

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und  
Radioonkologie

der Ludwigs-Maximilians-Universität

München

Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**Neoadjuvante Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom –  
retrospektive Analyse der Ergebnisse unter besonderer  
Berücksichtigung  
der Toxizität**

Dissertation

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

vorgelegt von

Rebecca Köpple

aus Friedrichshafen

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Bruno Märkl

Prof. Dr. med. Julien Dinkel

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Nina-Sophie Schmidt-  
Hegemann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2020

<b>Kapitel 1   Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Anatomie des Ösophagus .....	5
1.2. Das Ösophaguskarzinom .....	6
1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese .....	6
1.2.2 Prognose .....	7
1.2.3 Diagnostik und Staging .....	8
1.2.4 Einsatz von FDG-PET/CT .....	12
1.3 Allgemeine Prinzipien der Radiotherapie .....	13
1.4 Therapiekonzepte des Ösophaguskarzinoms .....	15
1.5 Karnofsky-Index und Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group .....	17
1.6 Ziel der Arbeit .....	18
<b>Kapitel 2   Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1 Studiendesign und Beobachtungszeitraum.....	19
2.2 Generierung des Patientenkollektivs .....	19
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.4. Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs .....	19
2.4.1 Geschlechter- und Altersverteilung .....	19
2.4.2 Tumorcharakteristika .....	20
2.4.3 TNM-Status und UICC-Stadium .....	21
2.4.4 Karnofsky-Index und ECOG Performance Status.....	24
2.5 Positronenemissionstomographie.....	25
2.6 Bestrahlungstechnik .....	25
2.7 Chemotherapie.....	26
2.8 Tumorremission.....	26
2.9 Operative Therapie.....	28
2.9.1 Angewandte Operationstechniken .....	28
2.9.2 Klassifikation der postoperative Komplikationen .....	28
2.10. Klassifikation der Toxizität.....	28
2.11 Statistische Analyse .....	29
2.12 Ethikvotum .....	29
<b>Kapitel 3   Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
3.1 Nachbeobachtungszeitraum.....	30
3.2 Therapieadhärenz .....	30
3.3 Therapieansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie anhand der FDG- PET/CT.....	30
3.4 Operatives Ergebnis.....	31

3.5 Lokoregionäre Kontrolle .....	32
3.5.1 Lokoregionäre Kontrolle im Gesamtkollektiv .....	32
3.5.2 Logoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status.....	33
3.5.3 Logoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG- PET/CT .....	34
3.5.4 Logoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit der Histologie des Ösophaguskarzinoms (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom) .....	35
3.5.5 Lokoregionäre Kontrolle weiterer Subgruppen .....	36
3.6. Distanze Kontrolle .....	37
3.6.1 Distanze Kontrolle im Gesamtkollektiv .....	37
3.6.2 Distanze Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status.....	38
3.6.3 Distanze Kontrolle in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG-PET/CT ..	39
3.6.4 Distanze Kontrolle weiterer Subgruppen.....	40
3.7. Gesamtüberleben.....	41
3.7.1 Gesamtüberleben aller Patienten.....	41
3.7.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des OP-Status .....	42
3.7.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG-PET/CT ..	43
3.7.4 Gesamtüberleben weiterer Subgruppen.....	44
3.8 Akute Toxizität der Radiochemotherapie .....	45
3.9 Postoperative Komplikationen .....	46
3.10 Spättoxizität.....	46
<b>Kapitel 4   Diskussion.....</b>	<b>47</b>
<b>Kapitel 5   Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>Kapitel 6   Eigene Publikationen .....</b>	<b>55</b>
<b>Kapitel 7   Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>Kapitel 8   Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>Kapitel 9   Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>Kapitel 10   Danksagung .....</b>	<b>66</b>

## **Kapitel 1 | Einleitung**

### 1.1 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein dünnwandiger muskulärer Schlauch, der sich über eine Länge von ca. 25 cm erstreckt. Er beginnt an der Cartilago Cricoidea auf Höhe des VI.-VII. Halswirbelkörpers und endet auf Höhe des XII. Brustwirbelkörpers mit seiner Einmündung in den Magen. Seinem Verlauf nach wird er anatomisch in drei Abschnitte eingeteilt: Die Pars cervicalis entlang des ventralen Randes der Halswirbelsäule, die Pars thoracica im oberen und hinteren unteren Mediastinum und schließlich die Pars abdominalis, die vom Durchtritt des Ösophagus durch das Diaphragma bis zur Kardia des Magens reicht. Der suffiziente Verschluss der Speiseröhre gegenüber dem Magen wird durch ein funktionelles Sphinktersystem, das auch als „angiomuskulärer Dehnverschluss“ bezeichnet wird, gewährleistet. Die Hauptkomponenten dieses Verschlusssystems sind zum einen die unter Längsspannung stehende spiralg angeordnete Muskulatur und zum anderen ein Venenplexus in der Lamina propria und Tela submucosa. Darüber hinaus spielen auch der Druckgradient zwischen Brust- und Bauchhöhle, sowie die spitzwinklige Einmündung in den Magen - der sogenannte „His-Winkel“ - eine Rolle [1,2].

Der mikroskopische Wandaufbau des Ösophagus zeigt die für den Gastrointestinaltrakt typische Schichtung in Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis und Tunica adventitia [6]. Die Lamina epithelialis mucosae besteht aus einem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel. Darunter findet sich die Lamina propria, eine Schicht aus lockerem Bindegewebe [6]. Die sich anschließende Lamina muscularis mucosae besteht aus glatter Muskulatur und ist deutlich ausgebildet. In der Tela submucosa finden sich muköse Drüsen, die Glandulae oesophageales, sowie Venen- und Nervengeflechte. Die Tunica muscularis besteht aus einem inneren Stratum circulare und einem äußeren Stratum longitudinale. Dabei handelt es sich im oberen Drittel ausschließlich um quergestreifte Muskulatur, die im mittleren Drittel allmählich durch glatte Muskulatur abgelöst wird. Das untere Drittel besteht nur noch aus glatter Muskulatur [6]. Die arterielle Gefäßversorgung des Ösophagus wird gemäß der anatomischen Einteilung von drei unterschiedlichen Ursprungsgefäßen gewährleistet. Der zervikale Teil wird überwiegend durch die Arteria thyroidea inferior aus dem Truncus thyrocervicalis versorgt. Direkte Äste aus der Aorta sowie die rechten Interkostalarterien stellen die Blutversorgung des Brustteils sicher und der abdominale Teil der Speiseröhre erhält arterielles Blut aus Ästen der Arteria gastrica sinistra sowie der Arteria phrenica inferior [1].

Auch die Lymphdrainage unterscheidet sich je nach Abschnitt des Ösophagus. Die tiefen zervikalen Lymphknoten, die mediastinalen Lymphknoten und die Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra sind Endpunkte der Lymphabflusswege für den jeweiligen

Abschnitt. Allerdings enthalten die Mucosa und Submucosa interagierende lymphatische Kanäle und so kann die Lymphe über die gesamte Länge des Ösophagus transportiert werden, bevor sie schließlich in einen Lymphknoten drainiert wird. Daher besteht beim Ösophaguskarzinom die Gefahr für das Auftreten von Mikrometastasen bei allen Lymphknoten entlang des Ösophagus [3].

## 1.2. Das Ösophaguskarzinom

### 1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Im Jahr 2012 wurde in Deutschland bei 5.030 Männern und bei 1.510 Frauen ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert [5]. Diese absoluten Zahlen entsprechen bei den Männern einem Anteil von 2% und in der Gruppe der Frauen einem Anteil von 0,7% an allen Krebserkrankungen [5]. In Deutschland verursachen Karzinome der Speiseröhre ca. 3% aller Todesfälle der Männer an malignen Erkrankungen und ca. 1% derer bei Frauen. Derzeit erkranken Männer ungefähr drei- bis fünfmal häufiger und mit einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren im Mittel auch vier Jahre früher als Frauen. Während bei den Männern die altersstandardisierten Sterbe- und Erkrankungsraten seit dem Jahr 2000 stabil blieben, nahmen sie bei Frauen geringfügig zu [5]. Auch in den USA lagen im Jahr 2012 die Neuerkrankungsraten mit 1,6% bei Männern und mit 0,4% bei Frauen in einem ähnlichen Bereich [4].

Ösophagustumoren können zunächst in epitheliale und nicht-epitheliale Tumoren eingeteilt werden. Zu den epithelialen Tumoren gehören: Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, ferner adenoid-zystische Karzinome, Mucoepidermoid-Karzinome, adenosquamöse Karzinome, Karzinoide und kleinzellige Karzinome. In der Gruppe der nicht-epithelialen Tumoren findet man Leiomyosarkome, maligne Melanome, Myoblastome und Lymphome [3, 36]. 95% aller Tumoren sind jedoch entweder Plattenepithel- oder Adenokarzinome. Andere histologische Subtypen werden nur selten beobachtet. Unter den nicht-epithelialen Tumoren ist das Leiomyosarkom der häufigste histologische Subtyp [3, 37].

Bei Betrachtung der Ätiologie des Ösophaguskarzinoms muss man vor allem zwischen den histologischen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms (SCC) auf der einen Seite und dem des Adenokarzinoms (AC) auf der anderen Seite unterscheiden.

Das Plattenepithelkarzinom ist besonders in Ostasien, Ost- und Südafrika sowie in Südeuropa weit verbreitet, wohingegen die Prävalenz in Nordamerika und im restlichen Europa geringer ausfällt [11, 12,13]. Diese geographischen Unterschiede legen nahe, dass neben der Lebensweise auch genetische und ethnische Parameter eine Rolle spielen [10].

Das Risiko an einem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre zu erkranken, wird vornehmlich durch Alkohol- und Tabakkonsum begünstigt. Rauchen erhöht das

Erkrankungsrisiko ungefähr auf das Fünffache [14]. Besonders wenn beide Noxen zeitgleich auf die Schleimhaut einwirken, verstärkt sich der toxische Effekt [3]. Des Weiteren werden in der Literatur auch die Sklerodermie, der Konsum von Betelpfeffer, das Plummer-Vinson-Syndrom, die Zöliakie und eine HPV-Infektion als mögliche Risikofaktoren beschrieben [47, 49]. Ein Adenokarzinom entsteht meist auf dem Boden eines Barrett Ösophagus. Unter dem Barrett Ösophagus wird eine Metaplasie verstanden, die aus dem normalen Schleimhautepithel des Ösophagus entsteht. Ein Teil der normalen Schleimhaut vollzieht eine Transformation zu einem irregulären Zylinderepithel. Derzeit stellt diese Metaplasie die einzige bekannte Karzinomvorstufe des Adenokarzinoms des Ösophagus dar [10]. Das eigentliche Karzinom entwickelt sich schrittweise über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz. Dennoch wird in der Regel nur bei ca. 5% der Patienten mit einem Adenokarzinom, vor der Krebsdiagnose bereits die Diagnose des Barrett Ösophagus gestellt [15]. In den meisten Fällen führt ein langanhaltender gastroösophagealer Reflux zu diesen Schleimhautveränderungen im unteren Abschnitt der Speiseröhre. Neure Studien legen darüber hinaus einen Zusammenhang mit Tabakkonsum, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 nahe [5]. Es wurde beobachtet, dass vor allem in hoch entwickelten Ländern die Zahl der Neuerkrankungen an einem Adenokarzinom über die letzten Jahrzehnte anstieg [12, 16-19]. Fast 40% der Diagnosen eines Adenokarzinoms sollen auf Übergewicht bzw. Adipositas zurück zu führen sein [20]. Unter Berücksichtigung des Body-Mass-Index, der als Kenngröße für das Ausmaß des Übergewichts herangezogen wurde, konnte festgestellt werden, dass hier ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Ösophaguskarzinomen und Kardiakarzinomen besteht. Ein BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> war mit einem mehr als zweifachen Risiko behaftet [21].

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Karzinoms, ungeachtet der Histologie, sind außerdem frühere Strahlentherapien im Hals-/Thoraxbereich, Stenosen nach Säure- oder Laugenverätzungen sowie eine lang bestehende Achalasie [7].

### 1.2.2 Prognose

Das Ösophaguskarzinom gilt als eine Erkrankung mit sehr hoher Letalität. Trotz der vielfältigen Therapiemöglichkeiten mittels Chirurgie, Radioonkologie und Chemotherapie ist die Prognose des Ösophaguskarzinoms im Vergleich zu anderen Tumorentitäten immer noch relativ schlecht. Dies zeigt sich durch die 5-Jahresüberlebensraten von 18% bei erkrankten Männern und 22% bei erkrankten Frauen [5]. Abbildung 1 stellt die relativen 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten verschiedener Tumorentitäten in Deutschland dar und vergleicht somit das Ösophaguskarzinom mit anderen Karzinomen.

Häufig wird das Karzinom erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nur etwa jeder siebte Tumor wird im T1-Stadium entdeckt [5].

Außerdem sind hohe Raten an lokoregionären Rezidiven und/oder Fernmetastasen charakteristisch für das Ösophaguskarzinom [47].

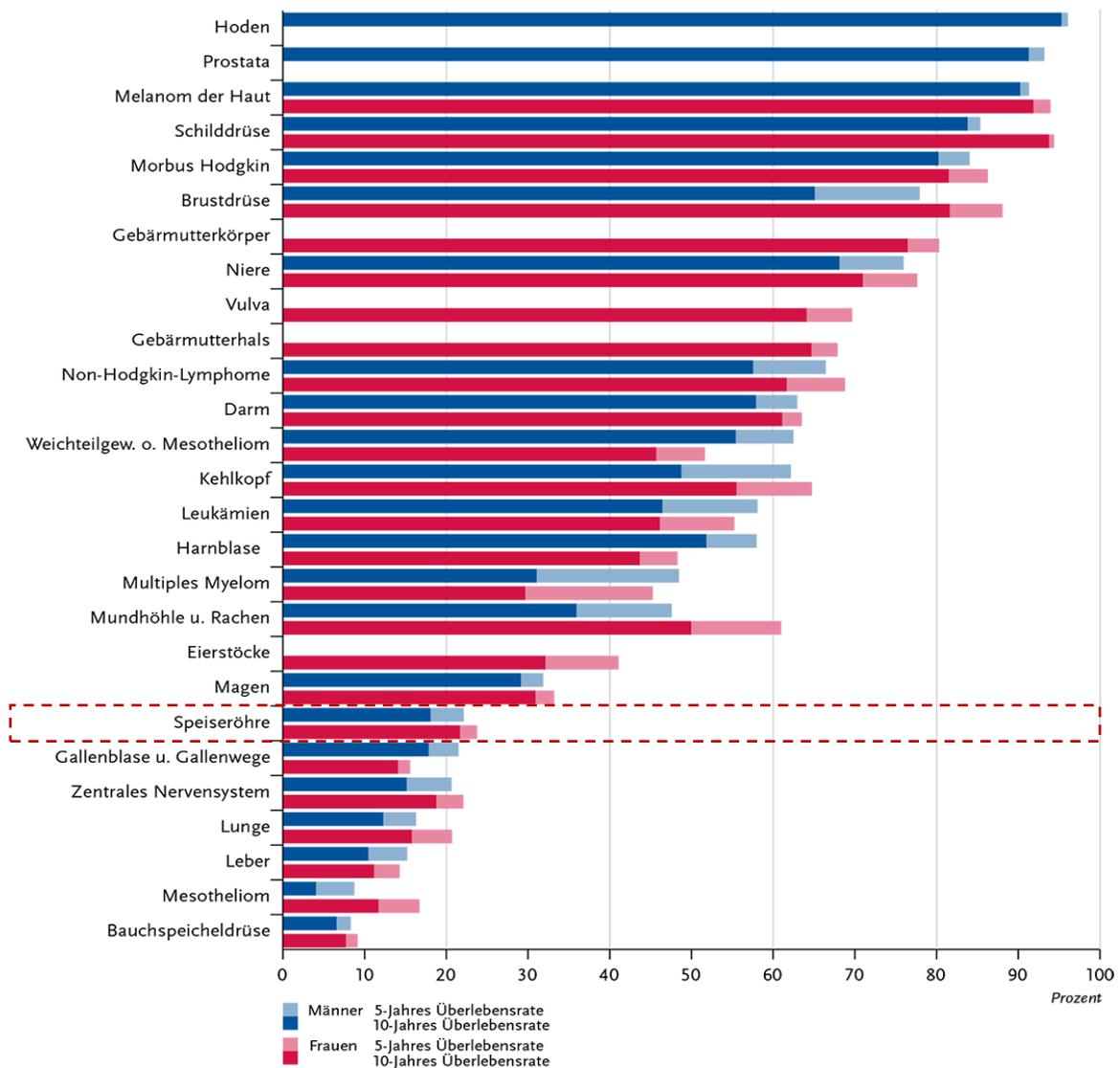


Abbildung 1: Modifiziert nach: „Vergleich der relativen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2011-2012“ [5]

### 1.2.3 Diagnostik und Staging

Zum klinischen Bild des Ösophaguskarzinoms kann beispielsweise ein retrosternales Brennen oder ein Globusgefühl gehören. Da diese Symptome aber wenig spezifisch sind, wird das Karzinom meist erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Bei Krankheitsprogress kommt es darüber hinaus zu einer Dysphagie beim Verzehr von festen, später auch von flüssigen Speisen. Würgereiz, Erbrechen, rezidivierende Aspirationen, Dyspepsie und Inappetenz treten ebenfalls auf. Im Laufe des Fortschreitens der Erkrankung beobachtet man häufig auch obere gastrointestinale

Blutungen. Daher führt oftmals die Abklärung von „Teerstuhl“ (Meläna) oder Hämoptysen zur Diagnose. Gewichtsverlust, thorakale Schmerzen und Heiserkeit sind eher als Spätsymptome zu betrachten, die auf eine bereits länger bestehende Tumorerkrankung schließen lassen [22, 23]. Ein flächendeckendes Screening der Bevölkerung auf eine maligne Neoplasie des Oesophagus existiert derzeit in Deutschland noch nicht. In einigen asiatischen Ländern, wie beispielsweise Japan, wird der Bevölkerung dagegen aufgrund der sehr viel höheren Inzidenz eine regelmäßige endoskopische Vorsorge empfohlen [47].

Patienten, die an einem Barrett Ösophagus leiden, werden jedoch gemäß ihrer Risikogruppe diagnostisch überwacht, um der Entstehung eines Adenokarzinoms frühzeitig entgegenwirken zu können. Die Einteilung in die jeweilige Gruppe erfolgt durch endoskopisch gewonnene Quadrantenbiopsien [7]. Sollte bei diesem Verfahren keine intraepitheliale Neoplasie (IEN) durch den Pathologen gefunden werden, so wird der Patient lediglich einer Re-Endoskopie alle zwei bis fünf Jahre zugeführt. Bei gesicherter low-grade bzw. high-grade IEN wird zunächst ein Therapieversuch mittels Protonenpumpeninhibitoren für vier Wochen unternommen. Nach Ausbleiben eines Therapieerfolgs wird im Falle der low-grade IEN alle sechs Monate eine Re-Endoskopie durchgeführt. Bei einem Patienten mit weiterhin bestehender high-grade IEN erfolgt nach der Bestätigung des Befundes durch einen Referenzpathologen die Resektion der Mucosa oder die Ösophagektomie [24]. Hinsichtlich der Früherkennung von Plattenepithel-Neoplasien wird für Patienten, die bereits an einem Plattenepithelkarzinom des Mundes, des Rachens oder Ähnlichem erkrankt sind, eine Chromoendoskopie des gesamten Ösophagus als sinnvoll erachtet [7]. Hierbei kann durch die Anfärbung der Schleimhaut mit Jodalkali neoplastisches Gewebe von gesundem unterschieden werden. Bis zu 30% mehr Plattenepithelkarzinome sollen so im Frühstadium erkannt werden können [75, 76].

Die Diagnostik bei Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom besteht zunächst in der Anamnese und einer klinischen Untersuchung des Patienten. Anschließend sollte zeitnah eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt und Biopsien aus allen suspekten Läsionen entnommen werden. Leidet der Patient bereits an einem Barrett Ösophagus ist die Entnahme von vier zusätzlichen Quadrantenbiopsien angezeigt. Nach histologischer Sicherung der Neoplasie empfiehlt es sich außerdem einen endoskopischen Ultraschall durchzuführen, um die Eindringtiefe des Tumors in die Wand der Speiseröhre und/oder eine mögliche Infiltration von Nachbarorganen feststellen zu können. Darüber hinaus gehören sowohl ein Ultraschall des Abdomens (ggf. auch des Halses bei zervikalem Tumorsitz falls keine Computertomographie des Halses vorliegt) und eine Multidetektor-Computertomographie (MDCT) des Thorax und Abdomens (ggf. auch des Halses bei zervikalem Tumorsitz) zu den Staging-

Untersuchungen [7]. Zur Beurteilung des Nodalstatus, sowie zur Detektion von Fernmetastasen kann darüber hinaus ggf. eine FDG-PET/CT erfolgen, falls die Untersuchungsergebnisse potenziell einen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben [7]. Bei lokal fortgeschrittenen zervikalen Tumoren oder Tumoren mit Verdacht auf Anschluss an das Tracheobronchialsystem ist des Weiteren eine Bronchoskopie erforderlich [7, 25].

