H, Herrmann K, et al: **PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial.** *Lancet Oncol* 2007, **8**(9):797-805.

doi:10.1186/1748-717X-6-55

Cite this article as: Wolf et al.: Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments. *Radiation Oncology* 2011 **6**:55.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms

Ösophaguskarzinome sind seltene Tumorerkrankungen [1]. Sie gehören mit Fünfjahresüberlebensraten von maximal 25% noch immer zu den tödlichsten Krebserkrankungen [2]. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die bekannten multimodalen Behandlungskonzepte mit einem Fokus auf Radio(chemo)therapie zu erfassen.

Histologisch unterscheidet man Plattenepithelkarzinome (PLECA) von Adenokarzinomen (AC); andere Subtypen wie Melanome oder Lymphome sind selten. Während das PLECA in allen Abschnitten des Ösophagus vorkommt, findet man das AC v. a. im unteren Drittel. Aus bis jetzt noch nicht bekannten Gründen kam es im letzten Jahrzehnt zu einer epidemiologischen Verschiebung zugunsten des AC, und zwar in dem Sinn, dass seit den späten 1990er Jahren das AC in den Industrieländern häufiger vorkommt als das PLECA [3, 4]. Missbrauch von Tabak und Alkohol tragen neben einem niedrigen sozioökonomischen Status zur Entstehung von PLECA in >90% der Fälle bei [5]. Darüber hinaus haben Patienten mit PLECA des Ösophagus häufig eine manifeste COPD, Leberzirrhose, Kachexie und synchrone maligne Zweiterkrankungen. Zum Beispiel treten bei bis zu 12% der Patienten mit PLECA des Ösophagus gleichzeitig PLECA des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs [6]. Durch diese Begleiterkrankungen wird der potenzielle Erfolg

aggressiver Therapien häufig zunichte gemacht.

Für die Entstehung des AC konnte kein klarer Bezug zu Tabakkonsum hergestellt werden; vielmehr scheint der Hauptrisikofaktor Reflux von Magensaft und Galle zu sein. Daher sind auch Refluxerkrankung und Fettleibigkeit charakteristische Symptome der Patienten mit AC des Ösophagus. Die intestinale Metaplasie des geschichteten Plattenepithels (Barrettösophagus) ist eine Präkanzerose [7]. Aufgrund engmaschiger Überwachung von Patienten mit dieser Erkrankung werden die AC des Ösophagus früh entdeckt [3] und haben eine niedrigere Rezidivrate nach Operation als PLECA [8, 9]. Dennoch lassen sich keine generellen Unterschiede im Therapieansprechen zwischen PLECA und AC feststellen.

Mangels charakteristischer Symptome sowie des niedrigen sozioökonomischen Status werden v. a. die PLECA des Ösophagus spät entdeckt. Darüber hinaus bestimmt die frühe Tumorausbreitung wegen des Fehlens anatomischer Grenzen (keine Serosa) und der Nähe zu den Lymphabflusswegen den Verlauf. Histopathologische Untersuchungen belegen, dass 15–20% der Patienten mit T1-Tumoren Lymphknotenmetastasen haben und dass bei T2-Tumoren ein positiver Nodalstatus in bis zu 60% vorliegt. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben also mehr als 50% der Patienten bereits eine lokal fortgeschrittene Erkrankung mit Lymphknoteninvasion (mindestens Stadium IIB; [8, 9]). Os-

säre Mikrometastasen sind ebenfalls bei einer Vielzahl von Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorhanden [10]. Mit Fortschreiten der Erkrankung entwickeln mehr als 50% der Patienten viszerale Metastasen (Stadium IVB; [11, 12]).

Eine Rezidivmusteranalyse hat gezeigt, dass lokoregionäre Rezidive das häufigste Ereignis sind [9]; dennoch stellt auch eine systemische Ausbreitung der Erkrankung ein relevantes Risiko dar. Dem wurde durch Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie Rechnung getragen. Wir wollen im Folgenden die Rolle der Radio(chemo)therapie im Rahmen von definitiven und neoadjuvanten Konzepten näher untersuchen.

