

Aus der
Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen

**Analyse des lokoregionären Rezidivmusters nach
definitiver Radio(chemo)therapie des Ösophaguskarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Fischer, Stefan Georg**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Zips

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

Tag der Disputation: 23.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Das Ösophaguskarzinom.....	8
1.2 TNM-Klassifikation	9
1.3 Indikationen für eine definitive Radiochemotherapie.....	10
1.4 Prognose nach definitiver Radiochemotherapie.....	10
1.5 Diskussion der Größen-Konfiguration der Bestrahlungsfelder	11
1.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	13
2. Material und Methoden	16
2.1 Votum der Ethik-Kommission.....	16
2.2 Einschlusskriterien	16
2.3 Ausschlusskriterien	16
2.4 Erhebung der Patienten- und Therapiedaten	17
2.5 Erhebung und Auswertung der Follow-up-Daten	19
2.6 Analyse der Zielvolumendefinition und Lymphknoten-Rezidiv-Muster	22
3. Ergebnisse	27
3.1 Patientencharakteristika.....	27
3.2 Behandlungscharakteristika	30
3.3 Follow-up.....	34

Inhaltsverzeichnis

3.4 Muster der Lymphknoten-Rezidive.....	45
4. Diskussion.....	51
5. Zusammenfassung	69
6. Literaturverzeichnis.....	72
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	77
8. Veröffentlichungen	78
9. Danksagung	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1 Definition der Lage der regionären Lymphknotenstationen des Ösophaguskarzinoms	24
Tab. 2 Prätherapeutische Patientencharakteristika	28
Tab. 3 Behandlungscharakteristika	30
Tab. 4 Erfolgte ENI in Abhängigkeit der Tumorrandausdehnung	33
Tab. 5 Schemata der applizierten Induktionstherapien	33
Tab. 6 Schemata der zur Strahlentherapie konkomitanten Chemotherapien	34
Tab. 7 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	35
Tab. 8 Therapiebezogene Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	35
Tab. 9 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die lokoregionäre Kontrolle	37
Tab. 10 Therapiebezogene Einflussfaktoren auf die lokoregionäre Kontrolle	37
Tab. 11 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die systemische Kontrolle	39
Tab. 12 Therapiebezogene Einflussfaktoren auf die systemische Kontrolle	39
Tab. 13 Patientenbezogene Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben	42
Tab. 14 Therapiebezogene Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben	42
Tab. 15 Auswahl von Studien mit Analyse der Rezidivlokalisationen nach Radio(chemo)therapie eines Ösophaguskarzinoms	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1 Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit nodalem In-Field-Rezidiv	25
Abb. 2 Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit nodalem Feldrand-Rezidiv	25
Abb. 3 Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit zwei nodalen Out-of-Field-Rezidiven	26
Abb. 4 Zustandekommen des Gesamtkollektivs von 82 Ösophaguskarzinom-Patienten nach Ausschluss von 65 Patienten	27
Abb. 5 Prozentuale Verteilung der histologischen Entitäten auf die Tumorlokalisationen	29
Abb. 6 Gesamtüberleben nach Kaplan Meier	35
Abb. 7 Gesamtüberleben nach Kaplan Meier in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie	36
Abb. 8 Lokoregionäre Kontrolle nach Kaplan Meier	36
Abb. 9 Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie	38
Abb. 10 Systemische Kontrolle nach Kaplan Meier	39
Abb. 11 Systemische Kontrolle in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus	40
Abb. 12 Systemische Kontrolle in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie	40
Abb. 13 Krankheitsfreies Überleben nach Kaplan Meier	41
Abb. 14 Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie	42
Abb. 15 Überleben nach lokoregionärem Rezidiv	44
Abb. 16 Überleben nach Fernmetastasierung	44