Nach der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) werden Karzinome nach der „Tumor-Nodus-Metastase-Klassifikation“ (TNM-Klassifikation) in Stadien eingeteilt. Da eine starke Korrelation zwischen TNM-Stadium und Gesamtüberleben beim Ösophaguskarzinom besteht, ist ein möglichst genaues prätherapeutisches Staging entscheidend für die Wahl der Therapiestrategie [29, 30].

In den Tabellen 1, 2 und 3 sind die T-, N- und M-Klassifikation der 7. Auflage ausgeführt. Die verschiedenen UICC-Stadien sind in Tabelle 4 erläutert.

<b>T-Klassifikation</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tcis	Carcinoma in situ
T1a	Infiltration der Lamina propria
T1b	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4a	Infiltration von Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b	Infiltration von Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

Tabelle 1: T-Klassifikation nach UICC 2010, 7. Auflage [9]

<b>N-Klassifikation</b>	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1 - 2 Lymphknoten
N2	3 - 6 Lymphknoten
T3	≥ 7 Lymphknoten

Tabelle 2: N-Klassifikation nach UICC 2010, 7. Auflage [9]

<b>M-Klassifikation</b>	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: M-Klassifikation nach UICC 2010, 7. Auflage [9]

Stadium	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	3	0	0
IIB	1, 2	1	0
IIIA	4a	0	0
	3	1	0
	1, 2	2	0
IIIB	3	2	0
IIIC	4a	1, 2	0
	4b	Jedes	0
	Jedes	N3	0
IV	Jedes	Jedes	1

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC 2010, 7. Auflage, beim Plattenepithel- und Adenokarzinom des Ösophagus [9]

Die endoskopisch entnommenen Biopsien sollten anschließend histologisch untersucht werden [7]. Erst durch die Histologie kann die Diagnose zweifelsfrei gesichert werden. Für den Fall, dass das Lumen durch das Karzinom verlegt ist, kann auch eine Bürstenzytologie aus dem Stenosebereich Anwendung finden [7, 24].

Werden Tumoren nach histomorphologischen Merkmalen untersucht und eingeteilt, kommt hierbei die „Classification of tumors: Pathology and Genetics“ der „World Health Organization“ (WHO) zur Anwendung. Zum einen können histologische Typen unterschieden werden zum anderen wird darüber hinaus wird auch der histologische Differenzierungsgrad (Grading) bestimmt.

Die Beurteilung des histologischen Differenzierungsgrads (Grading) erfolgt auf der Basis von mitotischer Aktivität, Kernatypien und Differenzierungsgrad.

Folgende Kategorien können dabei unterschieden werden:

Grading	
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert = anaplastischer Tumor

Tabelle 5: Grading bei malignen Erkrankungen [7]

#### 1.2.4 Einsatz von FDG-PET/CT

In der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome“ des Ösophagus werden folgende Untersuchungen für Diagnostik und Staging des Ösophaguskarzinoms empfohlen: klinische Untersuchung, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsie-Entnahme, endoskopischer Ultraschall, Abdomensonographie und Computertomographie [7].

Zur Durchführung einer FDG-PET/CT im Rahmen der Staging-Untersuchungen besteht laut S3-Leitlinie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT 2-4 und N+) eine „offene Empfehlung“ (Empfehlungsgrad: 0, Evidenzgrad: 4) [7]. Der gegenwärtige Standard für die Detektion von Fernmetastasen stellt in Deutschland die Computertomographie dar. Das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit“ (IQWiG) kam im Juni 2013 in seinem Abschlussbericht mit dem Titel „Positronen-Emissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ösophaguskarzinom“ zu dem Schluss, dass in der Literatur durch die Verwendung der PET/CT „kein patientenrelevanter Nutzen“ in Bezug auf Primärstaging, Restaging und Rezidivdiagnostik festgestellt werden konnte [7, 69]. Das „Interimstaging“ während neoadjuvanter Radiochemotherapie nahm in dem Bericht eine besondere Stellung ein. Es wurde vor allem anhand der Studien von Weber et al. [70], Ott et al. [71] und Lordick et al. [72] darauf geschlossen, dass die FDG-PET/CT zu einem frühen Zeitpunkt bereits zwischen metabolischem Ansprechen und Nichtansprechen unterscheiden kann. Dennoch wurde vonseiten des „Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit“ (IQWiG) betont, dass „keine direkt vergleichenden Studien“ vorgelegen hätten, sodass der Nutzen bzw. Schaden für den Patienten durch eine FDG-PET/CT gesteuerte neoadjuvante Radiochemotherapie nicht abgeschätzt werden konnte [7, 69].

Der Einsatz der FDG-PET/CT wird international bisweilen sehr unterschiedlich gesehen. Gegensätzlich zur Verwendung der FDG-PET/CT in Deutschland sind beispielsweise die Empfehlungen in den USA. Seit Juni 2013 wird in den USA die Durchführung von drei FDG-PET/CT pro Patienten zum Therapiemanagement der Patienten mit Ösophaguskarzinom übernommen [73].

Auch die englische Leitlinie von Allum et al. [74] befürwortet die Durchführung einer PET/CT. Beim initialen Staging wird der kombinierte Einsatz von Endosonographie, Computertomographie und PET/CT empfohlen, da durch die PET/CT die Detektion von Fernmetastasen signifikant gesteigert werden konnte. Bei bis zu 30% der Patienten konnten bislang unbekannte Fernmetastasen detektiert werden [74].

Abbildung 2 zeigt die FDG/PET-CT-Aufnahmen eines Patienten mit einem Ösophaguskarzinom im mittleren Ösophagus zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

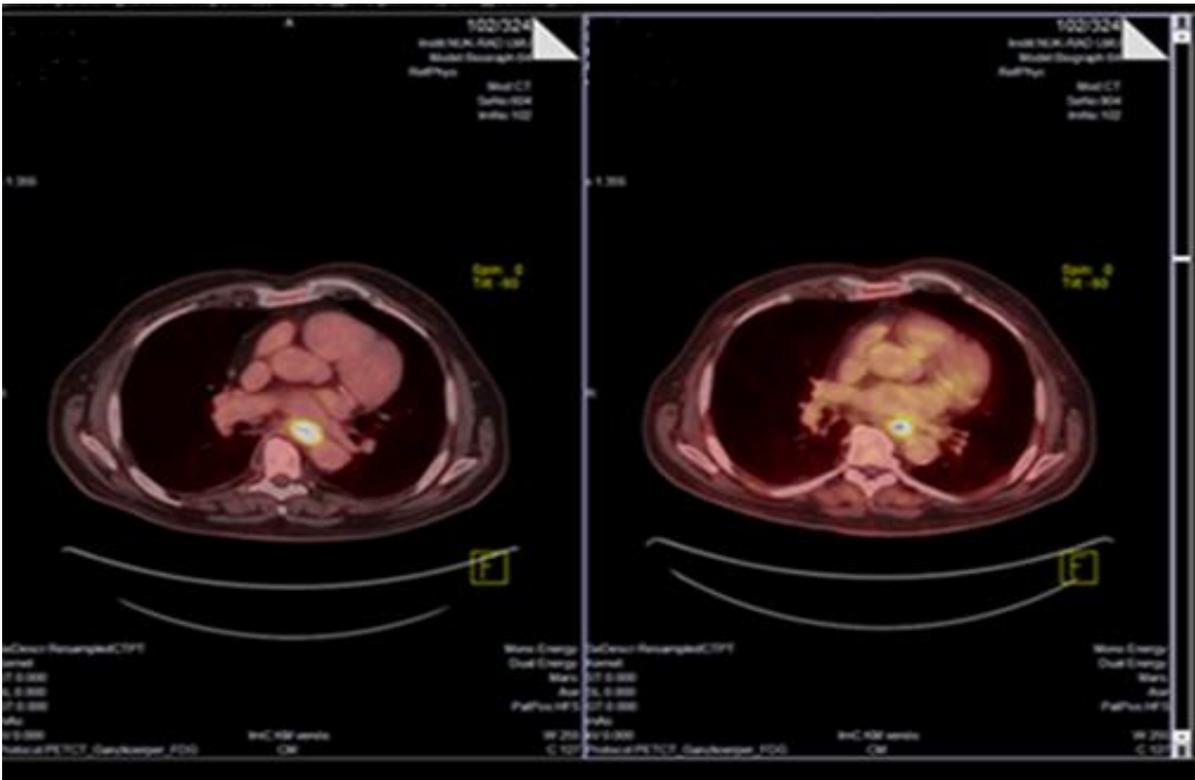


Abbildung 2: FDG-PET/CT eines Patienten mit Ösophaguskarzinom im mittleren Ösophagus

### 1.3 Allgemeine Prinzipien der Radiotherapie

Die Strahlentherapie spielt in der Therapie von Krebspatienten eine wichtige Rolle. Sowohl kurativ als auch palliativ kann eine Radiotherapie von großem Nutzen für den Patienten sein. Etwa 50-60% aller Tumorpatienten werden im Laufe ihrer Behandlung bestrahlt [3].

Auf zellulärer Ebene bewirkt ionisierende Strahlung Veränderungen an DNA, Enzymen und Membranen. Dadurch werden entzündliche Prozesse aktiviert, Mutationen in der DNA verursacht und der Metabolismus der Zelle geschädigt [42]. Letztlich führt die Schädigung der DNA auf diese Weise zum Zelltod.

Ziel der modernen Strahlentherapie ist es, möglichst alle Tumorzellen im Tumorbett zu zerstören und gleichzeitig die umliegenden Organe und Gewebe bestmöglich zu schützen. Vor Beginn der eigentlichen Radiotherapie steht die Bestrahlungsplanung. Bei der Bestrahlungsplanung werden verschiedene Strahlenarten und Bestrahlungstechniken berücksichtigt [42].

Im Verlauf der Planung werden verschiedene Zielvolumina festgelegt. Um eine bessere Vergleichbarkeit in der Planung und Durchführung von Strahlentherapien zu erreichen, wurde 1993 von der „International Commission on Radiation Units & Measurements“ (ICRU) der Report 50 („Prescribing, recording and reporting photo beam therapy“)

herausgegeben, der die verschiedenen Zielvolumina definiert. Ergänzungen und Erklärungen wurden im September 1999 in einem weiteren Werk veröffentlicht.

Folgende Zielvolumina sind durch den IRCU Report 50 definiert:

*Gross tumor volume (GTV)* bezeichnet die gesamte makroskopische Ausdehnung eines malignen Tumors.

*Clinical target volume (CTV)* beschreibt ein Volumen, das das GTV und mögliche subklinische, mikroskopische Absiedlungen von Tumorzellen erfasst.

Das sogenannte *Planning target volume (PTV)* beinhaltet das CTV und einen zusätzlichen Sicherheitssaum und ist ein rein geometrisches und nicht anatomisches Konzept. Ziel dieses Konzepts ist es alle denkbaren Variationen und Ungenauigkeiten bei der Bestrahlung zu berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die angestrebte Strahlendosis auch wirklich im CTV erreicht wird. Diese Ungenauigkeiten können zum Beispiel auf Organbewegungen zurückgehen, verursacht durch verschiedene Füllungszustände des Magens oder bedingt durch Veränderungen der Lage des Ösophagus während Inspiration und Expiration. Auch die Lagerung des Patienten stellt eine mögliche Quelle für räumliche Abweichungen des CTV dar. Die Wahl des PTV ist abhängig von der gewählten Technik und ist nach einer Abwägung zwischen dem therapeutischen Nutzen für den Patienten einerseits, und dem Risiko bezüglich eventuell auftretender Nebenwirkungen andererseits, zu treffen. Die verschriebene, strahlentherapeutische Dosis wird in der SI-Einheit Gray (Gy) angegeben. Ein Gray entspricht dabei der Energie von  $1 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Um die genaue Dosisbelastung der umliegenden Risikoorgane zu berechnen, wird im Verlauf der Bestrahlungsplanung außerdem ein Dosis-Volumen-Histogramm, wie in Abbildung 3 dargestellt, angefertigt.

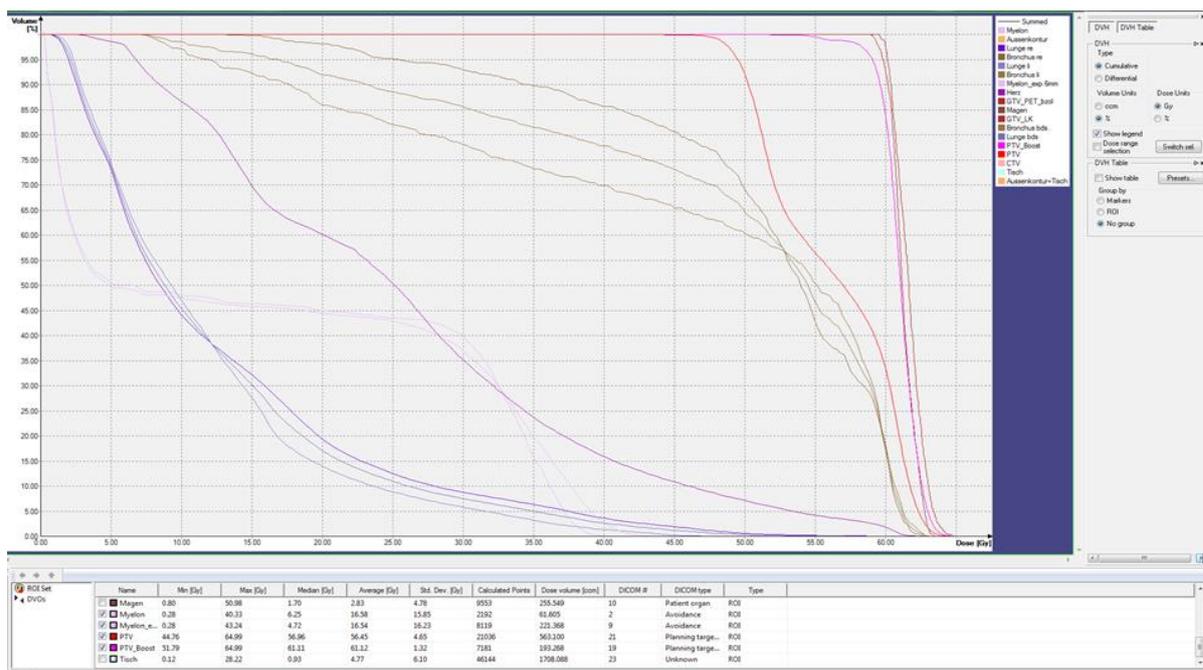


Abbildung 3: Dosis-Volumen-Histogramm

Im Hinblick auf die technischen Entwicklungen in der Radioonkologie lässt sich festhalten, dass seit Mitte der neunziger Jahre die dreidimensionale-konformale Radiotherapie als Qualitätsstandard gilt. Zur Planung der dreidimensionalen-konformalen Radiotherapie (3D-CRT) wird zunächst eine Computertomographie (CT), eine sogenannte Planungs-CT, durchgeführt um einen dreidimensionalen Datensatz (evtl. ergänzt durch weitere Bildgebungsverfahren) zu erstellen. Anschließend wird das Zielvolumen Schicht für Schicht definiert. Die Bestrahlungsgeometrie der Einstrahlungsfelder wird festgelegt und die Dosisverteilung optimiert, um eine möglichst homogene Erfassung des Zielvolumens bei bestmöglicher Schonung der Risikoorgane zu erreichen. Üblicherweise werden zahlreiche Bestrahlungsfelder verwendet. Der Dosisabfall außerhalb des festgelegten Zielvolumens soll dabei möglichst steil sein [42]. Eine entscheidende Weiterentwicklung der dreidimensionalen-konformalen Radiotherapie ist die „intensity modulated Radiotherapy“ (IMRT). Die IMRT ist besonders dann von Vorteil, wenn beispielsweise das Zielvolumen unregelmäßig begrenzt ist, im Zielvolumen eine Dosismodulation (z.B. ein integrierter Boost oder eine integrierte Schonung von Risikoorganen) geplant ist oder unmittelbar benachbarte Regionen bereits früher bestrahlt wurden [63]. Im Unterschied zur 3D-CRT werden bei der IMRT zur Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen die Intensität der Bestrahlung in den einzelnen Strahlungsfeldern moduliert. Dabei werden die Strahlungsfelder in einzelne Segmente zerlegt, welche mittels Multileafkollimatoren (MLC) geformt werden. Heutzutage sind dynamische IMRT-Techniken am weitesten verbreitet. Die dabei am häufigsten eingesetzte Therapieform ist die Rotationsbestrahlung, bei der mit einer oder mehreren Voll- oder Teilrotationen um den Patienten die kontinuierliche Änderung der MLC Positionen sowie die Bewegungsgeschwindigkeit und die Dosisleistung zur Modulation genutzt werden, während die Strahlen appliziert werden („volumetric modulated arc therapy“, VMAT) [42, 68].

Die IMRT-Bestrahlungsplanung wird durch Verfahren der inversen Planung durchgeführt. Nach Vorgabe der Zielvolumenform, der Verschreibungsdosen, sowie der Risikoorgan-Toleranzdosen werden Fluenzprofile berechnet. Unter der Verwendung besonderer Algorithmen werden dann die Fluenzmatrizen der einzelnen Strahlungsfelder bestimmt [68].

#### 1.4 Therapiekonzepte des Ösophaguskarzinoms

Grundsätzlich kann bei der Therapie des Ösophaguskarzinoms auf mehrere Optionen zurückgegriffen werden. Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie können sich hierbei sinnvoll ergänzen, um das bestmögliche Therapieergebnis für den jeweiligen Patienten zu erreichen. Die Radiotherapie mit oder ohne konkomitante Chemotherapie kann hierbei als neoadjuvante, adjuvante oder definitive Therapie eingesetzt werden.

Die Wahl des Konzepts ist stark abhängig von der internistischen Gesamtsituation, dem Stadium der Erkrankung, der Lokalisation und der Histologie des Tumors. Wird das Karzinom bereits in einem sehr frühen Stadium (T1 ohne Infiltration der Submukosa) diagnostiziert, können endoskopische Verfahren wie eine Mucosektomie (EMR) oder Submucosadisektion (ESD) vorgenommen werden.

Diese Herangehensweise erfordert jedoch, nach Resektion eines Frühkarzinoms oder einer höhergradigen intraepithelialen Neoplasie, eine regelmäßige endoskopische Kontrolle (das erste Mal nach drei Monaten, dann für zwei Jahre halbjährlich, dann einmal jährlich) [7]. Die alleinige Operation kann in den Frühstadien (bis maximal T2 N0) bei resektablen Karzinomen genauso zur Anwendung kommen wie auch eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie mit anschließender Operation [42]. Im Falle eines hochsitzenden Ösophaguskarzinoms sollte ein operatives Vorgehen im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie unter Abwägung der zu erwartenden Risiken eingehend von einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden [7]. Gerade bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und/oder positivem Nodalstatus (N+) gilt laut aktueller Studienlage die Kombinationstherapie aus neoadjuvanter Radiochemotherapie (applizierte Dosis: 40-50,4 Gy) gefolgt von einer Operation als Standardtherapie. Es konnten signifikante Vorteile bezüglich der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens zu Gunsten der multimodalen Therapie gegenüber der alleinigen Operation und bezüglich der lokalen Kontrolle gegenüber der definitiven Radiochemotherapie gezeigt werden [42, 47, 50-54, 56].

Die deutsche S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom empfiehlt daher bei Patienten mit Ösophaguskarzinom cT2 eine neoadjuvante Radiochemotherapie als „kann“-Option und bei cT3, cT4 oder Vorliegen von Lymphknotenmetastasen diese als „soll“-Option [7]. Bei Patienten mit Adenokarzinom empfiehlt die deutsche S3-Leitlinien hingegen im Stadium cT2 als „kann“-Option die Durchführung einer neoadjuvanter Chemotherapie und als „soll“-Option entweder die neoadjuvante Radiochemotherapie oder die Chemotherapie im Stadium cT3, cT4 oder bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen [7].

Hinsichtlich der neoadjuvanter alleinigen Radiotherapie konnten in der Vergangenheit dagegen keinerlei Vorteile gegenüber der alleinigen Operation beobachtet werden, sodass dieser Ansatz keinen Stellenwert in der Therapie des Ösophaguskarzinoms mehr besitzt [42,52].

Eine weitere Option in der Therapie des Ösophaguskarzinoms stellt die definitive, üblicherweise platinbasierte Radiochemotherapie dar. Alternativ kann auch eine Chemotherapie bestehend aus Mitomycin C in Kombination mit 5-Fluoruracil verwendet werden. Typischerweise wird eine Dosis von 50,4 Gy bis 60 Gy eingesetzt. Für lokoregional begrenzte Karzinome bei technischer oder funktioneller Inoperabilität kann dieses Regime als Standardtherapie angesehen werden [50]. Auch das

Plattenepithelkarzinom des oberen Ösophagus wird typischerweise in derselben Weise behandelt, da hier aufgrund der erschwerten Anastomosenbildung eine Operation in der Regel komplikationsbelastet ist [42, 50, 7].