Definitive Therapieansätze

Operation und primäre Radiotherapie waren die ersten Behandlungsstrategien für Ösophaguskarzinome. 1980 wurden zwei umfassende Übersichtsarbeiten zur Frage der Wertigkeit beider Verfahren vorgestellt [13, 14]. Bei hoher therapieassoziierter Morbidität und Mortalität (damals bis zu 50% bei chirurgischen Eingriffen) wurden Fünfjahresüberlebensraten von höchstens 10% mit jeweils einer Therapiemodalität dokumentiert.

Aus diesen Daten konnten zwei allgemeine Schlüsse gezogen werden: Zum einen stellt die Radiotherapie mit Gesamtdosen zwischen 50 Gy und 68 Gy eine mögliche Alternative zur Operation dar, zum anderen sind beide Strategien wenig

zufriedenstellend hinsichtlich Toxizität und Kontrolle der Tumorerkrankung.

Definitive Radiotherapie vs. definitive Radiochemotherapie

Mit der Zielrichtung, die Wirkung der Strahlentherapie zu verbessern, wurde in mehreren Phase-I/II-Studien die Effektivität von konkomitant appliziertem Cisplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) oder Mitomycin C (MMC) geprüft (Tab. 1). Eine der größten dieser Studien hatte konkomitant 5-FU/MMC in den Wochen 1 und 5 der Radiotherapie (60 Gy) bei Ösophaguskarzinom im Stadium I/II getestet [15]. Im historischen Vergleich konnte durch diese Radiochemotherapie eine verbesserte lokale Langzeitkontrolle erreicht werden; sowohl akute als auch chronische Toxizität wurden als akzeptabel betrachtet.

Auf der Basis dieser ermutigenden Ergebnisse wurde eine Phase-III-Studie zum Vergleich Radiotherapie allein mit Radiochemotherapie initiiert. In der Radiation-Therapy-Oncology-Group-85-01-Studie (RTOG 85-01-Studie) wurden 129 Patienten mit PLECA oder AC [vorwiegend Stadium IIA (T₁₋₃, N₀)] in einen Therapiearm mit Radiotherapie allein (64 Gy) oder Radiochemotherapie mit 50,4 Gy plus 2 Zyklen konkomitantem und 2 Zyklen adjuvantem Cisplatin/5-FU randomisiert [16].

Die meisten Patienten (mehr als 80%) hatten lokal deutlich fortgeschrittene Tumorstadien. Das Zweijahresüberleben stieg durch die Radiochemotherapie von 10% auf 38%, das entsprechende mediane Überleben betrug 8,9 Monate nach Radiotherapie allein vs. 12,5 Monate nach Radiochemotherapie (p=0,005). Das Fünfjahresüberleben nach Radiochemotherapie betrug 27% im Vergleich zu 0% nach Radiotherapie allein (p<0,0001; [17]). In einer aktualisierten Analyse mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren wurde eine geringere Rate von Rezidiven und persistenten Tumoren in der Radiochemotherapiegruppe gesehen (25% vs. 37%) sowie weniger Metastasen (8% vs. 15%; [18]). Bei weiteren 73 Patienten, die analog des Studienprotokolls behandelt wurden, wurden identische Resultate beobachtet [17, 18].

Zusammenfassung · Abstract

Onkologie 2010 · 16:510–514 DOI 10.1007/s00761-010-1827-5
© Springer-Verlag 2010

F. Zehentmayr · M. Wolf · W. Budach · C. Belka Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms

Zusammenfassung

Der Stellenwert der definitiven Radiotherapie bei Ösophaguskarzinomen ist schon seit etwa 30 Jahren bekannt. In den 1980er Jahren wurden Studien zum Vergleich alleiniger Radiotherapie vs. Radiochemotherapie durchgeführt, wobei Letztere die besseren lokalen Kontrollraten ergab. Dies wurde in einer Phase-III-Studie (RTOG 85-01) bestätigt. Eine Intergroup-Studie zur Dosisescalation (INT 0123) erbrachte keinen Nachweis, dass eine Enddosis von 64 Gy zu besserer lokaler Kontrolle und Überleben führt. Dennoch scheint aufgrund von strahlenbiologischen Überlegungen eine moderate Dosiserhöhung auf 60 Gy machbar und sinnvoll zu sein, zumal durch neuere Bestrahlungstechniken (z. B. IMRT) eine konformalere Dosisapplikati-