Abbildungsverzeichnis

Abb. 17	Schnittmengen der Follow-up-Erstereignisse bezüglich endoluminalem und nodalem Rezidiv sowie der Fernmetastasierung	45
Abb. 18	Lokalisationen der Lymphknoten-Rezidive	47
Abb. 19	Lokalisationen der Primärtumoren der jeweiligen Lymphknoten-Rezidive	47
Abb. 20	Lokalisationen der jeweiligen Lymphknoten-Rezidive in Bezug zum Bestrahlungsfeld	48
Abb. 21	Anzahl von In-field-, Feldrand- und Out-of-field-Rezidiven	48
Abb. 22	Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit eingezeichnetem nodalem Out-of-field-Rezidiv eines Patienten mit nodalem Rezidiv als Erstereignis in der Nachsorge bei endoluminaler und systemischer Kontrolle	49
Abb. 23	Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit eingezeichnetem nodalem Rezidiv eines weiteren Patienten mit nodalem Feldrand-Rezidiv als Erstereignis in der Nachsorge bei endoluminaler und systemischer Kontrolle	50

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
5-FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
cc	kraniokaudal
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
CTV	Clinical Target Volume
CTx	Chemotherapie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DC	Distant Control, systemische Kontrolle
d	Tag
d. h.	das heißt
DFS	Disease-free Survival, krankheitsfreies Überleben
ED	Erstdiagnose
ENI	Elective Nodal Irradiation
FOLFOX	Chemotherapieschema aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
GTV	Gross Tumor Volume
IFI	Involved Field Irradiation
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
Lig.	Ligamentum
LK	Lymphknoten

Abkürzungsverzeichnis

LRC	Locoregional Control, lokoregionäre Kontrolle
MMC	Mitomycin C
MW	Mittelwert
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PLECA	Plattenepithelkarzinom
PTV	Planning Target Volume
RR	Relatives Risiko
RTx	Radiotherapie
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedure
Tab.	Tabelle
V.	Vena
Z. n.	Zustand nach

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1 Das Ösophaguskarzinom

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate betrug 2014 in Deutschland 9,3 je 100.000 Männer mit einem medianen Erkrankungsalter von 67 Jahren. Frauen erkrankten mit einem Median von 71 Jahren bei einer Inzidenz von 2,2 je 100.000. Mit einer Sterberate von 6,9 je 100.000 Männer und 1,6 je 100.000 Frauen war der Ösophagus 2014 die acht- respektive neunzehnhäufigste Tumorlokalisation aller Krebssterbefälle in Deutschland (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017). Weltweit war das Ösophaguskarzinom mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 5,9 pro 100.000 die zehnhäufigste maligne Tumorerkrankung und einer Mortalität von 5,0 je 100.000 die achthäufigste Krebstodesursache 2012 (Ferlay et al. 2015).

Die beiden häufigsten histologischen Entitäten sind das Plattenepithelkarzinom mit einer in 2012 weltweiten altersstandardisierten Inzidenz von 5,2 je 100.000 sowie das Adenokarzinom mit 0,7 je 100.000. Bezüglich der Inzidenzen lassen sich deutliche geografische Unterschiede ausmachen. So zeigt das Plattenepithelkarzinom die höchsten Inzidenzen in China sowie in Ländern mit niedrigem Human Development Index wie in Ost- und Südostasien sowie in Subsahara-Afrika und Zentralasien. Das Adenokarzinom hingegen weist die höchsten Inzidenzen in Ländern mit hohem Human Development Index wie in Nord- und Westeuropa sowie Nordamerika und Ozeanien auf (Arnold et al. 2015). Bemerkenswert ist dabei die Inzidenzsteigerung in der westlichen Welt. In Deutschland hat sich die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus in den circa letzten 20 Jahren versiebenfacht und ist nun gleichauf mit der des Plattenepithelkarzinoms (Hoepfner et al. 2017). In Nordamerika ist das Adenokarzinom bereits die am häufigsten vorkommende histologische Entität des Ösophaguskarzinoms beim Mann (Arnold et al. 2015).