Die adjuvante Radiotherapie nach Operation wird aktuell auch in einer R+-Situation nicht empfohlen, da keine eindeutigen Belege für einen Überlebensvorteil existieren und die postoperative Bestrahlung mit einer erhöhten Rate an Anastomoseninsuffizienzen einhergeht [50].

Alle palliativen Therapieansätze gehen mit geringen mittleren Überlebenszeiten einher. Diese betragen in der Regel ungefähr zwei bis sechs Monate [3]. In der palliativen Situation stehen daher die Reduktion von Dysphagie und die Verhinderung einer Fistelbildung zur Steigerung der Lebensqualität im Fokus. Eine bestehende Obstruktion kann gegebenenfalls mit Hilfe von Stentimplantation, Bougierung oder Laserbehandlung gelindert werden. Außerdem können aus strahlentherapeutischer Sicht eine endoluminale Brachytherapie in Afterloadingtechnik (Dosierung 5-8 Gy in 5 mm Gewebstiefe, ein- bis zweimal wöchentlich) oder eine externe Radiotherapie mit niedrigen Dosen eingesetzt werden. Unter den zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika, setzt sich eine palliative Chemotherapie typischerweise aus Cisplatin/5-FU zusammen. Bei Niereninsuffizienz können Irinotecan, Vinorelbin, Carboplatin oder Paclitaxel eingesetzt werden [42, 48].

1.5 Karnofsky-Index und Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group  
Die beiden meist genutzten Systeme, die der Beschreibung des physischen Zustandes eines onkologischen Patienten dienen, sind zum einen der Karnofsky-Index und zum anderen der Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Im vorliegenden Patientengut wurden beide Klassifizierungen verwendet.

In Tabelle 6 sind die unterschiedlichen Stufen des Karnofsky-Index und des ECOG-Performance-Status beschrieben.

Karnofsky-Index	ECOG	Beschreibung
100%	ECOG = 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90%	ECOG = 0	Fähig zu normaler Arbeit, kaum oder geringe Symptome
80%	ECOG = 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70%	ECOG = 1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60%	ECOG = 2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50%	ECOG = 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40%	ECOG = 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30%	ECOG = 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20%	ECOG = 4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10%	ECOG = 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0%	ECOG = 5	Tod

Tabelle 6: Karnofsky-Status und ECOG Performance Status [45]

### 1.6 Ziel der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist es, das Konzept der neoadjuvanten Radiochemotherapie in einem nicht selektionierten Patienten-Kollektiv zu untersuchen. Besonders ältere Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder Patienten, die an schwerwiegenden Begleiterkrankungen leiden, werden häufig von randomisierten Studien ausgeschlossen und sind daher in diesen häufig nicht adäquat repräsentiert. Da die Möglichkeit zur Durchführung einer FDG-PET/CT an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie der Ludwigs-Maximilians-Universität München den Patienten vergleichsweise früh zur Verfügung stand, wurde außerdem die FDG-PET/CT hinsichtlich ihrer Relevanz zur Therapiestratifizierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinom untersucht.

## **Kapitel 2 | Material und Methoden**

### 2.1 Studiendesign und Beobachtungszeitraum

Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 1. Januar 1997 bis 31. Juli 2014.

### 2.2 Generierung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie der Ludwigs-Maximilians-Universität München mit der Diagnose „Bösartige Neubildung des Ösophagus“ (nach ICD-10 C15) zusammen, die im Hause eine neoadjuvante Radiochemotherapie begonnen hatten. Die Datenerhebung erfolgte aus digitalisierten Akten oder Originalakten aus dem Zentralarchiv des Universitätsklinikums der Ludwigs-Maximilians-Universität München

### 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Durchführung einer Radiochemotherapie in neoadjuvanter kurativer Zielsetzung und ein histologisch gesichertes Platten- oder Adenokarzinom des Ösophagus oder ein Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs vom Typ I (AEG I). Ausgeschlossen wurden Patienten, die an einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergang vom Typ II oder III (AEG II/III) litten. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren bestehende Fernmetastasen bei Erstdiagnose (M1) oder anderslautende Histologien. Insgesamt wurden 41 Patienten in die Studie eingeschlossen.

### 2.4. Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

#### 2.4.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Die analysierten Daten beziehen sich auf ein Patientenkollektiv von 41 Patienten. Die Geschlechterverteilung stellte sich wie folgt dar: 32 Patienten waren männlichen (78%) und 9 weiblichen (22%) Geschlechts. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten entsprach somit ca. 3,6: 1.

Das mediane Alter im Kollektiv bei Erstdiagnose des Karzinoms belief sich auf 62 Jahre (Minimum: 34 Jahre; Maximum: 76 Jahre).

#### 2.4.2 Tumorcharakteristika

Die Daten zur Tumorlokalisierung und Ausdehnung wurden jeweils mindestens auf der Basis folgender Untersuchungsergebnisse erhoben: klinische Untersuchung, Endoskopie mit Entnahme einer Biopsie zur histologischen Beurteilung, Computertomographie und abdominaler Ultraschall.

Die Angaben zur Lokalisation des Primärtumors beziehen sich auf die Unterteilung der einzelnen Abschnitte des Ösophagus und des Magens nach der Einteilung der ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology), topographischer Teil [8, 32]. Es wurde zwischen dem proximalen, mittleren und distalen Drittel unterschieden. Die genaue Ausdehnung der Karzinome wurde mit Hilfe von Zentimeterangaben ab Zahnreihe beschrieben, welche in den Endoskopiebefunden im vorliegenden Patientenkollektiv dokumentiert worden sind. So war es möglich auch ein Tumorzentrum zu definieren. Das mediane Tumorzentrum lag bei 32,5 cm ab Zahnreihe (Minimum: 19 cm; Maximum: 43 cm).

Abbildung 4 zeigt die Tumorlokalisationen bei Erstdiagnose aller Patienten. 51% der Tumore befanden sich im Bereich des unteren Ösophagus (C 15.5) und 27% im mittleren Ösophagus (C 15.4). Die restlichen 22% der analysierten Patienten litten an einem Karzinom des oberen Ösophagus (C 15.3).

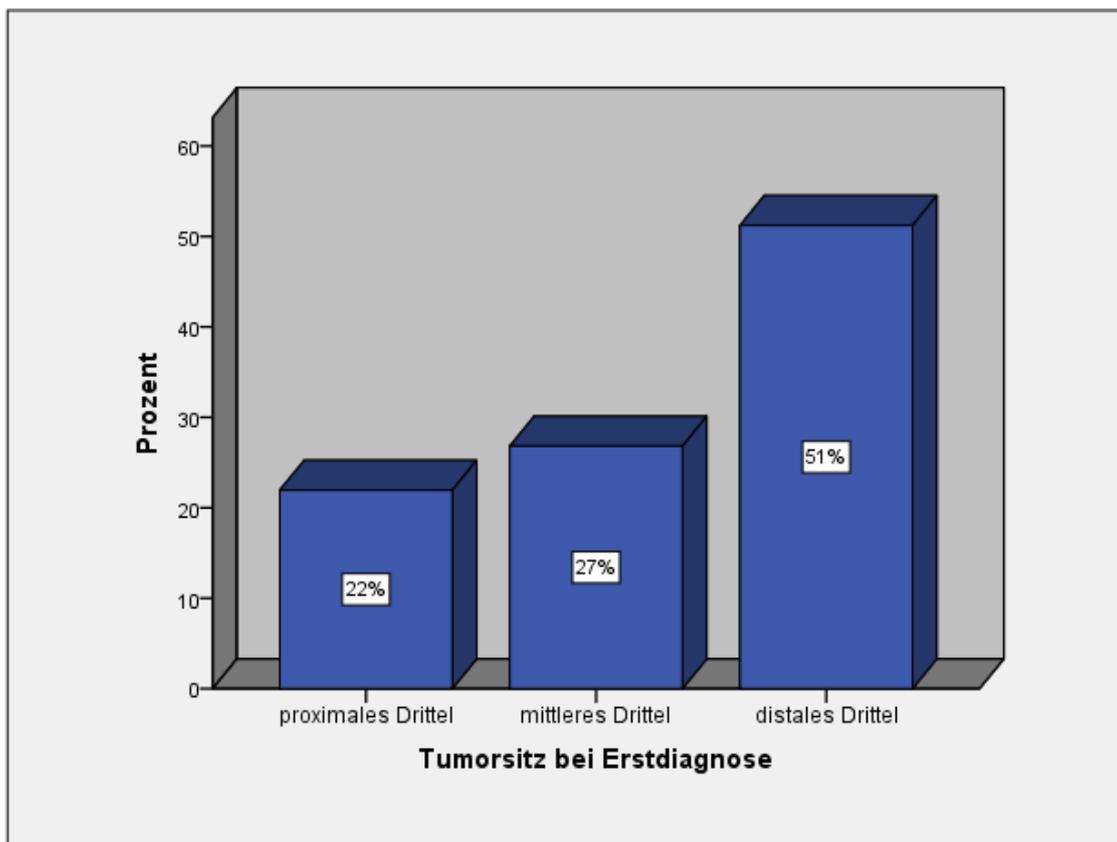


Abbildung 4: Tumorsitz bei Erstdiagnose

In der überwiegenden Anzahl der Fälle lag im vorliegenden Kollektiv ein Plattenepithelkarzinom vor (83%). Die restlichen 17% der Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf. 51% der untersuchten Patienten wiesen ein Tumor mit G2-Grading auf. Alle anderen Patienten wurden dem histologischen Differenzierungsgrad G3 zugeordnet.

#### 2.4.3 TNM-Status und UICC-Stadium

Für das Staging bzw. Restaging des Patientenkollektivs wurde die 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC (2010) verwendet. Bei allen Patienten, die vor Einführung dieser Auflage therapiert worden waren, wurde das initiale Tumorstadium gemäß der 7. Auflage neu bestimmt.

Abbildung 5 stellt dar, dass bei 82% der Patienten mindestens ein cT3-Status diagnostiziert wurde. Demnach litten die meisten Patienten an einem lokal fortgeschrittenen Karzinom.

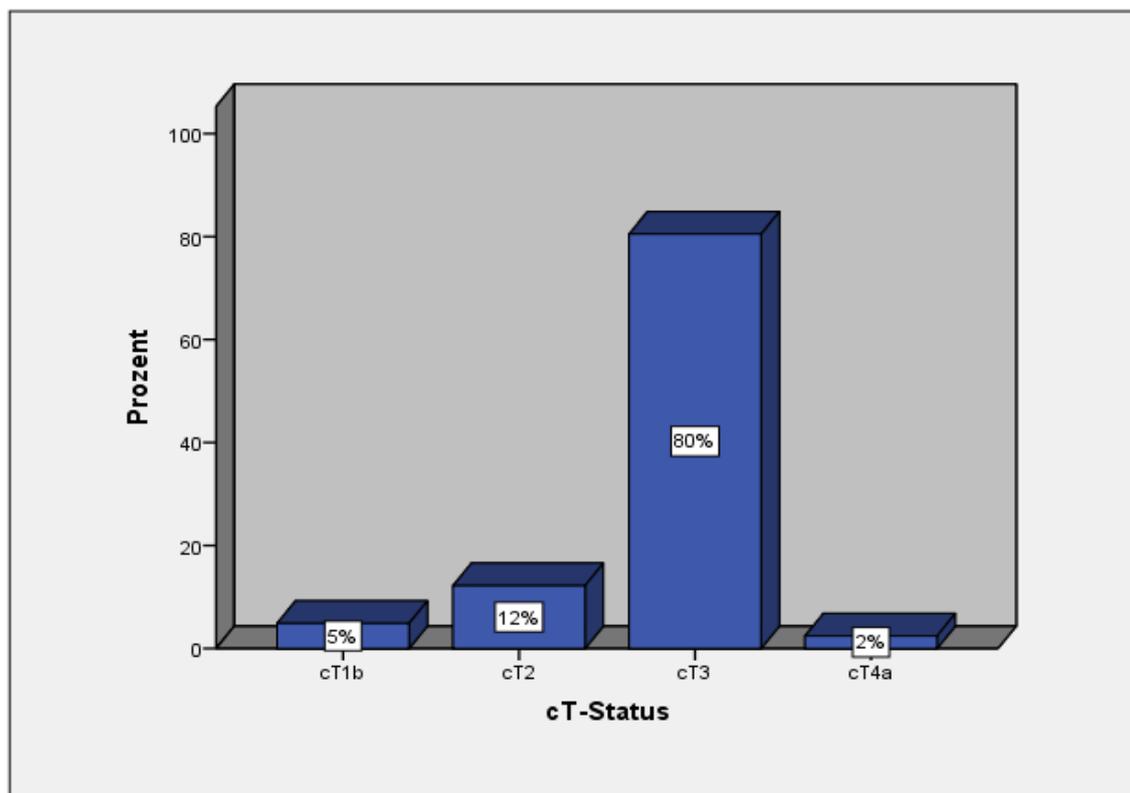


Abbildung 5: cT-Status

83% der Patienten des Kollektivs wurden hinsichtlich des cN-Status der Gruppe cN1 oder cN2 zugeordnet, wie Abbildung 6 zu entnehmen ist.

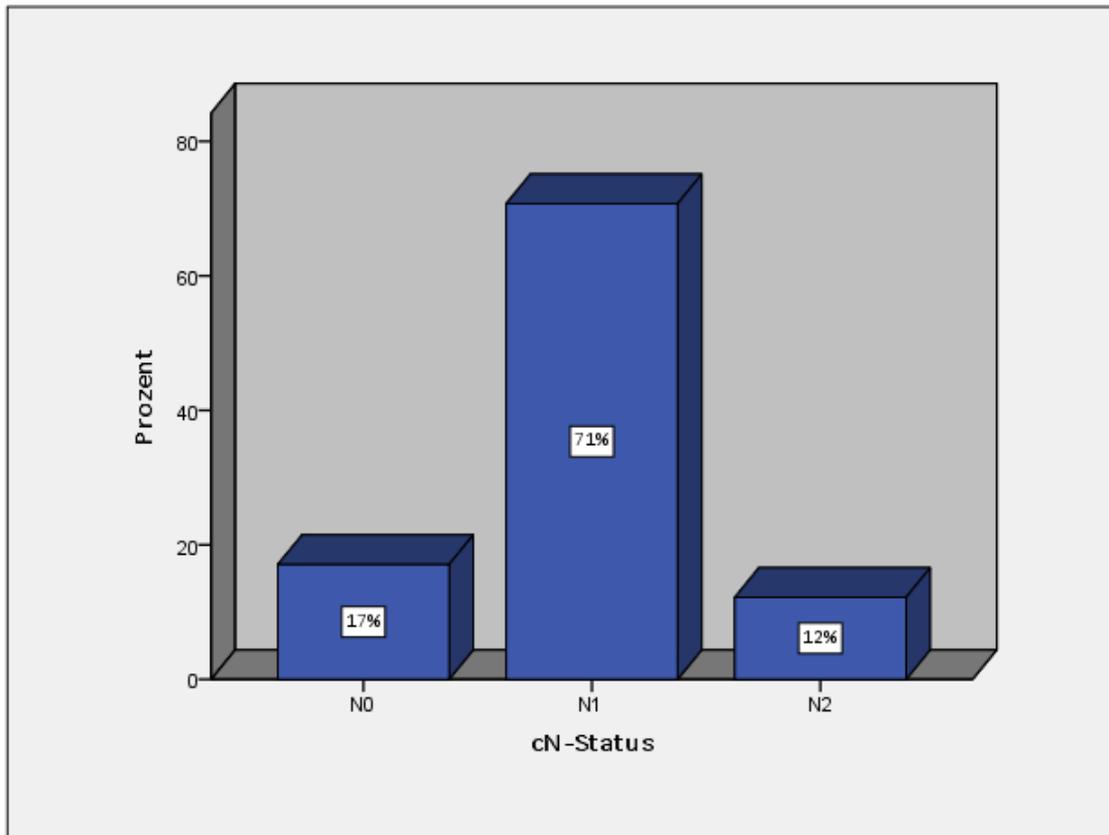


Abbildung 6: cN-Status

Im Hinblick auf das UICC-Stadium wurde die Mehrheit (63%) somit nach abgeschlossenem Staging in das Stadium 3A (T4a N0 M0/T3 N1 M0/T1,2 N2 M0) eingeteilt. Die beobachtete Spannweite reichte vom Stadium 2A (T3 N0 M0) bis Stadium 3C (4a N1,2 M0/4b jedes N M0/jedes T N3 M0). Die wenigsten Patienten befanden sich jedoch bereits im Stadium 3C.

Die genaue Verteilung der Patienten auf die verschiedenen UICC-Stadien zeigt Abbildung 7.

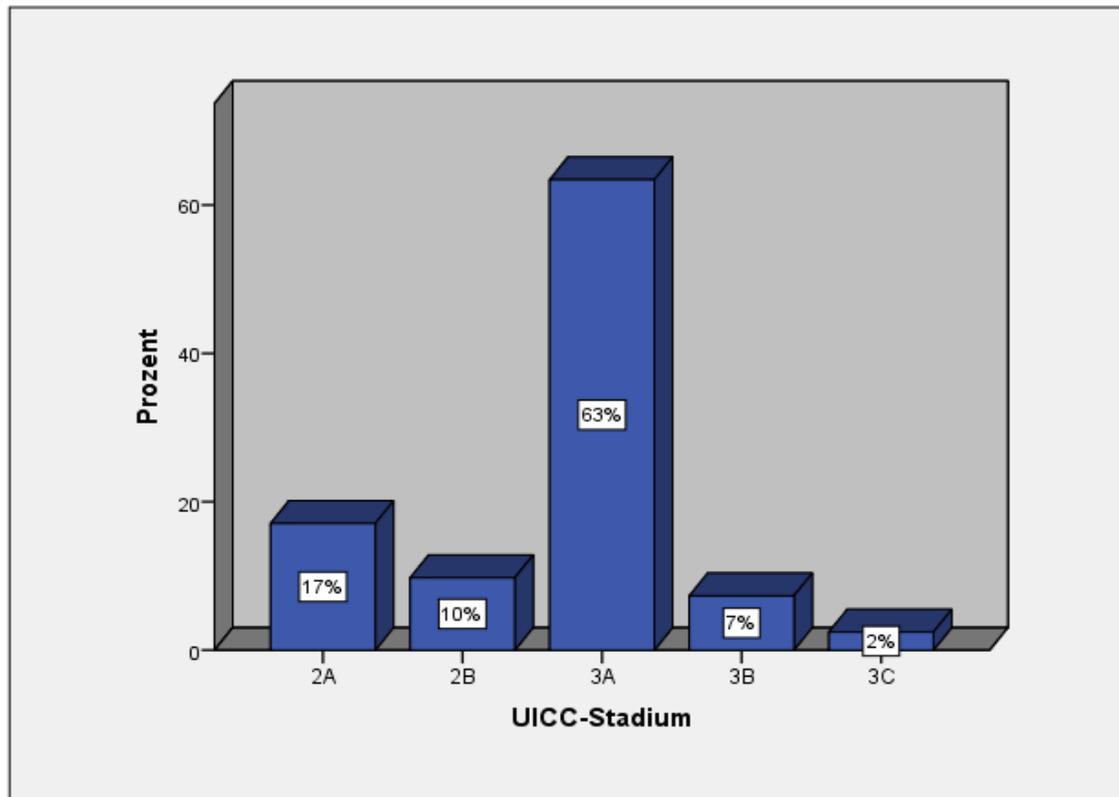


Abbildung 7: UICC-Stadium

#### 2.4.4 Karnofsky-Index und ECOG Performance Status

Zur Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten bei Erstdiagnose wurde einerseits der Karnofsky-Index und andererseits der ECOG Performance Status verwendet. Abbildung 8 und Abbildung 9 spiegeln die Verteilung der beobachteten Indices im Kollektiv wider (n=33).