on möglich ist und dadurch die Toxizität niedrig gehalten werden kann. Die einzige prospektive Studie, die definitive Radiochemotherapie vs. Operation verglich, fand weder im Zweijahresüberleben noch in der lokalen Kontrolle einen Unterschied. Im Rahmen multimodaler Konzepte ist eine definitive Radiochemotherapie v. a. dann die Therapie der Wahl, wenn der Patient wegen Begleiterkrankungen inoperabel ist oder ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie vorliegt.

Schlüsselwörter

Definitive Radiochemotherapie · Definitive Radiotherapie · Plattenepithelkarzinom des Ösophagus · Adenokarzinom des Ösophagus

Definitive radiochemotherapy for cancer of the esophagus

Abstract

The value of definitive radiotherapy for cancer of the esophagus has already been established in the early 1980s. In the following years studies to compare radiotherapy with radiochemotherapy were initiated. A phase III trial (RTOG 85-01) found better local control with radiochemotherapy and the long-term follow-up also revealed improved survival. An intergroup dose escalation study (INT 0123) showed no evidence of a higher rate of local control or better survival with 64 Gy instead of the standard dose of 50.4 Gy. Based on radiobiological considerations a moderate dose escalation to 60 Gy seems to be justified, especially with highly conformal radiation techniques (e.g. IMRT), whereby toxicity levels can

be kept low. The only prospective study that compared radiochemotherapy with surgery found no difference between the two forms of treatment with respect to local control and overall survival. In the context of multimodality approaches definitive radiochemotherapy plays a role if patients have co-morbidities that hamper surgery or if they show good response to neoadjuvant treatment.

Keywords

Definitive radiochemotherapy · Definitive radiotherapy · Squamous cell carcinoma of the esophagus · Adenocarcinoma of the esophagus

Tab. 1 Definitive Radiotherapie vs. definitive Radiochemotherapie

Studien	Metaanalysen	Radiochemotherapie	Radiotherapie
Herskovic et al. 1992 [16]	Wong et al. 2006	50 Gy + Cisplatin 75 mg/m ² d1,	64 Gy
al-Sarraf et al. 1997 [17]	[19]	5-FU 1000 mg/m ² d1-4 in	
Cooper et al. 1999 [18]		den Wochen 1, 5, 8, 11	

Bedenkt man, dass unterschiedliche Strahlendosen verwendet wurden (64 Gy vs. 50 Gy), kann man schließen, dass der Überlebensvorteil der Radiochemotherapiegruppe durch den radiosensibilisierenden Effekt von Cisplatin und 5-FU zustande kommt. Ob die verbesserte distante Kontrolle ein Sekundäreffekt der verbesserten lokalen Kontrolle ist oder auf dem zytotoxischen Effekt der Chemotherapie beruht, ist nicht geklärt.

In der RTOG 85-01-Studie wurden erhöhte Akuttoxizitäten nach Radiochemotherapie (44%, Grad-3/4-Toxizität 20%) verglichen mit alleiniger Radiotherapie (25% bzw. 3%) gesehen. Nur 54% der Patienten erhielten alle 4 Zyklen Chemotherapie [16]. Hinsichtlich der Langzeittoxizitäten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden [18].

Eine Cochrane-Übersichtsarbeit weist nach, dass eine konkomitante Radiochemotherapie die Mortalitätsrate deutlich senkt (HR 0,73; 95%-CI 0,64-0,84; $p < 0,0001$), während eine sequenzielle Radiochemotherapie keinen Vorteil bringt (HR 0,87; 95%-CI 0,74-1,02; $p = 0,1$). Eine Analyse der Nebenwirkungen zeigte, dass die Akuttoxizität bei kombinierter Radiochemotherapie deutlich höher ist, allerdings fand man keine höhere Rate an chronischer Toxizität [19].

