

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Retrospektive Analyse über den Verlauf von Patienten mit
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus anhand eines
Kollektives der Universitätsmedizin Mainz**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Gabriela Katharina Maria Straus
aus Eichstätt

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Dezember 2022

Für meine Familie und Freunde

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung	10
2 Literaturdiskussion	12
2.1 Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms	12
2.2 Ätiologie und Pathogenese des Ösophaguskarzinoms	14
2.2.1 Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms	15
2.2.2 Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms.....	15
2.3 Klassifikation und Stadieneinteilung	16
2.3.1 Einteilung nach Lokalisation.....	17
2.3.2 TNM Klassifikation, UICC Stadien und Grading	18
2.3.3 Histologische Subtypen	19
2.3.4 The Cancer Genome Atlas Klassifikation	19
2.4 Diagnostik und Staging	20
2.5 Therapie	22
2.5.1 Chirurgische Verfahren	24
2.5.2 Neoadjuvante und perioperative Therapieregime.....	27
2.5.3 CROSS Studie.....	28
2.5.4 Adjuvante Therapieregime	29
2.5.5 Definitive Radiochemotherapie	30
2.5.6 Therapie im Stadium IV	32
2.5.7 Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.....	33
3. Patienten und Methoden	35
3.1 Patientenkollektiv und Erhebung der Daten	35
3.2 Dokumentation der Daten	35
3.3 Statistische Analyse	37
4 Ergebnisse	39
4.1 Analyse des Gesamtkollektives	39
4.1.1 Daten des erhobenen Patientenkollektives	39
4.1.2 Risikofaktoren zur Entstehung des Ösophaguskarzinoms	39
4.1.3 Daten zum Ösophaguskarzinom.....	41
4.1.4 Therapie des Ösophaguskarzinoms.....	46
4.1.5 Analyse prognostischer Faktoren.....	53

5 Diskussion	63
5.1 Das Patientenkollektiv im Vergleich zur aktuellen Datenlage	63
5.1.1 Altersgruppen und Geschlechtsverhältnisse	63
5.1.2 Kachexie und Fistelbildung	65
5.1.3 Risikofaktoren	66
5.1.4 Tumorlokalisation.....	67
5.1.5 TNM Stadium und Grading	69
5.1.6 Therapieschemata	70
5.1.7 Neoadjuvante Therapie mit Operation versus alleinige Operation.....	71
5.1.8 Neoadjuvante RCT und Operation versus definitive Radiochemotherapie	73
5.1.9 Chemotherapieregime	75
5.2. Limitationen	78
6 Zusammenfassung.....	79
7 Literaturverzeichnis	81
8 Anhang	87
9 Danksagung	88
10 Lebenslauf.....	89

Abkürzungsverzeichnis

ALDH2	Aldehyddehydrogenase 2
AEG	Adenokarzinom des Ösophagogastralen Übergangs
BRCA	Breast Cancer Gene, dt. Brustkrebsgen
BMI	Body Mass Index
Cis	Carcinoma in situ
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CPS	Combined Positive Score, dt. Kombiniertes positiver Score
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAC	Esophageal adenocarcinoma, dt. Ösophageales Adenokarzinom
EGFR	Epidermal growth factor receptor, dt. Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
ESCC	Esophageal squamous cell carcinoma, dt. Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
FHIT	Fragile Histidine Triad Gen, dt. Fragiles Histidin Triad Gen
5-FU	5-Floururacil
HER-2 neu	Human epidermal growth factor receptor 2, dt. Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HPV	Humane Papillomaviren
ICD	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, dt. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PD-L1	Programmed death-ligand 1, dt. Programmierter Todes-Ligand 1
RCT	Radiochemotherapie

SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen, dt. Plattenepithelkarzinom Antigen
SD	Standardabweichung
s.h.	siehe
TP53	Tumor protein p53, dt. Tumorprotein p53
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TPS	Tumor proportion score, dt. Prozentwert positiver Tumorzellen
UICC	Union internationale contre le cancer, dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Speiseröhrenabschnitte nach Lokalisation (29)	17
Abbildung 2: Therapiekonzepte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, eigene Darstellung,	23
Abbildung 3: Einteilung der Lymphknotenresektionsareale bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms (43).....	26
Abbildung 4: Schematische Darstellung Immuncheckpointblockade PD-1/PDL-1 Achse,	29
Abbildung 5: Therapiekonzept Stadium IV, eigene Darstellung, abgewandelt nach (11).....	33
Abbildung 6: Tumorlokalisation.....	42
Abbildung 7: Einteilung Therapieschemata im untersuchten Patientenkollektiv, eigene Darstellung.....	47
Abbildung 8: Ansprechen des Tumorgewebes auf neoadjuvante Chemotherapie .	48
Abbildung 9: Chemotherapieregime in Gruppe IV	52
Abbildung 10: Überlebenszeit in Bezug auf verschiedene Altersgruppen	54
Abbildung 11: Überlebenszeit in Bezug auf das Geschlecht	55
Abbildung 12: Überlebenszeit in Bezug auf das präoperative T-Stadium.....	56
Abbildung 13: Überlebenszeit in Bezug auf das M-Stadium.....	57
Abbildung 14: Überlebenszeit in Bezug auf eine Fistelbildung	58
Abbildung 15: Überlebenszeiten in Bezug auf die Therapiegruppen	60
Abbildung 16: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Chemotherapieregimes in Gruppe IVa und IVc.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Maßzahlen Plattenepithel- und Adenokarzinom der Speiseröhre Deutschland 2018 (ICD-10, C15) (16).....	14
Tabelle 2: Zusammenfassung allgemeine Patientendaten	41
Tabelle 3: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von metachronen oder synchronen Kopf-Hals Tumoren mit dem Geschlecht (p= 0,062)	41
Tabelle 4: Verteilung der Geschlechterverhältnisse auf die Tumorlokalisation (p= 0,033)	43
Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und dem präoperativ erhobenen Lymphknotenbefall (p= 0,556)	43
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und präoperativ festgestellter Fernmetastasierung (p= 0,245)	43
Tabelle 7: Präoperatives Tumorstadium und Differenzierungsgrad	45
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (p= 0,016)	45
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen präoperativem T-Stadium und einem lokalen Lymphknotenbefall (p= 0,073)	46
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem prä- sowie postoperativen T-Stadium mit einer neoadjuvanten Vorbehandlung (p= 0,170)	49
Tabelle 11 : Postoperatives TNM Stadium, histologische Differenzierung und Resektionsgrad.....	51
Tabelle 12: Prognosefaktoren bezüglich Patienten- und Tumorcharakteristika	59
Tabelle 13 : Therapiegruppen und mediane Überlebenszeiten	61
Tabelle 14: TNM Klassifikation und UICC Stadien des Ösophaguskarzinoms in Bezug auf UICC 8.Edition 2017 (6, 8, 31)	87

1 Einleitung

Tumorerkrankungen der unterschiedlichsten Entitäten stellen die Medizin vor immer neue Herausforderungen. International gesehen steht hierbei an sechster Stelle der tumorbedingten Todesursachen das Ösophaguskarzinom (1). Die zwei wichtigsten histologischen Ausprägungsformen sind das Adeno- und das Plattenepithelkarzinom (2). Als achthäufigste Krebserkrankung weltweit, weist diese Tumorform mit seiner häufigen Symptomlosigkeit in frühen Stadien eine vergleichsweise unbefriedigende Prognose auf (3, 4). Die 5-Jahres Überlebensrate beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre liegt trotz multimodaler Therapieansätze bei nur 17% (5). Ursächlich hierfür sind, neben der oftmals späten Diagnosestellung in bereits fortgeschrittenen Stadien, unter anderem das Vorliegen von Komorbiditäten, mitbedingt durch den Konsum von Noxen wie Alkohol, die die therapeutischen Möglichkeiten begrenzen (6, 7).

Die Behandlung des Ösophaguskarzinoms beinhaltet unterschiedliche Ansätze abhängig vom jeweiligen Tumorstadium, der Tumorlokalisation und der Konstitution des Patienten (8).

Neben der endoskopischen Resektion in frühen Stadien, besteht die Möglichkeit einer operativen Intervention auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Das Ziel in diesem Fall ist die vollständige Entfernung des Karzinoms in kurativer Intention. Dieses Verfahren kann mit einer zytostatischen Therapie kombiniert werden (6, 7). Etabliert hat sich in diesem Fall eine präoperative Radiochemotherapie mit den klassischen platinhaltigen Chemotherapeutika zum Beispiel in Verbindung mit einem Mitosehemmstoff (9). Ein Effekt dieser Behandlung kann eine nachfolgend verbesserte Resektabilität sein (6). Bei Patienten, deren Allgemeinzustand, die Lokalisation des Tumors oder dessen Ausdehnung keine Operation zulässt, besteht zudem die Option einer alleinigen Radiochemotherapie (7). Darüber hinaus stehen neue Ansätze der Immuntherapie im Fokus unterschiedlicher Studien und konnten auch im Falle des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus zur Etablierung neuer Therapieansätze führen. Als Beispiel ist hier die adjuvante Therapie mit Nivolumab, einem PD-1 Inhibitor zu nennen. Dieser anti PD-1-Antikörper findet seinen Einsatz nach stattgehabter präoperativer Radiochemotherapie und Operation, falls histopathologisch keine vollständige Remission nachweisbar ist (10, 11).

Im Falle einer weit fortgeschrittenen Erkrankung stehen palliativmedizinisch neben supportiven Maßnahmen ebenfalls platinhaltige Chemotherapeutika zur Verfügung. Auch in diesem Falle haben sich Therapieneuerungen ergeben. Zu nennen ist hierbei beispielhaft die Zugabe von Pembrolizumab, einem PD-1 Inhibitor, bei Patienten mit hoher Ausprägung des PD-L1 Rezeptors zu der standardmäßigen platinhaltigen Chemotherapie (11, 12). Die Zunahme eines EGFR-Inhibitors hat in Studien keinen Überlebensvorteil für die Patienten erbracht (13).

Zur stetigen Verbesserung sowohl der Lebensqualität als auch der Prognose der Patienten, die an Speiseröhrenkrebs erkrankt sind, sollten aktuelle Therapien regelmäßig verglichen und kritisch hinterfragt werden. Ebenso entscheidend ist, welche zytostatische Medikation im Hinblick auf die Überlebensdaten die besten Ergebnisse erbringt. In dieser Dissertation soll eine Übersicht über den klinischen Verlauf von Patienten gegeben werden, die im Zeitraum von 2008 bis 2017 an einem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre erkrankt sind und in der Ersten Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf der Feststellung von Faktoren, die das Überleben der Patienten potenziell beeinflussen. Hierbei spielt unter anderem die neoadjuvante Therapie mit folgender Operation gegenüber einer alleinigen Operation oder Radiochemotherapie eine entscheidende Rolle.

Des Weiteren soll eine Zusammenschau von potenziell abhängigen Variablen erfolgen, die sowohl in Hinblick auf Therapie als auch auf die Prognose Einfluss nehmen können. Zudem werden die an der Universitätsmedizin angewendeten Therapieregime mit der aktuellen Leitlinie verglichen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms

Das Ösophaguskarzinom ist mit weltweit 456.000 Neuerkrankungen pro Jahr die achthäufigste Tumorerkrankung. Weiterhin stellt es mit etwa 400.000 Todesfällen pro Jahr die sechsthäufigste Todesursache in Bezug auf Krebserkrankungen dar (3, 14, 15). Global gesehen gibt es deutliche Unterschiede bezüglich des Auftretens von Speiseröhrenkrebs. So ist die Inzidenz in industrialisierten Gebieten wie Europa niedriger als in weniger entwickelten Regionen. Annähernd 80% der Fälle weltweit traten demnach in diesen letztgenannten Gebieten vor allem im asiatischen Raum auf, insbesondere in Ländern wie Turkmenistan, der Mongolei, Tadjikistan, Bangladesch und China. Abhängig von der geographischen Lage kommt es zu weiteren Unterschieden bezüglich der Histologie der Karzinome. So kommen Plattenepithelkarzinome international gesehen mit einem Anteil von 50-60% häufiger vor als Adenokarzinome. In Industrienationen dagegen nimmt die Anzahl von Adenokarzinomen zu (3, 14).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 in Bezugnahme auf die erhobenen Daten des Robert Koch-Instituts 9,3 pro 100.000 Männer und 2,4 pro 100.000 Frauen neu an Speiseröhrenkrebs. Hierbei wurden sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome mit berücksichtigt. Die Zahl der Neuerkrankungen belief sich beim männlichen Geschlecht auf 5710 und beim Weiblichen auf 1840 Fälle. Aus diesen Daten ergibt sich eine etwa dreifach häufigere Erkrankung bei Männern. Prozentual gesehen betragen die hierdurch bedingten Todesfälle durch Malignome circa 3,4% bei Männern und 1,3% bei Frauen (16). Sowohl die Anzahl der neu aufgetretenen Erkrankungen als auch die Sterblichkeitsrate, standardisiert nach dem Alter, haben sich über das letzte Jahrzehnt relativ konstant gehalten. Dennoch kam es in diesem Zeitraum jährlich zu einer wachsenden Zahl an Erkrankungs- sowie Todesfällen bei beiden Geschlechtern. Eine Ursache hierfür kann im demographischen Wandel gesehen werden, mit einem zunehmenden Anteil der älteren Bevölkerung und einer damit einhergehenden höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit [s.h. **Tabelle 1**]. Im Alter zwischen 70 und 74 Jahren tritt das Ösophaguskarzinom laut Daten aus Deutschland im Zeitraum von 2017-2018 geschlechtsunabhängig am Häufigsten auf (16).

In Bezug auf die histologischen Untergruppen des Karzinoms konnten in Deutschland im Jahr 2016 folgende epidemiologische Daten erhoben werden. An einem Adenokarzinom der Speiseröhre erkrankten 3340 Patienten und hiervon 600 Frauen und 3030 an einem Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 870 Frauen (5). Es zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von Adenokarzinomen des Ösophagus sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Wohingegen sich die der Plattenepithelkarzinome bei Männern zuletzt rückläufig zeigt und bei Frauen die letzten Jahre nur geringen Schwankungen unterliegt. Eine Abnahme der Inzidenz zeigt sich darüberhinaus bei nicht spezifischen oder anderweitigen histologischen Befunden (5).

Neben weiteren Faktoren, die einen Anstieg der Adenokarzinome bedingen, sind eine Zunahme der Gastroösophagealen Refluxerkrankung als auch der Adipositasprävalenz zu nennen (16). Bei Männern liegt der Median des Alters beim Auftreten des Ösophaguskarzinoms unabhängig von der Histologie bei 67 Jahren. Im Unterschied zu den Frauen, deren medianes Erkrankungsalter für Plattenepithelkarzinome bei 70 und für Adenokarzinome bei 73 Jahren liegt und somit im Gegensatz zum männlichen Geschlecht etwa vier Jahre später (5). Die Prognose zeigt mit einer relativen 5-Jahres Überlebensrate von 24% bei Frauen und 26% bei Männern nur unbefriedigende Überlebensdaten. Die Adenokarzinome zeigen ein besseres relatives 5-Jahres Überleben von 29%, wohingegen Plattenepithelkarzinome mit 17% eine deutlich geringere Rate aufzeigen (5, 16). Durch das häufig zunächst stille Wachstum des Ösophaguskarzinoms werden die Tumore in vielen Fällen erst in späteren Stadien diagnostiziert, sodass die Therapieoptionen durch eine bereits eingetretene weitergehende Infiltration und frühe lymphatische Metastasierung des Tumors eingeschränkt sind und somit die Prognose negativ beeinflussen (6, 8).

	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	5710	1840
standardisierte Erkrankungsrate ¹	9,3	2,4
Sterbefälle	4278	1358
standardisierte Sterberate ¹	6,8	1,6
5-Jahres-Prävalenz	10300	3300
10-Jahres-Prävalenz	14800	4800

relative 5-Jahres-Überlebensrate	26 %	24 %
relative 10-Jahres-Überlebensrate	21%	21%
¹ je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung		

Tabelle 1: Epidemiologische Maßzahlen Plattenepithel- und Adenokarzinom der Speiseröhre Deutschland 2018 (ICD-10, C15) (16)

2.2 Ätiologie und Pathogenese des Ösophaguskarzinoms

Der Genese des Ösophaguskarzinoms liegen eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren zugrunde. Abhängig von der histologischen Entität unterscheidet man Risikofaktoren, die das jeweilige Auftreten beeinflussen (6). Der Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms kann eine primäre Verletzung zugrunde liegen. Diese kann beispielsweise durch eine vorhergehende Bestrahlung im Bereich des Hals-Thoraxbereichs entstehen. Diese Vorschädigung des Epithels kann wiederum in Verbindung mit dem Konsum von Noxen wie Alkohol zu einer Förderung der Karzinogenese beitragen (1, 8). Sowohl das Plattenepithelkarzinom als auch das Adenokarzinom können über unterschiedliche Dysplasiestufen entstehen, die schließlich im invasiven Karzinom münden (1). Auf molekularer Ebene konnten unter anderem Mutationen, Amplifikationen und Überexpressionen bestimmter Tumorsuppressorgene detektiert werden. Zu nennen sind hier TP53 und FHIT, deren ausbleibende Funktion in Assoziation mit dem Tumorfortschreiten steht (17-19). Induziert werden können derartige Veränderungen durch den Einfluss von Noxen wie Alkohol (17). Überdies kann es zu einer häufig aufgezeigten vermehrten Exprimierung von Cyclin D1 kommen (8). Diese Überexpression des Zellzyklusregulators wird mit der Tumorentstehung und einem Wachstumsvorteil dessen in Verbindung gesetzt (20). Ebenfalls in diesem Kontext zu nennen sind auftretende Allelverluste zum Beispiel im Gen p16. Ein Expressionsverlust dieses Gens wurde mit einer geringeren Differenzierung des Tumors sowie höheren Krebsstadien in Verbindung gebracht. Dies gibt Hinweise darauf, dass diese Veränderung einen Einfluss auf die Tumorprogression hat (21, 22). Angesichts einer regionabhängigen unterschiedlichen Inzidenz des Ösophaguskarzinoms, als auch der Unterschiede in Bezugnahme auf das Auftreten

der histologischen Subtypen, liegt es nahe, dass sowohl die Staatsangehörigkeit als auch soziale sowie Umweltfaktoren eine gewisse Bedeutung für die Tumorentwicklung haben. Ein Großteil der nachfolgend beschriebenen Risikofaktoren sind mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status verknüpft. Dies weist auf einen Zusammenhang mit dem höheren Auftreten des Plattenepithelkarzinoms in wirtschaftlich schwächeren Gegenden hin (1).

2.2.1 Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms

Das Plattenepithelkarzinom, das meist in den flachen Epithelzellen des oberen und mittleren Anteils des Ösophagus auftritt (23), entwickelt sich aus einer Veränderung des Epithels über Zwischenstufen. Über eine Hyperplasie der Basalzellen beziehungsweise über dysplastisch veränderte Zellen erfolgt der Übergang in ein Carcinoma in situ bis hin zum invasiven Karzinom. Die Karzinogenese kann hierbei durch chemische oder physikalische Einwirkungen sowie aufgrund einer Dysregulation von Tumorsuppressorgenen wie TP53 als auch von Zellzyklusregulatoren und anderen Signalwegen beeinflusst und gefördert werden (1). Etwa die Hälfte der Ösophagealen Plattenepithelkarzinome (ESCC) weist eine vollständige Einschränkung der Aktivität von TP53 auf (8). In einer klinischen Studie wurde zudem bei fast 50% der Patienten mit ESCC eine Überexpression des EGF-Rezeptors (EGFR, transmembranäre Rezeptortyrosinkinase) nachgewiesen. Diese Expression korrelierte mit dem Stadium der Erkrankung sowie der Ausprägung der Lymphknotenmetastasierung und spricht für eine vermehrte Proliferation des Tumors bei Vorliegen dessen (24).

Zu einer familiären Häufung des Auftretens eines ESCC kommt es beim seltenen autosomal dominant vererbten Howel-Evans Syndrom (Tylosis) (1).

2.2.2 Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms

Als wichtigste Risikofaktoren bei der Entstehung des ESCC sind Nikotin- und Alkoholkonsum zu nennen. Im Zigarettenrauch befinden sich krebserregende Stoffe wie Nitrosamine oder polyzyklische Kohlenwasserstoffe, die unter anderem die Auftretenswahrscheinlichkeit für ein ESCC bei Rauchern erhöhen. Raucher weisen hier im Vergleich zu Nichtrauchern ein fünffach erhöhtes Risiko für die Genese eines ESCC auf. Ebenso enthält Alkohol potentiell schädliche Bestandteile wie Acetaldehyd.

Dies kann über verschiedene Schritte zu einer Schädigung der Ösophagusschleimhaut führen (1, 6, 25). In der asiatischen Bevölkerung besteht in vielen Fällen ein Unterschied bezüglich der Verstoffwechslung von Ethanol im Gegensatz zur europäischen Bevölkerung. Grund hierfür ist ein häufig auftretender Enzymdefekt der ALDH2, sodass es zu einem verstärkten Anfall des schädlichen Acetaldehyds kommt (26). Die Wahrscheinlichkeit für ein ESCC steigt mit der Zahl an Jahren, in denen Alkohol konsumiert wurde. Eine Kombination beider Faktoren führt zu einem dreifach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines ESCC (23).

Ein weiterer Risikofaktor ist eine vorhergehende Strahlentherapie, die den Ösophagus mit affiziert hat. Auf der Grundlage einer Datenanalyse von Mammakarzinompatienten aus den USA, stellt sich ein relativ erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem ESCC von etwa 5-9 auch über zehn Jahre postradiogen dar (6). Daneben wurde anhand einer prospektiv durchgeführten Studie die Achalasie als ein weiterer Risikofaktor deklariert (27).

Zudem zu erwähnen sind Verengungen der Speiseröhre, entstanden nach Säure-Laugen Verletzungen und gleichzeitig oder zu einem anderen Zeitpunkt auftretende Kopf- beziehungsweise Halstumore (6). Als protektiv stellt sich eine Ernährung reich an Obst und Gemüse dar (25, 28).

2.3 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Einteilung des Ösophaguskarzinoms erfolgt anhand unterschiedlicher Gesichtspunkte, da sowohl Aspekte wie die Lokalisation als auch die Histologie entscheidende Weichen für unterschiedliche Therapieansätze stellen. Weitere für die Stadieneinteilung wichtige Gesichtspunkte sind die Tumorgöße, die Lymphknotenbeteiligung sowie das Vorliegen von Metastasen. Die molekularen Kennzeichen des Tumors können anhand der Cancer Genome Atlas Klassifikation eingeteilt werden.

2.3.1 Einteilung nach Lokalisation

Intrathorakale Lagebeziehungen sowie die genaue Lokalisation des Ösophaguskarzinoms, mit Angabe des Zahnreihenabstandes in Zentimetern, fließen in diese Klassifikation mit ein. Diese Angaben sind vor allem auch für das operative Vorgehen von großem Interesse (1). Drei größere Abschnitte werden hier beschrieben [s.h. **Abbildung 1**].

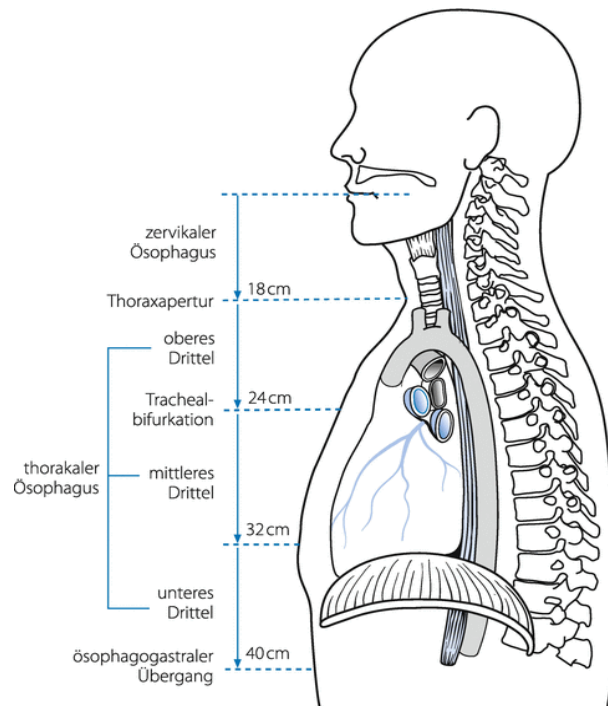


Abbildung 1: Einteilung der Speiseröhrenabschnitte nach Lokalisation (29)

Zunächst der zervikale Abschnitt der Speiseröhre, welcher vom Ringknorpel bis zur Einmündung des Ösophagus in den Brustkorb reicht. Der Abstand zur vorderen Zahnreihe beträgt hier bis zum Eintritt circa 18cm. Darauf folgt der sich innerhalb des Thorax befindliche Speiseröhrenanteil. Hier wird unterschieden in einen oberen, bis zur Bifurkation der Trachea reichenden Bereich (24cm entfernt von der Zahnreihe) und in einen mittleren Abschnitt, der sich von zuletzt genannter Lokalisation bis zum Übergang zwischen Speiseröhre und Magen (32cm entfernt von der Zahnreihe) erstreckt. Der untere, etwa acht Zentimeter messende Anteil, beinhaltet die distalen Sektionen des Ösophagus, ebenfalls zwischen oben genanntem Bereich und mit Anteilen der abdominal gelegenen Speiseröhre (40cm von der Zahnreihe) (8). Plattenepithelkarzinome treten vorwiegend in den oberen 2/3 des Ösophagus auf (23).

Der gastroösophageale Übergang stellt den dritten und letzten Abschnitt dar. Hierzu zählen Malignome, deren Mittelpunkt sich binnen maximal zwei Zentimetern über oder unter der Grenze zwischen dem Epithel des distalen Ösophagus und des Magens (Z-Linie) befindet (8, 30).