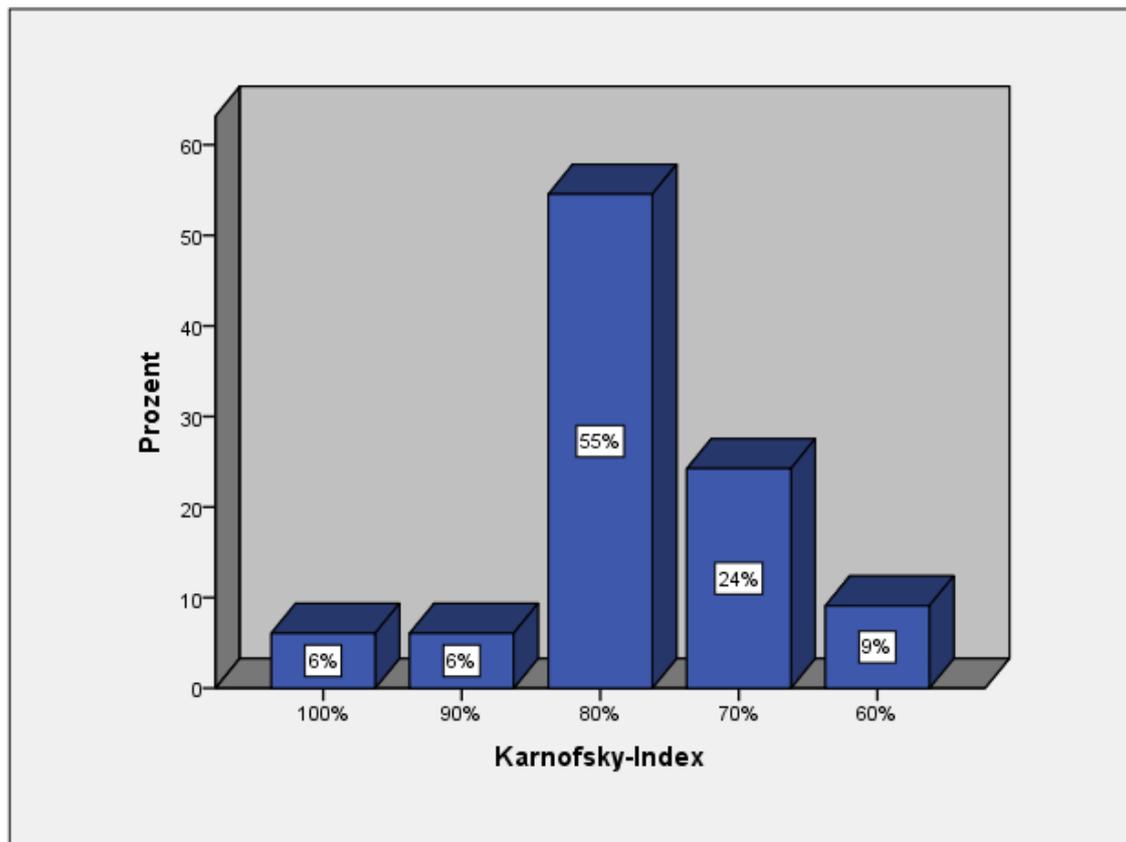


Abbildung 8: Karnofsky-Index

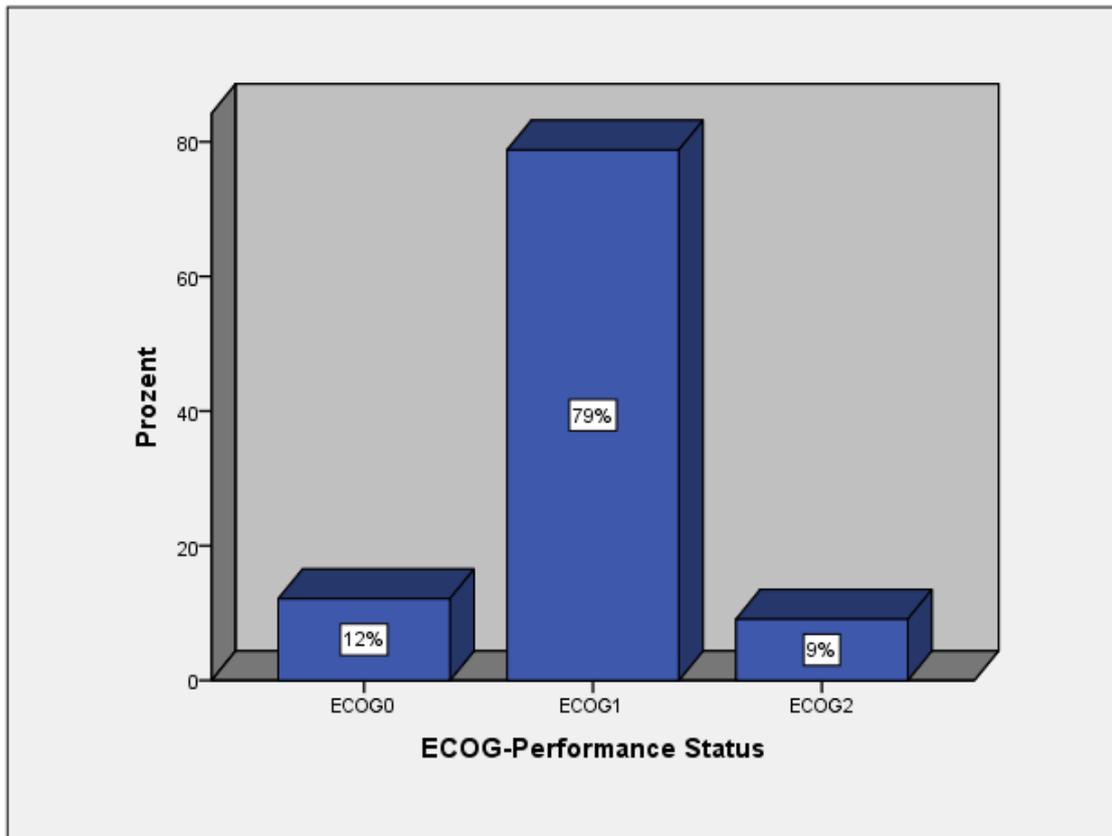


Abbildung 9: ECOG Performance Status

## 2.5 Positronenemissionstomographie

Während der Positronenemissionstomographie (PET) wird die Aufnahme eines Tracers dokumentiert und dadurch die Stoffwechselaktivität im Gewebe untersucht. Insgesamt 24 Patienten erhielten zur Therapieplanung vor Beginn der Radiotherapie eine FDG-PET/CT. Vor der Durchführung jeder FDG-PET/CT wurde sichergestellt, dass der Patient für mindestens sechs Stunden gefastet hatte und der Blutglukosespiegel nicht höher als 150 mg/dl lag. Es wurden in der Regel 200 bis 400 MBq (Mega Becquerel)  $^{18}\text{F}$ -FDG verabreicht. Die eigentliche FDG-PET/CT erfolgte ca. 60 Minuten nach Injektion des Tracers. Eine erhöhte Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG im Vergleich zum umliegenden Gewebe wurde als Malignitätskriterium gewertet. Außerdem wurden alle Lymphknoten, die entweder einen Durchmesser von  $\geq 15$  mm oder  $\geq 8$  mm in Verbindung mit einem Verlust des Fetthilums oder einer fokalen Nekrose oder einer Penetration der Lymphknotenkapsel aufwiesen, ebenfalls als maligne eingestuft.

## 2.6 Bestrahlungstechnik

Bis 2014 wurde die Radiotherapie bei 93% der Patienten als dreidimensional-geplante konformale Radiotherapie (3DCRT) durchgeführt. Danach erfolgte bei drei Patienten

eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Die perkutane Bestrahlung erfolgte mit Photonen der Energie 6 und 15 MV. Für die neoadjuvante Radiotherapie waren Gesamtdosen von 45,0 Gy bis 50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung vorgesehen. Das GTV bestand aus der primären Tumorregion und den betroffenen regionären Lymphknoten. Das CTV schloss zusätzlich alle makroskopisch nicht eindeutig befallenen, regionären Lymphknoten mit ein, die in den bildgebenden Verfahren (CT bzw. PET/CT) als suspekt gewertet wurden, mindestens jedoch 5 cm in oraler und aboraler Richtung vom GTV des Primarius. Das PTV ergab sich aus dem jeweiligen CTV mit einem Sicherheitssaum von 0,5-1 cm. Wenn der Primärtumor trotz Bestrahlung als nicht resektabel eingestuft werden konnte, erfolgte eine Umstellung des Therapiekonzepts von neoadjuvant zu definitiv. Die Patienten erhielten dann eine sequentielle Boostbestrahlung mit Gesamtdosen von 9-14,4 Gy. Die Fraktionierung betrug jeweils 1,8 bzw. 2,0 Gy pro Tag. Bestrahlt wurde üblicherweise 5-mal pro Woche. Die mediane Gesamtdosis lag bei definitiver Radiochemotherapie dann bei 57,4 Gy und bei neoadjuvanter Radiochemotherapie bei 50,4 Gy im Bereich des PTV des Primarius.

## 2.7 Chemotherapie

Zur Ergänzung der Radiotherapie erhielten alle Patienten eine simultane Chemotherapie. Die Chemotherapie bestand typischerweise aus zwei Zyklen Cisplatin/5-Fluoruracil (Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an Tag 1 + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1-4) oder zwei Zyklen Mitomycin C/5-Fluoruracil (MMC 10 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1-4). Insgesamt 15 Patienten hatten vor Radiochemotherapie eine Induktionschemotherapie mit den gleichen Substanzkombinationen erhalten, die während der Radiochemotherapie zur Anwendung kamen.

## 2.8 Tumorremission

Die Patienten erhielten während der Radiochemotherapie entweder eine Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittelgabe und/oder eine Positronenemissionstomographie zur Beurteilung des Therapieansprechens.

Die Beurteilung der Tumorremission durch Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie erfolgte gemäß RECIST-Kriterien [78].

Bei der FDG-PET/CT wurden ferner Veränderungen des SUV<sub>max</sub>-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen, um zwischen Progression, stabiler Erkrankung, partieller und kompletter Remission zu unterscheiden. Die Vorgehensweise zur Evaluation der verschiedenen SUV<sub>max</sub>-Werte orientierte sich an den durch Wahl et al. veröffentlichten Kriterien: „PET Response Criteria in Solid Tumors“ (PERCIST 1.0) [44]. Bei einem Abfall des SUV<sub>max</sub>-Wertes von 30% oder mehr wurde von einer partiellen

Remission gesprochen. Eine komplette Remission wurde wie folgt festgelegt: Ein  $SUV_{max}$ -Wert kleiner als das 1,5-fache des durchschnittlichen SUV-Wertes einer gesunden Leber zuzüglich zweier Standardabweichungen. Der durchschnittliche SUV-Wert einer gesunden Leber wurde als durchschnittlicher SUV-Wert in einem Volumen von 15 Kubikzentimeter im Zentrum des rechten Leberlappens definiert. Bei 18 Patienten wurde zur Beurteilung der Remission sowohl vor als auch nach Radiochemotherapie eine FDG-PET/CT durchgeführt. Zur Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte erneut die Evaluierung aller FDG-PET/CT durch einen Nuklearmediziner. Abbildung 10 zeigt die FDG-PET/CT eines Patienten einerseits vor und andererseits nach erfolgter Radiochemotherapie.

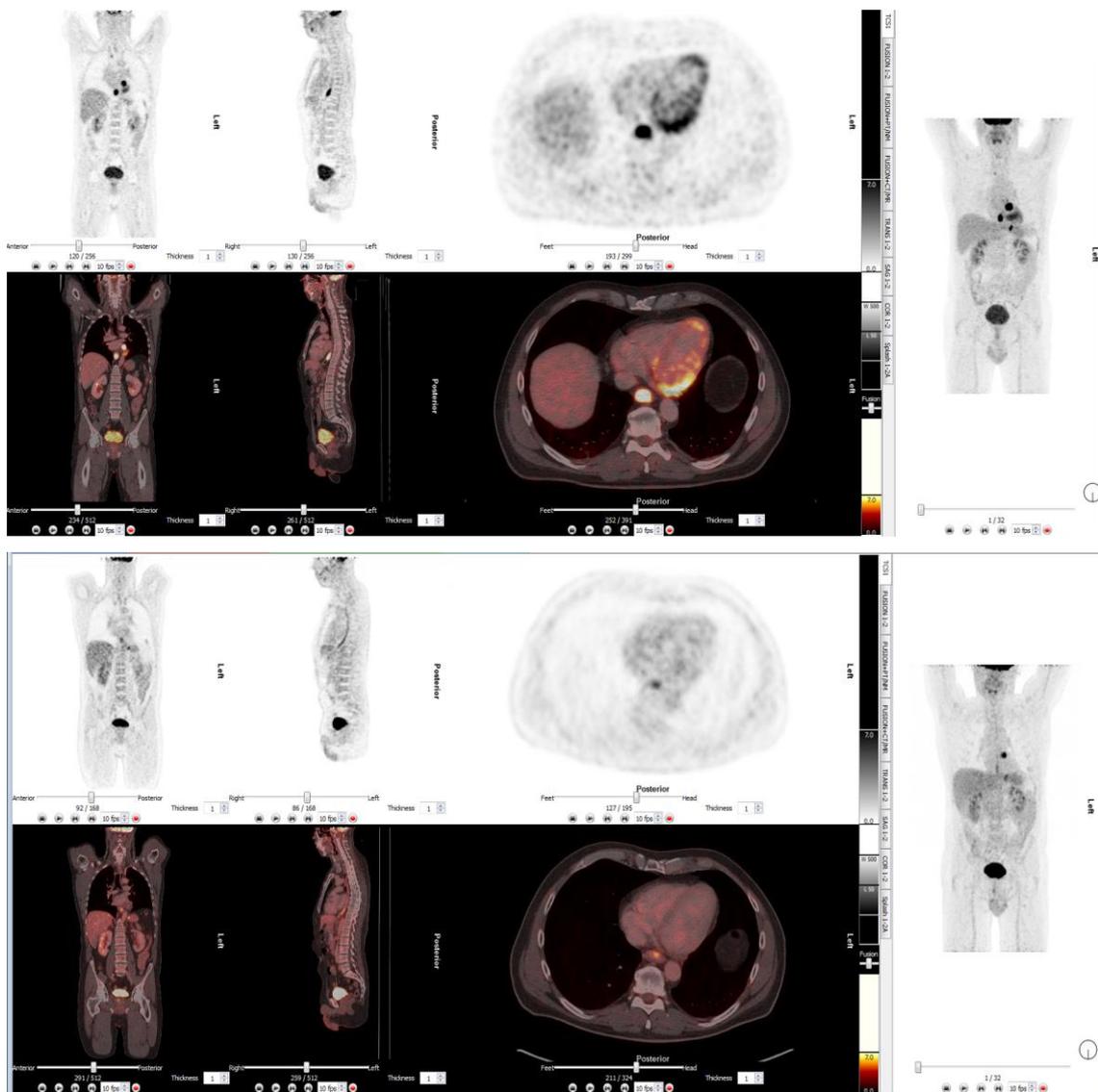


Abbildung 10: Beurteilung des Ansprechens mit Hilfe von FDG-PET/CT

## 2.9 Operative Therapie

### 2.9.1 Angewandte Operationstechniken

Von den 41 Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, wurde bei 25 Patienten eine Ösophagusresektion vorgenommen (61%). Die Operation erfolgte üblicherweise vier bis sechs Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie. Eingeschlossen war hier typischerweise auch eine Zwei-Feld-Lymphadenektomie (abdominale D2-Lymphadenektomie und mediastinale Lymphadenektomie). Die mediane Anzahl der resezierten Lymphknoten belief sich auf 15 (Minimum: 5, Maximum: 39). Abhängig von der Lokalisation des Tumors wurde entweder eine abdominothorakale oder eine transhiatale Ösophagusresektion durchgeführt.

### 2.9.2 Klassifikation der postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperatives Komplikationsmanagement bewertet [39].

Clavien-Dindo-Klassifikation (2004):

Grad I: Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)

Grad II: Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen

Grad III: Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist

Grad IIIa: entspricht Grad III ohne Vollnarkose

Grad IIIb: entspricht Grad III mit Vollnarkose

Grad IV: Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen

Grad IVa: Versagen eines Organs

Grad IVb: Versagen mehrerer Organe

Grad V: Tod durch Komplikation hervorgerufen

## 2.10. Klassifikation der Toxizität

Die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen umfassten üblicherweise mindestens eine körperliche Untersuchung, eine Endoskopie und eine CT des Primartumors und der regionären Lymphknoten. Bestand dann der begründete Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung, wurden darüber hinaus noch weitere Untersuchungsmethoden oder bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Auswertung der beobachteten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie erfolgte auf Basis der „Common Terminology Criteria of Adverse Events V 4.03“. Nach diesen Kriterien wurde die akute Toxizität der Radiochemotherapie für folgende Ereignisse dokumentiert:

Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Dermatitis, Blutung, Dysphagie, Pneumonitis und Erbrechen.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen, die mindestens 90 Tage nach Beginn der Radiochemotherapie aufgetreten waren, wurden als Spättoxizität gewertet. Die retrospektive Datenerfassung und Graduierung der Spättoxizität wurde durch die Inhomogenität des Patientenguts erschwert. Aus diesem Grund beschränkten wir uns auf Ereignisse, die für die Lebensqualität eines Patienten mit Ösophaguskarzinom besonders relevant sind. Dazu zählen insbesondere Schluckstörungen wie Dysphagie und die damit verbundenen Interventionen. Es wurden nur die Zeiträume vor einem Rezidiv der jeweiligen Patienten betrachtet.

### 2.11 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS Statistics 23 (IBM, New York, USA). Die Tumorcharakteristika wurden deskriptiv dargestellt. Eine „time-to-event“-Analyse wurde vom Beginn der Radiotherapie bis zum Auftreten des Ereignisses mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Patienten ohne entsprechendes Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung zensiert. Subgruppen wurden mittels „log rank Test“ für Ereignis-Zeit-Analysen bzw. mittels Chi-Square- oder Fisher-Test für dichotome Variablen verglichen. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  gewählt. Eine multivariate Analyse wurde aufgrund der begrenzten Patientenanzahl nicht durchgeführt.

Lokoregionäre Kontrolle wurde definiert als Abwesenheit eines Wiederauftretens bzw. einer Progression der Erkrankung in der Primärtumorregion und/oder in den regionären Lymphknoten.

Distante Kontrolle wurde festgelegt als Abwesenheit eines Auftretens von Fernmetastasen und/oder einer Progression der Erkrankung im Bereich der nicht-regionären Lymphknoten.

### 2.12 Ethikvotum

Unsere retrospektive Studie erfolgte gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und wurde durch die Ethikkommission der Universität München genehmigt [46]. Alle Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, erteilten ihr schriftliches Einverständnis vor Beginn der Behandlung.

## **Kapitel 3 | Ergebnisse**

### **3.1 Nachbeobachtungszeitraum**

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum aller Patienten lag bei 16 Monaten (Minimum:1; Maximum: 141). Für Überlebende betrug der mediane Nachbeobachtungszeitraum 30 Monate (Minimum: 9; Maximum 141).

### **3.2 Therapieadhärenz**

61% der Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie und bei 39% wurde im Therapieverlauf auf eine definitive Radiochemotherapie mit einer sequentiellen Boostbestrahlung umgestellt. Die applizierte mediane Gesamtdosis betrug demnach 50,4 Gy (10,8 bis 66 Gy). 90% der Patienten konnten ohne eine Unterbrechung von >3 Tagen bestrahlt werden. In einem Fall musste die Bestrahlung wegen einer massiven Neutropenie und einer akuten Blutung Grad 4 vorzeitig abgebrochen werden.

37% des Kollektivs erhielten zwei Zyklen Cisplatin/5-Fluoruracil und 39% der Patienten zwei Zyklen Mitomycin C/5-Fluoruracil (MMC/5-FU). In Bezug auf die simultane Chemotherapie wurde bei 85% der Patienten mehr als 80% der geplanten Dosis erreicht.

### **3.3 Therapieansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie anhand der FDG-PET/CT**

Im Fokus der Analysen hinsichtlich der Remissionsbeurteilung stand die FDG-PET/CT. Für insgesamt 18 Patienten war eine FDG-PET/CT diesbezüglich verfügbar.

In einem Fall konnte das Ausmaß des Therapieansprechens nicht korrekt bewertet werden, da die Radiochemotherapie aufgrund einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten frühzeitig abgebrochen werden musste.

Durch die FDG-PET/CT wurde bei 73% Patienten ein Therapieansprechen im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission gemäß der PERCIST-Kriterien [44] festgestellt. Die restlichen 27% der Patienten zeigten beim Vergleich der FDG-PET/CT Untersuchungen vor und nach Radiochemotherapie eine stabile oder fortschreitende Erkrankung.

Eine Übersicht über das beobachtete Therapieansprechen aller Patienten spiegelt Abbildung 11 wider.