Obwohl die lokale Kontrolle durch die kombinierte Radiochemotherapie deutlich verbessert wurde, lag die langfristige lokale Kontrolle auch in der RTOG 85-01-Studie nur bei 44% [16]. Im Rahmen der Intergroup Trial 0122 wurde geprüft, ob eine Dosiserhöhung auf 64,8 Gy die lokalen Kontrollraten verbessert. Zunächst konnte gezeigt werden, dass diese Gesamtdosis gemeinsam mit einem intensivierten Chemotherapieschema ohne erhöhte Toxizität verabreicht werden kann [20]. Auf der Basis dieser Daten wurde eine randomisierte Phase-III-Studie initiiert (Intergroup Trial INT 0123; [21]), in der 50,4 Gy vs. 50,4 Gy mit 14,4 Gy Boost auf den Primärtumor randomisiert wurde. Alle Patienten er-

hielten 4 Zyklen Cisplatin/5-FU, 2 davon konkomitant zur Radiotherapie. In der Zusammenfassung waren die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben nach 2 Jahren nicht unterschiedlich (31% vs. 40%). Eine detaillierte Mortalitätsanalyse wies eine scheinbar erhöhte Mortalitätsrate in der Hochdosisgruppe nach. Da die Mehrheit der Todesfälle bei Dosen unterhalb von 50,4 Gy zu verzeichnen war, ist ein Zusammenhang mit der Dosisescalation auszuschließen. Die Aussagekraft der Studie ist zusätzlich durch die große Zahl an Protokollabweichungen limitiert. Weitere Versuche, die lokale Tumorkontrolle durch Brachytherapie oder durch akzeleriert fraktionierte Behandlungsschemata zu verbessern, zeigten keinen signifikanten Effekt [22, 23]. Da durch die INT 0123-Studie die Frage der Dosisescalation nicht adäquat gelöst ist und neue Bestrahlungstechniken (z. B. IMRT) die Applikation von höheren Dosen erlauben, ohne die Rate von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen zu erhöhen, ist dieses Problem immer noch im Fokus der Forschung, insbesondere im Zusammenhang mit multimodalen Konzepten [24, 25].

Neuere Analysen zeigten Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei > 50 Gy nach multimodalen Therapien [26, 27]. In einer Übersichtsarbeit mit mehr als 1000 Patienten wurde nicht nur gezeigt, dass die Gesamtdosis ein positiver unabhängiger Prädiktor für eine pathologische Vollremission (pCR, $p = 0,006$) ist, sondern auch, dass die konkomitante Chemotherapie effektiv sein kann [27]. Der Einsatz von 5-FU/Cisplatin erhöhte die Wahrscheinlichkeit, eine pCR zu erreichen ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,018$), während MMC keinen Einfluss hatte ($p = 0,6$). Eine multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass 100 mg/m² Cisplatin etwa 7,2 Gy entsprechen (95%-CI 2,1-28 Gy) und 1 g/m² 5-FU etwa 1,9 Gy (95%-CI 0,8-5,2) [27].

Vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich pCR und Toleranz wurden in Phase-I/II-Studien mit Taxanen (Paclita-

xel) und Irinotecan (CPT-11) in Kombination mit Cisplatin erzielt. Da bis jetzt allerdings noch keine Phase-III-Studien existieren, ist die Frage nach der Überlegenheit dieser Regime letztlich nicht geklärt. In einer französischen multizentrischen Phase-II-Studie wurden mit dieser Kombination Zweijahresüberlebensraten von 28% erreicht, und zwar in einer Patientenkohorte, die zu 30% Patienten im Stadium III enthielt [28].

Zwei retrospektive US-amerikanische Studien, die jeweils die Standardradiochemotherapie (Cisplatin/5-FU) mit einem um Paclitaxel ergänzten Schema verglichen, fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben [29, 30].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die kombinierte Radiochemotherapie (50,4 Gy) mit Cisplatin/5-FU derzeit den Standard für ein nichtchirurgisches Vorgehen darstellt. Zwar gilt die Gesamtdosis von 50,4 Gy nach der INT 0123-Studie als evidenzbasiert; eine Dosisescalation scheint auf Basis strahlenbiologischer Überlegungen dennoch möglich und sinnvoll.