2.3.2 TNM Klassifikation, UICC Stadien und Grading

Wesentlich für das therapeutische Vorgehen und die Prognose ist die Einteilung nach der Ausbreitung des Primarius, die sogenannte TNM-Klassifikation [s.h. **Tabelle 14**]. Diese wird von der Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs; UICC) veröffentlicht und stellt ein international anerkanntes System für das Staging von Tumorerkrankungen dar. T steht diesbezüglich für die Größe oder auch die Tiefenausdehnung des Tumors. N beschreibt das Freisein oder den Befall von regional gelegenen, dem Lymphabflussgebiet des jeweiligen Tumors zugeordneten Lymphknoten. Beim Speiseröhrenkrebs werden hier die zöliakalen, sowie die neben dem Ösophagus verlaufenden Lymphknoten im Halsbereich, mit berücksichtigt. Im Falle einer Fernmetastasierung wird dies anhand von M beschrieben. Dies können sowohl nicht regionale Lymphknoten- als auch Metastasen in anderen Organen sein. Weitere Angaben können eine Lymphgefäßinvasion L, eine Invasion der Venen V oder eine Perineuralscheideninfiltration Pn sein. Auf welche Weise die Klassifikation festgestellt worden ist, kann mittels eines Kürzels vor TNM angegeben werden. Ein vorangeschriebenes cTNM spricht für ein klinisches Staging zum Beispiel mittels eines bildgebenden Verfahrens. Postoperativ kann zudem ein histopathologisches Staging erfolgen, welches als pTNM bezeichnet wird. Ist diesem eine neoadjuvante Behandlung des Tumors vorangegangen, spricht man von ypTNM (6, 8, 31).

Die UICC teilt mit Hilfe der Angaben zu T, N und M weitere Entwicklungsstadien des Tumors von I-IV ein. Je höher das Stadium, desto weiter fortgeschritten ist die Tumorerkrankung. Diese sind relevant für die Therapie [s.h. **Tabelle 14**]. Im Falle des Ösophaguskarzinoms werden Plattenepithel- und Adenokarzinome separat eingeteilt (8). Der Differenzierungsgrad des Tumors, das sogenannte Grading, ist eine weitere wichtige Angabe zur näheren Beschreibung des Tumors. In diesem Fall wird die Abweichung des tumorösen Gewebes vom Physiologischen näher betrachtet. Die

Angaben reichen hier von gut (G1), mäßig (G2), schlecht (G3) differenziert bis hin zu entdifferenziertem Gewebe (G4) (6, 31).

2.3.3 Histologische Subtypen

Die Histologische Klassifikation des Ösophaguskarzinoms wird in folgende Subtypen eingeteilt. Zum einen in das Karzinom in situ, das ein frühes Stadium des Tumors ohne invasives Wachstum beschreibt. Dies kann als ein verdicktes Epithel imponieren oder auch als eine Einsenkung im Scheimhautrelief erscheinen. Das Cis kann sich weiß oder rot, aber auch völlig unauffällig darstellen. In der Mehrzahl der Fälle tritt es an mehreren Stellen auf. Weitere Unterformen sind das polypös (60% der Fälle), das ulzerös (25% der Fälle), das diffus infiltrierend (15% der Fälle) sowie das varikös, vergleichbar mit dem Erscheinungsbild von Ösophagusvarizen, wachsende Karzinom (8, 32).

2.3.4 The Cancer Genome Atlas Klassifikation

Das National Cancer Institute und das National Human Genome Research Institute haben in den letzten Jahren, mit der Hilfe von Forschern aus unterschiedlichen Disziplinen und Institutionen, eine Charakterisierung der molekularen Marker unterschiedlicher Tumorentitäten vorgenommen. Hierunter auch die des Ösophaguskarzinoms. Drei Hauptsignaturen von Mutationen wurden in dieser Analyse erhoben. Zum einen Veränderungen von Genen, die für die DNA Reparatur von Nöten sind, darunter auch die Tumorsuppressorgene BRCA 1/2.

Eine weitere Signatur, die den Austausch von Basen beinhaltet, konnte beschrieben werden. Als kennzeichnend gilt beim EAC die Signatur S17. Das charakteristische Merkmal ist hierbei ein Transfer von Thymin im Austausch mit Guanin. Ein Zusammenhang mit einer erhöhten Mutationslast und dem Auftreten neuer Antigene konnte in diesem Fall eruiert werden. Als weiteres molekulares Charakteristikum wird der Tausch von Cytosin mit Adenin oder auch Thymin beschrieben. Dies wird als Signatur S2 bezeichnet, einhergehend mit Hinweisen für eine beschleunigte Alterung von Zellen (33). Die Substitution C>A der Basen tritt im Vergleich häufiger bei Patienten mit ESCC als mit EAC auf. Es konnte zudem eine Assoziation dieser Signatur mit Nikotinabusus und dem Gebrauch von Kautabak beobachtet werden (34).

Eine mögliche zukünftige therapeutische Relevanz dieser drei molekularen Subtypen ist nicht auszuschließen.

2.4 Diagnostik und Staging

Das Ösophaguskarzinom wird in vielen Fällen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Diese Tatsache beruht vor Allem auf der langen Symptomlosigkeit dieser Tumorentität (24). Erst im Verlauf kommt es zum Auftreten von Beschwerden, wie einer Dysphagie oder Odynophagie aufgrund einer Lumenkompression der Speiseröhre. Daneben kann es zu weiteren gastrointestinalen Beschwerden, wie Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz als auch einem rasch eintretenden Sättigungsgefühl kommen. Krankheitszeichen, wie eine Gewichtsabnahme, eine allgemeine Fatigue sowie Schmerzen im Brustbereich und Blutungen im Magen-Darm Trakt können ebenfalls auftreten (6, 8). Eine Heiserkeit oder rezidivierender Husten können dabei auf eine Affektion des N. laryngeus recurrens oder aber eine Aspiration hindeuten, die beispielsweise im Rahmen einer Fistelbildung zwischen der Speiseröhre und den Atemwegen auftreten kann (1). Diese Symptome führen im Verlauf zu einer weiterführenden Diagnostik.

Neben der Anamnese ist die klinische Untersuchung ein wichtiger diagnostischer Bestandteil. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei unter anderem auf der Evaluation der Einschränkung des Patienten bezüglich der Eigenversorgung, der Belastbarkeit im Alltag und der Lebensqualität sowie von Komorbiditäten. Das Auftreten einer Lymphknoten- oder Lebervergrößerung ist ebenfalls zu erfassen, um erste Hinweise auf eine Metastasierung zu dokumentieren. Diese Faktoren sind von großer Bedeutung im Hinblick auf die Behandlungsmöglichkeiten.

Die Ösophagogastroduodenoskopie mittels einer hochauflösenden Videotechnik stellt in diesem Fall den Goldstandard zur Detektion von Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes dar. Eine direkte Augenscheinnahme der verdächtigen Areale und die Möglichkeit den genauen Ort und die Größe der Läsionen festzustellen, sind ein enormer Vorteil dieser Untersuchungsmöglichkeit, die mit einer hohen Sensitivität und Spezifität einhergeht. Finden sich auffällige Regionen im Bereich des Ösophagus, werden mehrere Biopsien aus unterschiedlichen Regionen zur histologischen Untersuchung entnommen (1, 6). Eine andere Möglichkeit zur Detektion früher dysplastischer Veränderungen des Plattenepithels des Ösophagus stellt die

sogenannte Chromoendoskopie zum Beispiel mittels einer Lugolschen Lösung dar. Mit Hilfe dieser Färbemethoden werden Areale sichtbar, die tumoröse oder aber auch durch eine Entzündung bedingte Veränderung der Mucosa der Speiseröhre aufweisen. Um eine noch bessere Darstellung und Beurteilbarkeit der oberflächlichen Schleimhautschicht zu erlangen und Blutgefäße und damit eventuell die verstärkte Angiogenese von malignen Arealen deutlicher hervorzuheben, gibt es Verfahren wie das Narrow Band Imaging. Dieses nutzt unter anderem die Absorption von Licht unterschiedlicher Wellenlängen (4, 6). Die histologischen Präparate werden eingehend untersucht und können Angaben über die Art der malignomverdächtigen Veränderung (zum Beispiel high oder low grade Dysplasie) geben oder aber, ob es sich um einen bereits invasiv wachsenden Tumor handelt. Ebenfalls kann in vielen Fällen eine Unterscheidung in ein ESCC oder EAC erfolgen und das sogenannte Grading ermittelt werden beziehungsweise weiterführende immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden (1, 6).

Bei Bestätigung eines Ösophagusmalignoms werden im Anschluss weitere Untersuchungen zum exakten Staging durchgeführt, um das TNM - Stadium nach UICC zu ermitteln und dem Patienten eine optimale Therapie zu ermöglichen.

Dieses beinhaltet zunächst eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zum Nachweis möglicher Lebermetastasen sowie eventuell des Halses, um vergrößerte Lymphknoten zu diagnostizieren (6).

Zum primären Staging zählt auch die Veranlassung einer Mehrschicht Computertomographie von Thorax und Abdomen, mit oralem und intravenös verabreichtem Kontrastmittel. Bei cervical lokalisierten Tumoren ist auch eine Aufnahme der Halsregion erforderlich. Diese Bildgebung gibt Aufschluss über die mediastinale Ausdehnung des Tumors als auch über pulmonale oder hepatische metastasenverdächtige Läsionen. Für die lokale Bewertung der Läsion ist dieses Verfahren sensitiver als eine Positronenemissionstomographie (4). Liegt kein Hinweis für eine Fernmetastasierung vor und besteht somit ein kurativer Therapieansatz, wird im Verlauf eine endoskopische Ultraschalluntersuchung angestrebt. Mit deren Hilfe kann die Infiltrationstiefe des Tumors, umgebende Lymphknoten und eine mögliche endoskopische Resektion beurteilt werden. Bei Notwendigkeit kann hierbei auch eine Feinnadelpunktion durchgeführt werden (1, 6). Eine Metaanalyse von Puli et al. aus dem Jahr 2008 zeigte, dass diese Untersuchung für die Bestimmung des T-Status eine hohe Sensitivität von 81-90% aufweist, die gepoolte Spezifität lag bei ungefähr 99%. Ebenso lagen die Prozentwerte der genannten statistischen Maße um die 85% für die

Bestimmung des Lymphknotenstatus und konnten in Verbindung mit einer Feinnadelpunktion um bis zu 10% gesteigert werden (35). Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit einem Stadium T2-4 und nodalpositivem Befund kann zusätzlich die Bildgebung mittels einer Positronenemissionstomographie und kombinierter Computertomographie hilfreich sein, um okkulte Fernmetastasen zu entdecken (1, 6). Die Positronenemissionstomographie (PET), unter Verwendung von Fluordesoxyglucose, stellt in diesem Kontext eine der sensitivsten nicht invasiven Methoden zur Entdeckung hepatischer Absiedelungen dar (36).

Invasive diagnostische Maßnahmen, wie die Laparoskopie, zeigen ihren Nutzen in der Feststellung von Fernmetastasen zum Beispiel der Leber oder einer peritonealen Karzinose vorwiegend bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus. Hier konnte durch eine zusätzlich durchgeführte Laparoskopie in manchen Fällen eine unnötige Operation durch Entdeckung okkulten Metastasen vermieden werden (37). Besteht der Verdacht auf eine Fistel, kann zudem eine Röntgenuntersuchung mit der oralen Gabe von wasserlöslichem Kontrastmittel erfolgen. Bestehen Hinweise auf eine Affektion des Tumors zu den Atemwegen wird eine flexible Bronchoskopie empfohlen (6).

Überdies werden neben den oben genannten Untersuchungen laborchemische Werte erhoben. Beispielhaft wären hier Leberwerte, wie die Transaminasen oder eine Erhebung der alkalischen Phosphatase zu nennen, deren Erhöhung ebenfalls Hinweise auf eine Leber- oder Knochenmetastasierung geben können. Tumormarker dagegen haben beim Ösophaguskarzinom aktuell weder einen diagnostischen noch verlaufskontrollierenden Wert (4, 6).

2.5 Therapie

Nach dem Staging erfolgt eine interdisziplinäre Tumorkonferenz, in der eine, auf den Patienten zugeschnittene Therapieplanung erfolgt. Diese berücksichtigt neben dem Stadium auch den Wunsch, Komorbiditäten, den Ernährungs- und den Allgemeinzustand des Patienten (6). Neben Internisten nehmen unter anderem auch Chirurgen, Radioonkologen, Radiologen und Pathologen an dieser Konferenz teil. Die unterschiedlichen Therapiekonzepte beschreiben kurative beziehungsweise möglicherweise kurative und palliativmedizinische Ansätze. Welche Therapie gewählt wird, richtet sich neben den oben genannten Faktoren in einem hohen Maße nach dem

T-Stadium des Tumors sowie nach dem Vorliegen von Fernmetastasen. Ebenfalls mit berücksichtigt wird ein Befall von Lymphknoten. Die Schemen unterscheiden sich je nach histologischer Tumorentität [s.h. **Abbildung 2**] (8).

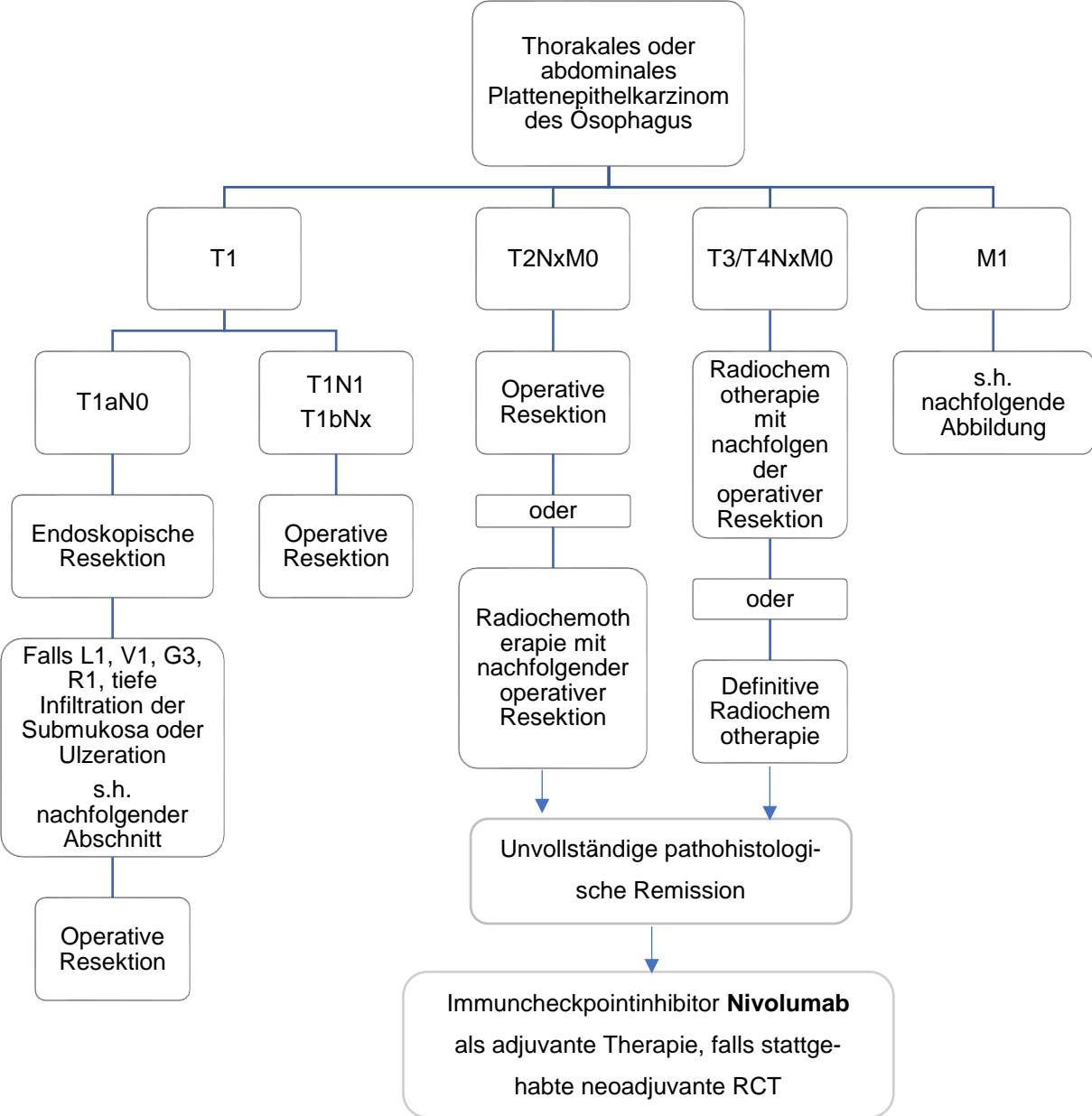


Abbildung 2: Therapiekonzepte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, eigene Darstellung, abgewandelt nach (11)

2.5.1 Chirurgische Verfahren

Ein wichtiges Verfahren bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms ist die Operation. In kurativer Intention wird versucht den Tumor vollkommen zu entfernen. In welchem Ausmaß die Resektion stattfindet und mit welchen Methoden ist, neben anderen Einflussfaktoren, vom Tumorstadium abhängig (6).

2.5.1.1 Endoskopische Resektion

Bei Patienten mit Frühkarzinomen des Ösophagus, das heißt bis zum Stadium T1a (N0M0), ist eine endoskopische Resektion möglich. Es besteht in diesem Fall eine geringe Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls von unter 2%, sodass hier ein minimal invasives Vorgehen bevorzugt wird. Dieses Verfahren führt in 91-98% der Fälle zu einer gelungenen Entfernung des Karzinoms (4). Diese chirurgische Therapie kann darüber hinaus auch beim Vorliegen folgender Kriterien diskutiert werden: Bei Plattenepithelkarzinomen T1m1-2, L0, V0, G1/2, kleiner 20mm und ohne Ulzeration [s.h. **Abbildung 2**] (6, 8).

Die Resektion kann über verschiedene Techniken erfolgen und hat eine R0 Resektion zum Ziel. Zum einen über die endoskopisch durchgeführte Mukosaresektion, die mittels einer Bandligatur oder einer Kappentechnik durchgeführt wird (6). Diese mündet jedoch bei ausgeprägteren Befunden in einer piecemeal oder auch unvollständigen Resektion, was eine höhere Wahrscheinlichkeit von Rezidiven mit sich bringt (38). Die andere Möglichkeit ist die technisch anspruchsvollere Submukosadisektion. Diese bietet den Vorteil einer En bloc Resektion und einer genauen Beurteilung der seitlichen Ränder des Präparats. Eine wichtige prognostische Information, die über beide Verfahren gewonnen werden kann, ist die Infiltrationstiefe (39). Nach dieser Intervention sind endoskopische Kontrollen in regelmäßigen Abständen zur möglichen Detektion neuer dysplastischer Veränderungen beziehungsweise von Rezidiven von großer Wichtigkeit (8).

2.5.1.2. Operative Resektion

Bei Ösophagustumoren, die sich in einem weiter fortgeschrittenen Stadium ohne Fernmetastasierung befinden, ist die operative Resektion ein Bestandteil der kurativ

intendierten Therapie [s.h. **Abbildung 2**]. Hierbei wird eine vollständige Entfernung des Karzinoms angestrebt, ein sogenannter R0 Status. Ab dem Stadium T1b ist bereits die Submucosa infiltriert, sodass das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung auf über 10% ansteigt. Auch bei T1a Plattenepithelkarzinomen mit tiefer Mucosainfiltration ist aufgrund häufig befallener Lymphknoten eine Ösophagektomie, mit Entfernung derer, als Option zu nennen (6, 25). Wie die Operation durchgeführt wird und welche Lymphknotenareale mitentfernt werden ist abhängig von der Lokalisation und dem Stadium des Tumors [s.h. **Abbildung 3**]. Allgemein unterscheidet man operativ zwischen minimal-invasiven und offenen Verfahren (4, 6). Die Tatsache, dass sich die Chirurgie mit immer neueren, weniger invasiven Verfahren auseinandersetzt, wie zum Beispiel einer Roboter assistierten thorakoskopisch vollzogenen Ösophagusentfernung, lässt vermuten, dass dies in der onkologischen Chirurgie in Zukunft Vorteile, unter anderem in Hinblick auf postoperative Komplikationen für Patienten, bringen könnte (1, 40, 41).

Ösophaguskarzinome im cervikalen Bereich sind selten und zum Diagnosezeitpunkt häufig lokal fortgeschritten. Therapeutisch steht in diesem Fall neben chirurgischen Verfahren auch die Möglichkeit einer definitiven Radiochemotherapie im Raum. In einer retrospektiv ausgelegten Studie von Chen et al. konnten insgesamt bessere Langzeitergebnisse bei Patienten, die operiert wurden, nachgewiesen werden, als bei Durchführung einer definitiven Radiochemotherapie. Ebenso wurde ein besseres Überleben für erst genanntes Verfahren in dieser Studie nachgewiesen. Die 5-Jahres Überlebensrate für Patienten mit cervicalem Ösophaguskarzinom, die mit einer definitiven Radiochemotherapie behandelt wurden, lag in dieser Studie bei 21%. Wohingegen die Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion unterzogen, eine 5-Jahres Überlebensrate von 41,9% aufwiesen. Diese Ergebnisse sind jedoch auf der Basis nur weniger Daten entstanden, sodass keine definitive Empfehlung ausgesprochen werden kann (42). Vorallem sehr hochsitzende Tumore gehen mit einem höheren Operationsrisiko im Hinblick auf Komplikationen, wie eine postoperative Aspirationsgefahr oder eine Insuffizienz der Anastomose, einher, sodass je nach genauer Lokalisation auch die definitive Radiochemotherapie (RCT) bevorzugt Verwendung findet (2).

Chirurgische Optionen sind eine vollständige Ösophagektomie, oder in manchen Fällen eine zervikale Resektion der Speiseröhre über einen Zugangsweg im Halsbereich kombiniert mit einer Eröffnung des oberen Sternumbereichs. Im Allgemeinen sollte der Abstand zwischen makroskopisch sichtbarem Tumorrund und

dem Rand des Resektats 2-4cm betragen (6). Speiseröhrentumore im mittleren und distalen Abschnitt, sowie AEG I Tumore können über einen thorakalen Zugang mittels einer fast vollständigen Ösophagektomie behandelt werden. Befindet sich der Tumor weiter proximal kann die Resektion nach oral ausgeweitet werden (8). Bei Patienten, deren postoperative histopathologische Untersuchung des Resektates eine R1 Situation ergibt, sollte eine Radiochemotherapie anstelle einer Nachresektion bevorzugt werden (8).

Liegen Fernmetastasen (Stadium IV) zum Diagnosezeitpunkt vor, wird keine Entfernung derer empfohlen. Werden jedoch erst während der Operation zuvor okkulte Metastasen entdeckt und sind diese begrenzt und gut zu resezierern, kann eine Entfernung erwogen werden (6).

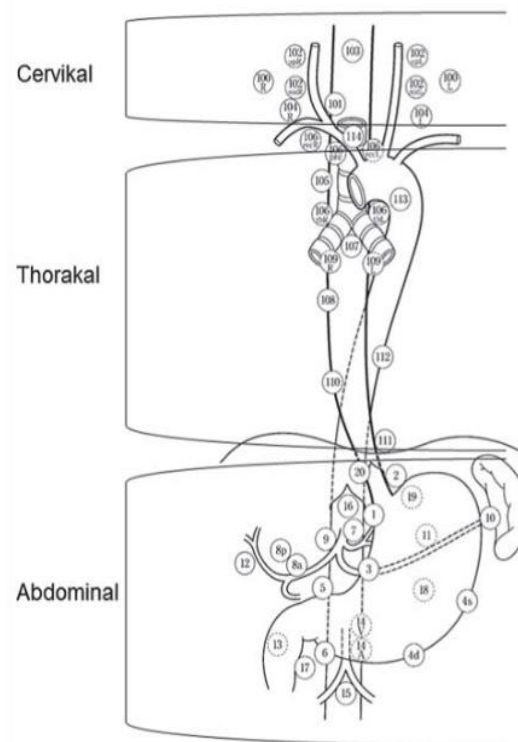


Abbildung 3: Einteilung der Lymphknotenresektionsareale bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms (43)

In Ergänzung zur Resektion wird eine Zweifeld Dissektion bestimmter Lymphknotenareale durchgeführt. Welche Lymphknoten dabei entfernt werden, ist abhängig von der Tumorage. Standardmäßig werden jedoch die thorakalen und abdominalen Areale (D2) entfernt. Liegt ein cervicaler Tumor vor, sollte eine D3 Dissektion, also eine Entfernung der Halslymphknoten ebenfalls erfolgen [s.h.

Abbildung 3]. Für die Erhebung der TNM Klassifikation sollten mindestens 7 Knoten entfernt werden (6, 8). Welches Ausmaß die Lymphknotendisektion haben soll, ist ein Diskussionpunkt. Einige Studien zeigen eine verbesserte Prognose in Kombination mit einer ausgeprägteren Entfernung (44). Andere dagegen stellten keinen Vorteil im Hinblick auf das Überleben durch eine Dissektion weiterer, sowohl tumorbefallener als auch freier Lymphknoten, fest. Es kann demnach keine exakte Aussage über die Vorgehensweise erfolgen und eine individuelle Abwägung ist hierbei entscheidend (1, 45). Ein wesentlicher Punkt, der als unabhängiger Prognosefaktor für das Kurz- und Langzeitüberleben der chirurgisch behandelten Ösophaguskarzinompatienten gesehen wird, ist die Zahl der Ösophagektomien pro Chirurg, die an den Kliniken durchgeführt werden (1). In einer retrospektiven Literaturanalyse von Metzger et al. aus dem Jahr 2004 ist ersichtlich, dass die Mortalität von Patienten nach der Operation, mit einer steigenden Fallzahl der Kliniken pro Jahr, sinkt (46).

2.5.2 Neoadjuvante und perioperative Therapieregime

Die neoadjuvante Radiochemotherapie über mehrere Zyklen ist sowohl bei operablen Patienten mit ESCC, als auch bei EAC in einem Stadium ab T3 fester Bestandteil der multimodalen Therapie [s.h. **Abbildung 2**]. Die präoperative Vorbehandlung führt durch Verkleinerung des Tumors in vielen Fällen zu einer verbesserten Resektionsfähigkeit, sowie zu einer Senkung der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von lokalen Rezidiven (6, 7). Ebenso konnte hierdurch ein gesteigertes Gesamt- und krankheitsfreies Überleben der Patienten in der CROSS Studie festgestellt werden (9).