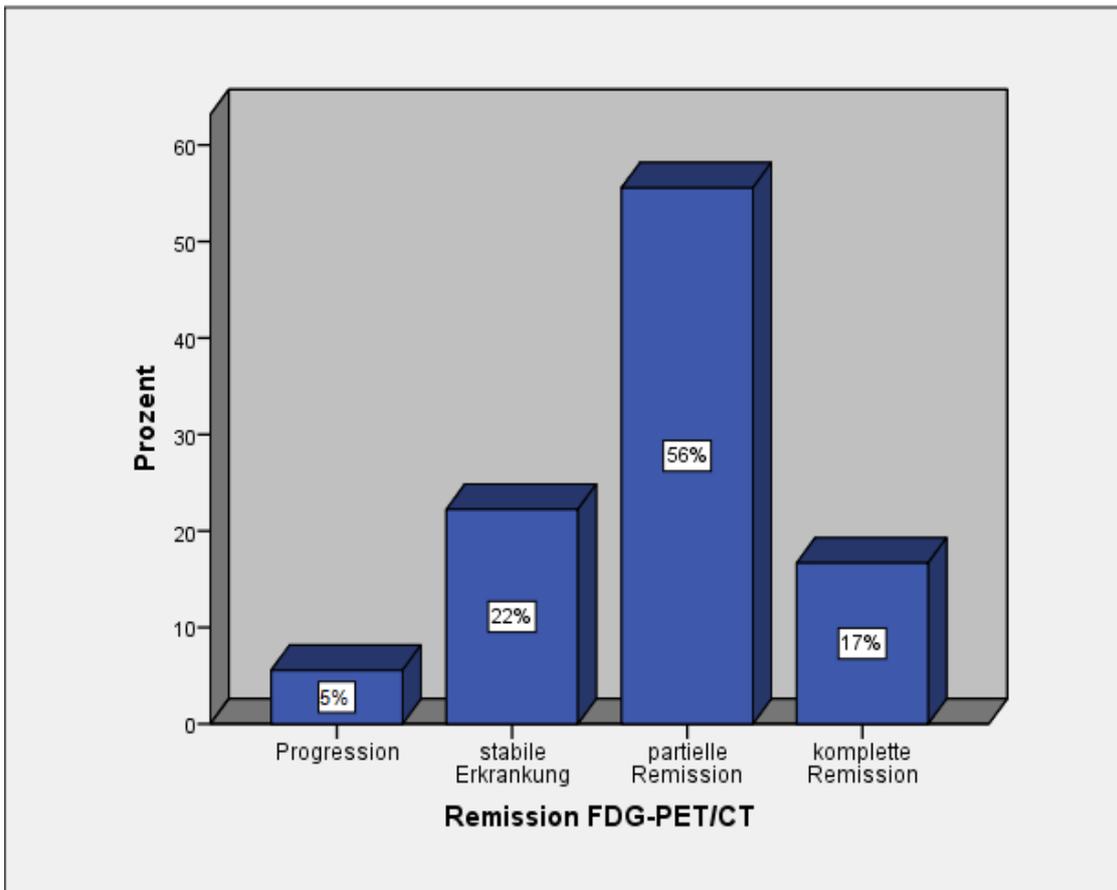


Abbildung 11: Remissionsbeurteilung durch FDG-PET/CT

### 3.4 Operatives Ergebnis

Bei 61% der Patienten wurde eine Operation durchgeführt. 96% der OP-Resektate wiesen histopathologisch freie Schnittränder auf (R0). Weitere 4% wiesen einen R1-Status auf. Aufgrund mangelnder Dokumentation konnte für fünf Patienten kein postoperativer Resektionsstatus erhoben. Ein Patient verstarb noch während des Eingriffs, sodass auch in diesem Fall keine Aussage über den R-Status getroffen werden konnte. Bei 32% der Patienten konnte eine histopathologisch gesicherte, komplette Remission erzielt werden.

### 3.5 Lokoregionäre Kontrolle

#### 3.5.1 Lokoregionäre Kontrolle im Gesamtkollektiv

Ein lokoregionäres Rezidiv wurde bei insgesamt elf Patienten beobachtet. Daraus ergab sich eine 1- bzw. 2-Jahresrate der lokoregionären Kontrolle von 76% bzw. 60%. Die Mehrzahl der lokoregionären Rezidive traten demnach im ersten Jahr des Nachbeobachtungszeitraums auf. Unter den insgesamt elf lokoregionären Rezidiven waren zwei nur lokal, vier ausschließlich nodal und fünf kombiniert lokoregionär. Die lokoregionäre Kontrolle in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv ist durch Abbildung 12 dargestellt.

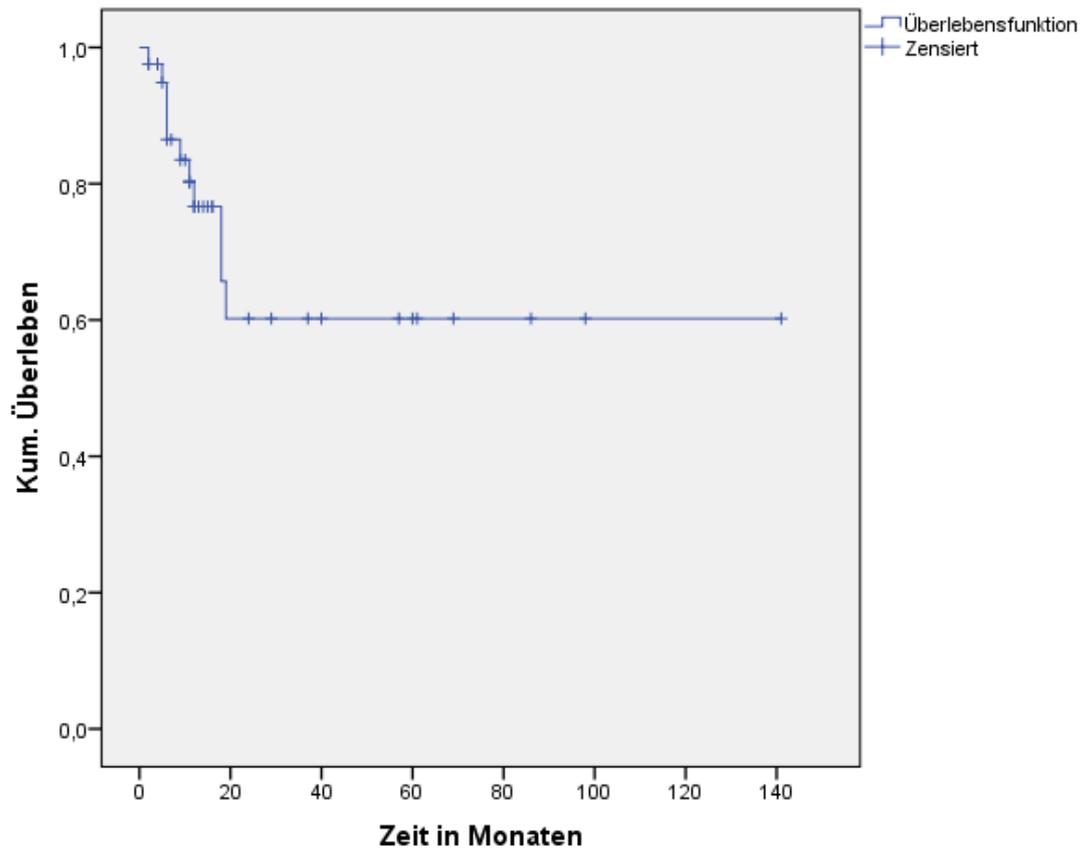


Abbildung 12: Lokoregionäre Kontrolle bei allen Patienten

### 3.5.2 Logoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status

Die lokoregionäre Kontrolle lag nach zwei Jahren bei den operierten Patienten bei 74% im Vergleich zu 39% der Patienten ohne Ösophagusresektion ( $p=0,034$ ). Somit war die lokoregionäre Kontrolle im vorliegenden Kollektiv bei den operierten Patienten signifikant besser als bei den nicht-operierten.

Abbildung 13 veranschaulicht dies.

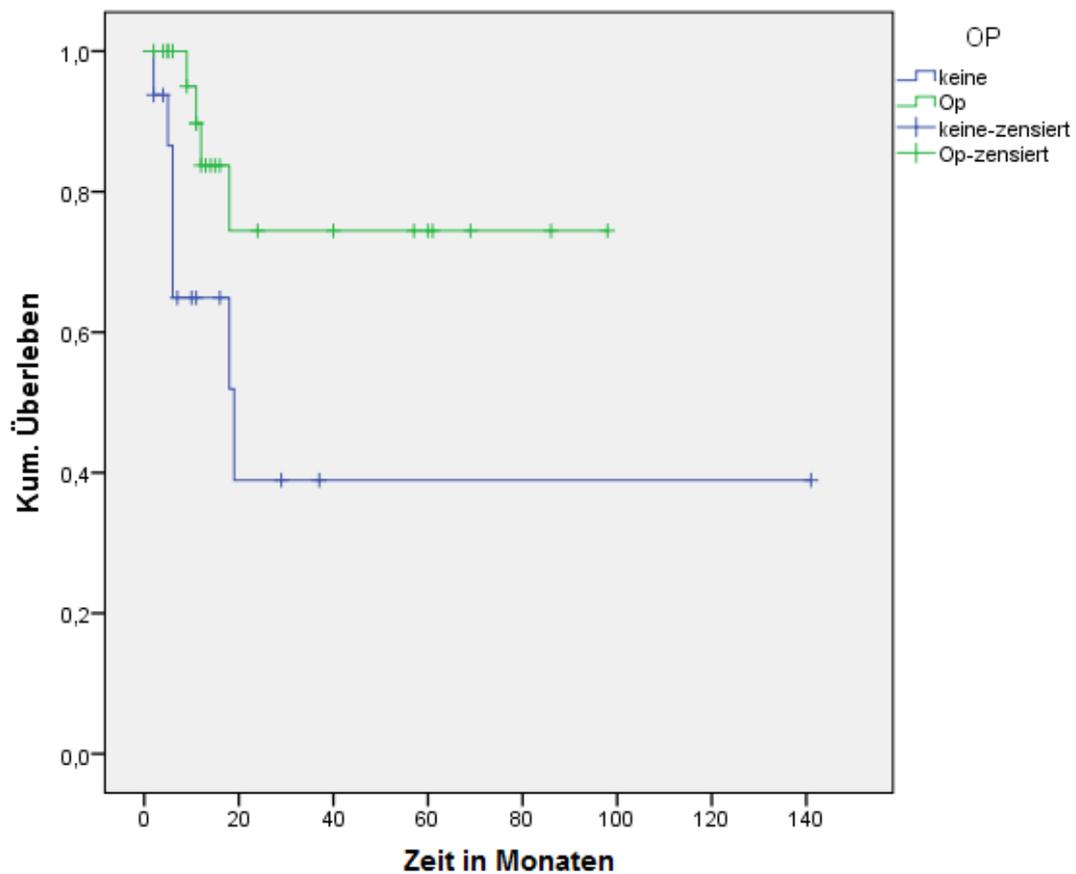


Abbildung 13: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status

### 3.5.3 Logoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG-PET/CT

Auch die Remissionsbeurteilung basierend auf der FDG-PET/CT wurde hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines lokoregionären Rezidivs analysiert.

Betrachtet man die lokoregionäre Kontrolle in Bezug auf die Remissionsbeurteilung durch die FDG-PET/CT, ergeben sich für die beiden bereits beschriebenen Untergruppen folgende Ergebnisse: In der Gruppe der Patienten, die in der Remissionsbeurteilung durch die FDG-PET/CT nach abgeschlossener Radiochemotherapie eine komplette oder partielle Remission zeigten, lag die 2-Jahresrate der lokoregionären Kontrolle bei 82%. Dagegen ergab sich in der Gruppe der Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung eine 2-Jahresrate von 33% ( $p=0,200$ ) und somit ein deutlicher, jedoch statistisch nicht signifikanter Unterschied. Dieser deutliche Unterschied ist auch Abbildung 14 zu entnehmen.

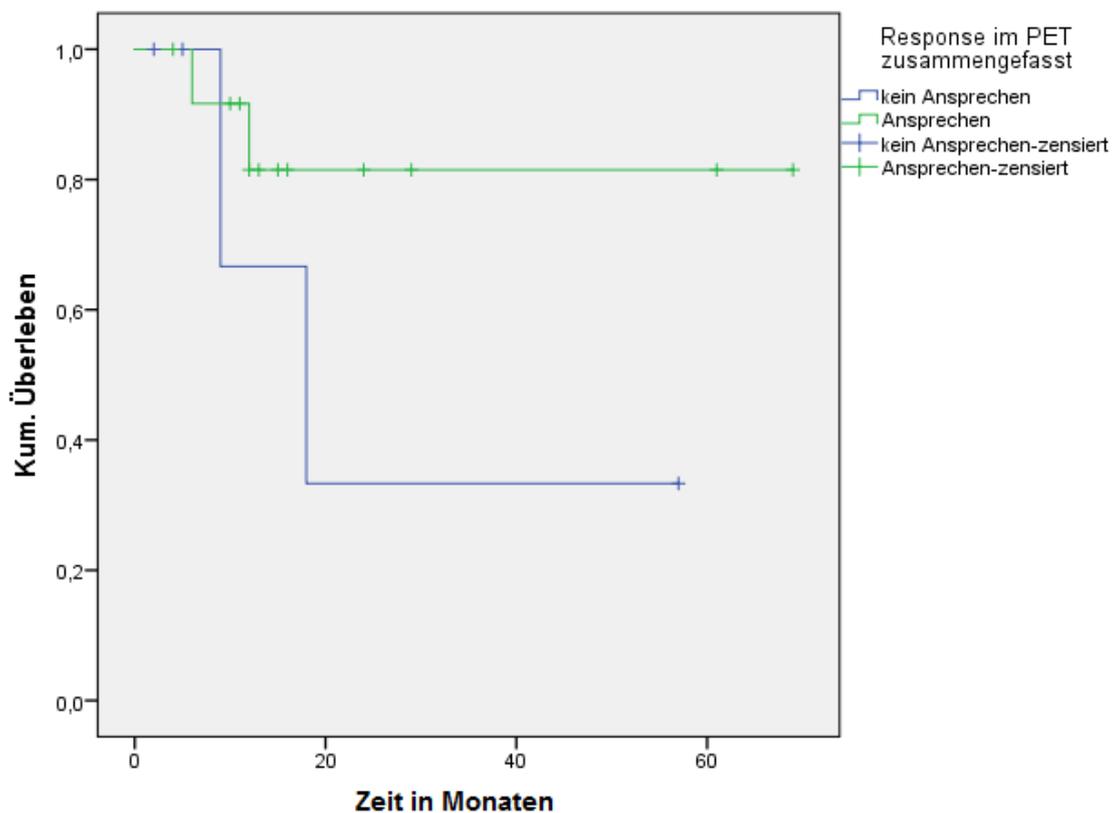


Abbildung 14: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit der FDG-PET-Response

### 3.5.4 Logoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit der Histologie des Ösophaguskarzinoms (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom)

Wie in Abbildung 15 dargestellt, wurde auch hinsichtlich der histologischen Subtypen eine Analyse der lokoregionären Kontrolle durchgeführt. Nach zwei Jahren zeigte sich, dass bei 70% der Patienten, bei denen ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert worden war, kein lokoregionäres Rezidiv erhoben wurde. Patienten mit einem Adenokarzinom hatten hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle eine 2-Jahresrate von 21% ( $p=0,002$ ). Somit zeigte sich, dass Patienten mit der histologischen Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle aufwiesen.

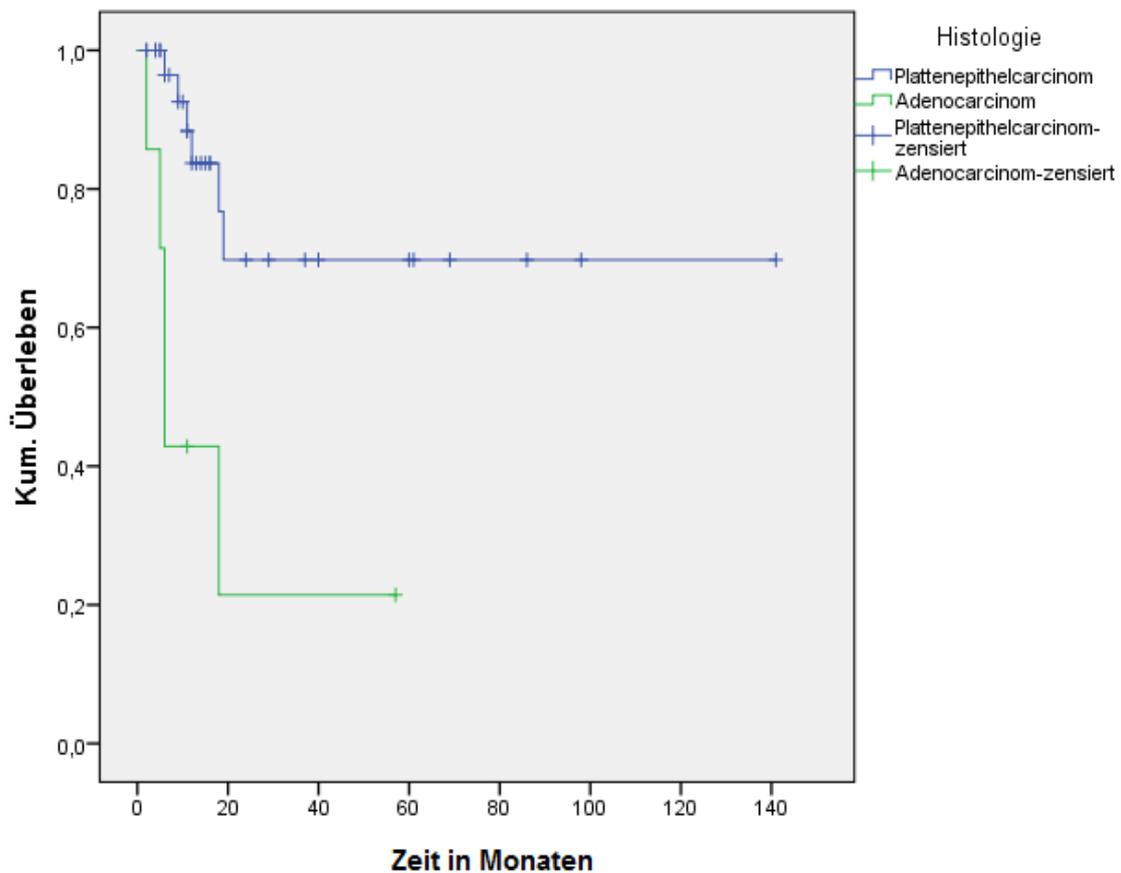


Abbildung 15: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit der Histologie

### 3.5.5 Lokoregionäre Kontrolle weiterer Subgruppen

Neben den bereits beschriebenen Untergruppen, wurde jeweils auch für Geschlecht, medianes Alter, Tumorlokalisierung, Grading, UICC Stadium, cT-Status, cN-Status, medianer SUV<sub>max</sub>-Wert, Chemotherapie mit Cisplatin vs. ohne Cisplatin und der Verfügbarkeit einer FDG-PET/CT zur Planung der Radiochemotherapie eine Subgruppenanalyse, wie in Tabelle 7 beschrieben, hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle durchgeführt. Hier ergaben sich in der univariaten Analyse keine weiteren signifikanten Ergebnisse:

Subgruppe	2 - Jahresrate LRK
Männlich vs. Weiblich	61% vs. 56%; p= 0,303
Alter (<vs. ≥62 Jahre)	72% vs. 52%; p= 0,544
Tumorlokalisierung (oberer/mittlerer vs. unterer Ösophagus)	67% vs. 46%; p = 0,493
Grading (G2 vs. G3)	69% vs. 44%; p= 0,452
UICC-Stadium (≤2B vs. ≥3A)	88% vs. 51%; p= 0,186
cT-Status (≤T2 vs. ≥T3)	83% vs. 56%; p= 0,480
cN-Status (N0 vs. N+)	100% vs. 50%; p= 0,080
SUV <sub>max</sub> -Wert (≤ vs. >medianer SUV von 13.8)	73% vs. 58%; p= 0,760
Chemotherapie (Cisplatin vs. kein Cisplatin)	61% vs. 61%; p= 0,668
PET vs. kein PET vor Radiochemotherapie	54% vs. 70%; p=0,323

Tabelle 7: Weiterführende Subgruppenanalyse hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle

### 3.6. Distanze Kontrolle

#### 3.6.1 Distanze Kontrolle im Gesamtkollektiv

Für alle Patienten wurde die distanste Kontrolle berechnet: 67% des Kollektivs wiesen nach einem Jahr keine Fernmetastasen auf. Nach zwei Jahren waren noch 54% der Patienten frei von Fernmetastasen, wie in Abbildung 16 gezeigt wird.