Definitive Radiochemotherapie vs. Operation

Wie zwei nichtrandomisierte retrospektive Analysen zeigten, sind die Überlebensraten nach definitiver Radiochemotherapie vergleichbar mit denen nach Operation [31, 32], allerdings müssen diese Ergebnisse aufgrund des inhärenten Selektionsbias im Radiochemotherapiearm vorsichtig interpretiert werden.

Derzeit gibt es nur eine prospektiv-randomisierte Studie, die Operation und definitive Radiochemotherapie miteinander vergleicht ([33]; **Tab. 2**). Diese Arbeit der Chinese University of Hong Kong wurde aufgrund von ethischen Unzulänglichkeiten (z. B. Fehlen einer Patienteneinverständniserklärung) nur mit Vorbehalt publiziert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,9 Monaten wurde ein Zweijahresüberleben von 58,3% im Radiochemotherapiearm vs. 54,4% nach Operation gefunden ($p = 0,34$). In beiden Gruppen wurde eine ähnlich hohe Anzahl an Rezidiven sowie eine leich-

te Tendenz zur besseren lokalen Kontrolle in der Radiochemotherapiegruppe diagnostiziert. Die perioperative Mortalität betrug 6,8% vs. 0% in der Radiochemotherapiegruppe, obgleich verlängerte Spitalsaufenthalte wegen therapieassoziierter Nebenwirkungen zu verzeichnen waren. Eine definitive Radiochemotherapie ist somit einem chirurgischen Vorgehen gleichwertig.

Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

Neoadjuvante Protokolle bieten theoretisch mehrere Vorteile: Sie gewähren bessere Gefäßversorgung und daher bessere Sauerstoffversorgung des Tumors zum Zeitpunkt der Strahlentherapie, Downstaging und Downsizing. Die Kombination mit Chemotherapeutika erhöht die Radiosensibilität und die distante Kontrolle; schließlich könnte das biologische Ansprechen ein integrativer prädiktiver Faktor sein. Darüber hinaus bestehen einige klinische Vorteile: Die Patienten haben zum Zeitpunkt der Radiochemotherapie keine Komplikationen durch den chirurgischen Eingriff (z. B. Wundheilungsstörungen, Infektionen, Blutungen), kaum funktionelle Einschränkungen, und der sichtbare Tumor erleichtert die Definition des Zielvolumens.

In einer multivariaten Analyse konnte nachgewiesen werden, dass das histopathologische Ansprechen ein unabhängiger prognostischer Faktor ist, d. h. Patienten mit pCR haben eine deutlich bessere Prognose als solche mit intermediärem oder fehlendem Ansprechen, sodass das Fünfjahresüberleben dieser Patienten mit 48% signifikant höher lag als bei jenen ohne Ansprechen (18%, $p=0,015$; [34]). Dieses Ergebnis lässt zweierlei hypothetische Schlüsse zu: Zum einen kann eine pCR als Voraussetzung für eine effektivere Operation gesehen werden, was zu besserer lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben führt. Andererseits könnte sie ein integrativer biologischer Marker für einen günstigeren Verlauf der Erkrankung sein. Da eine pCR ein wichtiger Prädiktor für das klinische Ergebnis sogar dann ist, wenn der Patient nicht operiert wird, trifft die zweite Hypothese wahrscheinlich eher zu [34, 35].