Bei T2 Tumoren kann sowohl eine präoperative Radiochemotherapie, als auch eine direkte chirurgische Intervention erwogen werden [s.h. **Abbildung 2**] (6). Die Datenlage basiert auf wenigen Fällen, sodass zum jetzigen Zeitpunkt kein signifikanter Überlebensvorteil durch die neoadjuvante RCT in dieser Gruppe gezeigt werden konnte (47). In einer klinischen Studie von Mariette et al. zeigte sich durch die RCT eine Besserung der postoperativen Sterblichkeit im Stadium I und II (48). Letztendlich kann der Behandlungsansatz in diesem Fall diskutiert werden und zum Beispiel der Lymphknotenbefall als Entscheidungskriterium für eine neoadjuvante RCT dienen (8).

Die Regime der Chemotherapeutika, die in diesem Fall eingesetzt werden, beinhalten ein Platinderivat kombiniert mit beispielsweise einem Mitosehemmstoff oder einem

Antimetaboliten. Häufige Kombinationen sind Cisplatin und 5-Floururacil (5-FU) oder Carboplatin und Paclitaxel. Diese Möglichkeiten der zytostatischen Therapie wurden in einer multizentrischen Studie von Honing et al. verglichen und kamen in Bezug auf das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben zu ähnlichen Resultaten (6, 49). Überdies ergaben sich in einer randomisierten Studie von Conroy et al. gleichwertige Ergebnisse bei der Behandlung mit Cisplatin gegenüber einer Oxaliplatin basierten im Rahmen einer definitiven RCT, sodass auch dieses Zytostatikum alternativ verwendet werden kann (50). Eine Phase III Studie von Ruhstaller et al. untersuchte überdies die Auswirkungen einer zur neoadjuvanten RCT additiven Gabe von Cetuximab, einem monoklonalen Antikörper gegen den EGF-Rezeptor. Hier zeigte sich durch Hinzufügen dessen eine signifikante Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle. Dies führte zu einer Steigerung des Überlebens jedoch ohne statistische Signifikanz, sodass noch keine Therapieempfehlung bezüglich Cetuximab ausgesprochen werden kann (51). Die präoperative RCT wird in Verbindung mit einer Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 40-50,4 Gray, die in mehreren Sitzungen fraktioniert verabreicht wird, durchgeführt (6).

2.5.3 CROSS Studie

Den Beleg für die Effektivität und den Überlebensvorteil bei der Durchführung einer präoperativen Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom lieferte die CROSS Studie aus dem Jahr 2012 von van Hagen et al. Hierbei wurden 368 Patienten mit histologisch gesichertem und kurativ behandelbarem Ösophaguskarzinom (Plattenepithel-, Adeno-, Undifferenzierte Karzinome) randomisiert in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Einschlusskriterien waren unter anderem ein Stadium T1N1 oder T2-3N0-1 und M0. Zudem ein Abstand des Oberrandes des Tumors von 3cm zum oberen Ösophagusphinkter. Ausgeschlossen wurden ferner Karzinome des oberen Magenanteils, die den Ösophagus nur marginal infiltrierten. Letztendlich verglichen wurden dabei zwei Gruppen. Zum einen 178 Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer Strahlendosis bis 41,4 Gray in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten und anschließend operiert wurden. Zum Anderen 188 Patienten, die einer alleinigen chirurgischen Resektion des Tumors zugeführt wurden. Bei der Auswertung fiel ein signifikant verbessertes Gesamt- und krankheitsfreies Überleben für Patienten mit präoperativer RCT auf. Die kombinierte Therapie zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 49,4 Monaten versus 24 Monaten

in der Operationsgruppe ($p=0,003$, Hazard Ratio 0,657, 95% Konfidenzintervall 0,495-0,871). Bei den histologischen Subgruppen war das mediane Gesamtüberleben bei den ESCC Patienten mit neoadjuvanter RCT höher als bei den EAC Patienten, jedoch konnte in beiden Gruppen ein signifikanter positiver Einfluss auf das Überleben ausgemacht werden (9).

2.5.4 Adjuvante Therapieregime

Ein wichtiger Forschungsbereich, der neue Therapiemöglichkeiten eröffnet, ist die Immuncheckpointblockade, mittels derer das Immunsystem zum Beispiel über eine Aktivierung bestimmter Lymphozyten moduliert werden kann. Ein therapeutischer Ansatzpunkt ist hier beispielhaft die Inhibierung der PD1/PDL1-Achse (52). PD-1 hemmt zusammen mit seinem Liganden PD-L1 die Erkennung von Tumorzellen durch T-Zellen. Die Annahme hierbei ist, dass eine Blockade dieser Verbindung zu einer verbesserten Immunreaktion gegenüber Krebszellen führen kann [s.h. **Abbildung 4**].

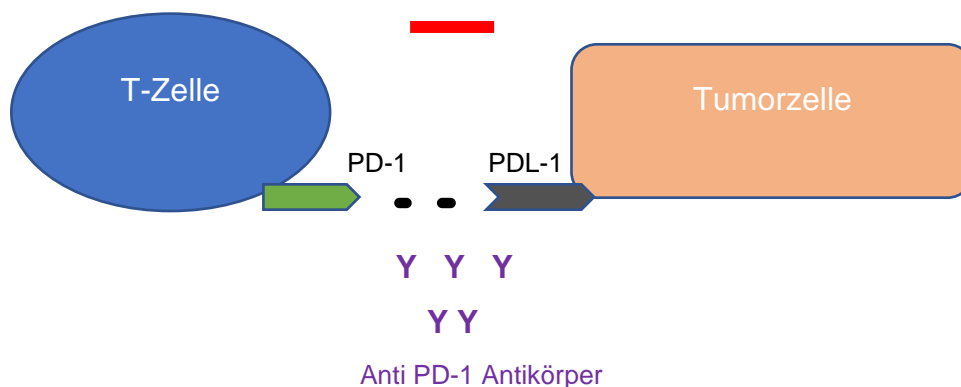


Abbildung 4: Schematische Darstellung Immuncheckpointblockade PD-1/PDL-1 Achse, eigene Darstellung

Somit wurden auch im Falle des ESCC Studien mit Immuncheckpointinhibitoren durchgeführt. Eine ergänzende therapeutische Option bei Patienten mit stattgehabter präoperativer Radiochemotherapie und Operation (R0-Resektion) mit inkomplettem histopathologischem Tumorrückgang lieferte die Check Mate 577 Studie von Kelly et al. In dieser Phase III Studie wurde überprüft, inwiefern die Zugabe des PD-1 Inhibitors Nivolumab als adjuvante Therapie bei oben genannter Konstellation Einfluss auf das Überleben dieser Patienten nimmt. Gegenüber einer Placebobehandlung zeigten die

Patienten unter Nivolumabtherapie eine Zunahme des krankheitsfreien Überlebens, dies zeigte sich statistisch signifikant (11 Monate vs. 22,4 Monate). Darüberhinaus ergaben sich in der Nivolumabgruppe weniger Fernrezidive. Resultate aus dieser Studie weisen zudem daraufhin, dass die Effektivität der adjuvanten Nivolumabtherapie in diesem Falle nicht abhängig von der PD-L1 Ausprägung auf den Tumorzellen zu sein schien. 2021 erfolgte somit die Zulassung von Nivolumab als ergänzende postoperative Therapie im oben beschriebenen Fall (10, 11).

Liegt eine, nach der Operation entdeckte inkomplette Entfernung des Tumors im Sinne einer R1 oder R2 Resektion vor, sollte die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie diskutiert werden. Im Falle, dass die R1-Situation bereits während der Operation in der Schnellschnittdiagnostik auffällt, kann eine direkte Nachresektion erwogen werden (2). In einer klinischen Studie des Queen Mary Hospitals in Hong Kong konnte dargelegt werden, dass eine hierbei durchgeführte postoperative Bestrahlung nur bei bestimmten Patienten, mit einem Resttumor im mediastinalen Bereich, das Risiko eines lokalen Rückfalls signifikant verringern kann (53). Ein Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie in diesem Fall konnte zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt werden. Die Datenlage ist hierbei unzureichend (2). Nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie soll zum Beispiel mittels einer Computertomographie oder einer ÖGD das Therapieansprechen beurteilt und Metastasen ausgeschlossen werden. Im Falle eines Progresses unter der Therapie wird eine frühzeitige operative Resektion empfohlen (6).

2.5.5 Definitive Radiochemotherapie

Die definitive Radiochemotherapie ist eine potenziell kurative Therapiemöglichkeit der ersten Wahl bei Patienten, deren Tumor nicht operativ entfernt werden kann. Ebenso für Patienten, die sich aufgrund von Komorbiditäten und einem damit verbundenen, zu hohem perioperativem Risiko, keiner Operation unterziehen lassen können [s.h. **Abbildung 2**] (6). Bei cervical lokalisierten Ösophaguskarzinomen ist eine chirurgische Intervention mit höheren Risiken einer Anastomoseninsuffizienz verbunden als bei weiter distal befindlichen. Bei den häufig radikal durchgeführten Operationen in diesem Bereich kann auch eine Entfernung des Larynx von Nöten sein, was mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität des Patienten einhergeht. Deshalb ist die definitive RCT in oben genannten Fällen eine weniger invasive und effektive

Behandlungsmöglichkeit. Die 5-Jahres Überlebensrate bei Durchführung dieser therapeutischen Option betrug in einer retrospektiven Studie von Gkika et al. 25% (6, 42, 54).

Zudem kann auch bei resezierbaren intrathorakal gelegenen ESCC in den Stadien T3 und T4/M0 die definitive RCT als eine ebenbürtige Therapie zur neoadjuvanten RCT mit nachfolgender oder alleiniger Operation gewählt werden. In Metaanalysen von Pöttgen et al. und Kranzfelder et al. zeigten sich ähnliche Daten, bezogen auf das Überleben, in den unterschiedlichen oben genannten Therapiearmen (55, 56). Ein Nachteil der definitiven RCT im Vergleich zu den anderen Verfahren war ein gesteigertes Risiko für ein lokales Tumorfortschreiten (55). Ebenso war nach definitiver RCT generell in mehr Fällen eine Aufdehnung von Stenosen der Speiseröhre nötig als nach präoperativer RCT und operativer Resektion (6). Dagegen stellte sich die Sterblichkeit aufgrund der Therapie bei erstgenannter geringer als bei der zweiten Möglichkeit dar (55). Zusätzlich kann dieses Regime der definitiven RCT auch bei einem lokalen Wiederauftreten des Tumors nach erfolgter Operation, neben der Möglichkeit eines erneuten operativen Eingriffes, eingesetzt werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass das betroffene Gebiet bisher noch nicht bestrahlt worden ist (2). Chemotherapeutika, die im Rahmen der definitiven RCT eingesetzt werden, sind, ähnlich der neoadjuvanten RCT, Kombinationen aus Platinderivaten und 5-FU (1, 50). Ebenfalls wurden Verbindungen aus Carboplatin oder Cisplatin mit Paclitaxel als wirksam eingestuft und hatten einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben (6, 49). Mehrere Studien untersuchten zudem den Einfluss einer zusätzlichen Gabe von Cetuximab (anti EGF-Rezeptorantikörper) auf die therapeutischen Ergebnisse und die Verträglichkeit. Die Ergebnisse einer multizentrischen Studie von Crosby et al. legten dar, dass die zusätzliche Verabreichung dessen bei einer definitiven RCT keinen Vorteil für die Patienten birgt, sondern neben einer erhöhten Toxizität auch zu einer Senkung des Gesamtüberlebens führt (57). Die aktuellere Leopard-2 Studie konnte dagegen, aufgrund verschiedener Limitationen, wie einer kleinen Patientenzahl, zwar eine Tendenz bei Zugabe von Cetuximab hin zu einem verbesserten progressionsfreiem Überleben geben, dies war jedoch nicht signifikant (58).

Die simultan ablaufende Radiotherapie wird mit einer Dosis von 50,4 Gray verabreicht (1). Die Therapie mit höheren Bestrahlungsdosen kann zu verbesserten Überlebensdaten bei Patienten mit ESCC, die eine definitive RCT ohne Operation

erhalten, führen (59). Jedoch kann dies, falls eine Operation nach der Radiochemotherapie notwendig wird, zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität führen (1).

2.5.6 Therapie im Stadium IV

Liegt bei Patienten ein weit fortgeschrittenes, nicht heilbares Stadium des Tumors vor oder wurden Fernmetastasen diagnostiziert, ist unter anderem ein palliatives Prozedere zum Erhalt der Lebensqualität und zur Symptomkontrolle indiziert [s.h. **Abbildung 5**]. Sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Adenokarzinom stehen systemisch wirkende Zytostatika zur palliativen Therapie zur Verfügung. Inwieweit ein aggressiveres Regime verwendet werden kann, ist abhängig von der Konstitution und dem Wunsch des Patienten. Jedoch sollte die Therapie so früh wie möglich begonnen werden (6). Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom werden im Falle einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung (UICC Stadium IV) oder eines M1 Status ebenfalls häufig einer Chemotherapie zugeführt (6). In einer internationalen Phase III Studie wurde die Kombination aus Cisplatin und 5-FU als effektive Behandlungsmöglichkeit in diesem Fall deklariert. Die Ansprechrate auf dieses Regime lag bei 37% mit einem mittleren Gesamtüberleben von 10,2 Monaten (13). Mögliche zielgerichtete Therapien bei soliden Tumoren und somit auch beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stehen wie bereits erwähnt weiterhin im Mittelpunkt der Forschung. Dennoch gibt es bereits eine Neuerung in Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten in diesem Stadium. Die Keynote-590 Studie zeigte einen Überlebensvorteil für Patienten mit fortgeschrittenem ESCC, die, neben der platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit dem Fluoropyrimidin (5-FU), ergänzend Pembrolizumab erhielten. Diese Patienten wiesen eine ausgeprägte PD-L1 Expression mit einem CPS Score von 10 oder mehr auf. Eine Zulassung dieser Therapie erfolgte im Jahr 2020 (11, 60). Eine weitere Studie, die sich ausschlaggebend für eine Ergänzung der Therapieschemata zeigte, ist die Phase III Studie CheckMate 648, die Patienten mit fortgeschrittenem (M1) ESCC einschloss. In dieser wurden drei Therapiegruppen miteinander verglichen, eine alleinige etablierte Chemotherapie versus Chemotherapie und Nivolumab versus Nivolumab und Ipilimumab. Es wurde zuvor der PD-L1 Status bestimmt. Zusammenfassend zeigten die Resultate dieser Studie ein verbessertes Gesamtüberleben sowohl in der Nivolumab- und Chemotherapiegruppe als auch in der Nivolumab- und Ipilimumabgruppe bei Patienten mit einer PD-L1 Expression von 1% oder mehr gegenüber der

alleinigen Chemotherapie. Diese Patienten zeigten zudem in der Nivolumab- und Chemotherapiegruppe ein verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu den Patienten, die eine alleinige Chemotherapie erhielten (61) [s.h. **Abbildung 5**].

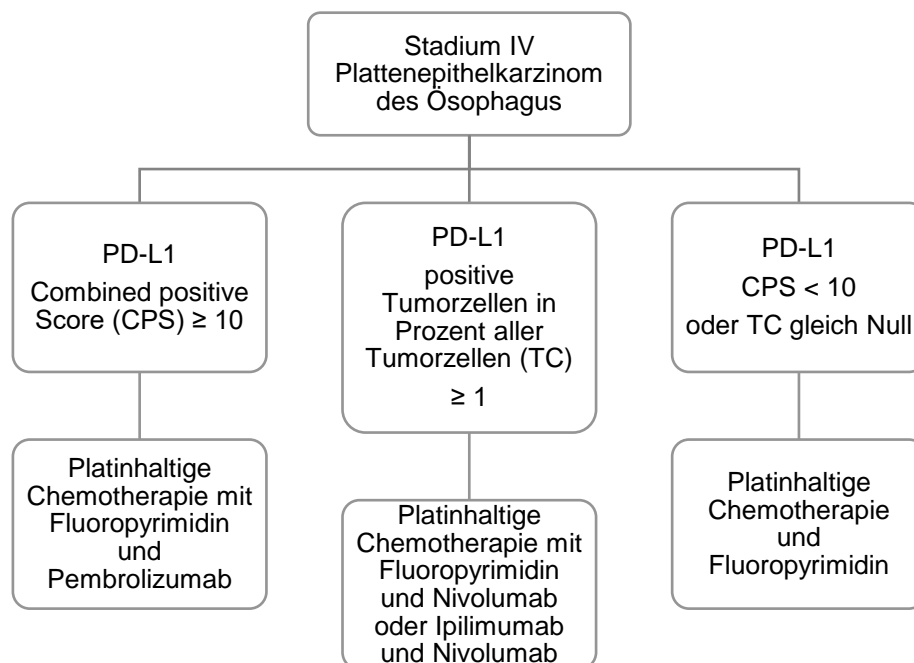


Abbildung 5: Therapiekonzept Stadium IV, eigene Darstellung, abgewandelt nach (11)

2.5.7 Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

In Bezug auf die Zweitlinientherapie bei ESCC Patienten ist unter anderem die Keynote-181-Studie erwähnenswert. Diese entspricht einer Phase III Studie mit ESCC und EAC Patienten. Einschlusskriterien waren unter anderem ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Tumorleiden ohne Resektionsmöglichkeit sowie ein Progress nach stattgehabter initialer zytostatischer Therapie. Es erfolgte eine Randomisierung in eine Gruppe, die ausschließlich Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) erhielt, sowie eine zweite Gruppe, in der eine Chemotherapie verabreicht wurde. Gezeigt werden konnte ein erhöhtes Gesamtüberleben für den Pembrolizumab-Arm, wenn der kombinierte positive Score (CPS) einen Wert von größer gleich 10 aufwies. Der Median des Überlebens betrug hierbei 9,3 gegenüber 6,9 Monaten (7). CPS beschreibt, anders als der früher verwendete Tumor Proportion Score (TPS), die PD-

L1 Ausprägung auf den Tumor- und den Immunzellen in der Tumorumgebung. Es erfolgte jedoch keine Zulassung auf Grundlage dieser Studie im europäischen Raum (11, 62). Die Attraction-3 Studie von Kato et al. zeigte sich schließlich ausschlaggebend für eine Etablierung einer neuen Zweitlinientherapie beim ESCC. Die Gestaltung des Studiendesigns der Phase 3-Studie war offen, randomisiert und multizentrisch. In dieser wurden Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eingeschlossen. Die Patienten zeigten zuvor kein Ansprechen oder eine Intoleranz gegenüber einer vorangegangenen Chemotherapie. Es ergab sich ein Vorteil von 2,5 Monaten in Bezug auf das Überleben für die Verabreichung von Nivolumab gegenüber der Kontrollgruppe, die mit Docetaxel oder Paclitaxel chemotherapeutisch behandelt wurden (10,9 Monate versus 8,4 Monate, Hazard ratio für den Todesfall 0,77, $p=0,019$). Es erfolgte im Verlauf eine Zulassung der Zweitlinientherapie nach stattgehabter zytostatischer Therapie mit einem Platinderivat sowie einem Fluoropyrimidin im Jahr 2020 durch die European Medicines Agency (2, 63).

Zusätzlich zur Chemo- und Immuntherapie kann bei Symptomen, wie einer Lumenkompression des Ösophagus und einer bestehenden Schluckstörung, eine Bestrahlungstherapie eingesetzt werden. Diese kann unter Umständen auch intraluminal erfolgen. Eine mechanische Intervention, wie eine Stentimplantation in den Ösophagus, ist ein etabliertes Verfahren zur symptomatischen Behandlung in palliativer Intention (2).

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Erhebung der Daten

Die Patienten dieser retrospektiven Arbeit wurden unter Verwendung der Sucheinstellung ICD-10 C15 im SAP-System anhand der digitalisierten Patientenakten ermittelt. Die ICD-10 C15, die eine Bösartige Neubildung des Ösophagus verschlüsselt, diente hierbei als Grundeinstellung zur Patientensuche. Das Kollektiv der Patienten, die in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz erfasst beziehungsweise behandelt wurden, umfasste diejenigen, deren Erstdiagnose eines ösophagealen Plattenepithelkarzinoms im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2017 gestellt wurde. Während der Durchsicht der Akten konnten Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung oder auch einem Adenokarzinom des Ösophagus ausgeschlossen werden. Diejenigen mit der Diagnose Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre konnten so ermittelt und eingeschlossen werden. Überdies wurden Patienten mit ESCC eingeschlossen, die im oben genannten Zeitraum aufgrund einer HPV Analyse ihres Tumors in die Datenbank der I. Medizinischen Klinik aufgenommen wurden. Insgesamt wurden 144 Patienten in diese retrospektive Studie aufgenommen. Eingeschlossen wurden männliche als auch weibliche Patienten mit histopathologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus unabhängig vom Tumorstadium. Mit erfasst wurden darüberhinaus die Daten von Patienten, die sowohl in kurativer als auch in palliativer Absicht behandelt wurden. Das Hauptaugenmerk lag hierbei auf der Analyse der Patientenparameter, der angewendeten Therapieregime, möglicher Einflussfaktoren auf die Überlebenszeiten und der Überlebenszeiten an sich.

3.2 Dokumentation der Daten

Nach der Festlegung des Patientenkollektives wurde eine Windows-Excel-Tabelle erstellt. In dieser wurden die relevanten Daten der Patienten pseudoanonymisiert gesammelt und auf diese Weise administriert. Folgende Aspekte fanden hierbei Berücksichtigung:

- Patientendaten
 - Geschlecht, Geburtsdatum

- Datum des Todes beziehungsweise des letzten Kontaktes
- Anamnestische Daten
 - Body Mass Index (BMI)
 - Risikofaktoren:
 - Nikotin- und Alkoholabusus
 - vorangegangene Strahlentherapie im Kopf-Hals-Thorax Bereich
 - Synchroner oder metachroner Kopf-/Halstumore
 - Achalasie
 - Ösophagusstenosen nach Säure-/Laugenverletzung, bei Sklerodermie, postradiogen
- Tumorbezogene Daten präoperativ
 - Lokalisation
 - Erstdiagnosedatum
 - TNM Stadium und Grading
 - T: Eindringtiefe des Tumors
 - N: Lymphknotenbefall
 - M: Fernmetastasen
 - Grading: Differenzierungsgrad Tumorgewebe
 - Tumormarker
 - Datum der Metastasierung
 - Art der Metastasen
- Therapiebezogene Informationen
 - Neoadjuvante Therapie (gezielte Therapie, Chemotherapieregime, Bestrahlung inklusive Dosis, Zeitraum, Zyklen)
 - Operationen oder Interventionen mit Datum und Art der durchgeführten Maßnahmen
 - Definitive Radiochemotherapie, alleinige- sowie palliative Chemotherapie (gezielte Therapie, Chemotherapieregime, Bestrahlung inklusive Dosis, Zeitraum, Zyklen)
 - Second line Therapie mit Angabe des Chemotherapieregimes und einer potentiellen Strahlen- oder gezielten Therapie

- Histopathologische Informationen
 - Postoperatives TNM Stadium mit Grading und Resektionsgrad

- Daten zum klinischen Verlauf
 - Ansprechen auf neoadjuvante, definitive Radiochemotherapie alleinige-Chemotherapie, alleinige Strahlentherapie sowie auf eine second line Therapie (Verwendung von bildgebenden oder endoskopischen Verfahren)
 - Angabe von Metastasen im Verlauf oder bei Progress mit Datum
 - Rezidivdatum und Art in Bezug auf ein lokales Geschehen oder Fernmetastasen
 - Tumormarker sowohl präoperativ als auch im Verlauf
 - Fistelbildung und Infiltration benachbarter Strukturen sowohl präoperativ als auch im Verlauf

Die Daten konnten leider nicht in jedem Fall lückenlos erhoben werden. Es konnte somit kein Vergleich in jeder der oben genannten Punkte bei allen 144 Patienten erfolgen. Dies zeigt sich in der nachfolgenden Auswertung der Daten.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten aus der Excel Tabelle wurde unter Zuhilfenahme des SPSS Programmes für Windows durchgeführt (SPSS Statistics Version 23). Die Daten wurden zur Auswertung nochmals in ein für SPSS notwendiges Format umgewandelt und in die Statistik und Analyse Software eingefügt. Ein Berater vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unterstützte hierbei die Analyse der Daten.

Der erste Schritt der Auswertung bestand in der Bestimmung der Häufigkeiten und der deskriptiven Statistik aller relevanten vorhandenen Daten und Variablen. Hierbei wurden Patientencharakteristika, Risikofaktoren oder tumorspezifische Eigenschaften näher beschrieben. Dargestellt wurden diese Ergebnisse sowohl in Textform als auch in Tabellen und Grafiken. Zur Überprüfung von statistisch signifikanten Zusammenhängen beziehungsweise Gruppenunterschieden erfolgte die

eindimensionale Analyse von Patienten- und tumorspezifischen Daten, dies erfolgte vergleichend. Unter Anwendung des Chi-Quadrat Tests beziehungsweise des exakten Fisher-Tests wurden kategoriale Variablen auf Unterschiede getestet. Es erfolgte zudem eine Erstellung von Kreuztabellen, in denen diese Variablen veranschaulichend dargestellt wurden. Die Analysen der Überlebenszeiten erfolgten nach Kaplan-Meier. In diese wurden auch Patienten mit eingeschlossen, die den primären Endpunkt Tod während des beobachteten Zeitraums nicht erreicht haben. Diese flossen als zensierte Fälle in die Auswertung mit ein. Um statistisch signifikante Unterschiede bei den medianen Überlebenszeiten zu erkennen, erfolgte die Analyse mittels Log-Rank Test. Hierbei wurde die mögliche Einflussnahme von kategorialen Variablen auf die Überlebenszeit überprüft. Diese Arbeit beruht auf einer explorativen Datenanalyse. Die hierbei erhobenen p-Werte sollen die Beschreibung der Daten verbessern. Das Signifikanzniveau wurde generell auf 5% determiniert, das heißt die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt unter 5%.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse des Gesamtkollektives

4.1.1 Daten des erhobenen Patientenkollektives

Die hier erfassten Patienten wurden alle an der Universitätsmedizin Mainz von 2008-2017 mit der Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom des Ösophagus behandelt. Die Verteilung der Geschlechtsverhältnisse des untersuchten Patientenkollektives beläuft sich auf 98 Männer (68,1%) sowie 46 Frauen (31,9%) bei einem untersuchten Gesamtkollektiv von 144 Patienten mit einem Verhältnis von circa 3:1 Männer zu Frauen. Das mittlere Durchschnittsalter bei Erstdiagnosestellung, erhoben bei 144 Patienten, betrug 67 Jahre (SD 10,0). Der jüngste Patient war 45 Jahre alt und der Älteste 87 Jahre. Über 50% der Patienten waren bei Erstdiagnosestellung älter als 65 Jahre. Die weiblichen Patienten (n=46) hatten ein mittleres Durchschnittsalter von 67 Jahren (SD 11,5), das mediane Erkrankungsalter lag bei 66 Jahren. Die Männer (n=98) waren bei Erstdiagnose durchschnittlich 66 Jahre alt (SD 9,2), das mediane Alter bei Erstdiagnosestellung lag bei 67 Jahren. Der mittlere Beobachtungszeitraum für die 144 Patienten betrug 17 Monate (SD 18,3). Der Zeitraum erstreckte sich von wenigen Tagen bis maximal 108 Monate [s.h. **Tabelle 2**].