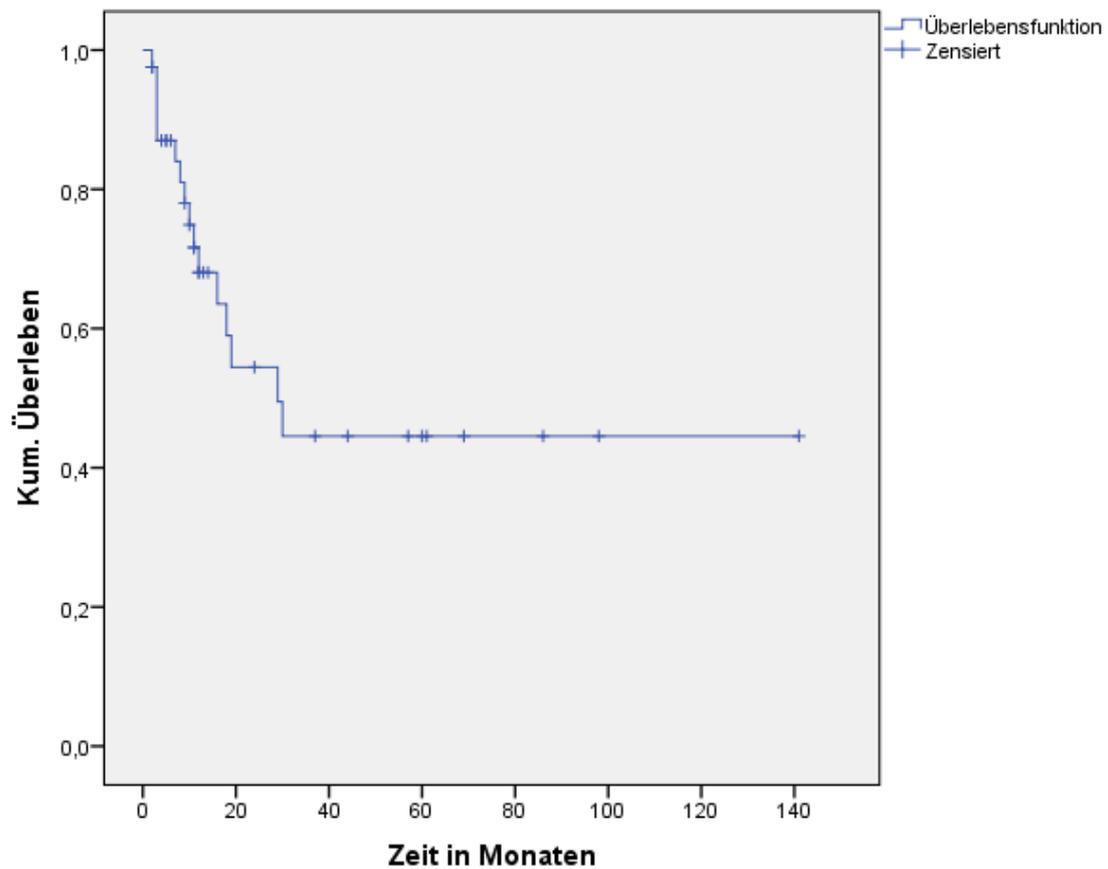


Abbildung 16: Distanste Kontrolle aller Patienten

### 3.6.2 Distanze Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status

Hinsichtlich der distanten Kontrolle konnte festgestellt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen der operierten und der nicht-operierten Patienten besteht. Die 2-Jahresraten bezüglich der distanten Kontrolle betragen 76% vs. 24% ( $p=0,001$ ). Abbildung 17 veranschaulicht diese Ergebnisse.

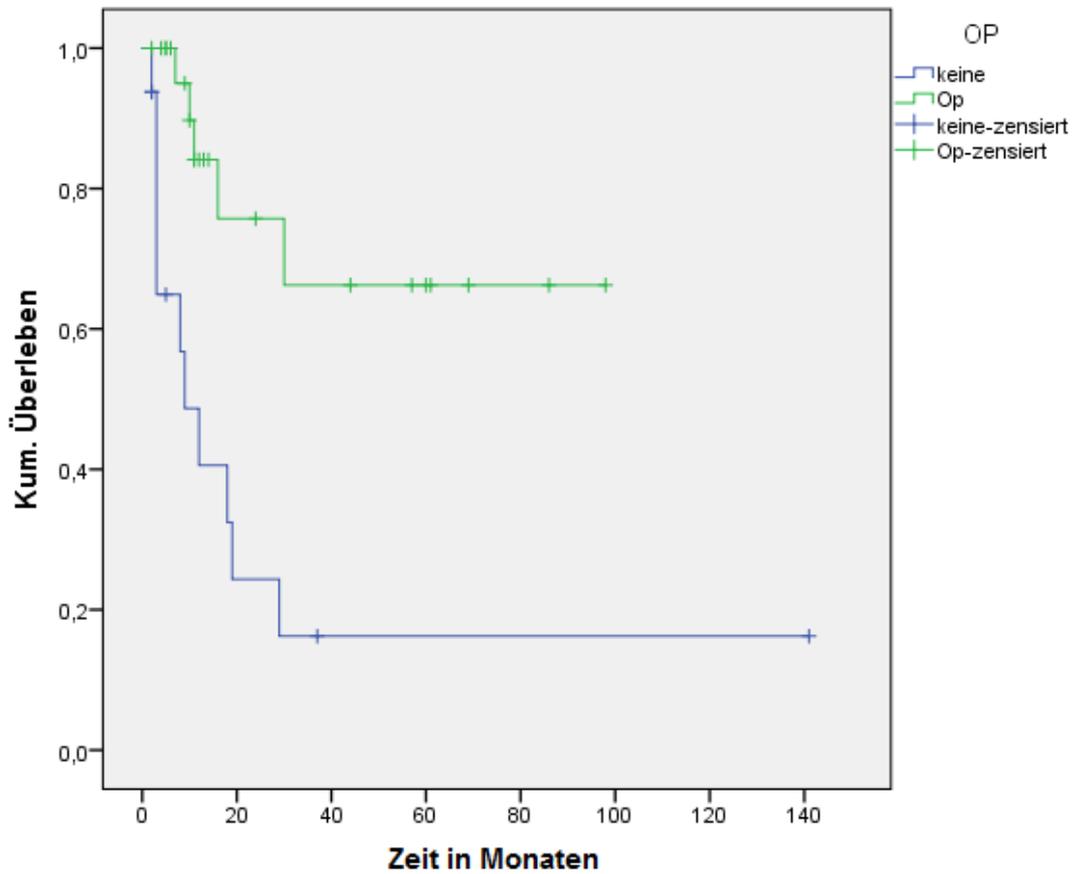


Abbildung 17: Distanze Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status

### 3.6.3 Distanze Kontrolle in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG-PET/CT

Wie auch schon bei der vorangegangenen Analyse der lokoregionären Kontrolle wurde auch für die distante Kontrolle das Ansprechen in der FDG-PET/CT als möglichen prognostischen Faktor betrachtet. Als Vergleichsgruppen wurden wiederum zum einen alle Patienten mit einer beobachteten kompletten oder partiellen Remission und zum anderen alle Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung in der FDG-PET/CT analysiert. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen. Wie Abbildung 18 zeigt, lag die 2-Jahres-Rate bei Patienten mit kompletter oder partieller Remission bei 63% vs. 100% bei Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung (p=0,125).

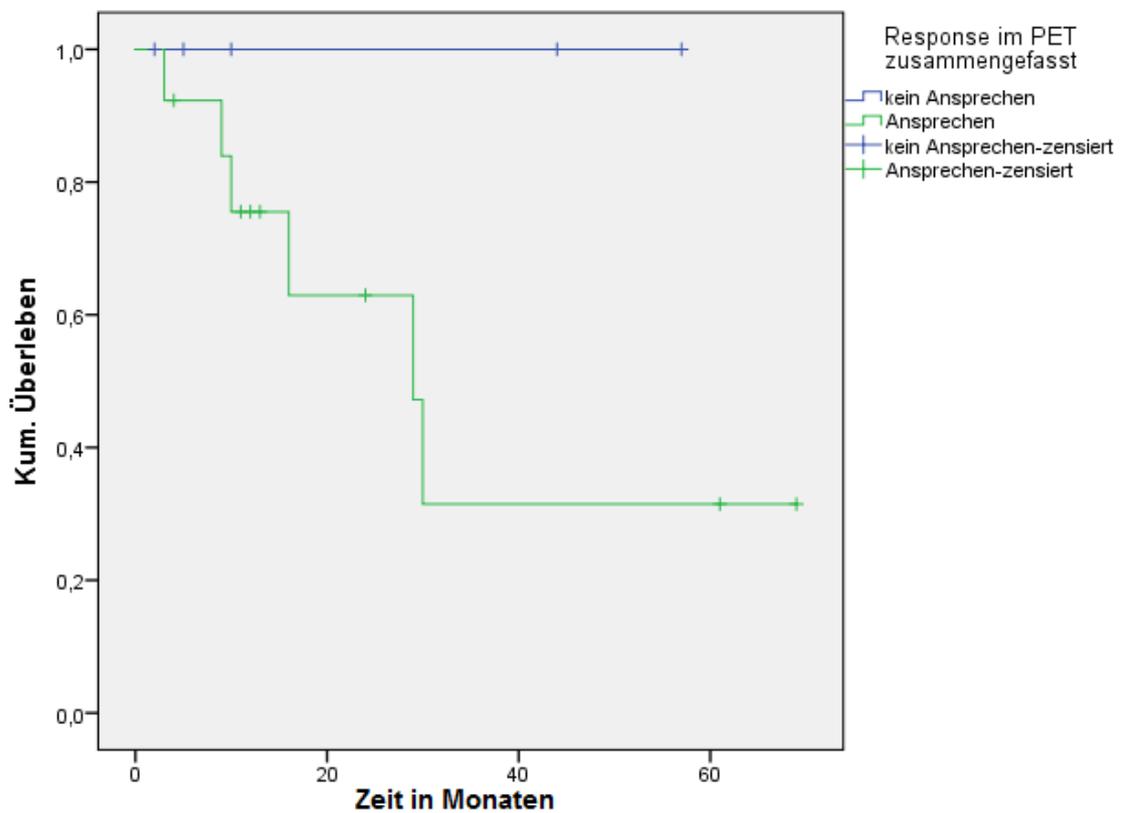


Abbildung 18: Distanze Kontrolle in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG-PET/CT

### 3.6.4 Distanze Kontrolle weiterer Subgruppen

Für die weiteren Subgruppenanalyse hinsichtlich der distanten Kontrolle wurden dieselben Untergruppen gewählt wie für die Analyse der lokoregionären Kontrolle (Tabelle 8). Diese Analyse erbrachte keine weiteren signifikanten Ergebnisse.

Subgruppe	2-Jahresrate DK
Männlich vs. Weiblich	50% vs. 88%; p=0,656
Alter (< vs. ≥ 62 Jahre)	82% vs. 38%; p=0,058
Tumorlokalisation (oberer/mittlerer vs. unterer Ösophagus)	62% vs. 44%; p=0,664
Grading (G2 vs. G3)	59% vs. 45%; p=0,433
UICC-Stadium (≤2B vs. ≥3A)	58% vs. 52%; p=0,726
cT-Status (≤T2 vs. ≥T3)	43% vs. 57%; p=0,400
cN-Status (N0 vs. N+)	100% vs. 44%; p=0,113
SUVmax-Wert (≤ vs. > medianer SUV-Wert von 13.8)	63% vs. 51%; p=0,965
Chemotherapie (Cisplatin vs. kein Cisplatin)	68% vs. 37%; p=0,434
PET vs. kein PET vor Radiochemotherapie	54% vs. 55%; p=0,709
Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom	56% vs. 42%; p=0,703

Tabelle 8: Weiterführende Subgruppenanalyse hinsichtlich der distanten Kontrolle (DK)

### 3.7. Gesamtüberleben

#### 3.7.1 Gesamtüberleben aller Patienten

Wie Abbildung 19 zu entnehmen ist, betrug die 1-Jahres-Überlebensrate in der analysierten Gruppe 66%. Nach zwei Jahren waren noch 50% der Patienten am Leben.

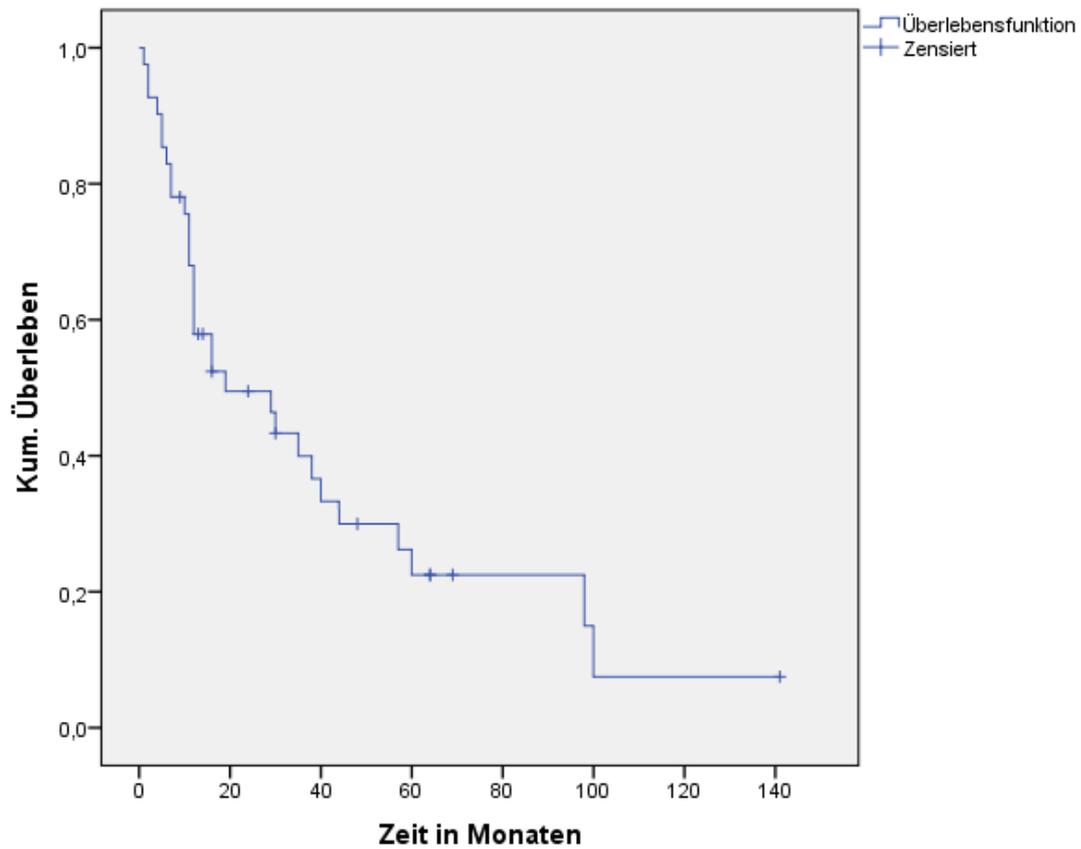


Abbildung 19: Gesamtüberleben aller Patienten

### 3.7.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des OP-Status

Wenn das Gesamtüberleben in Zusammenhang mit dem OP-Status betrachtet wird, so ergibt sich für die operierten Patienten eine 2-Jahresüberlebensrate von 54%. Bei der Gruppe der Patienten mit definitiver Radiochemotherapie lag diese bei 43% (Abbildung 20). Dieser Unterschied in der 2-Jahresüberlebensrate erwies sich jedoch als nicht signifikant ( $p=0,246$ ).

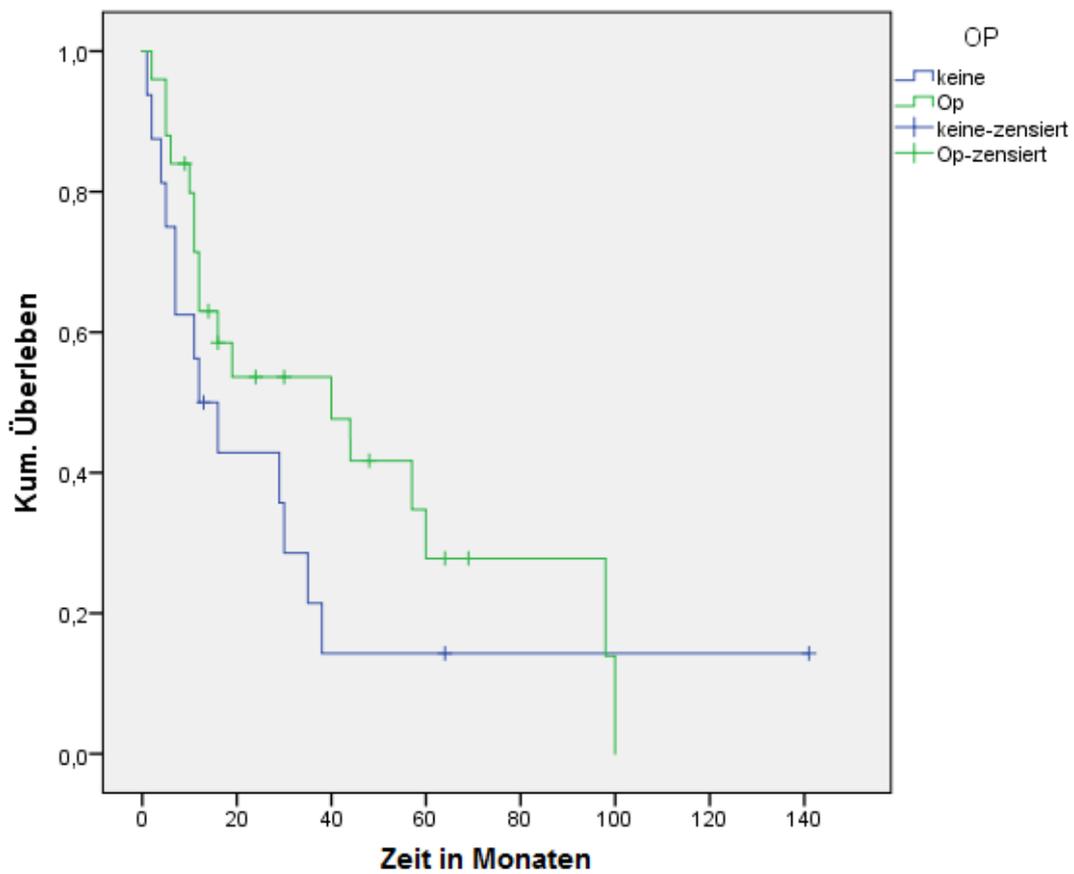


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des OP-Status

### 3.7.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG-PET/CT

Wie auch schon bei den vorangegangenen Analysen, wurde die Remissionsbeurteilung durch die FDG-PET/CT auch für das Gesamtüberleben als möglichen prognostischen Faktor betrachtet. Als Vergleichsgruppen wurden die gleichen Subgruppen gewählt. Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied.

Die Berechnungen ergaben folgende, signifikante Ergebnisse für die zwei Vergleichsgruppen: Wie in Abbildung 21 dargestellt, lag die 2-Jahres-Rate für das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit kompletter oder partieller Remission bei 61% und in der Gruppe der Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung bei 40% ( $p=0,048$ ).

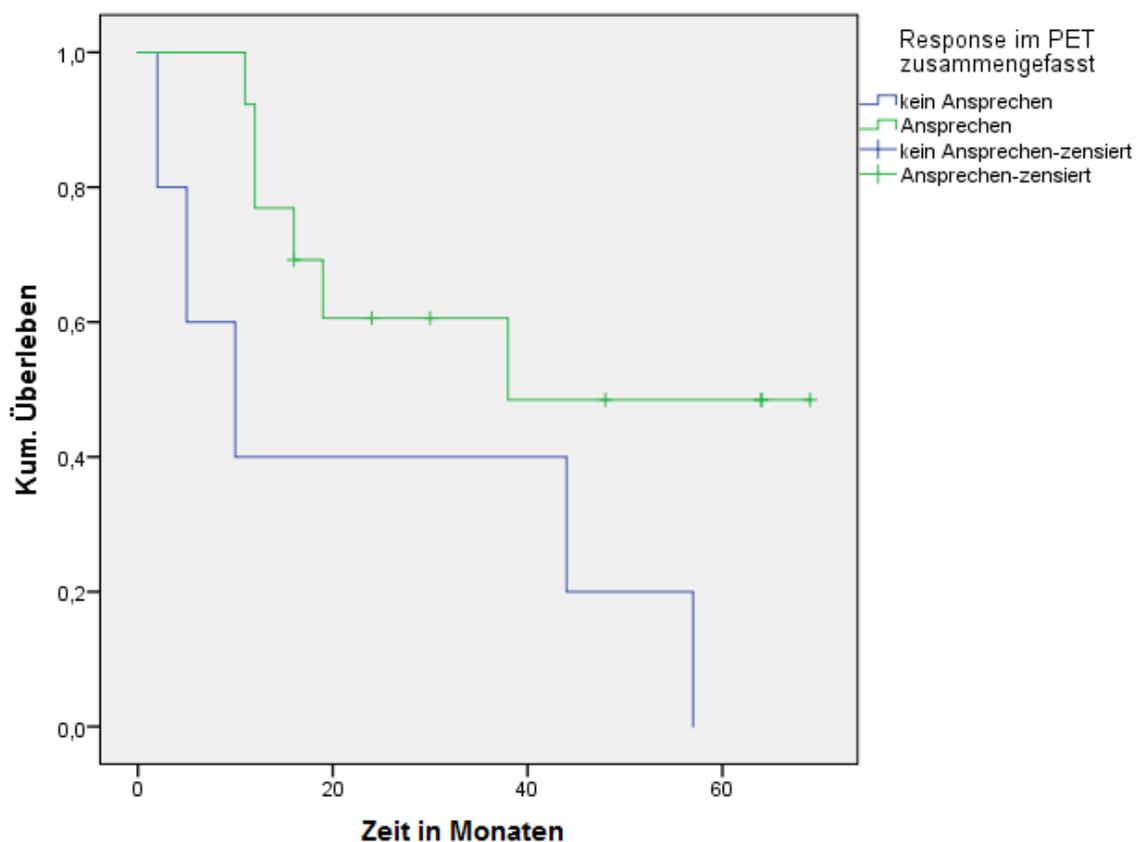


Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der PET-Response

### 3.7.4 Gesamtüberleben weiterer Subgruppen

Für die weiterführenden Analysen bezüglich Gesamtüberleben wurden dieselben Subgruppen gewählt, wie auch für die lokoregionäre und distante Kontrolle (Tabelle 9). Es konnten keine weiteren signifikanten Ergebnisse beobachtet werden.