Tab. 2 Definitive Radiochemotherapie vs. Operation

Studien	Radiochemotherapie	Operation
Chiu et al. 2005 [33]	50–60 Gy + Cisplatin 60 mg/m ² d1, 22, 5-FU 200 mg/m ² Cl d1–42	

Die therapieassoziierte Mortalität, die im Rahmen komplexer neoadjuvanter Protokolle beobachtet wird, ist von erheblicher Bedeutung für verschiedene Aspekte der Therapiewahl: Es scheint klar zu sein, dass diese Therapieformen immer innerhalb spezialisierter Zentren durchgeführt werden sollten, um mit den zu erwartenden Toxizitäten umgehen zu können. In der deutschen Studie zeigte sich z. B., dass mit zunehmender Erfahrung die Mortalität von 14,3% auf 10% gesenkt werden konnte. Des Weiteren kommt der Patientenselektion eine erhebliche Bedeutung zu: Patienten mit grenzwertiger Operabilität (internistische oder andere Begleiterkrankungen), bei denen eine erhöhte Mortalität zu erwarten ist, sollten besser direkt einer definitiven Radiochemotherapie zugeführt werden.

Eine weitere wichtige Frage ist die Identifikation von Patienten, die auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie gut ansprechen. Es erscheint gerechtfertigt, bei diesen Patienten – nach sorgfältiger Reevaluation mittels PET-CT und Endoskopie – eine definitive Radiochemotherapie durchzuführen. Nur solche, die kein Ansprechen zeigen, sollten als Salvage-Therapie einer Operation zugeführt werden. Einen wesentlichen Beitrag in diesem Zusammenhang könnten auch prätherapeutische Biomarker wie z. B. microRNA-Signaturen leisten, die sowohl prognostisch als auch prädiktiv eingesetzt werden können.

Ferner kann durch hochkonformale Techniken (IMRT) die Radiotherapiegesamtosis lokal gesteigert werden, ohne gleichzeitig die Toxizität zu erhöhen. Ob dies auch zu einem längeren Überleben führt, bleibt abzuwarten [36].

Patienten mit persistierendem Tumor nach neoadjuvanter Therapie haben generell eine schlechte Prognose. Eine R0-Resektion kann bei einer definierten kleinen Patientengruppe eine Heilung bringen [24, 25]. Monozentrische Studien bestätigten die Durchführbarkeit und Effektivität der Salvage-Ösophagektomie sogar nach definitiver Radiochemotherapie [37,

38]. Die Ergebnisse einer multizentrischen RTOG-Studie (RTOG 0246), deren Rekrutierung im März 2006 abgeschlossen wurde, werden erwartet.

Zu Einzelheiten bezüglich der multimodalen Therapiekonzepte dürfen wir auf die Artikel von Pöttgen und Stahl verweisen.

Fazit für die Praxis

Bei Patienten mit fraglicher Operabilität aufgrund internistischer oder anderer Begleiterkrankungen ist eine definitive Radiochemotherapie die adäquate Therapieoption. Auch bei solchen Patienten, die gut auf eine neoadjuvante Therapie angesprochen haben, ist eine definitive Radiochemotherapie gerechtfertigt. Dieses Vorgehen setzt allerdings eine sorgfältige Reevaluation mittels PET-CT und Endoskopie voraus.

Korrespondenzadresse

Dr. F. Zehentmayr

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Marchioninistraße 15, 81371 München
Franz.Zehentmayr@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Seeber S, Schütte J (2007) Therapiekonzepte Onkologie, 5 edn. Berlin Heidelberg, New York: Springer
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al (2008). CA Cancer J Clin 58(2):71–96
3. DeMeester SR (2006) Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. Ann Surg Oncol 13(1):12–30
4. Pohl H, Welch HG (2005) The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. J Natl Cancer Inst 97(2):142–146
5. Brown LM, Hoover R, Silverman D et al (2001) Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. Am J Epidemiol 153(2):114–122
6. Fukuzawa K, Noguchi Y, Yoshikawa T et al (1999) High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract. Cancer Lett 144(2):145–151

7. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J et al (2004) Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 53(8):1070–1074
8. Siewert JR, Stein HJ, Feith M et al (2001) Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 234(3):360–367; discussion 368–369
9. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL et al (2005) Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 242(4):566–573; discussion 573–565
10. O'Sullivan GC, Sheehan D, Clarke A et al (1999) Micrometastases in esophagogastric cancer: high detection rate in resected rib segments. *Gastroenterology* 116(3):543–548
11. Mandard AM, Chasle J, Marnay J et al (1981) Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer* 48(2):329–335
12. Chan KW, Chan EY, Chan CW (1986) Carcinoma of the esophagus. An autopsy study of 231 cases. *Pathology* 18(4):400–405
13. Earlam R, Cunha-Melo JR (1980) Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 67(7):457–461
14. Earlam R, Cunha-Melo JR (1980) Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 67(6):381–390
15. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR et al (1991) Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(1):29–36
16. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326(24):1593–1598
17. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al (1997) Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 15(1):277–284
18. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 281(17):1623–1627
19. Wong R, Malthaner R (2006) Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002092
20. Minsky BD, Neuberger D, Kelsen DP et al (1999) Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90–12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(3):517–523
21. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al (2002) 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. *J Clin Oncol* 20(5):1167–1174
22. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI et al (1997) A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92–07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(3):593–599
23. Shi XH, Yao W, Liu T (1999) Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 51(1):21–26
24. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23(10):2310–2317
25. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25(10):1160–1168
26. Zhang Z, Liao Z, Jin J et al (2005) Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(3):656–664
27. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R (2006) Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol* 78(3):236–244
28. Michel P, Adenis A, Di Fiore F et al (2006) Induction cisplatin-irinotecan followed by concurrent cisplatin-irinotecan and radiotherapy without surgery in oesophageal cancer: multicenter phase II FFCD trial. *Br J Cancer* 95(6):705–709
29. Roof KS, Coen J, Lynch TJ et al (2006) Concurrent cisplatin, 5-FU, paclitaxel, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(4):1120–1128
30. Kelsey CR, Chino JP, Willett CG et al (2007) Paclitaxel-based chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(3):770–776
31. Murakami M, Kuroda Y, Nakajima T et al (1999) Comparison between chemoradiation protocol intended for organ preservation and conventional surgery for clinical T1-T2 esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(2):277–284
32. Chan A, Wong A (1999) Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(2):265–270
33. Chiu PW, Chan AC, Leung SF et al (2005) Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 9(6):794–802
34. Berger AC, Farma J, Scott WJ et al (2005) Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 23(19):4330–4337
35. Ancona E, Ruol A, Santi S et al (2001) Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 91(11):2165–2174
36. Taremi M, Ringash J, Dawson LA (2007) Upper abdominal malignancies: intensity-modulated radiation therapy. *Front Radiat Ther Oncol* 40:272–288
37. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB et al (2002) Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123(1):175–183
38. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K et al (2006) Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* 93(5):422–428

Durchbruch in der Neuroblastom-Forschung durch neuartige DNA-Technologie

Das Neuroblastom ist eine aggressive Form von Krebs im Kindesalter, die Defekte auf bestimmten Chromosomen aufweist. Findet sich ein charakteristischer Defekt auf Chromosom 11, so verläuft die Progression des Tumors langsamer, er ist sehr aggressiv und schwer zu behandeln. Zudem sind Kinder, die diesen Neuroblastomtyp entwickeln, bei Krankheitsbeginn doppelt so alt sind wie Kinder, bei denen ein anderer Typ von Neuroblastom entsteht. Schwedische Forscher beobachteten mehr als 20 Jahre lang 165 Kinder mit Neuroblastom, von denen die meisten vor dem fünften Lebensjahr erkrankten.

Durch die Verwendung neuester DNA-Technologien gelang es den Forschern, die DNA der Tumorzellen zu analysieren und Chromosomen-Defekte zu identifizieren, sodass Untergruppen der aggressivsten Neuroblastome erkannt werden können. In einem nächsten Schritt sollen die genetischen Schwachpunkte der Tumorzellen gefunden werden, um bessere Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die genau auf das genetische Profil der Patienten bzw. ihrer Tumorzellen zugeschnitten sind.

Literatur: Carén H, Kryh H, Nethander M et al (2010) High-risk neuroblastoma tumors with 11q-deletion display a poor prognostic, chromosome instability phenotype with later onset. *PNAS* 107(9):4323–8

Quelle: *Universität Göteborg, www.gu.se/english/*