4.1.2 Risikofaktoren zur Entstehung des Ösophaguskarzinoms

Die Risikofaktoren, die in der S3 Leitlinie vom Dezember 2018 zur Entstehung des Ösophaguskarzinoms, insbesondere des Plattenepithelkarzinoms beitragen, wurden in der Analyse der erhobenen Daten ebenfalls mit berücksichtigt.

Hierbei zu nennen ist der Konsum von Nikotin. 66% der Patienten gaben einen Nikotinkonsum an, dies entspricht 95 Personen im analysierten Kollektiv. Als zweiter Risikofaktor ist ein regelmäßiger Alkoholkonsum zu nennen, der bei 54,2% der Patienten (n=78) dokumentiert wurde. Eine Strahlentherapie im Kopf-Hals-Thorax Bereich, die vor der Erstdiagnosestellung des Ösophaguskarzinoms, zum Beispiel aufgrund einer anderen Tumorerkrankung stattgefunden hatte, wiesen 16% (n=23) auf. Synchrone oder metachrone Kopf-Hals Tumore zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. 21,5% (n=31) der Patienten wiesen dieses Merkmal auf. Die Achalasie, eine Störung der

Funktion der glatten Muskulatur von Hohlorganen im Sinne einer ausbleibenden Muskulaturerschaffung der Speiseröhre, ist als Risikofaktor für beide histologischen Entitäten beschrieben. Im Patientenkollektiv litten 2,1% (n=3) der Patienten an einer Achalasie. Eine Stenosierung der Speiseröhre gilt ebenfalls als Risikofaktor für Plattenepithel- als auch Adenokarzinome der Speiseröhre und zeigte sich bei 2,1% (n=3) der Patienten. Ursächlich für eine Stenose sind zum Beispiel Säure- oder Laugenverletzungen, postradiogene Veränderungen oder eine Sklerodermie. Zudem erfolgte die Erhebung des Body Mass Index (BMI). Der prozentuale Anteil von übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 25 kg/m²) lag bei 33,3% (n=48), wohingegen sich der Großteil der Patienten, nämlich 44,4% (n=64), normalgewichtig (BMI 18,5-24,9 kg/m²) zeigte. 9% (n=13) der Patienten waren mit einem BMI unter 18,5 kg/m² untergewichtig. Die Gewichtsangaben erfolgten in den meisten Fällen zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung [s.h. **Tabelle 2**].

	Patienteneigenschaften	Anzahl = n	Häufigkeit in %
Gesamtzahl		144	100
Alter	Mittelwert	67	
	SD	10,0	
	Minimum	45	
	Maximum	87	
	<65 Jahre	64	44,4
	≥ 65 Jahre	80	55,6
Geschlecht	Weiblich	46	31,9
	Männlich	98	68,1
Body Mass Index	≥ 25 kg/m ²	48	33,3
	18,5-24,9 kg/m ²	64	44,4
	<18,5 kg/m ²	13	9
	fehlend	19	13,1
Nikotinkonsum	nein	15	10,4
	ja	95	66
	fehlend	34	23,8
Alkoholkonsum	nein	23	16
	ja	78	54,2
	fehlend	43	29,9
Vorangegangene Strahlentherapie	nein	69	47,9
	ja	23	16
	fehlend	52	36,1

Synchrone/Metachrone Kopf-Hals Tumore	nein	82	56,9
	ja	31	21,5
	fehlend	31	21,5
Achalasie	nein	136	94,4
	ja	3	2,1
	fehlend	5	3,5
Ösophagusstenose	nein	135	93,8
	ja	3	2,1
	fehlend	6	4,2

Tabelle 2: Zusammenfassung allgemeine Patientendaten

In nachfolgenden Analysen wurde unter anderem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines synchronen oder metachronen Tumorleidens mit dem Geschlecht überprüft. Unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Merkmalen aufgezeigt werden. Dennoch ergab sich ein gehäuftes Auftreten dieses Risikofaktors beim männlichen Geschlecht ($p= 0,062$) [s.h. **Tabelle 3**].

			Synchrone oder metachrone Kopf-Hals Tumore		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	männlich	Anzahl	51	25	76
		% von Geschlecht	67,1%	32,9%	100,0%
	weiblich	Anzahl	31	6	37
		% von Geschlecht	83,8%	16,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	82	31	113
		% von Geschlecht	72,6%	27,4%	100,0%

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von metachronen oder synchronen Kopf-Hals Tumoren mit dem Geschlecht ($p= 0,062$)

4.1.3 Daten zum Ösophaguskarzinom

4.1.3.1 Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms

Die Lokalisation des Tumors in den verschiedenen Abschnitten des Ösophagus spielt sowohl für das Beschwerdebild als auch für die Therapie eine entscheidende Rolle. Analysiert wurden die Daten von 144 Patienten. Am häufigsten zeigte sich das

Plattenepithelkarzinom im Bereich des mittleren Ösophagus, dies war bei 36,1% (n=52) der Patienten der Fall. In 20,8% (n=30) der Fälle war der distale Ösophagus Ausgangspunkt der Tumorentstehung. Der proximale Anteil der Speiseröhre war bei 18,1% (n=26) der Patienten betroffen. Als seltene Lokalisation stellte sich der cervikale Abschnitt mit lediglich einem Patienten (0,7%) des Kollektivs dar. Darüberhinaus wiesen einige Patienten überlappende Tumorlokalisationen auf. In 9,7% (n=14) der Fälle war der Tumor beispielsweise im mittleren und gleichzeitig im distalen Ösophagus lokalisiert [s.h. **Abbildung 6**]. Bei Männern zeigte sich der mittlere Ösophagusabschnitt mit 22,2% (n=32) gefolgt vom proximalen mit 13,8% (n=20) am häufigsten betroffen. Im weiblichen Patientenkollektiv befand sich der Tumor ebenfalls überwiegend im mittleren Abschnitt mit 13,8% (n=20). Die zweithäufigste Lokalisation lag jedoch im distalen Bereich mit 7,6% (n=11). In 8,3% (n=12) der Fälle waren keine Angaben über die Lokalisation ersichtlich.

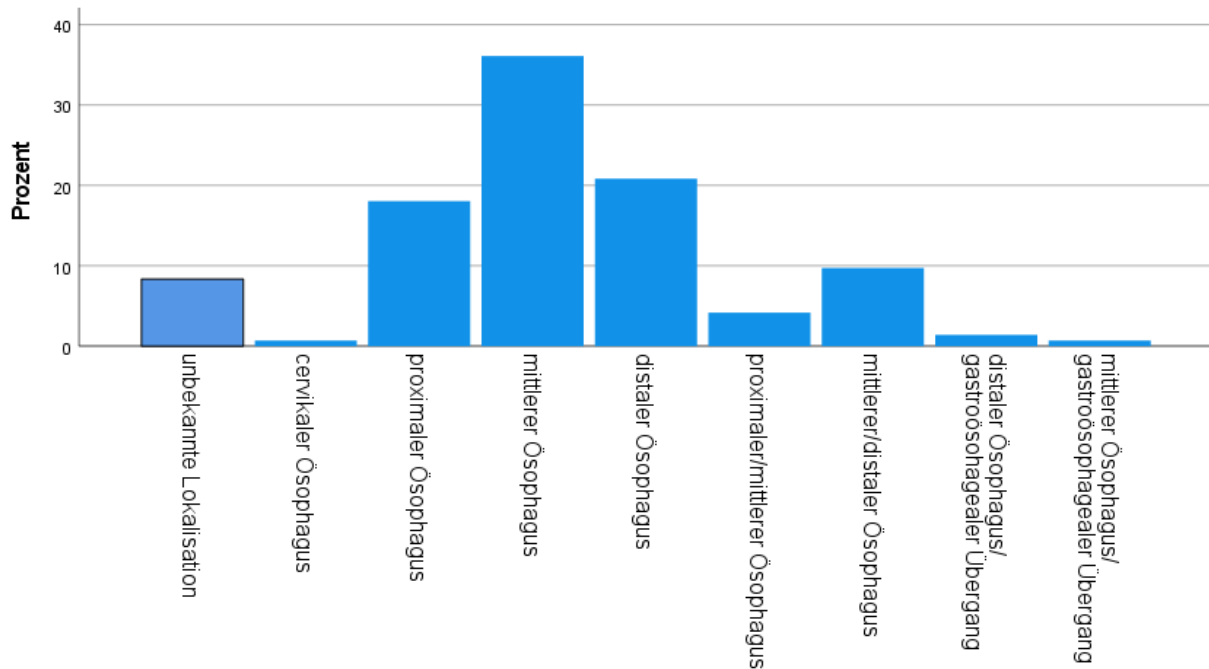


Abbildung 6: Tumorlokalisation

Zwischen der Tumorlokalisation und dem Geschlecht der Patienten konnte mittels Pearson-Chi-Quadrat Test ein deutlicher Zusammenhang hergestellt werden ($p=0,033$) [s.h. **Tabelle 4**]. Demnach besteht eine Korrelation zwischen cervical sowie proximal lokalisierten Tumoren und dem männlichen Geschlecht.

			Tumorlokalisation		Gesamt
			Cervikal und proximal	Mitte und distal	
Geschlecht	männlich	Anzahl	27	61	88
		% von Geschlecht	30,7%	69,3%	100,0%
	weiblich	Anzahl	6	38	44
		% von Geschlecht	13,6%	86,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	33	99	132
		% von Geschlecht	25,0%	75,0%	100,0%

Tabelle 4: Verteilung der Geschlechterverhältnisse auf die Tumorlokalisation ($p= 0,033$)

Die Lokalisation des Tumors wies jedoch unter Anwendung des exakten Fisher-Tests sowie des Pearson-Chi-Quadrat in dem untersuchten Kollektiv keinen Einfluss auf das Vorhandensein von Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen auf [s.h. **Tabelle 5** und **Tabelle 6**].

			N0 vs N1/N2/N3		Gesamt
			N0	N1/N2/N3	
Tumorlokalisation	Cervikal und proximal	Anzahl	3	24	27
		% von Tumorlokalisation	11,1%	88,9%	100,0%
	Mitte und distal	Anzahl	15	71	86
		% von Tumorlokalisation	17,4%	82,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	18	95	113
		% von Tumorlokalisation	15,9%	84,1%	100,0%

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und dem präoperativ erhobenen Lymphknotenbefall ($p= 0,556$)

			M0 vs M1		Gesamt
			M0	M1	
Tumorlokalisation	Cervikal und proximal	Anzahl	20	5	25
		% von Tumorlokalisation	80,0%	20,0%	100,0%
	Mitte und distal	Anzahl	55	26	81
		% von Tumorlokalisation	67,9%	32,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	75	31	106
		% von Tumorlokalisation	70,8%	29,2%	100,0%

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und präoperativ festgestellter Fernmetastasierung ($p= 0,245$)

4.1.3.2 Tumorcharakteristik

Vor Einleitung einer weiterführenden Therapie ist zunächst eine möglichst exakte Festlegung des Tumorstadiums nötig. Das Staging beim Ösophaguskarzinom wurde in diesem Patientenkollektiv in der überwiegenden Zahl der Fälle sowohl mit endoskopischen Untersuchungsverfahren als auch mittels Bildgebung durchgeführt. In einem Teil der Fälle wurde erst postoperativ das exakte Tumorstadium beschrieben. Bei 18 Patienten (12,5%) lag ein T1/T2 Stadium vor. Ein fortgeschritteneres Stadium im Sinne von T3/T4 wiesen 73 Patienten (50,7%) auf. Befallene Lymphknoten konnten präoperativ bei 99 Patienten (68,8%) festgestellt werden. Davon wiesen 87 Patienten (60,4%) und damit der Großteil ein N1 Stadium, 11 (7,6%) ein N2 und 1 Patient (0,7%) ein N3 Stadium auf. Lediglich 18 Patienten (12,5%) zeigten keine Lymphknotenmetastasierung. Fernmetastasen waren bei 34 Patienten (23,6%) dokumentiert. Die häufigste Lokalisation lag hierbei in den Lymphknoten mit 54,9%. Parallel auftretende pulmonale oder hepatische Filiae kamen bei je 7 Patienten (4,9%) vor. Der Hauptanteil der Patienten mit 52,8% zeigte sich frei von Fernmetastasen bei Diagnosestellung. Der Differenzierungsgrad des Tumors wurde bei 63 Patienten (43,8%) mit G1/G2 angegeben. Bei 59 Patienten (41%) lag bereits ein schlecht differenziertes oder undifferenziertes Gewebe, eingeteilt in G3/G4, vor [s.h. **Tabelle 7**]. Zudem wurde analysiert, in wie vielen Fällen bereits eine Fistelbildung des Tumors in umgebende Organstrukturen beziehungsweise Räume stattgefunden hatte. In 12 Fällen (8,3%) lag eine Verbindung des Tumors zu pulmonalen oder mediastinalen Organsystemen vor. Dagegen konnte in 91,7% und damit der Mehrzahl der Fälle keine Fistelbildung nachgewiesen werden. Zirkulierende Tumormarker wie CEA und SCC wurden bei 35,4% (n=51) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt. Eine Erhöhung der eben benannten Marker fand sich bei 13,2% (n=19) der Patienten. In 65,3% (n=94) der Fälle fand keine Erhebung statt.

		Anzahl = n	Häufigkeit in %
T - Stadium	T1	3	2,1
	T2	15	10,4
	T3	37	25,7
	T4	36	25
	fehlend	53	36,8
N - Stadium	N0	18	12,5
	N1	87	60,4
	N2	11	7,6

	N3	1	0,7
	fehlend	27	18,8
M - Stadium	M0	76	52,8
	M1	34	23,6
	fehlend	34	23,6
Grading	G1	3	2,1
	G2	60	41,7
	G3	58	40,3
	G4	1	0,7
	fehlend	22	15,3

Tabelle 7: Präoperatives Tumorstadium und Differenzierungsgrad

Unter Verwendung des Pearson-Chi-Quadrat Tests ($p= 0,016$) konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen vermehrtem Alkoholkonsum sowie dem präoperativ erhobenen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes ermittelt werden. Dementsprechend geht Alkoholabusus in diesem Patientenkollektiv häufiger mit einem geringeren Differenzierungsgrad des Tumorgewebes einher [s.h. **Tabelle 8**].

			Alkoholkonsum		Gesamt
			nein	ja	
Grading	G1/G2	Anzahl	17	34	51
		% von Grading	33,3%	66,7%	100,0%
	G3/G4	Anzahl	5	37	42
		% von Grading	11,9%	88,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl		22	71	93
	% von Grading		23,7%	76,3%	100,0%

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Differenzierungsgrad des Tumorgewebes ($p= 0,016$)

Daneben erfolgte anhand des exakten Fisher-Tests die Überprüfung einer Korrelation zwischen der präoperativ ermittelten Tumorgröße sowie des lokalen Lymphknotenbefalls. Hierbei konnte kein Zusammenhang ($p= 0,073$) festgestellt werden. Dennoch zeigte sich in der untersuchten Patientengruppe tendenziell ein höheres Tumorstadium mit einem lokalen Lymphknotenbefall einhergehend [s.h. **Tabelle 9**].

			Lymphknotenbefall präoperativ		
			N0	N1/N2/N3	
T-Stadium präoperativ	T1/T2	Anzahl	6	10	16
		% von T-Stadium präoperativ	37,5%	62,5%	100,0%
	T3/T4	Anzahl	10	56	66
		% von T-Stadium präoperativ	15,2%	84,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	16	66	82
		% von T-Stadium präoperativ	19,5%	80,5%	100,0%

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen präoperativem T-Stadium und einem lokalen Lymphknotenbefall ($p= 0,073$)

4.1.4 Therapie des Ösophaguskarzinoms

4.1.4.1 Therapieschemata

Bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms kommen unterschiedliche Therapiekonzepte zur Anwendung, die sich auch im untersuchten Kollektiv widerspiegeln. Anhand der erfolgten Chemotherapie beziehungsweise Bestrahlungstherapie und einer operativen Intervention erfolgte eine Aufteilung in verschiedene Gruppen.

In Gruppe I befinden sich 14,6% ($n=21$) der Patienten, die eine neoadjuvante Therapie und eine darauffolgende Operation mit Ösophagusresektion erhalten haben. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation erhielten 13,2% ($n=19$) der Patienten. Hiervon erhielten 4 Patienten ergänzend Cetuximab. Von diesen 19 Patienten erhielten 26,3% ($n=5$) nach stattgehabter Operation eine erneute Chemotherapie und ein Patient eine adjuvante Strahlentherapie. 1,4% ($n=2$) der Patienten erhielten ausschließlich eine neoadjuvante Radiatio mit anschließender Operation. Beide Patienten erhielten postoperativ ebenfalls eine Chemotherapie. Die Gruppe II der Patienten erhielt ein neoadjuvantes Therapieregime ohne nachfolgende Operation. In dieser Gruppe befanden sich 9% ($n=13$) der Patienten. Hiervon erhielten 9 Patienten im Verlauf eine erneute Chemotherapie oder Strahlentherapie. Die Gruppe III schließt Patienten mit primärer Operation ein. Hierzu zählen 13,9% ($n=20$) der Patienten. 3 Patienten aus dieser Gruppe erhielten im Anschluss eine Radiatio. Die Gruppe IV schließt

Patienten mit definitiver Radiochemotherapie 25,7% (n=37) und ausschließlicher Chemotherapie 20,1% (n=29) sowie 4,9% (n=7) der Patienten ein, die eine alleinige Radiotherapie erhalten haben. Die Gruppe V beinhaltet Patienten, die weder eine neoadjuvante, adjuvante oder definitive Radiochemotherapie erhalten haben noch eine Operation im Sinne einer Ösophagusresektion. Diese Patienten, die insgesamt 6,3% (n=9) des analysierten Kollektives umfassen, erhielten ausschließlich eine Intervention zum Beispiel im Sinne einer Bougierung des Ösophagus [s.h. **Abbildung 7**].

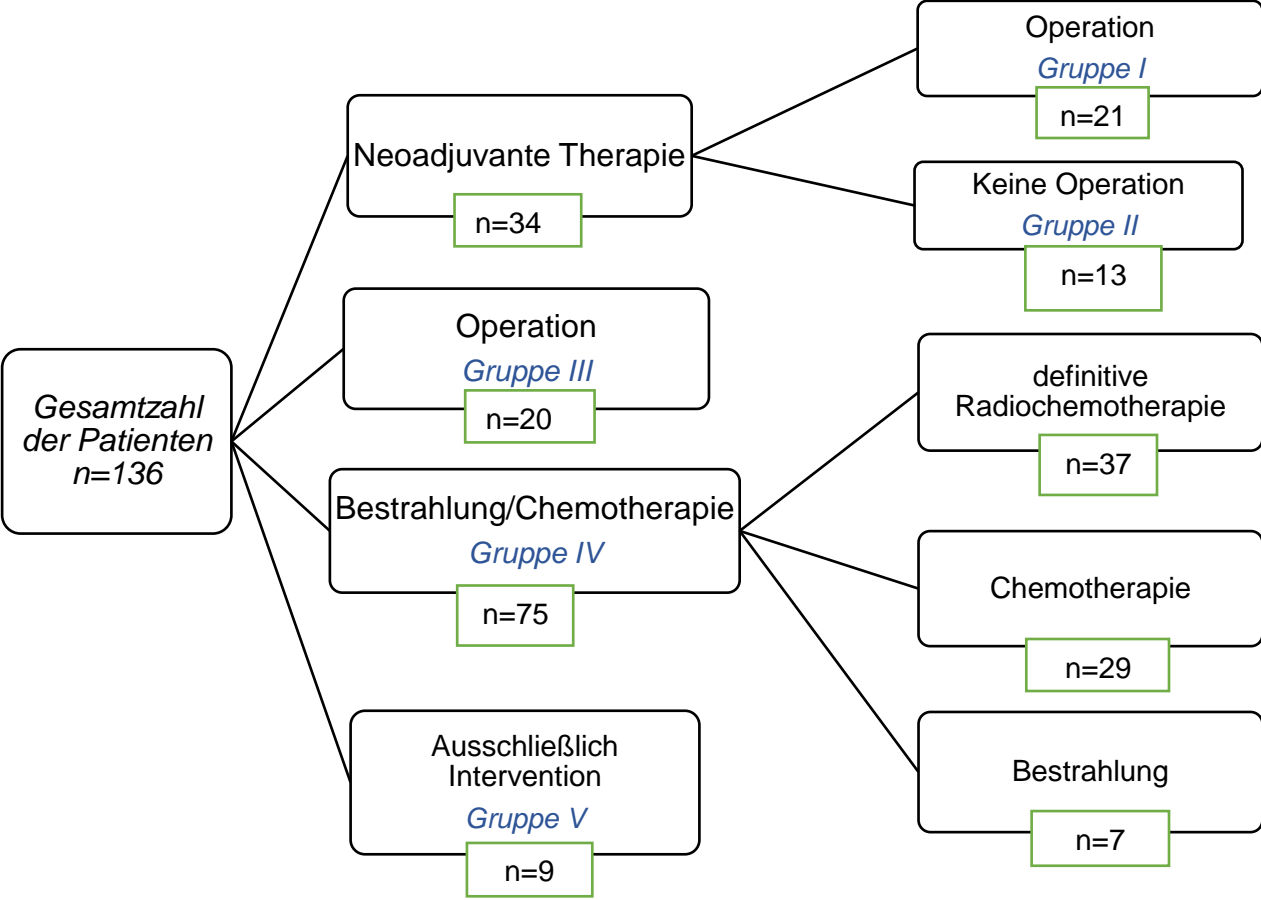


Abbildung 7: Einteilung Therapieschemata im untersuchten Patientenkollektiv, eigene Darstellung

Einige der Patienten erhielten aus unterschiedlichen Gründen, wie eines Progresses oder Rezidives, eine Zweitlinientherapie. Zudem konnten bei fast 5% der Patienten trotz ausführlicher Dokumentensichtung keine Angaben über stattgehabte Chemo- oder Bestrahlungstherapien sowie operative Interventionen eruiert werden.

4.1.4.2 Neoadjuvante Therapieschemata und Ansprechen des Tumors

Eine Chemotherapie mit Intention einer neoadjuvanten Therapie erhielten 21,5% (n=31) der Patienten. Das dominierende Therapieregime in dieser Gruppe, mit einem Anteil von 87% (n=27), bestand hierbei aus 5-FU in Kombination mit Cisplatin. Davon erhielten 22,2% (n=6) zusätzlich den monoklonalen Antikörper Cetuximab. Einer neoadjuvanten Strahlentherapie wurden 21,5% (n=31) der Patienten zugeführt. Eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten 19,4% (n=28). Zur Überprüfung des Tumoransprechens auf die neoadjuvante Therapie erfolgte eine erneute Bildgebung oder endoskopische Untersuchung. Ein Rückgang der Größe des Tumors und damit ein gutes Ansprechen konnte bei 11,1% (n=16) der Patienten verzeichnet werden. Eine konstante Tumorgroße zeigte sich bei 2,8% (n=4) und ein Progress trat bei 2,1% (n=3) der Patienten auf. Eine Ermittlung des Tumoransprechens aller neoadjuvant vorbehandelter Patienten war aufgrund einer lückenhaften Dokumentation nicht möglich. In der nachfolgenden Abbildung ist das Ansprechen des Tumorgewebes auf die Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie dargestellt. Im Rahmen einer Kombinationstherapie aus 5-FU und Cisplatin konnte bei 19 Patienten das Tumoransprechen ermittelt werden. In 74% dieser Fälle zeigte sich hierbei ein gutes Ansprechen. Im Gegensatz dazu ergab sich in der Gruppe, die mit einer alternativen zytostatischen Therapie behandelt wurde, nur in 50% der Fälle ein gutes Ansprechen. Zusammenfassend zeigte sich somit ein gutes Ansprechen in diesem Kollektiv vermehrt bei den Patienten, die mit dem 5-FU/Cisplatin Schema behandelt wurden [s.h. **Abbildung 8**].