Subgruppe	2-Jahresrate OS
Männlich vs. weiblich	58% vs. 22%; p=0,660
Alter (< vs. ≥ 62 Jahre)	38% vs. 61%; p=0,796
Tumorlokalisation (oberer/mittlerer vs. unterer Ösophagus)	55% vs. 42%; p=0,154
Grading (G2 vs. G3)	62% vs. 34%; p=0,264
UICC-Stadium (≤2B vs. ≥3A)	58% vs. 45%; p=0,392
cT-Status (≤T2 vs. ≥T3)	54% vs. 49%; p=0,519
cN-Status (N0 vs. N+)	69% vs. 46%; p=0,200
SUVmax-Wert (≤ vs. > medianer SUV von 13.8)	68% vs. 50%; p=0,231
Chemotherapie (Cisplatin vs. kein Cisplatin)	56% vs. 45%; p=0,288
PET vs. kein PET vor Radiochemotherapie	53% vs. 45%; p=0,552
Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom	51% vs. 43%; p=0,241

Tabelle 9: Weiterführende Subgruppenanalyse hinsichtlich Gesamtüberleben

### 3.8 Akute Toxizität der Radiochemotherapie

Hinsichtlich der hämatologischen Parameter (Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten) wurde eine Toxizität von Grad 3 bei 14 Patienten (34%) und Grad 4 bei vier Patienten (10%) beobachtet.

In Bezug auf alle anderen, therapieassoziierten Nebenwirkungen wurde eine Toxizität Grad 3 bei 19 Patienten (46%) und Grad 4 bei einem Patienten (2%) dokumentiert. Die Grad 3 Nebenwirkungen waren hauptsächlich Dysphagie, die eine Ernährung über eine PEG-Sonde bedingten. Die Grad 4 Nebenwirkungen waren im Bereich der nicht-hämatologischen Toxizität in einem Fall eine akute Blutung, die zu einem Abbruch der Radiotherapie führte. Eine akute Toxizität Grad 5 wurde nicht beobachtet. Die detaillierten Angaben zu allen aufgetretenen, therapieassoziierten Nebenwirkungen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Nebenwirkungen	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (%)
Anämie	11 (27)	9 (22)	3 (7)	/
Leukopenie	10 (24)	8 (20)	10 (24)	3 (7)
Thrombopenie	3 (7)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Dermatitis	12 (30)	2 (5)	/	/
Blutung	/	/	/	1 (2)
Erbrechen	2 (5)	3 (7)	5 (12)	/
Pneumonitis	1 (2)	2 (5)	1 (2)	/
Dysphagie	10 (24)	6 (15)	13 (32)	/

Tabelle 10: Akute Toxizität der Radiochemotherapie aller beobachteten Schweregrade

### 3.9 Postoperative Komplikationen

Die beobachteten postoperativen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet. In Tabelle 14 sind die aufgetretenen Komplikationsgrade aller operierten Patienten detailliert aufgeführt. Es bestand eine 30-Tage-Mortalität von 4% und zwei Patienten verstarben in der verlängerten, postoperativen Phase. Postoperative Komplikationen Grad IIIb/IV wurden bei 48% der Patienten beobachtet und bestanden hauptsächlich aus pulmonalen, kardialen und infektiösen Komplikationen.

Clavien-Dindo Klassifikation	Häufigkeit	Prozent
Unbekannt	1	4
keine Komplikationen	3	12
Grad I	0	/
Grad II	5	20
Grad IIIa	3	12
Grad IIIb	4	16
Grad Iva	4	16
Grad IVb	4	16
Grad V	1	4

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen

### 3.10 Spättoxizität

Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums musste bei 7% der Patienten aufgrund einer Stenose innerhalb von 90 Tagen nach Ende der Radiochemotherapie eine Bougierung durchgeführt werden. Zwei dieser Patienten erhielten zusätzlich noch eine Stentimplantation. Bei weiteren 2% der Patienten wurde nach Radiochemotherapie eine alleinige Stentimplantation vollzogen.

## Kapitel 4 | Diskussion

Das Ösophaguskarzinom gilt nach wie vor als aggressive Tumorerkrankung mit geringerem Langzeitüberleben als viele andere Tumorentitäten. Die Therapiekonzepte haben sich in den letzten Jahren immer mehr in Richtung eines multimodalen Ansatzes im Sinne einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit darauffolgender Operation entwickelt. Ziel dieser Arbeit war es den neoadjuvanten Therapieansatz hinsichtlich onkologischer Endpunkte (lokoregionäre Kontrolle, distante Kontrolle und Gesamtüberleben) und Toxizität in einer Kohorte zu untersuchen, die den klinischen Alltag in einer radioonkologischen Einrichtung abbildet.

In unserem Kollektiv zeigten sich 2-Jahresraten für lokoregionäre und distante Kontrolle von 60% und 54%. Die 2-Jahresgesamtüberlebensrate betrug 50%. Vergleicht man diese Ergebnisse hinsichtlich Gesamtüberleben mit den verfügbaren Daten aus der Literatur, so findet man ähnliche Überlebensraten nach zwei Jahren. Aus diesen Studien, die den neoadjuvanten Ansatz der Radiochemotherapie untersuchten, werden 2-Jahresüberlebensraten von 35%-67% berichtet [47, 51, 53, 54, 57, 58].

Für Patienten, die nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine Ösophagektomie erhielten, konnte in unserem Patientenkollektiv eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle erreicht werden als für diejenigen, die auf ein definitives Therapiekonzept umgestellt wurden (74% vs. 39%). Die Resektionsrate betrug in unserer Kohorte 61%. In 96% der operierten Patienten konnte ein R0-Status erreicht werden. Eine pathologische Komplettremission konnte sogar für 32% der Patienten festgestellt werden.

Der signifikante Vorteil der operierten gegenüber den nicht-operierten Patienten bezüglich der lokoregionären Kontrolle führte jedoch nicht zu einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Die Analyse der Überlebensraten ergab beim analysierten Kollektiv folgendes Bild: Nach zwei Jahren lebten in der operierten Gruppe noch 54% der Patienten, wohingegen die 2-Jahresüberlebensrate in der Gruppe der Nicht-Operierten 43% betrug.

In der Literatur existieren zwei neuere, größere Studien, die mögliche Vorteile der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Operation im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie untersuchten. Zum einen, wäre in diesem Zusammenhang die prospektiv randomisierte Phase III Studie von Stahl et al. [53] zu nennen, die 172 Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren mit Plattenepithelkarzinomen im lokal fortgeschrittenen Stadium einschloss. Nach einer Induktionschemotherapie mit Fluorouracil, Leucovorin, Etoposid und Cisplatin wurden die Patienten entweder mit einer konkomitanten Radiochemotherapie (40 Gy und simultane Chemotherapie mit

Cisplatin und Etoposid) mit anschließender Operation oder mit einer definitiven Radiochemotherapie (mindestens 65 Gy und simultane Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid) behandelt. [53]. In der neoadjuvanten Gruppe war die 2-Jahresrate des progressionsfreien Überlebens signifikant besser als in der definitiven Gruppe (64,3% vs. 40,7%). Beide Gruppen zeigten jedoch ähnliche 2-Jahresüberlebensraten (39,9% in der neoadjuvant behandelten Gruppe und 35,4% in der definitiven Gruppe). Dies deckt sich insgesamt gut mit den Ergebnissen, die in unserem Kollektiv erreicht werden konnten. In Bezug auf die behandlungsassoziierte Mortalität stellten Stahl et al. in der OP-Gruppe eine erhöhte Mortalität fest (16,7% vs. 5%). Diese Studie legt daher den Schluss nahe, dass die Kombination zwar zu einer höheren lokoregionären Kontrolle führte, die sich möglicherweise auch in einen Überlebensvorteil übersetzt hätte, dieser jedoch wahrscheinlich durch die höhere operationsassoziierte Mortalität konterkariert wurde.

Die zweite Studie ist die randomisierte FFCD („Fédération Francophone de Cancérologie Digestive“) 9102 Studie von Bedenne et al., die Patienten mit thorakalen Karzinomen des Ösophagus untersuchte. Insgesamt 444 Patienten mit resektablen T3N0-1M0-Tumoren wurden in die Studie eingeschlossen [54]. Vor Randomisierung erhielten die Patienten entweder eine konkomitante Radiochemotherapie nach konventionellen Schema (46 Gy in 4,5 Wochen und simultane Chemotherapie mit zwei Zyklen Fluorouracil und Cisplatin) oder in „split-course“-Technik (30 Gy aufgeteilt auf die Tage 1 bis 5 und 22 bis 26 mit einer simultanen Chemotherapie mit zwei Zyklen Fluorouracil und Cisplatin). Anschließend erfolgte für 259 Patienten, die ein Ansprechen auf die bisher durchgeführte Therapie gezeigt hatten, die Randomisierung zwischen Operation und Weiterführung der Radiochemotherapie (Radiotherapie konventionell: 20 Gy über zwei Wochen; Radiotherapie in „split-course“-Technik: 15 Gy an den Tagen 43 bis 47; jeweils in Verbindung mit 3 Zyklen Fluorouracil und Cisplatin beginnend an Tag 43, 64 und 92). Die 2-Jahresüberlebensraten der operierten und nicht-operierten Patienten zeigten auch in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied (neoadjuvante Radiochemotherapie und OP: 34%; definitive Radiochemotherapie 40%). Hinsichtlich lokoregionärer Rezidive profitierten die Patienten signifikant von einer Ösophagektomie. Nach definitiver Radiochemotherapie traten innerhalb von zwei Jahren bei 43% der Patienten ein lokoregionäres Rezidiv auf, wohingegen in der Gruppe der operierten Patienten nur 34% nach zwei Jahren von einem lokoregionären Rezidiv betroffen waren. Auch in dieser Studie war die Operation jedoch mit einer signifikant höheren Mortalität vergesellschaftet (9,3% vs. 0,8%) [54].

Nach Betrachtung der Studien von Stahl et al. und Bedenne et al. lässt sich Folgendes festhalten: Die Frage nach einer allgemeinen Überlegenheit des definitiven oder neoadjuvanten Ansatzes der Radiochemotherapie kann aus der derzeitigen Studienlage nicht sicher beantwortet werden. Beide Studien legen nahe, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie in Verbindung mit einer Operation die lokale Kontrolle gegenüber der definitiven Radiochemotherapie signifikant verbessert. Gleichzeitig konnten beide Studien jedoch keinen Überlebensvorteil bei neoadjuvanter Radiochemotherapie feststellen [53, 54].

Auch wenn unser Kollektiv hinsichtlich bestrahlter Gesamtdosis und Chemotherapie nicht ganz mit diesen Studien übereinstimmt, so kommen wir in unserer Analyse dennoch zu vergleichbaren Ergebnissen in Bezug auf lokoregionäre Kontrolle und Gesamtüberleben. Das Durchführen einer Ösophagektomie verbesserte auch in unserem Kollektiv die lokoregionäre Kontrolle gegenüber der definitiven Radiochemotherapie in einem signifikanten Ausmaß. Dieser Effekt konnte jedoch für das Gesamtüberleben nicht bestätigt werden. Sowohl Stahl et al. als auch Bedenne et al. beobachteten eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität für operierte Patienten. Auch in unserem Kollektiv bestätigte sich dies. Unter den Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhalten hatten, verstarb kein Patient innerhalb von 30 Tagen aufgrund der Therapie. Dagegen betrug die postoperative 30-Tage-Mortalität unserer Kohorte 4%. Die erhöhte postoperative Mortalität könnte ein möglicher Grund dafür sein, dass operierte Patienten nur hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle und nicht des Gesamtüberlebens von der Operation profitierten.

In Bezug auf den chirurgischen Therapieansatz lässt sich sagen, dass die Risiken stets gegen den potenziellen Nutzen einer Operation abgewogen werden sollten. Ob ein Patient von einer Operation profitiert, ist sowohl von allgemeinen als auch onkologischen Faktoren abhängig.

Das Risiko einer Operation hängt entscheidend von Faktoren wie Alter, Konstitution, bestehenden Begleiterkrankungen und krankheitsbezogenen Einschränkungen des Patienten ab. Auf der anderen Seite spielt der onkologische Vorteil, den eine Operation mit sich bringen kann, ebenfalls eine wichtige Rolle in der Therapieentscheidung. Bei der Wahl des Therapiekonzepts sollte jeder Patient somit ganz individuell betrachtet werden und das jeweilige Risiko-/Nutzenverhältnis bezüglich einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit darauffolgender Operation gegenüber anderen Optionen abgewogen werden.

Zur Kategorisierung und Bewertung der allgemeinen Risikofaktoren stehen verschiedene Instrumente, wie beispielsweise der Karnofsky-Index zur Evaluierung symptombezogener Einschränkungen bei onkologischen Patienten, zur Verfügung.

In der klinischen Praxis liegt die Schwierigkeit typischerweise darin, die Patienten, die in besonderem Maße von einer Operation profitieren würden, herauszufiltern. Eine Möglichkeit der Selektion von Patienten, die in besonderem Maße von einer Operation profitieren, könnte die Remissionsbeurteilung durch die FDG-PET/CT sein. Die Bildgebung durch FDG-PET/CT bietet die Möglichkeit, das Ansprechen des Tumors auf die Radiochemotherapie nicht nur morphologisch, sondern auch metabolisch zu evaluieren. Auf der Basis dieser Untersuchungsergebnisse können also Patienten, die gut auf die Radiochemotherapie ansprechen, von denjenigen unterschieden werden, die kein Ansprechen zeigen. Bei Patienten, die nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im FDG-PET/CT eine metabolische Remission zeigen, könnte die Fortführung der Radiochemotherapie gegenüber der Operation bevorzugt werden. Auf diese Weise könnte bei diesen Patienten ein organschonender Ansatz verfolgt werden.

Da bei fehlendem Ansprechen eine dauerhaften Krankheitskontrolle durch die alleinige Radiochemotherapie zumindest unwahrscheinlicher ist, könnten diese Patienten von einer zusätzlichen Operation maximal profitieren. Die zusätzlichen Risiken einer Operation erscheinen in diesen Fällen gerechtfertigt zu sein. Eine sorgfältige Selektion der Patienten, die für eine Ösophagektomie in Frage kommen, bleibt dennoch unerlässlich. Nur so kann das bestmögliche Therapieergebnis für den jeweiligen Patienten erreicht werden und gleichzeitig das Risiko für therapieassoziierte Morbidität und Mortalität minimiert werden.

Hierbei ist auch die Lebensqualität der operierten und der nicht-operierten Patienten ein wichtiger Aspekt. In der Studie von Bedenne et al. zeigte sich, dass bei den operierten Patienten signifikant weniger palliative Eingriffe zur Reduktion von Dysphagie notwendig waren [54]. In diesem Sinne konnte durch die Operation die Lebensqualität der Patienten stark verbessert werden.

Bezüglich der Lebensqualität gilt es auch die therapieassoziierten Nebenwirkungen zu beachten. Zur akuten Toxizität der Radiochemotherapie finden sich in der Literatur ähnliche Ergebnisse wie wir sie auch in unserem Kollektiv beobachteten. Nach Beginn der Radiochemotherapie wurde in vergleichbaren Studien eine akute, hämatologische Toxizität Grad 3 oder höher bei 8-57% der Patienten beobachtet [47, 53, 56, 79, 80]. Andere, therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3 oder höher traten bei 13-66% der behandelten Patienten auf [47, 53, 54, 56, 79, 80]. Das häufigste Ereignis bezüglich der akuten, nicht-hämatologischen Toxizität war in den meisten Studien die Dysphagie.

In unserer Kohorte trat bezüglich der Radiochemotherapie keine Toxizität Grad 5 auf. Die therapieassoziierte Mortalität bei Patienten, die in ähnlichen Studien ausschließlich durch Radiochemotherapie behandelt wurden, lag bei 0-4% der Patienten [47, 53, 54, 56, 79, 80].

Weiterhin analysierten wir unser Kollektiv auch hinsichtlich der Frage, ob die Remissionsbeurteilung auf Basis der FDG-PET/CT einen prognostischen Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens darstellen könnte. Es zeigte sich, dass Patienten, die ein Therapieansprechen gemäß der PERCIST Kriterien [44] in der FDG-PET/CT aufwiesen, ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufwiesen, als diejenigen, die kein Ansprechen nach Radiochemotherapie zeigten (2-Jahres-Gesamtüberlebensrate 61% vs. 40%). Dieser Zusammenhang wurde auch in mehreren Studien, die die Rolle der Remissionsbeurteilung durch die FDG-PET/CT in der neoadjuvanten Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms untersuchten, beobachtet. Hier wären beispielsweise die Arbeiten von Brücher et al., Flamen et al. und Downey et al. zu nennen. Sie alle konnten signifikante Korrelationen zwischen dem prozentualen Abfall des  $SUV_{max}$ -Wertes und dem Gesamtüberleben nachweisen [59, 60, 61]. Die Höhe des Ausgangswerts erwies sich dagegen nicht als prognostisch relevanter Faktor für das Gesamtüberleben [61].

Insgesamt sprechen diese Beobachtungen dafür, dass die Remissionsbeurteilung durch die FDG-PET/CT zukünftig zur Therapiestratifizierung beim Ösophaguskarzinom eingesetzt werden könnte. Da bislang noch keine randomisierten Studien diese Hypothese belegen können, sollte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Ösophagektomie bei geeigneten Patienten jedoch derzeit als Therapie der Wahl angesehen werden.

Abgesehen von der Möglichkeit zur Therapiestratifizierung bietet die FDG PET/CT auch in Bezug auf das prätherapeutische Staging und auf die Bestrahlungsplanung zusätzliche Vorteile. Im Diagnostizieren von Karzinomen im UICC-Stadium IV gilt die FDG-PET/CT dem kombinierten Einsatz von CT und Endosonographie als überlegen [62]. Block et al. und Luketich et al. fanden während ihrer Studien Fernmetastasen, die nur in der FDG-PET/CT zu diagnostizieren waren, in 20% bzw. 9% der eingeschlossenen Patienten [63, 64]. Außerdem kann die FDG-PET/CT zur Bestrahlungsplanung eingesetzt werden und kann zur genauen Zielvolumendefinition beitragen. Dies bietet die Chance, die Akut- und Spättoxizität, wie das Auftreten einer Strahlenpneumonitis oder kardiale Nebenwirkungen, zu reduzieren, die nach großflächigen, thorakalen Bestrahlungen häufiger vorkommen [65-67].

Grundsätzlich muss auch der Vergleich der Kombination mit der alleinigen Operation diskutiert werden. Diese Fragestellung wurde bereits frühzeitig in mehreren Studien mit allerdings uneinheitlichen Ergebnissen untersucht.

So randomisierten Bosset et al. 297 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie in Kombination mit einer

Operation und alleiniger Operation. Die präoperative Therapie wurde in zwei Zyklen durchgeführt. Jeder Zyklus bestand aus einer Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 18,5 Gy (Einzeldosis: 3,7 Gy) und einer Chemotherapie mit Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) 0-2 Tage vor der Radiotherapie. Zwischen den beiden Gruppen wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt und es zeigte sich jeweils ein medianes Überleben von 18,6 Monaten. In der präoperativ behandelten Gruppe konnten ein verlängertes krankheitsfreies Überleben sowie eine erhöhte lokale Kontrolle festgestellt werden. Jedoch zeigte sich eine erhöhte postoperative Mortalität in der Gruppe der Patienten mit kombinierter Therapie aus Radiochemotherapie und Operation (16,7% vs. 5%) [77].

Betrachtet man die Ergebnisse von Bosset et al. könnte man zu dem Schluss gelangen, dass der Vorteil der besseren lokalen Kontrolle nach neoadjuvanter Radiochemotherapie durch die erhöhte therapieassoziierte Mortalität aufgewogen wird. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang jedoch die verwendeten, hohen Einzeldosen von 3,7 Gy, die die hohe postoperative Mortalität möglicherweise erklären könnten. Auch der Umstand, dass nur Patienten mit Plattenepithelkarzinom in diese Studie eingeschlossen worden sind, lässt an der heutigen Gültigkeit der Ergebnisse zweifeln.

Ein ähnlicher Ansatz wurde in der Studie von Tepper et al. verfolgt [79]. Es wurden 56 Patienten eingeschlossen und ebenfalls zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie in Kombination mit einer Operation und alleiniger Operation randomisiert. Es traten Plattenepithel- und Adenokarzinome auf. Etwa ein Viertel der Patienten wies ein Plattenepithelkarzinom auf.

Die Radiochemotherapie bestand aus einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> und Fluoruracil 1000 mg/m<sup>2</sup> für vier Tage in der ersten und fünften Woche und einer begleitenden Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein multimodaler Therapieansatz hinsichtlich des Gesamtüberlebens der alleinigen Operation überlegen ist. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 39% in der Patientengruppe mit multimodalem Therapieansatz und 16% in der Gruppe der Patienten, die durch eine alleinige Operation behandelt wurden. Es gab keinen Hinweis auf eine erhöhte peri- oder postoperative Mortalität unter den Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie [79]. Die Schlussfolgerungen, die Tepper et al. zogen, müssen jedoch auch vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass das Studienkollektiv letztlich nur aus 56 Patienten bestand. Außerdem fällt auf, dass lediglich 9% der beobachteten Patienten Frauen waren. Dieser Umstand ist sicherlich zum Teil mit der deutlich höheren Inzidenz des Ösophaguskarzinoms unter Männern zu erklären, lässt jedoch gleichzeitig auch Zweifel an der allgemeinen Gültigkeit dieser Studie zu.