Während Rauchen, Achalasie und Stenosen nach Säure- und Laugenverätzungen Risikofaktoren für beide Entitäten darstellen, erhöhen

1. Einleitung

Alkoholkonsum, stattgehabte Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich sowie die Erkrankung an Kopf-/Halstumoren das Risiko speziell an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Die Entstehung eines Adenokarzinoms wird zudem durch Adipositas, gastroösophageale Refluxkrankheit und Vorliegen eines Barrett-Ösophagus begünstigt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Das jährliche Risiko der Entwicklung eines Adenokarzinoms aus einer Zylinderepithelmetaplasie mit und ohne Low-Grade-Dysplasie beträgt nach de Jonge et al. (2010) 0,4%. Ferner wurden das männliche Geschlecht, höheres Alter und Low-Grade-Dysplasien bei Erstdiagnose als unabhängige Risikofaktoren für eine maligne Entartung identifiziert.

1.2 TNM-Klassifikation

Die klinische und pathologische Klassifikation erfolgt nach der TNM Klassifikation Maligner Tumoren in der 8. Edition (Wittekind 2017). Diese Kategorien gelten für alle Karzinome mit Zentrum im zervikalen Ösophagus (C15.0 vom unteren Rand des Krikoidknorpels bis 18 cm distal der oberen Schneidezähne), im oberen (C15.3 von 18 cm bis zur Höhe der Trachealbifurkation bei 24 cm distal der oberen Schneidezähne), mittleren (C15.4 von 24 bis 32 cm distal der oberen Schneidezähne) und unteren thorakalen Ösophagusabschnitt (C15.5 von 32 cm bis zum Beginn der ösophagogastralen Übergangszone bei 40 cm distal der oberen Schneidezähne) sowie für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (C16.0) mit Tumorzentrum innerhalb der proximalen 2 cm der Kardia (Rice et al. 2017, Siewert und Stein 1998).

Auf die regionären Lymphknotenstationen wird im Abschnitt Methoden näher eingegangen. Unabhängig der Lokalisation des Tumors im Ösophagus, zählen stets die paraösophagealen Lymphknoten des Halses sowie die zöliakalen zu den regionären Lymphknoten, nicht jedoch die supraklavikulären (Wittekind 2017).

Die Stadien- und prognostischen Gruppeneinteilungen sind neben den TNM-Kategorien auch von der histologischen Entität, dem histologischen Grading sowie der Lokalisation des Tumors im Ösophagus abhängig und unterscheiden

1. Einleitung

sich je nachdem ob die TNM-Klassifizierung klinisch, pathologisch oder nach neoadjuvanter Therapie erfolgt (Wittekind 2017).

1.3 Indikationen für eine definitive Radiochemotherapie

Die Indikationsstellung für die definitive Radiochemotherapie oder die chirurgische Resektion mit vorangehender neoadjuvanter Radiochemotherapie als Therapiemodalitäten hängt von verschiedenen Faktoren ab. Eindeutige Indikationen für die primäre Radiochemotherapie sind Plattenepithelkarzinome mit Lokalisation im zervikalen Ösophagus sowie Ösophaguskarzinom-Erkrankungen bei Patienten, die einem operativem Vorgehen nicht zustimmen oder inoperabel sind. Bei den intrathorakalen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Stadium T3 oder T4 sind die definitive Radiochemotherapie und die operative Resektion nach neoadjuvanter Radiochemotherapie gleichwertige Modalitäten (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