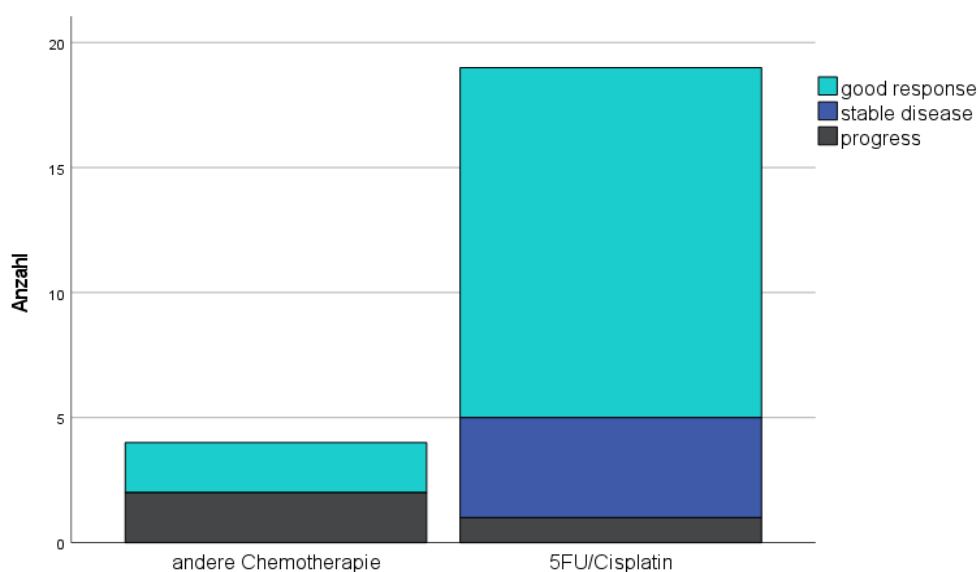


Abbildung 8: Ansprechen des Tumorgewebes auf neoadjuvante Chemotherapie

In der weiteren Analyse der Patientendaten wurde das prä- und postoperativ erhobene T-Stadium in Bezug auf einen Regress nach stattgehabter neoadjuvanter Vorbehandlung betrachtet. Hier konnte nach Durchführung des exakten Fisher-Tests kein Zusammenhang zwischen den oben angegebenen Parametern detektiert werden ($p=0,170$) [s.h. **Tabelle 10**].

			Neoadjuvante Vorbehandlung nein vs ja		Gesamt
			nein	ja	
T-Stadium Vergleich präoperativ und postoperativ	kein Regress	Anzahl	9	6	15
		% T-Stadium	60,0%	40,0%	100,0%
	Regress	Anzahl	6	12	18
		% T-Stadium	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	15	18	33
		% T-Stadium	45,5%	54,5%	100,0%

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem prä- sowie postoperativen T-Stadium mit einer neoadjuvanten Vorbehandlung ($p=0,170$)

4.1.4.3 Operative und interventionelle Therapie

Eine Operation im Sinne einer Ösophagusresektion mit Schlauchmagenhochzug erfolgte bei 28,5% ($n=41$) der Patienten. Hiervon erhielten 46,3% ($n=19$) der Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie, von den angegebenen 19 Patienten erhielten 21% ($n=4$) zusätzlich Cetuximab. 4,9% der operierten Patienten ($n=2$) erhielten zuvor eine alleinige Strahlentherapie. Dagegen erfolgte bei 48,8% ($n=20$) dieser Patientengruppe eine Operation ohne neoadjuvante Behandlung.

Von den 144 Patienten, die in diese retrospektive Studie aufgenommen wurden, erhielten 72,2% ($n=104$) der Patienten keine Ösophagusresektion. Ein Großteil der Patienten, dementsprechend 48,6% ($n=70$), erhielt eine alternative Intervention. Diese erfolgte zum Beispiel zur Symptomlinderung bei der häufig im Rahmen eines Ösophaguskarzinoms auftretenden Dysphagie. Zur Erleichterung der Nahrungspassage erfolgte zum Beispiel bei 13,2% ($n=19$) der Patienten eine endoskopisch durchgeführte Bougierung des Ösophagus. Eine Bougierung mit gleichzeitiger Stenteinlage fand bei 8,3% ($n=12$) statt. Eine direkte Stenteinlage ohne vorhergehende Bougierung erfolgte bei 4,9% ($n=7$) der Patienten. Eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) zur

Sicherstellung der enteralen Ernährung wurde bei 17,4% (n=25) der Patienten durchgeführt. Weitere Eingriffe wurden aufgrund der geringen Fallzahl in diesem Kontext nicht erwähnt. Bei 22,9% (n=33) der Patienten konnte keine Dokumentation hinsichtlich eines operativen oder interventionellen Eingriffes eruiert werden.

Postoperativ erfolgte die Erhebung des pTNM Stadiums und anhand dessen die Einteilung in die übergeordneten UICC Stadien [s.h. **Tabelle 14**]. Analysiert wurden die Daten von den 41 Patienten, die eine Operation erhalten haben. Bei 97,6% (n=40) der Patienten, die eine Ösophagusresektion erhalten haben, konnte dies ermittelt werden. Die Eindringtiefe T 0-2 des Tumors addierte sich auf 58,6% (n=24) der Patienten. Das höhergradige Stadium T3-4 wiesen dagegen 39% (n=16) der Patienten auf. Die Lymphknoten waren bei 51,2% (n=21) befallen. Hingegen 46,3% (n=19) zeigten keine Lymphknotenbeteiligung. Einzig ein Patient zeigte Fernmetastasen und somit ein M1-Stadium auf. Dagegen lag bei 80,5% (n=33) dieser Patienten ein M0-Stadium vor. In 17,1% aus dieser Patientengruppe (n=7) konnte keine Dokumentation bezüglich einer Fernmetastasierung nachvollzogen werden.

Die Einteilung in die UICC-Stadien stellte sich wie folgt dar. Dem UICC Stadium 1 konnten 29,3% (n=12) dieser Patienten zugeordnet werden. 34,1% (n=14) wurden in das Stadium 2 eingeteilt. Bereits im höhergradigen Stadium 3 befanden sich 19,5% (n=8) der Patienten. Dem Stadium 4a und 4b konnten insgesamt 7,3% (n=3) der Patienten zugeordnet werden. Bei 9,8% (n=4) der Patienten konnte in der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparats kein Tumorgewebe (pT0) nachgewiesen werden, dementsprechend war eine UICC Stadienzuordnung in diesen Fällen nicht mehr möglich. Zudem erfolgte die postoperative Bestimmung des Differenzierungsgrades des entnommenen Tumorgewebes. In 41,5% (n=17) der Fälle wurde das Gewebe als mäßig differenziert (G2) beschrieben. 31,7% (n=13) zeigten in der histologischen Aufarbeitung ein schlecht differenziertes (G3) Gewebe. Eine Entfernung des Tumors im gesunden Gewebe und damit eine R0-Resektion wurde bei 85,4% (n=35) der Patienten erreicht. Bei 9,8% (n=4) der Patienten zeigten sich jedoch in der histopathologischen Aufarbeitung des Resektionsrandes noch Tumorreste, damit lag eine R1-Situation vor [s.h. **Tabelle 11**].

Zur detaillierteren Betrachtung erfolgte zudem eine isolierte Analyse des pT, pN und pM Stadiums der Therapiegruppe III der Patienten, die einer alleinigen Operation zugeführt wurden. In dieser wiesen über 50% der Patienten (n=11) ein postoperatives T0-2 Stadium auf. Die restlichen Patienten (n=9) zeigten ein höhergradiges T3-4 Stadium. In Bezug auf Lymphknotenmetastasen zeigten mehr als die Hälfte der Patienten

(n=11) keine Lymphknotenmetastasen, wohingegen 9 Patienten einen Befall der Lymphknoten aufwiesen. Bei einem Patienten in dieser Gruppe lag zudem ein M1 Stadium vor. Eine Zuordnung der Patienten aus Gruppe III in die UICC Stadien ergab folgende Daten: 35% (n=7) der Patienten befanden sich in Stadium I, 30% (n=6) in Stadium II, 25% (n=5) in Stadium III sowie je 5% (n=1) in Stadium IVa und IVb.

	Stadium	Anzahl = n	Häufigkeit in %
pT-Stadium	T0	4	9,8
	T1	12	29,3
	T2	8	19,5
	T3	15	36,6
	T4	1	2,4
	fehlend	1	2,4
pN-Stadium	N0	19	46,3
	N1	17	41,5
	N2	3	7,3
	N3	1	2,4
	fehlend	1	2,4
pM-Stadium	M0	33	80,5
	M1	1	2,4
	fehlend	7	17,1
Grading	G2	17	41,5
	G3	13	31,7
	fehlend	11	26,8
Tumorresektion	R0	35	85,4
	R1	4	9,8
	fehlend	2	4,9

Tabelle 11: Postoperatives TNM Stadium, histologische Differenzierung und Resektionsgrad

4.1.4.4 Chemotherapieregime in Gruppe IV und Tumoransprechen

Die prozentualen Angaben beziehen sich hierbei auf die Gesamtzahl der Patienten (n= 144). Insgesamt erhielten 45,8% (n=66) der Patienten eine primäre Chemo- beziehungsweise Radiochemotherapie. Die am häufigsten verabreichte

Kombinationstherapie bestand aus einer Cisplatin und 5-FU basierten Chemotherapie. Dieses Schema erhielten 31,3% (n=45) der Patienten aus der Gruppe IV. 7,6% (n=11) der Patienten wurde dagegen eine Kombinationstherapie aus Oxaliplatin und 5-FU verabreicht. Die restlichen 6,9% (n=10) der Patienten erhielten eine alternative Chemotherapie. Von diesen Patienten wurde einem Großteil, nämlich 80% (n=8) entweder Cisplatin oder 5-FU beziehungsweise eine Vorstufe von 5-FU teils in Kombination mit einer alternativen zytostatischen Therapie verabreicht [s.h. **Abbildung 9**].

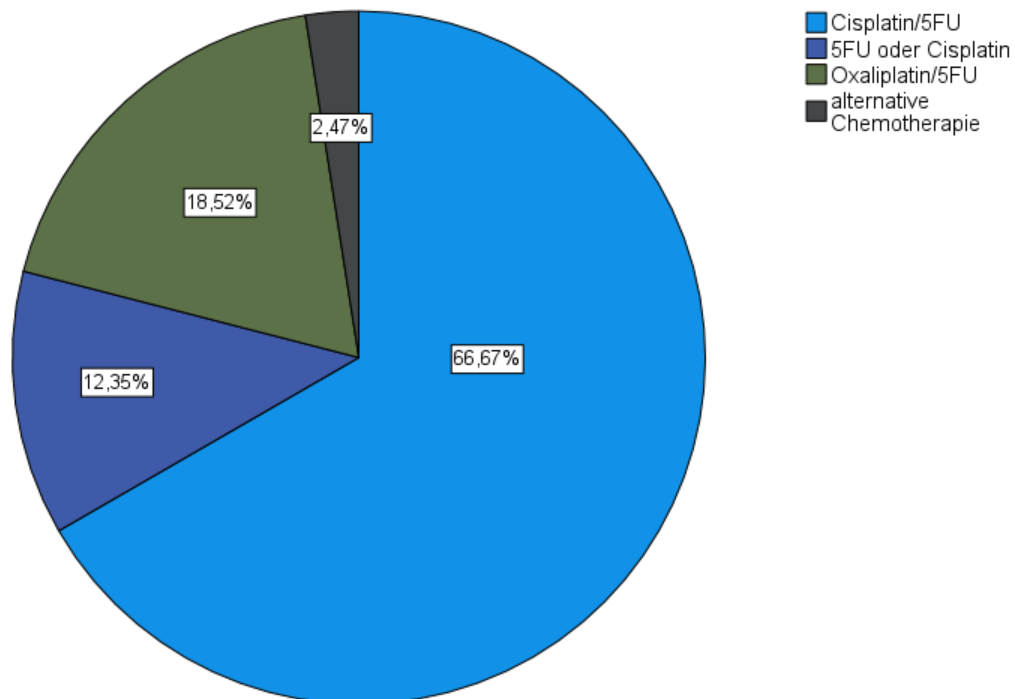


Abbildung 9: Chemotherapieregime in Gruppe IV

Nach stattgehabter Therapie erfolgte in den meisten Fällen eine erneute Bildgebung oder Endoskopie zur Feststellung des Tumoransprechens. Von den 37 Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhalten haben, zeigten 51,4% (n=19) der Patienten ein gutes Ansprechen, 10,8% (n=4) eine stabile Erkrankung, 3,9% (n=2) kein Rezidiv und 18,9% (n=7) einen Tumorprogress. In 5 Fällen konnten keine Angaben zum Tumoransprechen aufgefunden werden. 29 Patienten erhielten, wie zuvor angegeben, eine alleinige primäre Chemotherapie. Lediglich 6,9% dieser Patienten (n=2) wiesen ein gutes Ansprechen nach Therapie auf. In den anderen Fällen kam es bei 17,2% (n=5) zu einer stabilen Erkrankung, bei 13,8% (n=4) zu einer partiellen Remission und in etwa der Hälfte der Fälle zu einem Progress. In 4 Fällen konnten keine Angaben

zum Tumoransprechen eruiert werden. 8 Patienten erhielten eine alleinige Bestrahlung. Hierbei kam es bei 25% (n=2) der Patienten zu einem guten Ansprechen des Tumorgewebes. In je 12,5% der Fälle (n=1) zeigte sich eine stabile Erkrankung sowie eine partielle Remission. In 4 Fällen wurde keine Dokumentation diesbezüglich entdeckt.

4.1.4.5 Zweitlinientherapie, Fistelbildung und Tumordinfiltration

Bei einigen Patienten erfolgte eine erneute Therapie nach stattgehabter Erstlinientherapie. Gründe hierfür waren unter anderem ein unzureichendes Tumoransprechen wie eine stabile Erkrankung bis hin zum Progress. Bei 2,8% (n=4) Patienten erfolgte eine alleinige Bestrahlungstherapie. Eine Chemotherapie wurde in 9% (n=13) der Fälle verabreicht. 5,5% (n=8) der Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Das Tumoransprechen auf die Zweitlinientherapie wurde zum Großteil mittels bildgebender Verfahren überprüft. Nach alleiniger Bestrahlungstherapie kam es in einem Fall, dementsprechend 0,7%, zu einer partiellen Remission, in 2 Fällen und damit 1,4% zeigte sich ein Tumorprogress. Die Patienten, die eine alleinige Chemotherapie erhielten, hatten zu 1,4% (n=2) ein gutes Ansprechen, zu 2% (n=3) eine stabile Tumorerkrankung, zu 0,7% (n=1) eine partielle Remission und zu 2,8% (n=4) einen Progress. Nach stattgehabter Radiochemotherapie kam es bei 1,4% (n=2) der Patienten zu einem guten Ansprechen. In einem Großteil dieser Fälle, nämlich 4,2% (n=6), kam es jedoch zu einem Progress.

Im Verlauf der Erkrankung wiesen insgesamt 11,8% (n=17) der Patienten eine neue Fistelbildung auf, die zuvor nicht beschrieben worden war. Bei über der Hälfte dieser Patienten 7,6% (n=11) zeigte sich eine Verbindung zwischen Tumorgewebe und Tracheo-broncho-pulmonalem System.

4.1.5 Analyse prognostischer Faktoren

Anhand der Datenerhebung aus dem SAP System, indem unter anderem Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert wurden, konnten Angaben über den letzten Kontakt oder das Versterben der Patienten ermittelt werden. Die Erhebung erfolgte bei 144 Patienten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum 31.12.2017. Bis zu

diesem Zeitpunkt waren 71 Patienten verstorben, 55 Männer und 16 Frauen. Das mediane Gesamtüberleben des hier beschriebenen Patientenkollektives lag bei 22,1 Monaten. Das kürzeste Überleben zeigte sich mit 9 Tagen nach Erstdiagnosestellung. Die progressionsfreie Zeit lag im Median bei 8,05 Monaten mit einem Minimum von 23 Tagen und einem Maximum von circa 37 Monaten, erhoben bei 61 Patienten.

4.1.5.1 Prognosefaktoren bezüglich Patienten- und Tumorcharakteristika

Potenzielle Einflüsse von Patienteneigenschaften auf das Überleben wurden im Folgenden anhand der Kaplan-Meier Analyse sowie des Log-Rank Tests überprüft. Zunächst erfolgte die Analyse bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen. Hierbei stellten sich die Überlebenszeiten wie folgt dar. Für Patienten unter 65 Jahre ergab sich ein medianes Überleben von 19,1 Monaten, für Patienten ab 65 Jahren von 25,3 Monaten. In diesem Fall ergab sich kein Unterschied im Überleben ($p= 0,702$) [s.h. **Abbildung 10**].

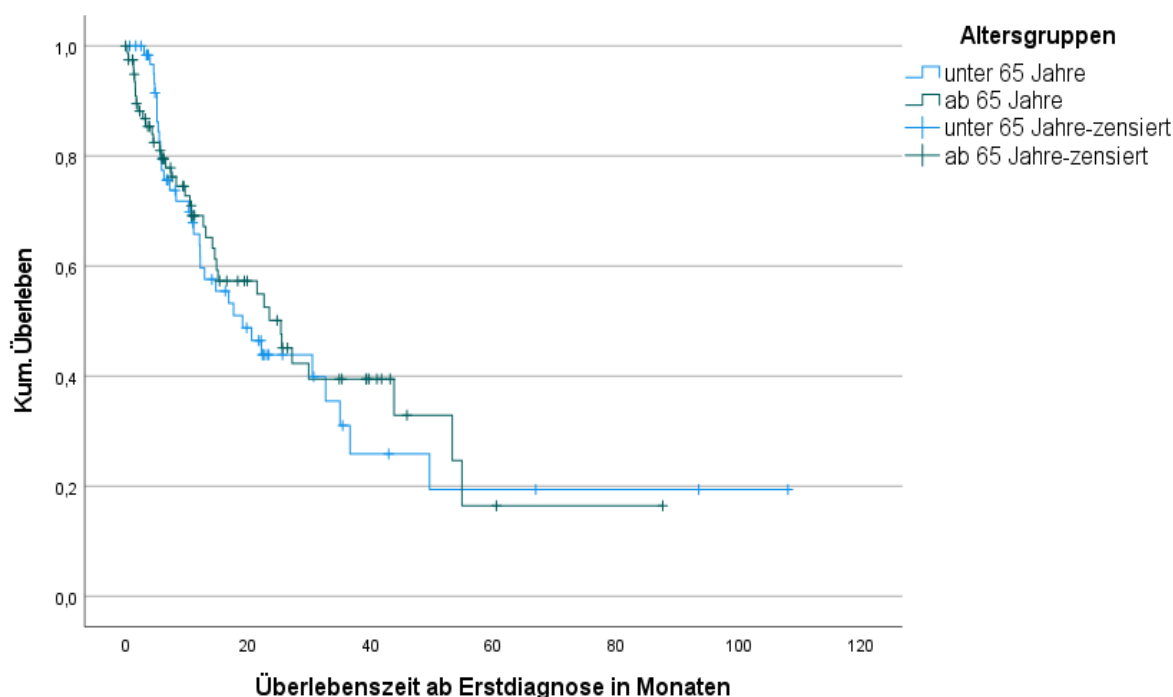


Abbildung 10: Überlebenszeit in Bezug auf verschiedene Altersgruppen

In Bezug auf das präoperativ erhobene Tumorstadium ergab sich bei den Patienten unter 65 Jahren ein Anteil von circa 52% mit höhergradigem T-Stadium (T3/T4). Bei

den Patienten ab 65 Jahren lag der Anteil dieses Stadiums bei circa 49%. Unter Anwendung des Chi-Quadrat Tests konnte kein Zusammenhang zwischen den Altersgruppen sowie dem präoperativen T-Stadium ermittelt werden ($p=0,916$). Präoperativ festgestellte Lymphknotenmetastasen kamen bei den unter 65jährigen in 78% der Fälle vor, bei den über 65jährigen in 62% der Fälle. Auch in diesem Fall konnte mittels Chi-Quadrat Test kein deutlicher Zusammenhang zwischen den Altersgruppen und dem Grad eines Lymphknotenbefalls detektiert werden ($p=0,279$). Fernmetastasen kamen in der erstgenannten Altersgruppe in 21% der Fälle und in der Höheren in 26% der Fälle vor. Mit Durchführung des bereits zuvor erwähnten statistischen Tests ergab sich ebenso kein Zusammenhang zwischen den Altersgruppen und dem M-Stadium der Patienten ($p=0,488$). Geschlechtsspezifisch ergab sich ebenfalls kein Unterschied zwischen dem medianen Überleben von Frauen mit 32,6 Monaten gegenüber einem medianen Überleben von 20,6 Monaten bei den Männern ($p=0,177$) [s.h. **Abbildung 11**].

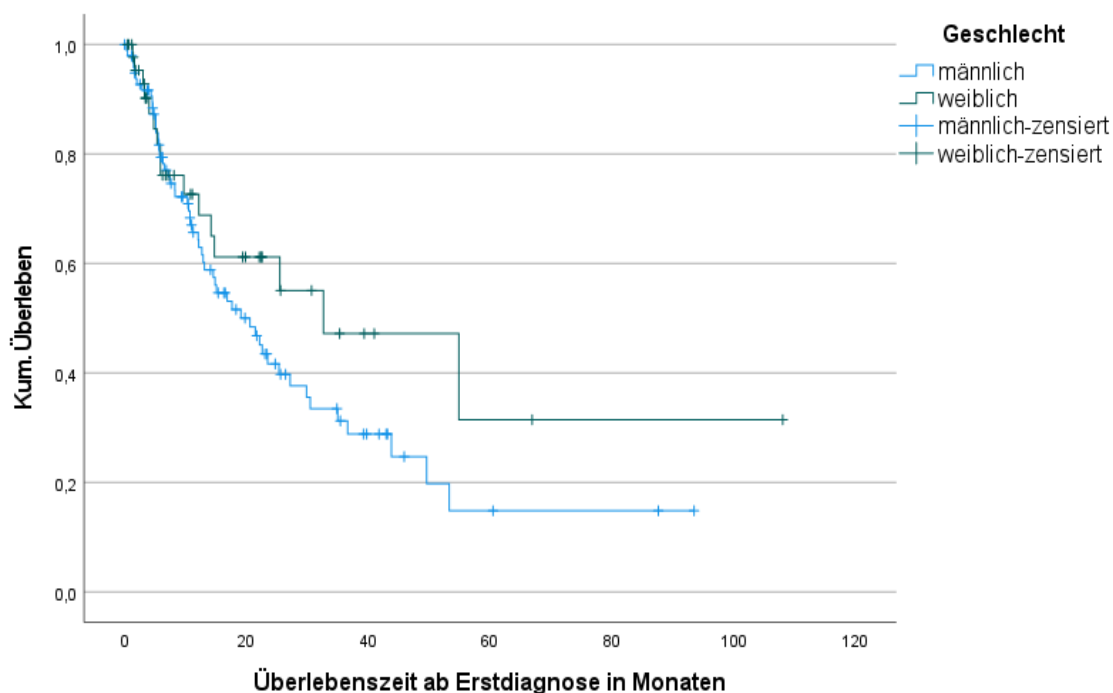


Abbildung 11: Überlebenszeit in Bezug auf das Geschlecht

Eine weitere Beobachtung wurde in Abhängigkeit des BMI der Patienten gemacht. Patienten mit Untergewicht wiesen im Vergleich zu Normalgewichtigen eine deutliche Reduktion der Überlebenszeit um mehr als 50% auf (7,2 vs. 22,1 Monate; $p=0,049$) [s.h. **Tabelle 12**]. Daneben wurden Eigenschaften des Tumors untersucht und deren

potenzielle Auswirkungen auf die Überlebenszeit. Anhand des präoperativen T-Stadiums konnte ein längeres Überleben für Patienten mit T1/T2 Tumoren gegenüber den höhergradigen Stadien T3/T4 deklariert werden, das Ergebnis zeigte sich statistisch nicht belegbar ($p=0,375$). Das mediane Überleben für T1/T2 Tumore lag bei 53,3 Monaten gegenüber einer reduzierten medianen Überlebenszeit von 23,5 Monaten bei Patienten mit T3/T4 Tumoren [s.h. **Abbildung 12**].

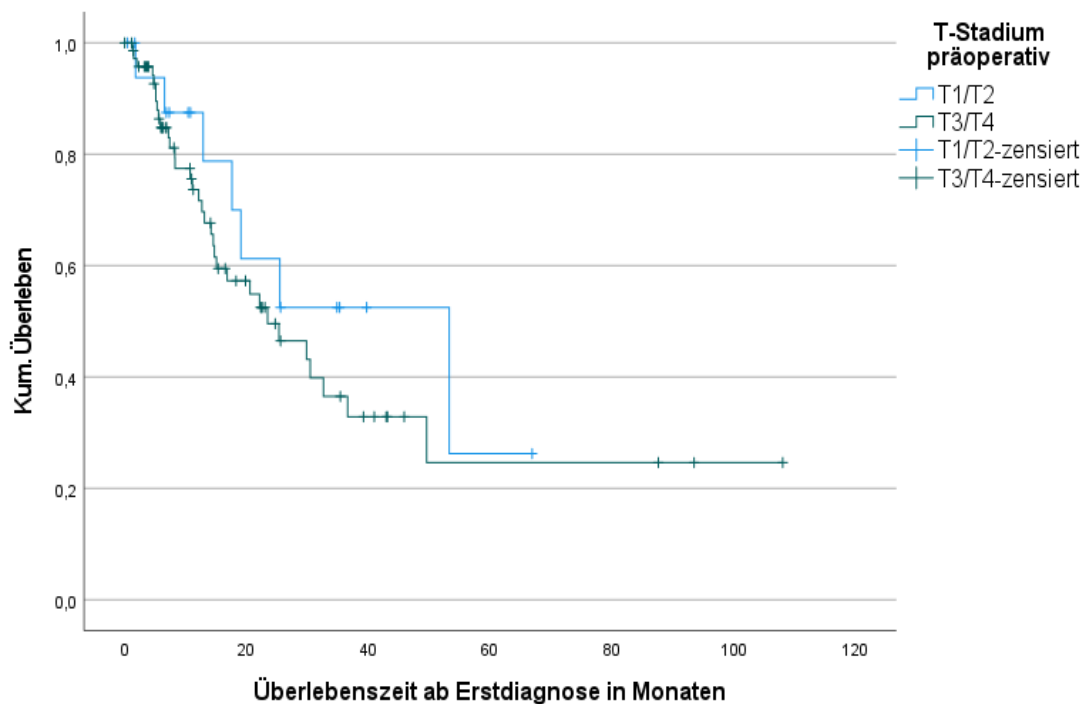


Abbildung 12: Überlebenszeit in Bezug auf das präoperative T-Stadium

Ein präoperativ festgestellter lokaler Lymphknotenbefall ging ebenfalls mit einer verkürzten medianen Überlebenszeit von 22,1 Monaten einher. Dagegen lag die mediane Überlebenszeit ohne Lymphknotenbefall bei 35 Monaten ($p=0,203$). Lag bereits bei Erstdiagnosestellung eine Fernmetastasierung im Sinne einer M1 Situation vor, wurde verglichen mit einem M0 Stadium eine weniger als halb so lange Überlebenszeit beobachtet (12,7 vs. 29,9 Monate; $p<0,001$) [s.h. **Abbildung 13** und **Tabelle 12**].