In der 2012 veröffentlichten, randomisierten CROSS-Studie wurden ebenfalls Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie mit darauffolgender Operation mit Patienten, die nur operiert wurden, hinsichtlich des Gesamtüberlebens verglichen. Es wurden sowohl Patienten mit Plattenepithelkarzinom (23%) als auch mit Adenokarzinomen (75%) eingeschlossen. Mängel in Bezug auf das Studiendesign, die viele der Vorgängerstudien noch aufwiesen, konnten in dieser Studie vermieden werden. Verglichen wurde hier die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel und einer Gesamtdosis von 41,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy und darauffolgender Operation mit der alleinigen Operation. In der Gruppe der Patienten mit Radiochemotherapie wurde eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate als in der Kontrollgruppe festgestellt (49% vs. 34%;  $p=0,003$ ) [56]. Hinsichtlich der histologischen Subgruppen schienen außerdem Patienten mit Plattenepithelkarzinom mehr von der neoadjuvanten Radiochemotherapie zu profitieren, als diejenigen mit einem Adenokarzinom (5-Jahresüberlebensraten für Plattenepithelkarzinom 58% vs. 35% und für Adenokarzinom 48% vs. 34%) [47, 56]. Die präoperative Radiochemotherapie scheint demnach gegenüber der alleinigen Operation in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen. Die Autoren gelangen daher zu dem Schluss, dass der neoadjuvante Therapieansatz beim Ösophaguskarzinom bevorzugt verfolgt werden sollte [56]. Da die CROSS-Studie in Bezug auf Durchführung und Ergebnis allen Vorgängerstudien überlegen war, gelang es durch diese Studie heutige Therapiestandards maßgeblich zu beeinflussen.

Die Schlussfolgerungen, die aus dieser retrospektiven Arbeit gezogen werden, müssen immer vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass sich das analysierte Kollektiv lediglich aus 41 Patienten zusammensetzt und der Nachbeobachtungszeitraum insgesamt kurz ist. Trotzdem sind ähnliche Ergebnisse erzielt worden, wie sie bereits im Rahmen randomisierter Studien veröffentlicht wurden [53, 54]. Die vorliegende Analyse zeigt, dass Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle jedoch nicht hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant von einer Operation profitieren. Die Remissionsbeurteilung durch die FDG-PET/CT könnte daher zukünftig eine wichtige Entscheidungshilfe zur Therapiestratifizierung zwischen Operation und definitiver Radiochemotherapie sein.

## **Kapitel 5 | Zusammenfassung**

### Einleitung

Es wurde eine retrospektive Analyse von Patienten mit Ösophaguskarzinom, bei welchen eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation geplant war, durchgeführt.

### Methoden

Insgesamt erhielten 41 Patienten mit Ösophaguskarzinom eine neoadjuvant intendierte Radiochemotherapie. Die überwiegende Anzahl der Patienten hatte ein lokal fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom (T3/4: 82%, N+: 83%, M0: 100%), mehrheitlich ein Plattenepithelkarzinom (83%). Alle Patienten erhielten eine konkomitante Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil oder Mitomycin/5-Fluorouracil. Die mediane Gesamtdosis der 25 operierten Patienten betrug 50,4 Gy und die der 16 letztlich definitiv bestrahlten Patienten 57,4 Gy. Vor Beginn der Radiochemotherapie hatten 24 Patienten eine FDG-PET/CT erhalten und bei 18 Patienten war eine zweite FDG-PET/CT zur Beurteilung des Ansprechens nach neoadjuvanter Radiochemotherapie verfügbar.

### Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate für alle Patienten und 30 Monate für Überlebende. Bei 90% der Patienten konnte die Strahlentherapie ohne Unterbrechung von mehr als drei Tagen durchgeführt werden und 85% der Patienten erhielten >80% der vorgesehenen Gesamtdosis der Chemotherapie. Hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle lag die 2-Jahresrate bei 60%. Die distante Kontrollrate betrug 54% und das Gesamtüberleben 50% nach zwei Jahren. Hämatologische Nebenwirkungen Grad 3 bzw. 4 traten bei 34% bzw. 10% der Patienten und nicht-hämatologische Nebenwirkungen Grad 3 bzw. 4 bei 46% bzw. 2% auf. Die postoperative 30-Tage-Mortalität betrug 4%. Subgruppenanalysen ergaben, dass eine Operation signifikant die lokoregionäre Kontrolle (2-Jahresrate 74% vs. 39%,  $p=0,034$ ), nicht aber das Gesamtüberleben (2-Jahresrate 54% vs. 43%,  $p=0,246$ ) beeinflusst. Hingegen korrelierte ein Ansprechen nach Radiochemotherapie in der FDG-PET/CT mit einem verbesserten Gesamtüberleben (61% vs. 40%,  $p=0,048$ ) nach zwei Jahren [81].

### Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Kohorte sind vergleichbar mit anderen Studien mit ähnlichen Therapiekonzepten. Die Operation verbesserte signifikant die lokale Kontrolle, nicht aber das Gesamtüberleben. Ein Ansprechen in der FDG-PET/CT korrelierte positiv mit dem Gesamtüberleben der Patienten und könnte für eine Therapiestratifizierung herangezogen werden [81].

## **Kapitel 6 | Eigene Publikationen**

Hegemann, N.-S., **Koepple, R.**, Walter, F. et al.; Neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer – surgery improves locoregional control while response evaluation based on PET-CT predicts survival; Strahlenther Onkol (2016) (abstract); 192:106

Hegemann, N.-S., **Koepple, R.**, Walter, F. et al.; Neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer; Strahlenther Onkol (2018); 194: 435-443

## Kapitel 7 | Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	dreidimensionale-konformale Radiotherapie
AC	Adenokarzinom
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergang
c	klinisch
CROSS	Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer followed by Surgery Study
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
DK	distante Kontrolle
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	Fluordesoxyglucose
FFCD	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
FU	Fluoruracil
GTV	Gross tumor volume
GY	Gray
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IEN	intraepitheliale Neoplasie
IMRT	intensity modulated Radiotherapy
IRCU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
LRK	lokoregionäre Kontrolle
MLC	Multileafkollimatoren
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben
p	Signifikanzwert
PERCIST	Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planning target volume
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SCC	Plattenepithelkarzinom
SUV	standardized uptake value

TNM	Tumor-Nodulus-Metastase
UICC	Union internationale contre le cancer
VMAT	volumetric modulated arc therapy
WHO	World Health Organization

## Kapitel 8 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Modifiziert nach: „Vergleich der relativen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2011-2012“ [5].....	8
Abbildung 2: FDG-PET/CT eines Patienten mit Ösophaguskarzinom im mittleren Ösophagus.....	13
Abbildung 3: Dosis-Volumen-Histogramm.....	14
Abbildung 4: Tumorsitz bei Erstdiagnose .....	20
Abbildung 5: cT-Status.....	21
Abbildung 6: cN-Status .....	22
Abbildung 7: UICC-Stadium .....	23
Abbildung 8: Karnofsky-Index .....	24
Abbildung 9: ECOG Performance Status .....	25
Abbildung 10: Beurteilung des Ansprechens mit Hilfe von FDG-PET/CT .....	27
Abbildung 11: Remissionsbeurteilung durch FDG-PET/CT .....	31
Abbildung 12: Lokoregionäre Kontrolle bei allen Patienten .....	32
Abbildung 13: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status .....	33
Abbildung 14: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit der FDG-PET-Response.....	34
Abbildung 15: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit der Histologie.....	35
Abbildung 16: Distante Kontrolle aller Patienten .....	37
Abbildung 17: Distante Kontrolle in Abhängigkeit des OP-Status.....	38
Abbildung 18: Distante Kontrolle in Abhängigkeit des Ansprechens in der FDG-PET/CT .....	39
Abbildung 19: Gesamtüberleben aller Patienten .....	41
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des OP-Status.....	42
Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der PET-Response.....	43
Tabelle 1: T-Klassifikation nach UICC 2010, 7. Auflage [9] .....	10
Tabelle 2: N-Klassifikation nach UICC 2010, 7. Auflage [9].....	10
Tabelle 3: M-Klassifikation nach UICC 2010, 7. Auflage [9] .....	10
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC 2010, 7. Auflage, beim Plattenepithel- und Adenokarzinom des Ösophagus [9] .....	11
Tabelle 5: Grading bei malignen Erkrankungen [7] .....	11
Tabelle 6: Karnofsky-Status und ECOG Performance Status [45].....	18
Tabelle 7: Weiterführende Subgruppenanalyse hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle..	36
Tabelle 8: Weiterführende Subgruppenanalyse hinsichtlich der distanten Kontrolle (DK) .....	40
Tabelle 9: Weiterführende Subgruppenanalyse hinsichtlich Gesamtüberleben .....	44

Tabelle 10: Akute Toxizität der Radiochemotherapie aller beobachteten Schweregrade.....	45
Tabelle 11: Postoperative Komplikationen .....	46

## Kapitel 9 | Literaturverzeichnis

1. Aumüller, G.; Anatomie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010
2. Drenckhahn, D., Waschke, J.; Taschenbuch Anatomie, München: Elsevier, 2008
3. Halperin, E., Perez, C., Brady, P. et al.; Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
4. Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A., et. al.; Cancer statistics 2012, CA Cancer J CLIN, 2012; 62: p. 10-29
5. Krebs in Deutschland 2011/2012; 10. Ausgabe Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Berlin, 2015
6. Welsch, U.; Atlas Histologie. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie, München: Elsevier, 2005.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH): Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom Langversion, September 2015; AWMF-Registernummer: 021/023OL
8. Fritz, A., Percy, C., Jack, A., et al.; International Classification of Diseases for oncology (ICD-O), 3rd ed. Geneva: WHO, 2000.
9. Sobin, L., Gospodarowicz, M., Wittekind, C. et al.; TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition, John Wiley & Sons, 2011
10. Huang, F-L., Yu, S-J.; Esophageal Cancer: Risk factors genetic association and treatment, Asian Journal of Surgery (2016)
11. Pickens, A., Orringer, MB.; Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2003;76: S.1367-1369
12. Bosetti, C., Levi, F., Ferlay, J. et al.; Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. Int J Cancer. 2008; 122: 1118-1129
13. Jemal, A., Bray, F., Center, MM., et al.; Global Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2016, 61: 69-90
14. Wheeler, JB., Reed, CE.; Epidemiology of esophageal cancer. Surg Clin North Am 2012; 92: 1077-1087
15. Corley, DA., Levin, TR., Habel, LA. et al.; Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. Gastroenterology. 2002; 122: 633-640
16. Brown, LM., Devesa, SS.; Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am 2002; 11: 235-256.
17. Brown, LM., Devesa, SS., Chow, WH.; Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1184-1187.
18. Blot, WJ., McLaughlin, JK.; The changing epidemiology of esophageal cancer. Semin Oncol 1999; 26: 2-8.

19. Vizcaino, AP., Moreno, V., Lambert, R. et al.; Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer* 2002; 99: 860-868.
20. Olsen, CM., Pandeya, N., Green, AC. et al.; Population attributable fractions of adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 582-590.
21. Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C. et al.; A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2013; 24: 609-617
22. Siewert, JR., Stein, HJ., Lordick, F.; Ösophaguskarzinom. In: Siewert J.R., Rothmund M., Schumpelick V. (eds) *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010
23. Siewert, J. R., Allgöwer, M., and Bumm, R.; *Chirurgie. Mit 190 Tabellen*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, 2001
24. [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel\\_14\\_oesophaguskarz.pdf](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_14_oesophaguskarz.pdf)
25. Seufferlein, T., Kächele, V., Wicher, G. von, et al.; *Gastrointestinale Onkologie. Aktuelle Diagnostik und Therapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. *Ann Surg*. 2012 May;255(5):908-15.
26. Suh YS., Han DS., Kong SH., et al.; Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg*. 2012 May;255(5):908-15
27. Hasegawa S., Yoshikawa T., Aoyama, T., et al., Esophagus or Stomach? The Seventh TNM Classification für Siewert Type II/III Junctional Adenocarcinoma; *Ann Surg Oncol* (2013) 20:773-779
28. Gertler R., Stein HJ., Loos M., et al.; How to classify adenocarcinomas of the oesophagogastric junction: as esophageal or gastric cancer? *Am J Surg Pathol*. 2011; 35:1512-1522
29. Blank, S., Bläker, H., Schaible A., et al.; Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2012. 397(1): p. 45-55.
30. Blank, S., Stange, A., Sisic, L., et al.; Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2013. 398(2): p. 211-20.
31. Sharma, P., Weston, AP., Morales, T., et al.; Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal
32. [https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09\\_zentren/cccf/pdf/cccf\\_kkr\\_kodierhilfe\\_oesophagustumor.pdf](https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_oesophagustumor.pdf)

33. Siewert, JR, Stein, HJ., Feith, M., et al.; Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction; *Scand J Surg.* 2006;95(4):260-9.
34. Siewert, JR., Holscher, AH., Becker K, et al.: Cardia cancer: Attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58:25-32.
35. Curtis N., Noble F., Bailey, IS., et al.: The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction; *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:202-207
36. Rosenberg, JC., Lichter, AS., Leichmann LP., et al.; Cancer of the esophagus. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989;499
37. Oata, K., Shin, L.; *Histological typing of gastric and oesophageal tumors.* Geneva: World Health Organization, 1977.
38. Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A.; *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.* IARC Press: Lyon 2000
39. Dindo, D., Demartines, N., Clavien, PA., et al; Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13
40. Clavien, PA., Barkun, J., de Oliveira, ML., et al.; The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187-96
41. Slankamenac, K., Graf, R., Puhan, M., et al.; Perception of surgical complications among patients, nurses and physicians: a prospective cross-sectional survey; *Patient Safety in Surgery* 2011
42. Wannemacher M, Wenz F, Debus J; *Strahlentherapie;* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
43. Kauffmann G, Moser E, Sauer R. *Radiologie.* Urban und Fischer 2006
44. Wahl, RL., Jacene, H., Kasamon, Y., et al.; From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors," *J Nucl Med*, vol. 50 Suppl 1, pp. 122S-50S, 2009
45. Verger, E., Salamero, M., Conill, C.; Can Karnofsky Performance Status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group Scoring Scale and vice-versa. *European Journal of Cancer*, 1992. 28A (8-9): p. 1328-1330.
46. World Medical Association, "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects," (in eng), *J Am Coll Dent*, vol. 81, no. 3, pp. 14-8, 2014.
47. Shapiro, J., Landschot, van JJB., Hulshoff, MCCM., et al.; Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial, *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16 (9) :1090-8

48. Karstens, JH., Bremer, M., Meyer, A., et al.; Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht, Hannover 2004
49. Sandler, RS., Nyren, O., Ekblom, A., et al; The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population based study. JAMA, 1995
50. Lutz, M., Zalcborg, JR., Ducreux, M., et al.; Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – Differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer, European Journal of Cancer, 2012; 48: 2941-2953
51. Walsh, T., Noonan, N., Hollywood, D., et al.; A comparison of Multimodal Therapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma, New England Journal of Medicine, vol. 335, no. 7, pp. 462-467, 1996
52. Vincent, J., Mariette, C., Pezet, D., et al., Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone, European Journal of Cancer, vol. 51, no. 13, pp. 1683-1693, 9// 2015
53. Stahl M, Stuschke, M, Lehmann, N., et al.; Chemoradiation with and without surgery in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus, Journal of Clinical Oncology, vol. 23, no. 10, pp. 2310-2317, 2005/04/01 2005.
54. Bedenne, L., Michel, P., Bouche, O., et al.; Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102, Journal of Clinical Oncology, vol. 25, no. 10, pp. 1160-1168, 2007.
55. Arnott, SJ., Ducan, W., Gignoux, W., al.; Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma, Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19
56. Hagen, van P., Hulshof, MC., Landschot, van JJ., et al.; Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer, N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2074-84. doi: 10.1056/ NEJMoa 1112088.
57. 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, vol. 281, 1999/1999.
58. Burmeister, BH., Smithers, BM., Gebiski, V., et al.; Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial, The Lancet Oncology, vol. 6, no. 9, pp. 659-668, 9, 2005.
59. Brücher, BLDM., Weber, W., Bauer, M., et al.; Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Response Evaluation by Positron Emission Tomography. Annals of Surgery 2001;233(3):300-309.

60. Flamen, P., Cutsem, van E., Lerut, A., et al.; Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer, *Ann Oncol.* 2002 Mar;13(3):361-8.
61. Downey, R.J., Akhurst, T., Ilson, D., et al.; Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial, *J Clin Oncol.* 2003 Feb 1;21(3):428-32.
62. Flamen, P., Lerut, A., Cutsem, E., et al.; Utility of Positron Emission Tomography for the Staging of Patients With Potentially Operable Esophageal Carcinoma, *J Clin Oncol.* 2000 Sep 15;18(18):3202-10.
63. Block, M.I., Patterson, G.A., Sundaresan, R.S., et al.; Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 64:770-777, 1997
64. Luketich, J.D., Friedman, D.M., Weigel, T.L., et al; Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 68:1133-1136, 1999
65. Ogino, I., Watanabe, S., Iwahashi, N., et al.; Symptomatic radiation-induced cardiac disease in long-term survivors of esophageal cancer. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192:359-367.
66. Dhami, G., Zeng, J., Vesselle, H.J., et al.; Framework for radiation pneumonitis risk stratification based on anatomic and perfused lung dosimetry. *Strahlentherapie Onkologie*, 2017
67. Moureau-Zabotto, L., Touboul, E., Lerouge, D., et al.; Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:340-345.
68. Nüsslin, F., Paulsen, F., Grosser, K., et al.; Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT), Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, Auflage: Stand: 2005 (20. April 2005)
69. IQWiG, Abschlussbericht Nr.172 zur "Positronen-Emissionstomographie (PET) und (PET/CT) bei Ösophaguskarzinom. 2013
70. Ott, K., Weber, W.A., Lordick, F., Becker, K., Busch, R., Herrmann, K., et al.; Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4692-4698.
71. Weber, W.A., Ott, K., Becker, K., et al.; Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3058-3065.
72. Lordick, F., Ott, K., Krause, B.J., 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.

73. Jaques, L., Syrek, T., Rollins, J., et al.; CMS Final Decision on PET in Solid Tumors, *J Nucl Med.* 2013; 54(8): p. 11n
74. Allum, W.H., Blazeby, JM., Griffin, SM., et al.; Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*, 2011. 60 (11) p. 1449-1472.
75. Lim, H., Kim, DH., Jung, HY., et al.; Clinical significance of early detection of esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Gut Liver*, 2015. 9 (2): p. 159-65.
76. Katada, C., Muto, M., Nakayama, N., et al.; Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2012. 122 (6): p. 1291-6
77. Bosset, JF., Gignoux, M., Triboulet, JP., et al.; Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamos-cell cancer of the esophagus, *N Engl J Med.* 1997 Jul 17;337(3):161-7.
78. Schwartz, L., Litière, S., de Vries, E., et al.; RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee, *Eur J Cancer.* 2016 Jul; 62: 132-137
79. Tepper, J., Krasna, MJ., Niedzwiecki, D., et al.; 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):1086-92.
80. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.-P., et al.; Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoms: AN FNCLCC and FFCD Multicenter Phase II Trial; *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1715-21
81. Hegemann, N.-S., Koepple, R., Walter, F. et al.; Neoadjuvant chemoradation for esophageal cancer; *Strahlenther Onkol* (2018); 194: 435-443

## **Kapitel 10 | Danksagung**

Im Rahmen dieser Dissertation möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. Claus Belka für die Möglichkeit bedanken, eine Dissertation an der Klinik für Radioonkologie der LMU München zu schreiben.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn PD Dr. Falk Roeder für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, sowie die tatkräftige und unermüdliche Unterstützung während jeder Phase dieses Projektes. Vor allem der richtige Blick für die wichtigen Details hat schließlich zum Abschluss dieser Dissertationsarbeit geführt. Herzlichen Dank dafür!

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann bedanken: Für all die spontanen Treffen und Telefonate, die konstruktive Kritik und das stets schnelle Beantworten meiner Nachrichten. Ohne ihre tolle Betreuung, Geduld und Ermutigungen wäre diese Arbeit vermutlich nicht das geworden, was sie heute ist.

Der Abteilung für Nuklearmedizin der LMU München gebührt an dieser Stelle auch ein großes „Danke“ für die Unterstützung bei der Auswertung der PET/CT.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie, die mich immer wieder dazu antrieb, mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren und mir stets Kraft gab, wenn mir der Berg, der vor mir lag, wieder einmal zu groß erschien.

„Last but not least“ möchte ich vor allem auch David danken. Nicht nur für das mehrmalige Korrekturlesen und die Hilfestellung bei der Formatierung, sondern auch und für den verlässlichen Beistand in all den Höhen und Tiefen, die es während der Fertigstellung dieser Arbeit zu meistern galt.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Neoadjuvante Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom – retrospektive Analyse der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Toxizität“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

München, 01.08.2019

Rebecca Köppl