1.4 Prognose nach definitiver Radiochemotherapie

1992 zeigten Herskovic et al. einen deutlichen und signifikanten Überlebensvorteil von Patienten mit thorakalem Ösophaguskarzinom nach erfolgter definitiver Radiochemotherapie bis 50,0 Gy Gesamtdosis in 2,0 Gy Einzelfraktionierung durch die Hinzunahme von Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie bis 64,0 Gy Gesamtdosis in 2,0 Gy Einzelfraktionierung. Die Überlebenszeiten wie auch die lokale und systemische Kontrolle blieben aber dennoch ernüchternd. Das mediane Gesamtüberleben nach definitiver Radiochemotherapie betrug 12,5 Monate mit Überlebensraten von 50% nach einem Jahr und 38% nach zwei Jahren. Bei 44% zeigten sich innerhalb eines Jahres ein lokales Rezidiv bzw. Tumorpersistenz. 22% der Patienten entwickelten innerhalb eines Jahres Fernmetastasen (Herskovic et al. 1992). Der Versuch von Minsky et al. (2002) die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben durch eine Dosisescalation von 50,4 Gy auf 64,8 Gy Gesamtdosis in 1,8 Gy Einzelfraktionierung unter konkomitanter Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zu steigern scheiterte. Nach einer Interim-Analyse wurde nach 218 Patienten bei einem medianen Gesamtüberleben von

1. Einleitung

18,1 Monaten im Standard-Arm und 13,0 Monaten im Hochdosis-Arm ($p = 0,71$) sowie elf Therapie-assoziierten Todesfällen im Hochdosis-Arm die prospektive Phase-III-Studie vorzeitig beendet. Sieben der elf Todesfälle ereigneten sich allerdings vor Überschreiten der 50,4 Gy Gesamtdosis-Marke. Innerhalb von zwei Jahren war bei 52% der Patienten im Standard-Arm ein Lokalrezidiv oder Tumorpersistenz zu statieren gegenüber 56% im höher dosierten Arm ($p = 0,71$) (Minsky et al. 2002).

Es folgten prospektive Studien mit Variationen der Systemtherapie. In der SCOPE1-Studie beispielsweise wurde gegen eine Radiochemotherapie mit Cisplatin und Capecitabin sowie 50 Gy Gesamtdosis in 25 Fraktionen die Hinzunahme wöchentlicher Cetuximab-Gaben getestet. Die Patientengruppe, welche zusätzlich Cetuximab erhalten hatte, hatte mit 22,1 Monaten gegenüber 25,4 Monaten in der Standard-Gruppe ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben ($p = 0,035$) (Crosby et al. 2013). Auch das mediane Gesamtüberleben im Standard-Arm in der PRODIGE5/ACCORD17-Studie aus 2014, in dem die Patienten eine definitive Radiochemotherapie normofraktioniert bis 50,0 Gy Gesamtdosis und parallel Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten, befindet sich mit 17,5 Monaten in oben genannten Größenbereichen. Das Ersetzen der Systemtherapie durch das FOLFOX-Schema mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin führte zu einer Steigerung des medianen Gesamtüberlebens auf 20,2 Monate, welche mit einem p-Wert von 0,70 aber nicht signifikant war. Bei einem medianen Follow-up von 25,3 Monaten zeigten 25% der Patienten im Standard-Arm einen lokalen Progress gegenüber 26% im FOLFOX-Arm, 17% eine Progression im Bereich der regionären Lymphknoten gegenüber 13% und 27% entwickelten Metastasen gegenüber 32%, womit diese Endpunkte in beiden Gruppen jeweils ähnlich verteilt waren (Conroy et al. 2014).

1.5 Diskussion der Größen-Konfiguration der Bestrahlungsfelder

Gemäß internationalem Standard (Wu et al. 2015) erfolgt die Konturierung des klinischen Zielvolumens (CTV) mit einem kraniokaudalen Abstand von 3 bis 4 cm nach oral zum Gross Tumor Volume (GTV) bzw. von 1 cm zum am weitesten kranial gelegenen klinisch befallenen paraösophagealen Lymphknoten. Der