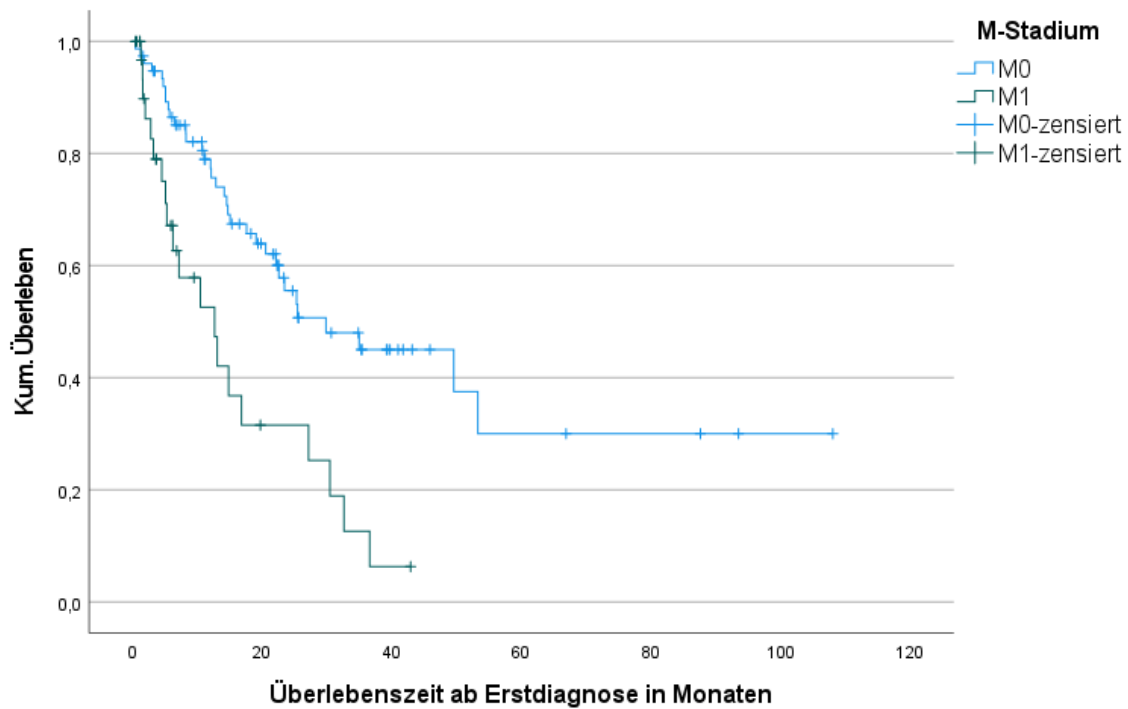


Abbildung 13: Überlebenszeit in Bezug auf das M-Stadium

In Bezug auf das Grading wurde kein nachweisbarer Unterschied im Überleben verzeichnet. Ein weiteres Merkmal, aufgrund dessen ein statistischer Unterschied im Überleben bestand, stellt die Fistelbildung dar. Patienten mit Auftreten einer Fistel wiesen im Gegensatz zu den Patienten ohne dokumentierte Fistelentwicklung eine verkürzte mediane Überlebenszeit von 12,2 versus 27,2 Monaten auf ($p= 0,008$) [s.h. **Abbildung 14** und **Tabelle 12**].

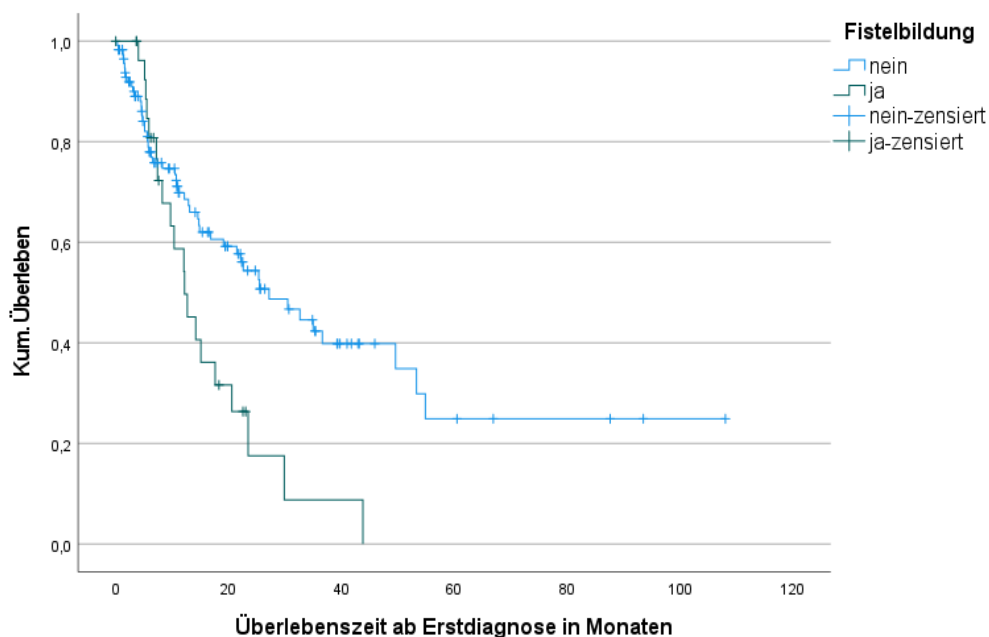


Abbildung 14: Überlebenszeit in Bezug auf eine Fistelbildung

Ein Vergleich der cervikal und proximalen Tumorlokalisation zur mittleren und distalen ergab im Hinblick auf die Überlebenszeiten keinen Unterschied ($p= 0,696$) [s.h. **Tabelle 12**]. Auch bei getrennter Analyse der einzelnen Tumorlokalisationen konnte kein statistisch nachweisbarer Unterschied im Überleben propagiert werden ($p= 0,754$). Vergleicht man beispielsweise die cervikale und proximale Tumorlokalisation zusammengefasst mit einer distalen Tumorlage ergibt sich ebenfalls kein statistischer Unterschied im Überleben (22,1 Monate versus 29,9 Monate; $p= 0,681$). Hierbei kann allenfalls von einer Tendenz zu einem besseren Überleben bei distaler Tumorlokalisation gesprochen werden.

Merkmal	Definition	n	%	Medianes Überleben in Monaten	Log Rank Test
<i>Geschlecht</i>	Weiblich	46	31,9	32,6	$p= 0,177$
	Männlich	98	68,1	20,6	
<i>Alter</i>	<65 Jahre	64	44,4	19,1	$p= 0,702$
	≥65 Jahre	80	55,6	25,3	
<i>BMI</i>	<18,5 kg/m ²	13	9	7,2	$p= 0,049$
	18,5-	64	44,4	22,1	
	24,9kg/m ²				

<i>Präoperatives T-Stadium</i>	T1/T2	18	12,5	53,3	p= 0,375
	T3/T4	73	50,7	23,5	
<i>Präoperatives N Stadium</i>	N0	18	12,5	35	p= 0,203
	N1/N2/N3	99	68,8	22,1	
<i>Präoperatives M-Stadium</i>	M0	76	52,8	29,9	p= <0,001
	M1	34	23,6	12,7	
<i>Präoperatives Grading</i>	G1/G2	63	43,8	20,6	p= 0,787
	G3/G4	59	41	27,2	
<i>Fistelbildung</i>	nein	115	79,9	27,2	p= 0,008
	ja	29	20,1	12,2	
<i>Tumorlokali- sation</i>	Cervikal/Pro- ximal	33	22,9	22,1	p= 0,696
	Mitte/Distal	99	68,8	23,5	

Tabelle 12: Prognosefaktoren bezüglich Patienten- und Tumorcharakteristika

4.1.5.2 Therapiebezogene prognostische Faktoren

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden unterschiedliche Therapiestrategien, wie unter Abbildung 7 schematisch dargestellt, angewandt. Anhand der Regime erfolgte eine weitere Aufteilung in Subgruppen mit anschließender Analyse der Überlebenszeiten über Kaplan-Meier-Kurven. Sowohl für die Gruppe I als auch III ergaben sich Hinweise für eine verbesserte mediane Überlebenszeit im Vergleich zu den anderen Therapieschemata. In Gruppe I der Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung und anschließender Ösophagusresektion wurde eine mediane Überlebenszeit von 49,6 Monaten (etwa 4,1 Jahre) verzeichnet. Eine alleinige neoadjuvante Therapie ohne nachfolgende Operation, entsprechend Gruppe II, ging mit einer deutlich reduzierten medianen Überlebenszeit von 12,2 Monaten einher. Im Vergleich zur Therapiegruppe I stellt dies eine Verringerung der Überlebenszeit von über 70% dar. Gruppe III des Patientenkollektives mit direkter Ösophagusresektion ohne neoadjuvante Therapie wiesen die längste mediane Überlebenszeit von circa 4,6 Jahren (54,9 Monaten) auf. In Gruppe IV erfolgte zudem eine Subgruppenanalyse. Die Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie ergab eine mediane Überlebenszeit von 23,5 Monaten, wodurch ein verlängertes Überleben im Gegensatz zu den beiden anderen Subgruppen postuliert werden konnte. Demnach gingen eine alleinige Chemotherapie mit einer

medianen Überlebenszeit von 14,9 Monaten und eine ausschließlich durchgeführte Bestrahlungstherapie mit einer medianen Überlebenszeit von 5,6 Monaten einher. Die, verglichen mit den anderen Therapiegruppen, kürzeste mediane Überlebenszeit wurde in Gruppe V mit 4,5 Monaten erhoben [s.h. **Abbildung 15** und **Tabelle 13**].

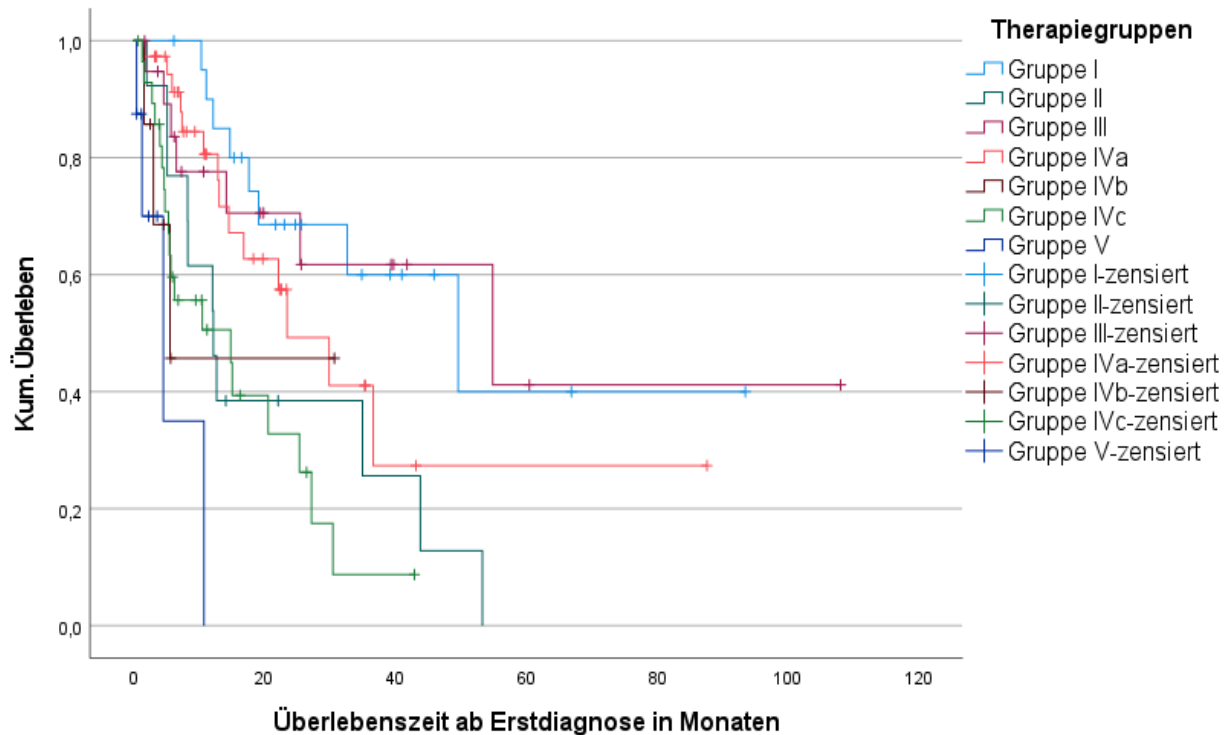


Abbildung 15: Überlebenszeiten in Bezug auf die Therapiegruppen s.h. **Tabelle 13** zur Gruppenbeschreibung

Therapiegruppen	Beschreibung	n= Anzahl	%	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Log Rank Test
Gruppe I	Neoadjuvante Therapie und OP	21	14,6	49,6	p< 0,001
Gruppe II	Neoadjuvante Therapie	13	9	12,2	
Gruppe III	Operation (Ösophagusresektion)	20	13,8	54,9	
Gruppe IVa	Definitive Radiochemotherapie	37	25,7	23,5	

Gruppe IVb	Bestrahlungstherapie	7	4,9	5,6	
Gruppe IVc	Chemotherapie	29	20,1	14,9	
Gruppe V	Intervention	9	6,3	4,5	

Tabelle 13 : Therapiegruppen und mediane Überlebenszeiten

4.1.5.3 Prognostischer Einfluss der Chemotherapieregime

Wie bereits unter 4.1.4.2 beschrieben, erhielten insgesamt 31 Patienten eine Chemotherapie zur neoadjuvanten Vorbehandlung. Über 80% dieser Patienten erhielt ein Therapieschema aus 5-FU und Cisplatin, die übrigen Patienten erhielten häufig ebenfalls ein platinhaltiges Zytostatikum, zum Beispiel gemeinsam mit einem Taxan. Diese letztgenannten Kombinationstherapien wurden unter alternative Chemotherapien zusammengefasst. Unter Anwendung der Kaplan-Meier-Analyse und des Log-Rank-Tests ergab sich ein Trend zu einem verbesserten Überleben unter der 5FU/Cisplatin Therapie. Die mediane Überlebenszeit bei der alternativen Therapie betrug 12,2 Monate im Vergleich zu 35 Monaten bei der Kombinationstherapie aus 5-FU und Cisplatin, wobei hier eine geringe Fallgröße für die alternative Chemotherapiegruppe vorliegt. Der Unterschied in der Überlebenszeit war nicht bedeutsam ($p=0,720$). Im Folgenden wurde die Therapiegruppe IV näher betrachtet. Kontrolliert wurde inwieweit ein Unterschied im Überleben zwischen der Standardchemotherapie mit 5-FU/Cisplatin mit einem alternativen Chemotherapieregime besteht. Einbezogen wurden Patienten aus Gruppe IVa und IVc, die einer definitiven Radiochemo- oder alleinigen Chemotherapie zugeführt worden waren. Von den 66 Patienten aus diesen beiden Gruppen erhielten 53 Patienten eine 5-FU/Cisplatin basierte Chemotherapie. Die übrigen 13 Patienten erhielten zum Großteil eine zytostatische Therapie bestehend aus 5-FU mit Oxaliplatin. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab einen leichten Trend für ein verbessertes medianes Überleben unter 5-FU/Cisplatin gegenüber einer alternativen Chemotherapie ohne einen Zusammenhang im Log-Rank-Test (22,1 Monate vs. 15,1 Monate; $p=0,245$) [s.h. **Abbildung 16**].

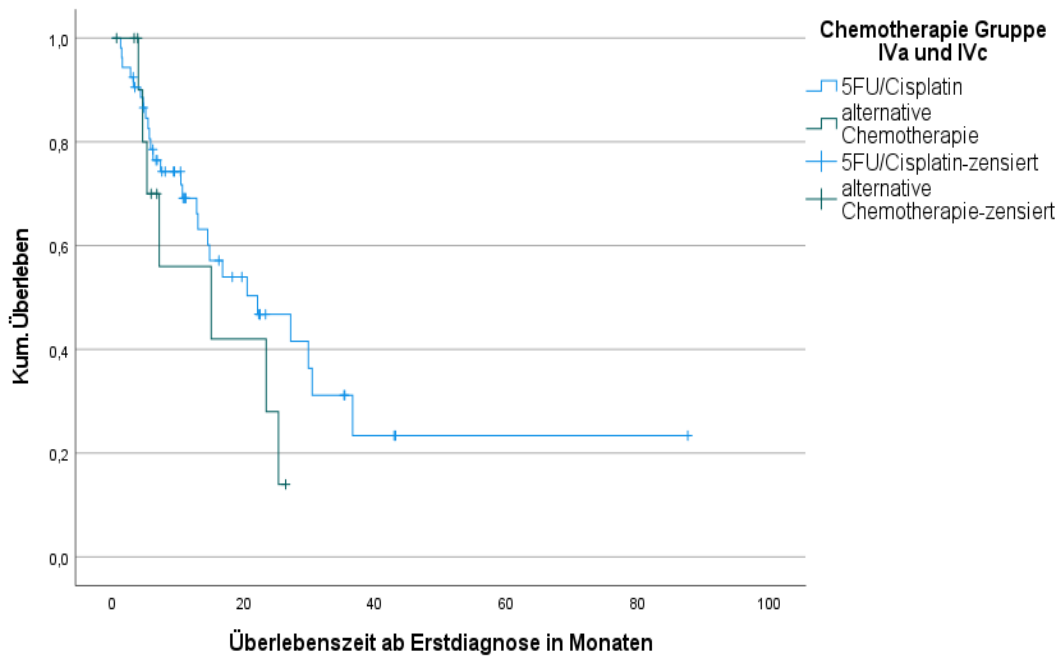


Abbildung 16: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Chemotherapieregimes in Gruppe IVa und IVc

5 Diskussion

Diese Arbeit beruht auf einer retrospektiven Analyse von 144 Patientendaten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Sowohl patientenspezifische Angaben wie Alter und Geschlecht als auch vorhandene Risikofaktoren sowie tumorspezifische Daten wie das TNM-Stadium werden deskriptiv dargestellt und in Bezug auf Unterschiede, die Überlebenszeit betreffend, untersucht. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Variablen mittels statistischer Tests auf statistisch nachgewiesene Zusammenhänge überprüft, um mögliche wechselseitige Einflüsse zu identifizieren. Ein weiterer zentraler Punkt dieser retrospektiven Studie ist der Vergleich von Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den gewählten Therapiestrategien als auch der verabreichten Chemotherapieregime. Ein wichtiger Punkt dieser Arbeit ist ebenfalls die Herausstellung von Merkmalen, die die Prognose beeinflussen. Die hierbei erhobenen Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten diskutiert. Darüber hinaus erfolgt ein Vergleich der Resultate mit derzeitig geltenden Leitlinien und Studiendaten.

5.1 Das Patientenkollektiv im Vergleich zur aktuellen Datenlage

5.1.1 Altersgruppen und Geschlechtsverhältnisse

Die Analyse des Patientenkollektives ergab im Vergleich zu den epidemiologischen Daten von Kraywinkel et al., die sich auf die Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institutes berufen, einen Unterschied in der Altersverteilung bei Frauen bei Erstdiagnosestellung. Das mediane Erkrankungsalter bei Frauen lag im Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Mainz mit Erstdiagnose von 2008-2017 bei 66 Jahren wohingegen die Literatur ein medianes Alter von 70 Jahren bei weiblichen Patienten mit ESCC beschreibt. Das mediane Erkrankungsalter von Männern in Bezug auf ein ESCC deckte sich mit 67 Jahren mit den Ergebnissen der Literaturrecherche (5). Die Differenz von 4 Jahren in Bezug auf das mediane Alter bei Erstdiagnosestellung bei Frauen könnte darin begründet liegen, dass die Zahl an Erkrankten in den letzten Jahren mit zunehmendem Alter ansteigend ist und sich somit das mediane Erkrankungsalter aufgrund des demographischen Wandels weiter in die höheren Altersgruppen verlagert. Die vergleichenden Daten beziehen sich auf das Jahr 2020, wohingegen unser Patientenkollektiv zwischen 2008 und 2017 beobachtet wurde (5, 11). Darüber hinaus ist dies ein medianer Wert mit einer gewissen Schwankungsbreite.

Des Weiteren konnte kein statistischer Unterschied im Überleben zwischen den verschiedenen Altersgruppen in dem Patientenkollektiv festgestellt werden. Für Patienten unter 65 Jahren wurden im Vergleich zu den Patienten ab 65 Jahren kürzere mediane Überlebenszeiten mit einer Differenz von etwa 6 Monaten verzeichnet. Diese Überlebensdaten zeigen sich von den Ergebnissen der Literaturrecherche abweichend. Beschrieben wird in der Literatur, dass das Sterberisiko in höheren Altersgruppen beim Ösophaguskarzinom zunimmt (16). In der Eurocare-4 Studie von Gavin et al. wurde mit zunehmendem Alter eine Abnahme der relativen 1- sowie 5-Jahres Überlebensrate bei Speiseröhrenkrebs deklariert. Eine potenzielle Begründung für das kürzere Überleben in der jüngeren Altersgruppe im analysierten Kollektiv könnte darin bestehen, dass in dieser Gruppe präoperativ in circa 78% bereits Lymphknotenmetastasen festgestellt worden sind, wohingegen in der zweiten Altersgruppe ein geringerer Anteil von etwa 62% einen positiven Lymphknotenbefall aufgewiesen hat. Die Zuordnung zu einem höheren Tumorstadium und lokal bereits fortgeschrittener Situation geht dementsprechend mit einer Abnahme der Überlebenszeit einher (64). In beiden Altersgruppen lag in über 20% der Fälle bereits eine Fernmetastasierung (M1-Stadium) vor, sodass aufgrund dessen keine Begründung für die von der Literatur abweichenden Überlebenszeiten gesehen werden kann.

Bezogen auf das Geschlecht kommt das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland nach den Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institutes dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen vor (5). Dieses Verhältnis lag ebenfalls in dieser retrospektiven Analyse vor. Überdies wurde bei Frauen im Vergleich zu Männern eine Tendenz zu längeren medianen Überlebenszeiten festgestellt (32,6 Monate vs. 20,6 Monate; $p=0,177$). Kraywinkel et al. beobachtete auf Grundlage von Daten aus Deutschland im Zeitraum zwischen 2011-2015 ebenfalls eine bessere Prognose hinsichtlich der medianen Überlebenszeit bei weiblichen ESCC Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz (5). Ebenso zeigte Rice et al. auf Grundlage einer internationalen Datenbasis bei Patienten, die eine Entfernung der Speiseröhre aufgrund eines Adeno- oder Plattenepithelkarzinoms erhalten hatten, einen Überlebensvorteil bei Frauen (65). Wie eine klinische Übersichtsarbeit von Uhlenhopp et al., die die 5 Jahres-Überlebensraten bei Ösophaguskarzinompatienten graphisch darstellte und dort die gleiche Tendenz ersichtlich wurde (66). Eine gegenwärtige Studie, publiziert im September 2020 aus Südafrika von Ferndale et al., beschreibt dagegen bei Vorliegen eines ESCC keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Überlebenszeiten (67). Beachtet werden

sollte darüber hinaus, dass es zu länderabhängigen Unterschieden in den Überlebenszeiten je nach Geschlecht kommen kann. Dies wurde bereits in der Eurocare-4 Studie beschrieben und sollte hier ebenfalls als Einflussfaktor Beachtung finden. In dieser letztgenannten Studie ergaben sich im Durchschnitt ebenfalls verbesserte 1- und 5-Jahres Überlebensraten für Frauen mit Ösophaguskarzinom ohne Unterscheidung der histologischen Entität (64). In diesem Kontext kann zudem eine schwedische Kohortenstudie von Kauppila et al. angeführt werden, die unter anderem auch die histologische Unterteilung mitberücksichtigt. In dieser konnte eine bessere Prognose bei weiblichen ESCC Patienten deklariert werden. Das weibliche Geschlecht wird dort als aussagekräftiger positiver Prädiktor in Bezug auf das Überleben deklariert. Als möglicher Einflussfaktor auf dieses Resultat wird das Hormon Östrogen aufgeführt, das potenziell einen negativen Einfluss auf das Tumorstadium haben könnte. Ebenso können soziologische oder ökonomische Einflüsse als Unterschied zwischen den Geschlechtern Einfluss nehmen, zur Detektion dieser sind weitere Studien notwendig (68).

5.1.2 Kachexie und Fistelbildung

In Studien zum Ösophaguskarzinom als auch zu Tumorerkrankungen im Allgemeinen spielt die körperliche Konstitution der Patienten eine nicht unerhebliche Rolle bei der zu wählenden Therapie und deren Erfolgsaussichten, nicht nur in Hinblick auf das Überleben. Auch in dem hier analysierten Patientenkollektiv zeigte sich ein Einfluss des Body Mass Index auf die mediane Überlebenszeit der Patienten. Patienten mit Untergewicht ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) weisen im Unterschied zu Normalgewichtigen eine signifikante Reduktion der medianen Überlebenszeit mit einer Differenz von etwa 14 Monaten auf. Diese Ergebnisse werden von einem Review aus dem Jahr 2016 bekräftigt. Hierbei wird ein Gewichtsverlust und Unterernährung als häufige Komorbidität beim Speiseröhrenkrebs beschrieben. Anandavadivelan et al. beschreiben eine Unterernährung als einen wichtigen Begrenzungsfaktor in Bezug auf das Überleben beim Ösophaguskarzinom (69). Ebenso konnte von Li et al. in einer systematischen Überprüfung und Metaanalyse anhand eines Ernährungsindex (PNI= Prognostic nutritional index) unter anderem ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Ernährungsindex und einer Verringerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit ESCC festgestellt werden. In diesem Score fließt zum Beispiel der Serumalbuminspiegel der Patienten mit ein (70). Beim Blick auf diese Ergebnisse wird deutlich, wie

wichtig ein Ernährungsscreening bei Patienten mit Speiseröhrentumoren ist und dass dies bereits möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung erfolgen sollte. Die Sicherstellung einer enteralen oder auch parenteralen Ernährung sollte schnellstmöglich bei unterernährten Patienten mit ESCC erfolgen (2, 11). Das Ernährungsscreening ist bereits ein fester Bestandteil der perioperativen multimodalen Behandlung anderer gastrointestinaler Tumore wie dem Kolonkarzinom. Auch vor Beginn einer präoperativen Therapie beim Ösophaguskarzinom wird eine Untersuchung auf Unterernährung empfohlen (2, 71).

Bei weiterer Betrachtung des Patientenkollektives fiel ein Merkmal auf, dass ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose zu haben schien. Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder im Verlauf eine Fistel entwickelten, wiesen im Gegensatz zu Patienten ohne Fistelbildung eine um etwa 15 Monate ($p= 0,008$) kürzere mediane Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Analyse auf. Eine Studie, die die erhobenen Ergebnisse unterstützt, wird in dem Forschungsartikel von Guan et al. beschrieben. Hierbei wurden ebenfalls von Januar 2008 bis Dezember 2017 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus beobachtet, die im Rahmen ihrer Erkrankung eine Fistel entwickelten. Die häufigsten Fisteln waren hierbei ösophagopulmonal und – mediastinal. Dies waren auch die häufigsten Formen im hier analysierten Kollektiv. Die Resultate der Studie ergaben eine statistisch signifikante Verkürzung der Überlebenszeit bei den Patienten mit Ösophagusfistel im Vergleich zur Kontrollgruppe (11 Monate vs. 16,3 Monate; $p< 0,001$). Erklärungen hierfür sind zum Beispiel, dass Patienten nach Entstehen einer Fistel eine höhere Prädisposition für die Entwicklung von Infektionen haben. Eine weitere Studie beschäftige sich mit Risikofaktoren, die eine Fistelentstehung potenziell begünstigen können, wie ein höhergradiges Tumorstadium. Es kann angenommen werden, dass Patienten mit diesen Faktoren eventuell von individuell angepassten Therapien und Vorsorgemaßnahmen profitieren könnten (72, 73).

5.1.3 Risikofaktoren

Bei näherer Betrachtung der Risikofaktoren, spielt vermehrter Alkoholkonsum eine essenzielle Rolle in der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. In der Analyse der Patientendaten fiel ein deutlicher Zusammenhang zwischen

Alkoholabusus und einem niedrigen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes auf ($p=0,026$). Wie bereits vermuten lässt, hat Alkohol einen schädigenden Einfluss auf das Schleimhautgewebe des Ösophagus. Dieser Einfluss lässt sich nicht durch Ethanol, sondern durch die karzinogene Wirkung seines Metaboliten Acetaldehyd erklären. Dieses Stoffwechselprodukt kann zu Schäden der Desoxyribonukleinsäure (DNA-Schäden) führen, ein Beispiel hierfür wären Doppelstrangbrüche der DNA. Somit könnte die oben beschriebene Wirkung ein potenzieller Erklärungsansatz für die Entdeckung im untersuchten Kollektiv sein (74-76).

Eine weitere Beobachtung, die bei der Datenanalyse gemacht wurde, war das häufigere Auftreten von synchronen- oder metachronen Tumoren im Kopf-Hals Bereich bei Männern ohne statistische Signifikanz, welches einen Risikofaktor für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus darstellt (11, 77). Dies korreliert mit Zahlen einer Studie von Meng et al. Hierbei wurde ein Patientenkollektiv mit mehreren primären bösartigen Tumorerkrankungen untersucht. Ein Großteil dieser Patienten sowohl mit synchronen als auch metachronen Tumoren war männlich. Mehr als die Hälfte der beobachteten Patienten wies einen Primärtumor im Gastrointestinaltrakt oder im pulmonalen System auf. Erstgenannte Lokalisation fand sich am häufigsten im Bereich des Magens oder des Ösophagus. In dieser Beobachtungsstudie waren darüber hinaus die meisten primären multiplen bösartigen Tumore mit Magen als auch Speiseröhre verknüpft. Aufgrund dessen kann diese Studie für die oben angegebene Beobachtung in diesem speziell auf das ESCC beschränkte Kollektiv angewandt werden. Auch andere Studien zeigten ähnliche Daten (78, 79). In Bezug auf Tumormarker beim ESCC besteht laut der aktuellen S3 Leitlinie keine Indikation zur Erhebung dieser, weder zur Diagnosestellung noch zur Kontrolle des Therapieerfolges (2), sodass diese in der weiteren Diskussion keine Beachtung finden.

5.1.4 Tumorlokalisierung

Die Tumorlokalisierung beim ESCC des hier dargestellten Patientenkollektives zeigte sich am häufigsten im Bereich des mittleren, gefolgt vom distalen Ösophagus. Der proximale Abschnitt der Speiseröhre lag an dritter Stelle. Die seltenste Lokalisation in diesem Kollektiv war der cervikale Ösophagus. Diese Reihenfolge der häufigsten Lokalisationen des ESCC korreliert mit anderen Studiendaten (42, 80). Es bestanden geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Tumorlokalisierungen in dem beschriebenen Kollektiv. Bei beiden Geschlechtern war überwiegend der mittlere Ösophagus

betroffen. Bei Frauen folgte an zweiter Stelle der distale Abschnitt, bei Männern dagegen der proximale Ösophagusabschnitt. In der weiteren Analyse schien eine cervikale oder proximale Tumorlokalisation häufiger bei Männern aufzutreten ($p=0,033$). Bezüglich dieser Beobachtungen konnten keine Belege in Studien gefunden werden, die ähnliche Feststellungen zu geschlechterabhängigen Unterschieden gemacht haben, sodass hier zunächst von keinem allgemeingültigen Ergebnis ausgegangen werden kann. Ein weiterer Punkt, dem hier Beachtung geschenkt werden soll, ist die Überlebenszeit in Zusammenhang mit der Tumorlokalisation. Im untersuchten Patientenkollektiv konnte kein Unterschied im Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation ermittelt werden. Hierbei wurden nach gemeinsamer Analyse von cervikaler und proximaler versus mittlere und distale Lokalisation ($p=0,696$) die einzelnen Abschnitte zusätzlich getrennt in Hinblick auf die Überlebenszeit betrachtet. Jedoch ergab sich auch in der letztgenannten Analyse kein Unterschied im Überleben ($p=0,754$). Es konnte einzig eine Tendenz zu einem verbesserten Überleben bei distaler Tumorlokalisation im Vergleich zu einer proximal und cervikalen Lage in diesem Kollektiv beobachtet werden. Die medianen Überlebenszeiten stellten sich hierbei wie folgt dar, 29,9 Monate versus 22,1 Monate ($p=0,681$). Ein Artikel, der kontrovers zu den im Kollektiv erhobenen Daten erwähnt werden soll, ist im Jahr 2015 in der Europäischen Zeitschrift für Herz-Thorax-Chirurgie erschienen. Hierbei wurden nicht TNM basierte Einteilungen des Ösophaguskarzinoms untersucht. Abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors und der Lokalisation wurden hierbei Unterschiede im Überleben detektiert. Ein Beispiel hierfür wäre, dass gut differenzierte distal gelegene Tumore ein besseres Überleben als mäßig bis schlecht differenzierte Tumore der proximalen und mittleren Speiseröhre hatten. Eine eindeutige Aussage bezüglich Überlebensvorteilen in alleinigem Bezug auf die Tumorlokalisation konnte hierbei jedoch nicht getroffen werden (80). Eine Situation, in der die Lokalisation potenziell Einfluss auf das Überleben der Patienten haben kann, wurde von Shi et al. bei Patienten beschrieben, die sich aufgrund eines ESCC einer Entfernung des Ösophagus unterzogen hatten. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit ESCC Stadium pT2-3N0M0 mit distaler Lokalisation in Zusammenspiel mit weiteren Voraussetzungen wie einer niedrigen T-Klassifikation oder einem rechtsseitigen thorakalen Operationszugang. Diese Tendenz, dass eine distale Tumorlokalisation einen positiven Einfluss auf das Überleben haben könnte, war auch in unserem Patientenkollektiv wie zuvor erwähnt ersichtlich, jedoch ohne statistische Belegbarkeit und ohne das weitere Einflussfaktoren wie das T-Stadium mit Beachtung fanden. Darüber hinaus hatten

Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, keine prä- oder postoperative Radiochemotherapie erhalten, sodass diese Ergebnisse auf das hier analysierte Patientenkollektiv nur eingeschränkt anwendbar sind. Grund hierfür ist, dass ein Großteil der Patienten in dieser retrospektiven Studie eine Radiochemotherapie erhalten hat. Darüber hinaus spielten in der Studie von Shi et al. auch andere Faktoren wie Grading und T-Stadium eine wichtige Rolle bei der multivariaten Analyse und beeinflussten ebenfalls die Ergebnisse. Bis auf das oben angegebene Stadium des ESCC zeigte sich jedoch auch in Kaplan-Meier Analysen von Shi et al., dass die drei Tumorlokalisationen oberer, mittlerer und distaler Speiseröhrenabschnitt vergleichbare Überlebensdaten aufwiesen, wie auch die Ergebnisse dieser Studie andeuten (80, 81). Gegebenenfalls wären größer angelegte Studien nötig, um eine eindeutige Evidenz für einen alleinigen Einfluss der Tumorlokalisation auf das Überleben zu propagieren.

5.1.5 TNM Stadium und Grading

In Hinsicht auf das T-Stadium ergab sich in dem betrachteten Patientenkollektiv ein Unterschied im Vergleich des prä- und postoperativ erhobenen T-Stadiums. Bei Patienten, die eine präoperative Radiochemotherapie oder alleinige Chemo-, beziehungsweise Radiotherapie erhalten hatten, kam es häufiger zu einer Abnahme der Eindringtiefe beziehungsweise der Größe des Tumors im Vergleich zu Patienten, die keine derartige Therapie erhalten hatten ($p= 0,170$). 2/3 der Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung zeigten einen Regress im Vergleich des präoperativen zum histopathologischen T-Stadium. Dieses Ergebnis korreliert mit diversen Studien, die zur Etablierung einer präoperativen Radiochemotherapie abhängig vom Tumorstadium geführt haben (9, 82). Im weiteren Verlauf stellte sich ein möglicher Zusammenhang des präoperativ erhobenen T-Stadiums auf die Überlebenszeit heraus. Es zeigte sich eine Tendenz zu einem längeren Überleben bei Tumoren mit niedriger Eindringtiefe, entsprechend einem T1/T2-Stadium gegenüber den fortgeschritteneren T3/T4 Stadien. Die Überlebenszeit stellte sich wie folgt dar, für Erstere 53,3 Monate versus 23,5 Monate bei zweitgenannter Gruppe ($p= 0,375$). Zudem konnte bei näherer Betrachtung ein Bezug zwischen T-Stadium und Lymphknotenbefall festgestellt werden. Zusammengefasst ergab sich bei Tumoren mit tiefer Infiltration (T3/T4) häufiger ein Lymphknotenbefall ($p= 0,073$). Wie zu erwarten, zeigte sich in diesem Kollektiv eine verkürzte Überlebenszeit bei festgestellter Lymphknotenbeteiligung. Waren die Lymphknoten frei, überlebten die Patienten im Median 35 Monate. Bei Vorliegen eines N1/N2/N3

Stadiums, lag die mediane Überlebenszeit bei 22,1 Monaten ($p= 0,203$). Die zuletzt genannten Beobachtungen zeigten im untersuchten Patientenkollektiv keinen statistischen Zusammenhang, dennoch ergibt sich aus den medianen Überlebenszeiten in gemeinsamer Betrachtung mit dem T und N Stadium eine gewisse Tendenz, weshalb dies hier Erwähnung finden soll. Studien, die eine Abnahme der medianen Überlebenszeit mit zunehmender Infiltrationstiefe des Tumors sowie bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen beschreiben, unterstützen die Aussage der oben beschriebenen potenziellen Prognosefaktoren (4, 5, 64, 66), die hier gegebenenfalls durch eine zu geringe Patientenzahl nicht zur Geltung kommen.

Eine statistisch nachweisbare Aussage konnte in diesem Studienkollektiv in Bezug auf eine Fernmetastasierung (M1) getroffen werden. Diese ging mit einer Verkürzung der medianen Überlebenszeit von circa 17,2 Monaten ($p < 0,001$) im Gegensatz zu Patienten mit einer M0-Situation einher. Die Literaturrecherche unterstützt diese Beobachtung (65, 66). Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (Grading) hatte in diesem Patientenkollektiv dagegen keinen deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit. Dies widerspricht den Daten aus momentanen Studien. In diesen wird das Grading teils als starke Vorhersagevariable in Bezug auf das Überleben beschrieben. Auch in multivariaten Analysen wurde eine schlechte Prognose mit einer schlechteren Differenzierung des Tumorgewebes in Verbindung gebracht (65, 83).

5.1.6 Therapieschemata

Die Forschung im Bereich der Tumorthérapien wurde vor allem in den letzten Jahren durch neue Möglichkeiten zielgerichteter Therapien beeinflusst. Zu nennen ist unter anderem die Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren. Hierbei sollen vereinfacht dargestellt, Mechanismen, mit denen sich Tumorzellen gegen das körpereigene Immunsystem schützen, deaktiviert werden (84). Die Therapieschemata sind einem ständigen Wandel unterworfen. In Bezug auf das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gab es insbesondere in den letzten beiden Jahren Neuerungen hinsichtlich einer adjuvanten Immuntherapie sowie der Therapien in fortgeschrittenen Stadien. Welche Behandlungsstrategie verfolgt wird, ist dabei grundsätzlich abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, hinsichtlich weiterer Erkrankungen oder des Ernährungsstatus. Daneben spielt das Tumorstadium (TNM) und die Lokalisation sowie im weiteren Verlauf die PD-L1 Ausprägung auf den Tumorzellen und im umliegenden Gewebe eine entscheidende Rolle. Neben der endoskopischen Resektion betroffener Areale

besteht in höhergradigen Stadien die Möglichkeit der vollständigen operativen Entfernung des Tumors im Rahmen einer Ösophagektomie. Durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie konnte zudem eine Prognoseverbesserung im Sinne eines gesteigerten Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens erreicht werden, sodass diese ein fester Bestandteil der Leitlinienempfehlung ab dem Stadium T3 ist und auch global gesehen als Standardbehandlung empfohlen wird (2, 9, 85). Auch eine definitive Radiochemotherapie als Alternative zur Operation steht zur Verfügung (2, 9, 11, 85). Eine weitere Neuerung in der Therapie ist die Möglichkeit einer adjuvanten Immuntherapie. Diese wird eingesetzt, falls nach präoperativer RCT und Operation mit Erreichen einer R0-Situation weiterhin eine histopathologisch gesicherte Resterkrankung vorliegt (10, 11). Diese therapeutische Möglichkeit wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht angewandt, da die Zulassungen für Nivolumab/Pembrolizumab erst 2021/22 erfolgte und sich die Beobachtungszeit dieser retrospektiven Studie nur bis 2017 erstreckte. Die aktuellsten leitliniengerechten Therapieschemata wurden in Abbildung 2 und Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Bei näherer Betrachtung der Therapiealgorithmen wird zudem zwischen einer cervikalen und einer thorako-abdominalen Tumorlokalisation unterschieden. Der elementare Unterschied in der Behandlung ist in diesem Falle, dass bei cervikaler Lokalisation aufgrund des höheren operativen Risikos häufiger die Durchführung einer definitiven Radiochemotherapie empfohlen wird (2, 86). In einer Studie von Chen et al. wurde jedoch ein besseres Langzeitergebnis nach chirurgischer Resektion in diesem Bereich im Gegensatz zur definitiven Radiochemotherapie propagiert. Darüber hinaus wurden in dieser die Heilungschancen bei erstgenannter Option als höher eingeschätzt (42). Aufgrund der vielen Einflussfaktoren in Bezug auf die Therapie ist eine interdisziplinäre Tumorkonferenz, um einen individuellen Behandlungsplan zu erstellen, unabdingbar (2).

5.1.7 Neoadjuvante Therapie mit Operation versus alleinige Operation

Der Vorteil einer neoadjuvanten Radiochemotherapie vor Operation im Vergleich zu einer alleinigen Operation wurde mehrfach in Studien belegt. Vor allem das Gesamtüberleben scheint sich unter der multimodalen Therapie signifikant zu verbessern (9, 87). Ebenso konnte auch in diesem Kollektiv bei mehr als der Hälfte der Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten haben, ein Tumorregress beobachtet werden (siehe Kapitel 4.1.4.2). In einem Peer-Review von Harada et al. wurden

ähnliche Daten erhoben. Hierbei wurde propagiert, dass knapp 50% der ESCC Patienten nach präoperativer RCT eine pathologisch gesicherte komplette Remission aufzeigten (85). In unserem Kollektiv muss dagegengehalten werden, dass hier von einem Regress des Tumors, nicht von einer vollständigen Remission die Rede ist.

Interessant ist zudem der Blick auf das mediane Gesamtüberleben der Gruppe I (neoadjuvante Therapie und Operation) versus Gruppe III (alleinige operative Resektion) in diesem Patientenkollektiv. Hierbei konnte kein Überlebensvorteil in erstgenannter Gruppe gegenüber der Durchführung einer direkten Operation festgestellt werden (medianes Gesamtüberleben 49,6 vs. 54,9 Monate). Dieses Ergebnis widerspricht der aktuellen Studienlage (9, 87, 88). Die Überlebensdaten in der Gruppe I decken sich mit Daten aus der Studie von van Hagen et al., in welcher ein signifikanter Überlebensvorteil für die neoadjuvante RCT gegenüber einer alleinigen Operation aufgezeigt wurde (medianes Gesamtüberleben 49,4 vs. 24 Monate). Keine Übereinstimmung bestand jedoch mit den Überlebensdaten aus der Gruppe III (9). Auf der anderen Seite betont eine Studie von Mariette et al., dass bei Patienten mit niedrigeren Tumorstadien I oder II kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die eine neoadjuvante RCT erhalten haben, verglichen mit rein operativ versorgten Patienten, aufgezeigt werden kann. Dies könnte an der grundsätzlich besseren Resektabilität des Tumors in diesen Stadien liegen, sodass eine Vorbehandlung keinen deutlichen Effekt in Bezug auf eine bessere Resektion hat und somit auch das Gesamtüberleben möglicherweise nicht aussagekräftig beeinflusst wird (48). Der Vorteil einer präoperativen RCT zur Tumerverkleinerung konnte nämlich vor allem für fortgeschrittene Tumorstadien nachgewiesen werden (9, 87). Dies könnte auch im Falle dieses Patientenkollektives als wichtiger Einflussfaktor geltend gemacht werden, denn in Gruppe III der Patienten lag bei 65% dieser ein niedrigeres UICC Stadium im Sinne von I-II vor. Lediglich 35% der Patienten wiesen ein UICC Stadium III-IV auf.

Weitere Gründe für die abweichenden Resultate in dieser Studie im Vergleich zur aktuellen Literatur könnten sein, dass an der Universitätsmedizin Mainz ein Kompetenzzentrum für chirurgische Eingriffe an Magen und Speiseröhre existiert. Im Rahmen dessen werden dort minimal invasive Verfahren und minimal invasive robotisch-assistierte Verfahren für die Ösophaguschirurgie angewandt. Grimminger et al. beschreibt diese Operationstechniken in einem Kommentar, erschienen in den *Annals of the New York Academy of sciences*, im Vergleich zur offenen Operation als überlegen. Stetige Neuerungen und Anpassungen in der minimal invasiven Chirurgie haben zu einer sinkenden Sterblichkeitsrate bei derartigen Eingriffen geführt. Es wird im Rahmen dieses

Updates zu Robotertechniken bei Speiseröhrenkrebschirurgie propagiert, dass sowohl die 30-Tage als auch die innerklinische Sterblichkeit in Zentren mit hohen Fallzahlen und der Anwendung von minimalinvasiver Chirurgie oder robotisch-assistierten minimal invasiven Operationstechniken unter 5% gesenkt werden kann (41). Berlth et al. betont zudem in einer Übersichtsarbeit zu minimal invasiver Speiseröhrentfernung Vorteile nach einer derartigen operativen Intervention wie eine verminderte Lungenbeeinträchtigung als auch eine Schmerzminderung im Vergleich zu offenen Verfahren (89). Möglicherweise wiesen einige Kliniken, deren Daten Einfluss in die vergleichend erwähnten Studien hatten, nicht dieselbe hohe Fallzahl oder die operativen Möglichkeiten wie an einem Kompetenzzentrum auf. Durch eine häufigere Durchführung komplexer operativer Eingriffe an der Speiseröhre wird angenommen, dass an solchen Zentren ein besseres Überleben der Patienten durch die bereits erwähnten Vorteile erreicht werden kann (2).

Diese Annahmen könnten eine Erklärung für die ähnlichen Überlebensraten in den Therapiegruppen I und III geben. Zusammenfassend zeigten die hier erhobenen Ergebnisse, dass eine neoadjuvante Therapie mit nachfolgender Operation im Vergleich mit anderen Therapien vorteilhafte Überlebensdaten aufweist und somit die aktuelle Leitlinienempfehlung durch diese retrospektive Analyse unterstützt werden kann.

5.1.8 Neoadjuvante RCT und Operation versus definitive Radiochemotherapie

Ein weiterer Punkt, der hier Beachtung finden sollte, ist die Therapie bei Tumoren mit einer größeren Tumorausdehnung entsprechend einem T3 oder T4 Stadium ohne Fernmetastasen. In diesem Fall gilt die definitive RCT als Alternative zur neoadjuvanten RCT mit Operation. Gesetzt den Fall, dass eine Resektion nicht möglich ist oder ein cervikal lokalisiertes ESCC vorliegt, wird die definitive RCT sogar bevorzugt angewandt (2). Somit wird nun die Gruppe IVa dieses Kollektives im Vergleich zur Gruppe I näher beleuchtet. 25,7% der Patienten (n= 37), die eine definitive RCT als Erstlinientherapie erhalten hatten, konnten mit 14,6% (n=21) Patienten mit neoadjuvanter Therapie und Operation verglichen werden.

Bei Betrachtung der medianen Überlebenszeiten zeigte sich zwischen diesen beiden Gruppen kein deutlicher Unterschied im Log-Rank Test ($p= 0,173$). Dennoch bestand ein Trend zu einem verbesserten Überleben in Therapiegruppe I versus Gruppe IVa

(49,6 vs. 23,5 Monate). Vergleicht man die in Gruppe I in diesem Kollektiv erhobenen Überlebenszeiten mit Studiendaten, ergeben sich ähnliche Ergebnisse, wobei beachtet werden muss, dass auch häufig Patienten mit ösophagealen Adenokarzinomen miteingeschlossen wurden und die Daten somit nicht exakt mit den hier erhobenen vergleichbar sind (9, 90). Die Überlebensdaten der Patienten mit definitiver RCT stellen sich verglichen mit Literaturdaten ebenfalls ähnlich dar, mit einem Trend zu besseren Überlebenszeiten in dem hier analysierten Kollektiv. In der Studie von Bedenne et al. ergab sich ein medianes Überleben unter definitiver RCT von 19,3 Monaten, somit vergleichbar mit den hier erhobenen Daten (91).

Die Studienlage bezüglich eines Vorteils einer der beiden Therapien I oder IVa stellt sich widersprüchlich dar. Einige Studien und auch die aktuelle S3-Leitlinie unterstützen die hier erhobenen Daten, die keinen Vorteil zum Beispiel in Bezug auf das Überleben für eine der beiden Therapiegruppen beschreiben (2, 91). In einigen Studien wird der definitiven RCT jedoch ein höheres Risiko für einen lokalen Progress zugeschrieben, was möglicherweise kürzere Überlebensdaten unter dieser Therapie erklären könnte. Der Gruppe I wird im Gegensatz hierzu ein deutlich niedrigeres Lokalrezidivrisiko zugeschrieben (55, 92). Auch in diesem Kollektiv könnte dies eventuell den Trend zu einem besseren Überleben in Gruppe I mit bedingt haben. Ebenso könnten die wie unter Abschnitt 5.1.7 erwähnten inzwischen hochentwickelten minimalinvasiven und roboter-assistierten Operationsverfahren, die mit niedrigeren Raten an postoperativen Komplikationen und sinkender Mortalität im Vergleich zu offenen Verfahren einhergehen und an der Universitätsmedizin Mainz angewandt werden, zu besseren Überlebensdaten führen (93). Dagegen gibt es Studien, die der Therapie mit neoadjuvanter RCT und Operation einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer definitiven RCT zuschreiben (92). Ebenso wird von Kranzfelder et al. beschrieben, dass eine definitive RCT keinen Vorteil in Bezug auf das Überleben gegenüber anderen kurativen Verfahren erbrachte (56). In einer großen Metaanalyse von Montagnani et al. wird im Vergleich zu anderen Therapiestrategien die neoadjuvante RCT mit Operation als die Option mit dem stärksten Überlebensvorteil im Vergleich zu anderen multimodalen Verfahren beschrieben. Die definitive RCT wird dagegen als vorteilhafte optionale Therapie beispielsweise bei Patienten mit cervikalen Tumoren oder gesteigertem operativem Risiko beziehungsweise fortgeschrittenem Alter angegeben (94).

Insgesamt lässt sich in Zusammenschau mit den hier erhobenen Daten und der Literaturanalyse sagen, dass die Therapie individuell geplant werden sollte und unterschiedliche Patienten Aspekte, wie Komorbiditäten, Einfluss in die Therapiestrategie

finden sollten. Falls eine Operation möglich ist, kann aufgrund der aktuellen Datenlage und ebenso auf Grundlage der hier erhobenen Daten eine Empfehlung für die Durchführung einer neoadjuvanten RCT mit Operation ausgesprochen werden. Nichtsdestotrotz kann auch die definitive RCT in vielen Fällen eine gute Therapiealternative darstellen, da sie sich weniger invasiv gestaltet. Weitere Studien sind im Verlauf notwendig, insbesondere da sowohl die zytostatischen Regime als auch operative und radioonkologische Techniken einem ständigen Wandel unterliegen.

Eine alleinige Bestrahlungstherapie als auch eine alleinige Chemotherapie werden sowohl als Erstlinientherapie als auch im neoadjuvanten Setting nach aktueller Leitlinie nicht empfohlen. Ausschließlich eine Kombination beider im Rahmen einer neoadjuvanten RCT [s.h. Kapitel 5.1.7.] oder als definitive RCT wird, wie zuletzt beschrieben, als therapeutische Möglichkeit angegeben (2, 95). In dem hier vorliegenden Kollektiv zeigten die Patienten, die in Gruppe IV mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden, eine im Gegensatz zu den Gruppen I und III deutlich reduzierte mediane Überlebenszeit von 14,9 Monaten. Eine alleinige Bestrahlungstherapie ging ebenfalls mit einer Abnahme der Überlebenszeit einher. Diese zeigte mediane Werte von lediglich 5,6 Monaten auf. Diese Resultate unterstützen oben beschriebene Leitlinienempfehlung, keine alleinige Radiatio oder zytostatische Therapie bei ESCC Patienten einzusetzen.

5.1.9 Chemotherapieregime

Wie bereits erwähnt, ist die neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation weiterhin der etablierte Therapiestandard beim ESCC ab dem Stadium T3 beziehungsweise potenziell ab T2 (2, 90). Neben dem optimalen Therapieregime stellt sich nun auch die Frage, welche Chemotherapeutika die bestmögliche Effektivität sowie die beste Verträglichkeit aufweisen.

In Bezug auf die zytostatische Therapie haben sich in den letzten Jahren keine grundsätzlichen Veränderungen ergeben. Drei mögliche neoadjuvante Kombinationstherapien werden in der aktuellen Leitlinie empfohlen. Diese sind 5-FU und Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel sowie Oxaliplatin, Folinsäure und 5-FU (2). Das zuvor angewandte Regime mit Cisplatin und Etoposid gilt als veraltet. Boonstra et al. zeigte unter dieser Chemotherapie ein medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit neoadjuvanter RCT gefolgt von einer Operation von 16 Monaten auf (88). Dagegen wurden in der

Studie von Van Hagen et al. nach neoadjuvanter RCT mit Carboplatin und Paclitaxel mediane Überlebensraten von 49,4 Monaten beschrieben (9). Zur ständigen Evaluation, welches Regime der aktuellen Leitlinie hinsichtlich der Überlebensraten und auch des Nebenwirkungsprofils empfohlen werden kann, erfolgte die Durchführung unterschiedlicher Studien. Im Vergleich von Cisplatin und 5-FU mit dem FOLFOX Schema (Oxaliplatin, Folinsäure und 5-FU) kam man in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben zu keinem signifikanten Unterschied (50). Zu erwähnen ist hierbei auch die Power-Studie von Möhler et al., eine offene, randomisierte Phase III Überlegenheitsstudie, die Cisplatin und 5-FU als wichtige zytostatische Kombinationstherapie in fortgeschrittenem beziehungsweise metastasiertem Tumorstadium ausweist. Dagegen wurde in vorhergehenden Analysen für die Therapie mit Oxaliplatin und 5-FU in diesem fortgeschrittenen Stadium im Gegensatz zur Cisplatin und 5-FU Therapie eine geringere Ansprechrate mit einem geringeren Gesamtüberleben beschrieben (medianes Gesamtüberleben 8 vs.10,2 Monate). Die Powerstudie verglich in zwei Patientengruppen die Therapie mit 5-FU und Cisplatin mit einer zweiten Patientengruppe, die die gleiche Kombination mit dem Zusatz des monoklonalen Antikörpers Panitimumab gegen den EGF-Rezeptor erhielt. Ausschlaggebend hierfür war, dass der EGF-Rezeptor bei 50-70% der Patienten mit Speiseröhrenkrebs überexprimiert ist, sodass die Vermutung bestand, eine Antikörpertherapie könne möglicherweise einen Einfluss auf das Therapieoutcome haben. Diese Annahme wurde jedoch widerlegt, es zeigte sich im Vergleich kein Überlebensvorteil unter Panitimumab, neben einer zudem erhöhten Toxizität (13).

Die erst vor Kurzem erschienene retrospektive Studie von Su et al. zeigte im Vergleich der Regime Paclitaxel und Carboplatin mit Cisplatin und 5-FU bessere Ergebnisse in Bezug auf das Überleben unter erstgenannter Kombinationstherapie. Diese führte unter anderem zu einer verbesserten chirurgischen Resektion der Ösophagustumore (90).

Nachfolgend wurde das hier analysierte Kollektiv in Bezug auf das Cisplatin und 5-FU Regime untersucht. Von den 31 Patienten (21,5%), die einer neoadjuvante Chemotherapie zugeführt wurden, erhielten 27 Patienten (87%) eine Therapie mit Cisplatin und 5-FU, die restlichen Patienten erhielten ein alternatives Regime. Bei Betrachtung des Tumoransprechens zeigten Patienten, die mit ersterer Kombination behandelt wurden, in 74% der Fälle ein gutes Ansprechen. Daten zum Ansprechen konnten in diesem Fall allerdings nur bei 19 Patienten ermittelt werden. In der Patientengruppe, die mit einem alternativen Regime behandelt wurde, ergab sich ein gutes Ansprechen

dagegen lediglich in der Hälfte der Fälle. Diese Daten und auch die teils kontroversen oben beschriebenen Studien geben Anlass zu weiteren Untersuchungen und Analysen. Bei Gegenüberstellung der medianen Überlebenszeiten ergab sich kein Unterschied zwischen dem Cisplatin und 5-FU Schema gegenüber einer alternativen Chemotherapie. Dennoch zeigte sich eine Tendenz zu einem besseren Überleben unter erstgenanntem Regime (medianes Gesamtüberleben 35 vs. 12,2 Monate). Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund der geringen Fallgröße der alternativen Chemotherapiegruppe nur bedingt aussagekräftig. Potenzielle Ursachen dafür, dass Cisplatin und 5-FU gegenüber den alternativen zytostatischen Therapien nicht überlegen war, könnten sein, dass das hier analysierte Kollektiv, wie bereits erwähnt, lediglich eine kleine Patientenanzahl einschloss und somit die Power für eine stärkere Aussagekraft fehlte. Darüber hinaus sind die Regime, die verglichen wurden, ebenfalls hauptsächlich leitliniengerechte Therapien, die häufig platinbasiert waren und somit ebenfalls als Alternative empfohlen werden können.

Es erfolgte zudem eine nähere Betrachtung der Chemotherapieregime bei der definitiven RCT Gruppe IVa und der Gruppe IVc, die eine alleinige Chemotherapie erhalten hatten. Von den 66 Patienten, die in diese beiden Gruppen eingeschlossen waren, erhielten etwa 80% eine Therapie mit 5-FU und Cisplatin. Die übrigen erhielten zumeist eine 5-FU und Oxaliplatin basierte Therapie. Bei Vergleich der medianen Überlebenszeiten zwischen erst- und zweitgenanntem Regime ergab sich kein Unterschied (22,1 vs. 15,1 Monate), lediglich ein Trend zu einem verbesserten Überleben unter 5-FU und Cisplatin. Laut Leitlinie stehen für die definitive RCT folgende Kombinationstherapien vergleichbar mit der neoadjuvanten Therapie zur Verfügung. Diese sind Cisplatin/ 5-FU, Carboplatin/ Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel sowie Oxaliplatin in Kombination mit Folinsäure und 5-FU (2). Somit wurde in diesem Kollektiv leitliniengerecht therapiert. Wie bereits im Abschnitt zur neoadjuvanten Chemotherapie beschrieben, ergaben Studien vergleichbare Ergebnisse zwischen den oben genannten Therapieregimen, so dass auch im Falle unserer Studie mit keinem nachweisbaren Unterschied zwischen den angewandten Schemata zu rechnen war (49, 50).

Zusammenfassend kann somit die leitliniengerechte Therapie, unter anderem mit Cisplatin und 5-FU als Standardtherapie, durch die Daten dieser retrospektiven Studie unterstützt werden.

5.2. Limitationen

In der hier angefertigten Arbeit wurden die Daten der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz verwendet. Es erfolgte keine überregionale Datenerhebung, sodass lediglich die Angaben von Patienten einer Klinik analysiert wurden. Somit ist die Aussagekraft der hier erhobenen Resultate im Vergleich mit Studien, die in mehreren Krankenhäusern durchgeführt wurden, beschränkt. Aufgrund der noch nicht vollständigen Digitalisierung aller Patientenakten sind einige Dokumentationen lückenhaft. In manchen Fällen fehlen Nachbeobachtungsdaten in Hinblick auf Progress und Überlebenszeit, da einige Patienten zum Beispiel weiter im ambulanten Setting und nicht mehr an der Universitätsmedizin betreut wurden. Es wurden teils Gruppen mit nur kleinen Fallzahlen verglichen, sodass man die statistischen Resultate hieraus lediglich als Trend beschreiben kann und signifikante Zusammenhänge streng hinterfragen muss. Teils konnte aufgrund fehlender Dokumentation keine Aussage zum Therapieansprechen oder zum postoperativen Tumorstadium gemacht werden, beides Angaben, die in der näheren Analyse von Bedeutung sind.

6 Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bedarf einer multimodalen individualisierten Behandlung. Dementsprechend dient die hier vorliegende retrospektive Arbeit als Übersicht über gängige Therapiemöglichkeiten im Beobachtungszeitraum. Ebenso fanden in diesem Kontext aktuelle Neuerungen und Fortschritte Beachtung.

Insgesamt wurden in der hier vorliegenden Dissertation Daten von 144 Patienten erhoben. Ein besonderes Augenmerk galt den Risikofaktoren für die Entstehung des ESCC, Tumorcharakteristika sowie den Therapiestrategien mit Überprüfung des Tumoransprechens. Das Ziel hierbei war es unter anderem Faktoren, die die Prognose der Erkrankung beeinflussen, zu identifizieren und näher zu charakterisieren. Es erfolgte ein Vergleich von Studienergebnissen und Leitlinienprotokollen mit den hier erhobenen Daten. Anhand von Überlebenszeitanalysen konnten vorbekannte Prognosefaktoren wie der Ernährungsstatus, eine Fistelbildung oder ein florider Alkoholkonsum anhand dieser Daten bestätigt werden. Eine Unterernährung der Patienten im Sinne eines Body Mass Index unter $18,5 \text{ kg/m}^2$ ging beispielsweise mit einer Reduktion des medianen Überlebens von 14 Monaten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten einher. Die erwähnte Fistelbildung hatte ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf das Überleben der Patienten, auch hier zeigte sich eine Reduktion der medianen Überlebenszeit von circa 15 Monaten im Gegensatz zu Patienten ohne eine Fistelentwicklung. Eine Studie von Guan et al. propagierte ebenfalls eine statistisch belegbare Abnahme der Überlebenszeit bei Patienten mit ESCC und Fistelentwicklung (72).

In Bezug auf das Tumorstadium zeigte diese Arbeit, dass eine Fernmetastasierung als wichtiger prognostischer Faktor gesehen werden kann. Bei Vorliegen einer M1-Situation kam es zu einer Prognoseverschlechterung der Patienten. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der Überlebenszeit von mehr als 17 Monaten im Vergleich zu einem M0-Stadium. Ebenso wiesen eine höhere Eindringtiefe des Tumors oder ein Lymphknotenbefall einen Trend zu einem negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten auf. Patienten mit einem T1/T2 Stadium überlebten im Median 53,3 Monate. Gegenüberstellen kann man hier die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem T3/T4 Stadium, die bei 23,5 Monaten lag. Eine Lymphknotenmetastasierung führte zu

einer Verkürzung der Überlebenszeit um etwa 12 Monate verglichen mit einer N0-Situation.

Die im Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz angewandten Therapieschemata bestätigten überdies anhand von Überlebenszeitanalysen die aktuellen Leitlinienkonzepte. Es konnte ein Vorteil für die präoperative Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation anhand der längeren medianen Überlebenszeit im Vergleich zu anderen Konzepten festgestellt werden, diese lag bei 49,6 Monaten (2). Die definitive Radiochemotherapie zeigte sich ebenfalls als adäquates alternatives Behandlungskonzept mit einer medianen Überlebenszeit von 23,5 Monaten, wobei das höhere Lokalrezidivrisiko im Vergleich zu anderen Modalitäten mit beachtet werden sollte. Interessanterweise zeigte sich die alleinige Operation den beiden anderen Schemata in diesem Kollektiv nicht unterlegen, sodass diesbezüglich ein Dissens zur aktuellen Datenlage vorlag. Die mediane Überlebenszeit lag in dieser Therapiegruppe bei 54,9 Monaten. Möglicherweise spielt hierbei die operative Fallzahl als auch minimal invasive chirurgische Techniken an Kompetenzzentren, wie der Universitätsmedizin Mainz, eine Rolle. Daneben kann auch das TNM-Stadium der Patienten dieser Gruppe als potenzieller Einflussfaktor in Betracht gezogen werden.

Eine weitere wichtige Fragestellung vieler Studien war und ist die optimale Kombination der Chemotherapeutika. In diesem Fall konnte die leitliniengerechte Therapie unter anderem mit 5-FU und Cisplatin sowohl für die neoadjuvante als auch für definitive Radiochemotherapie durch die erhobenen Daten unterstützt werden. Im Falle einer neoadjuvanten zytostatischen Therapie mit 5-FU und Cisplatin ergab sich in 74% ein gutes Tumoransprechen wohingegen die alternativen Chemotherapieschemata lediglich in 50% ein vergleichbares Ansprechen aufwiesen.

Im Rahmen der neuen zielgerichteten Therapien haben Immuncheckpointinhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab auch in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in bestimmten Fällen zu einer signifikanten Prognoseverbesserung geführt. In diesem Kollektiv wurde diese Therapieform jedoch noch nicht angewandt, sodass hierzu keine Aussage anhand dieser Arbeit getroffen werden kann. Die anstehende Herausforderung besteht meiner Meinung nach in der individualisierten Tumorthherapie. Unter näherer Charakterisierung und Analyse der Tumoren könnten andere molekulare Ziele erkannt werden und sich anhand dessen neue Therapiemöglichkeiten für die Zukunft eröffnen.

7 Literaturverzeichnis

1. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17048.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.0, Oktober 2021, .
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
4. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician*. 2017;95(1):22-8.
5. Kraywinkel K, Buttmann-Schweiger N. Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen. *Der Onkologe*. 2020;2020(26):311--6.
6. Onkologie L. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Langversion 2.0.: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 12/2018 [cited 18.12. 2020]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf.
7. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, Okamura A, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today*. 2020;50(1):12-20.
8. Stahl M, Al-Batran S-E, Borner M, Gockel I, Grenacher L, Hass H, et al. Ösophaguskarzinom: Onkopedia; 2018 [cited 12.12. 2020]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
9. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84.
10. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-203.
11. Stahl M, Al-Batran S-E, Borner M, Gockel I, Grenacher L, Hass H, et al. Ösophaguskarzinom: Onkopedia; 2022 [cited 14.05. 2022]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@raw/pdf/20220510-125435.pdf?download=1&filename=oesophaguskarzinom.pdf>.
12. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019;15(10):1057-66.
13. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC, Brenner B, Meiler J, Etrich TJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol*. 2020;31(2):228-35.
14. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, Soltani S, Pakzad I, Mohammadian M, et al. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Ann Transl Med*. 2016;4(2):29.
15. Hessisches Ärzteblatt. Wetzka J MA. Ösophaguskarzinome [Internet]2020 [cited 17.12. 2020]. Available from:

- https://www.laekh.de/fileadmin/user_upload/Heftarchiv/Einzelartikel/2020/05_2020/OEsophaguskarzinome.pdf.
16. e.V. RK-ludGdeKiD. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe Berlin 2021 [14.05.2022]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
 17. Yamamoto S, Yashima K, Kawata S, Hosoda K, Tamoto A, Ikebuchi Y, et al. Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and esophageal cancer. *Oncol Lett.* 2017;14(1):587-92.
 18. Hosoda K, Yashima K, Tamoto A, Yamamoto S, Kawata S, Ikebuchi Y, et al. Expression of methylation-modulated tumor-related genes in endoscopically resected early esophageal squamous neoplasia. *Oncol Lett.* 2017;14(1):737-42.
 19. Vogiatzi F, Brandt DT, Schneikert J, Fuchs J, Grikscheit K, Wanzel M, et al. Mutant p53 promotes tumor progression and metastasis by the endoplasmic reticulum UDPase ENTPD5. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(52):E8433-e42.
 20. Alao JP. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Mol Cancer.* 2007;6:24.
 21. Dey B, Raphael V, Khonglah Y, GiriLynrah K. Expression of Cyclin D1 and P16 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Middle East J Dig Dis.* 2015;7(4):220-5.
 22. Zhou C, Li J, Li Q. CDKN2A methylation in esophageal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(30):50071-83.
 23. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(5):509-17.
 24. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210-5.
 25. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21(26):7933-43.
 26. Matsumura Y, Stiles KM, Reid J, Frenk EZ, Cronin S, Pagovich OE, et al. Gene Therapy Correction of Aldehyde Dehydrogenase 2 Deficiency. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;15:72-82.
 27. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CW, Steijgerberg EW, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2144-9.
 28. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2007;121(12):2753-60.
 29. Stöver I FP. Ösophaguskarzinom In: *Praxismanual Strahlentherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2018.
 30. Block B, Schachschal G, Schmidt HHJ. Z-Linie. In: Block B, Schachschal G, Schmidt HHJ, editors. *Der Gastroskopie-Trainer. 2., aktualisierte Auflage* ed: Georg Thieme Verlag; 2005.
 31. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):36-42.
 32. Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31(4):465-75.
 33. Secrier M, Li X, de Silva N, Eldridge MD, Contino G, Bornschein J, et al. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nat Genet.* 2016;48(10):1131-41.
 34. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017;541(7636):169-75.

35. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479-90.
36. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002;224(3):748-56.
37. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):988-92.
38. Golger D, Probst A, Märkl B, Messmann H. ESD versus EMR bei Adenofrühkarzinom des Ösophagus (EAC). *Z Gastroenterol.* 2015;53(08):KG211.
39. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149(2):302-17.e1.
40. Kikuchi H, Takeuchi H. Future Perspectives of Surgery for Esophageal Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;24(5):219-22.
41. Grimminger PP, van der Horst S, Ruurda JP, van Det M, Morel P, van Hillegersberg R. Surgical robotics for esophageal cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1434(1):21-6.
42. Chen SB, Yang XH, Weng HR, Liu DT, Li H, Chen YP. Clinicopathological features and surgical treatment of cervical oesophageal cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):3272.
43. V. A. Erfahrungen und Ergebnisse der cervikomediastinalen Lymphadenektomie in einem Zentrum [[Dissertation]]. Hamburg: Hamburg; 2018.
44. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010;251(1):46-50.
45. Lagergren J, Mattsson F, Zylstra J, Chang F, Gossage J, Mason R, et al. Extent of Lymphadenectomy and Prognosis After Esophageal Cancer Surgery. *JAMA Surg.* 2016;151(1):32-9.
46. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, DeMeester TR, Hölscher AH. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Diseases of the Esophagus.* 2004;17(4):310-4.
47. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Beal H, Théreaux J, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer.* 2016;56:59-68.
48. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2416-22.
49. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(3):638-43.
50. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):305-14.
51. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schnider A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol.* 2018;29(6):1386-93.
52. Schardt J. [The use of immune checkpoint inhibitors in routine oncology]. *Z Rheumatol.* 2020;79(8):809-17.

53. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery*. 1993;113(2):138-47.
54. Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pöttgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Diseases of the Esophagus*. 2014;27(7):678-84.
55. Pöttgen C, Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer--a meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(6):599-604.
56. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):768-83.
57. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):627-37.
58. Rades D, Bartscht T, Hunold P, Schmidberger H, König L, Debus J, et al. Radiochemotherapy with or without cetuximab for unresectable esophageal cancer: final results of a randomized phase 2 trial (LEOPARD-2). *Strahlenther Onkol*. 2020;196(9):795-804.
59. Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol*. 2016;120(1):136-9.
60. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2021;398(10302):759-71.
61. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449-62.
62. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(3):330-7.
63. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-17.
64. Gavin AT, Francisci S, Foschi R, Donnelly DW, Lemmens V, Brenner H, et al. Oesophageal cancer survival in Europe: a EURO CARE-4 study. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(6):505-12.
65. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, Allen MS, Chen LQ, Hunter JG, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus*. 2009;22(1):1-8.
66. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(6):1010-21.
67. Ferndale L, Aldous C, Hift R, Thomson S. Gender Differences in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma in a South African Tertiary Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19).

68. Kauppila JH, Mattsson F, Brusselaers N, Lagergren J. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(5):e021495.
69. Anandavadivelan P, Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(3):185-98.
70. Li P, Wang X, Lai Y, Zhou K, Tang Y, Che G. The prognostic value of pre-treatment prognostic nutritional index in esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15280.
71. Reischl S, Wilhelm DF, Neumann PA, Friess H, Martignoni ME. [Peri- and postoperative nutrition in colorectal cancer patients]. *Ther Umsch*. 2018;75(10):642-8.
72. Guan X, Liu C, Zhou T, Ma Z, Zhang C, Wang B, et al. Survival and prognostic factors of patients with esophageal fistula in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Biosci Rep*. 2020;40(1).
73. Hu B, Jia F, Zhou H, Zhou T, Zhao Q, Chen Y, et al. Risk Factors Associated with Esophageal Fistula after Radiotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer*. 2020;11(12):3693-700.
74. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017;390(10110):2383-96.
75. Nieminen MT, Salaspuro M. Local Acetaldehyde-An Essential Role in Alcohol-Related Upper Gastrointestinal Tract Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2018;10(1).
76. Runggay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients*. 2021;13(9).
77. Wang L, Pang W, Zhou K, Li L, Wang F, Cao W, et al. Characteristics of esophageal cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2021;10(5):1954-61.
78. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6799.
79. Kagei K, Hosokawa M, Shirato H, Kusumi T, Shimizu Y, Watanabe A, et al. Efficacy of intense screening and treatment for synchronous second primary cancers in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(4):120-7.
80. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH. Oesophageal cancer: location, location, location. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(2):194-5.
81. Shi H, Zhang K, Niu ZX, Wang WP, Gao Q, Chen LQ. Does tumour location influence postoperative long-term survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(2):266-72.
82. Slater MS, Holland J, Faigel DO, Sheppard BC, Deveney CW. Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg*. 2001;181(5):440-4.
83. Qiu MJ, Yang SL, Wang MM, Li YN, Jiang X, Huang ZZ, et al. Prognostic evaluation of esophageal cancer patients with stages I-III. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):14736-53.
84. Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Curr Med Chem*. 2019;26(17):3009-25.
85. Harada K, Rogers JE, Iwatsuki M, Yamashita K, Baba H, Ajani JA. Recent advances in treating oesophageal cancer. *F1000Res*. 2020;9.
86. Panhofer P, Springer C, Izay B, Grasl M, Burian M, Schoppmann SF, et al. Influence of resection extent on morbidity in surgery for squamous cell cancer at the pharyngo-oesophageal junction. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(2):221-30.
87. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Long-term Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for the Treatment of Locally Advanced

Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021;156(8):721-9.

88. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BPL, van Heijl M, van Berge Henegouwen MI, ten Kate FJW, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: Long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2011;11(1):181.

89. Berlth F, Hadzijusufovic E, Mann C, Fetzner UK, Grimminger P. [Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer]. *Ther Umsch.* 2022;79(3-4):181-7.

90. Su PH, Hsueh SW, Tseng CK, Ho MM, Su PJ, Hung CY, et al. Paclitaxel and Carboplatin Versus Cisplatin and 5-Fluorouracil in Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Esophageal Cancer. *In Vivo.* 2021;35(6):3391-9.

91. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1160-8.

92. Li F, Ding N, Zhao Y, Yuan L, Mao Y. The current optimal multimodality treatments for oesophageal squamous-cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;60:88-100.

93. Thammineedi SR, Patnaik SC, Nusrath S. Minimal Invasive Esophagectomy-a New Dawn of Esophageal Surgery. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(4):615-24.

94. Montagnani F, Fornaro L, Frumento P, Vivaldi C, Falcone A, Fioretto L. Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:24-32.

95. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):Cd001799.

8 Anhang

UICC/TNM Klassifikation Ösophaguskarzinom				
<u>T-Stadium</u>	T	Primärtumor		
	T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor		
	T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae		
	T1b	Tumor infiltriert Submucosa		
	T2	Tumor infiltriert Muscularis propria		
	T3	Tumor infiltriert Adventitia		
	T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen		
	T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum		
	T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea		
<u>N-Stadium</u>	N	Regionäre Lymphknoten		
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
	N1	Metastasen in 1 - 2 regionären Lymphknoten		
	N2	Metastasen in 3 - 6 regionären Lymphknoten		
	N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten		
<u>M-Stadium</u>	M	Fernmetastasen		
	M0	Keine Fernmetastasen		
	M1	Fernmetastasen		
<u>Stadieneinteilung</u>				
<u>Plattenepithelkarzinom</u>	I	T1	N0/N1	M0
	II	T2	N0/N1	M0
		T3	N0	M0
	III	T1/T2	N2	M0
		T3	N1/N2	M0
	IVa	T4a/T4b	Jedes N	M0
		Jedes T	N3	M0
	IVb	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 14: TNM Klassifikation und UICC Stadien des Ösophaguskarzinoms in Bezug auf UICC 8.Edition 2017 (6, 8, 31)

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater für die Möglichkeit, dieses Thema näher zu beleuchten und für die stetige Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation. Darüberhinaus richtet sich mein Dank an meine Zweitbetreuerin der Dissertation, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Geduld zur Seite gestanden ist und meine Arbeit von Anfang an begleitet hat. Ich habe mich zu jeder Zeit in der AG sowohl fachlich als auch menschlich sehr gut aufgehoben gefühlt.

Dem Berater vom Institut für medizinische Biometrie danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Planung und Analyse der Ergebnisse.

Außerdem möchte ich meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann sowie meinen Freunden für die immerwährende Unterstützung und Ermutigung danken.

10 Lebenslauf

Gabriela Straus