1. Einleitung

aborale kraniokaudale Abstand zum GTV beträgt hiernach ebenfalls 3 bis 4 cm, bei Lokalisation im distalen Ösophagus oder bei AEG-Tumoren sollte dieser Abstand mindestens 2 cm betragen soweit sich dadurch ein Teil der Magenschleimhaut im CTV befindet. Der radiale Abstand zum GTV beträgt 1 cm unter Beachtung der anatomischen Grenzen zu Herz, Leber und Wirbelkörper. Ein Einschluss klinisch nicht befallener zöliakaler Lymphknoten und Lymphknoten im Bereich der kleinen Magenkurvatur kann bei distalen Tumoren mit Ausdehnung bis in die ösophagogastrale Übergangszone erfolgen. Bei Tumoren mit Ausdehnung über die Trachealbifurkation kann die CTV-Konturierung unter Einschluss der beidseitigen supraklavikulären Lymphknoten analog dem Level IV der Klassifikation bei Kopf-Hals-Tumoren (Som et al. 2000) sowie unter Einschluss mediastinaler Lymphknoten zusätzlich zu den paraösophagealen regionalen Lymphknoten erfolgen. Das Planning Target Volume (PTV) enthält einen weiteren Sicherheitssaum zwischen 0,5 und 1 cm in alle Richtungen (Wu et al. 2015).

Diese elektive Bestrahlung klinisch nicht befallener zöliakaler, supraklavikulärer und mediastinaler Lymphknoten (Elective Nodal Irradiation, ENI) lässt sich unter anderem durch eine Metaanalyse von Ding et al. (2012) rechtfertigen. Hier wurden insgesamt 18 415 Patienten mit einem thorakalen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ausgewertet, welche im Rahmen der Resektion eine Zweifelder- oder Dreifelder-Lymphknotendissektion erhalten hatten. Bei Sitz des Primarius im oberen thorakalen Ösophagusabschnitt zeigten sich in mehr als 15% der Fälle supraklavikuläre/zervikale Lymphknotenmetastasen (30,7%, 95%-CI 24,3-37,9%). Bei Sitz im mittleren thorakalen Ösophagusabschnitt fanden sich sowohl supraklavikulär (16,8%, 95%-CI 13,0-21,5%) als auch zöliakal/abdominal (21,4%, 95%-CI 17,5-25,8%) in mehr als 15% der Fälle befallenen Lymphknoten. Primärtumoren des unteren thorakalen Abschnitts metastasierten in 39,9% (95%-CI 34,3-45,8%) der Fälle in zöliakale/abdominale Lymphknoten, wobei supraklavikuläre Lymphknoten in weniger als 15% der Fälle ausgemacht wurden.

Andererseits wurde in verschiedenen aktuellen Studien die Notwendigkeit der ENI in Frage gestellt und der Involved Field Irradiation (IFI), also Bestrahlung der

1. Einleitung

vorgenannten Lymphknotenstationen nur bei bildgebendem Tumorbefall, gegenübergestellt. Wang et al. veröffentlichten 2017 eine Metaanalyse von fünf Studien in denen insgesamt 757 Ösophaguskarzinompatienten eine definitive Radiochemotherapie zu 53,6% als IFI und zu 46,4% als ENI erhalten hatten. Es zeigten sich nach ein, zwei und drei Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl in Bezug auf das Gesamtüberleben, die lokoregionäre Kontrolle als auch auf die mediane Überlebensdauer (15,5 - 38,9 Monate gegenüber 17,0 - 32,7 Monate). Bezüglich Ösophagus und Lungen-Toxizität zeigte sich ein signifikant selteneres Auftreten von akuten (RR 0,58, 95%-CI: 0,36 - 0,94, $p = 0,03$) und chronischen Lungentoxizitäten (RR 0,21, 95%-CI: 0,05 - 0,81, $p = 0,02$) in der IFI-Gruppe. Die Inzidenz akuter Ösophagus-Toxizitäten war in der IFI-Gruppe signifikant niedriger als in der ENI-Gruppe (RR = 0,05, 95%-CI: 0,35 – 0,71, $p < 0,0001$) ohne Unterschiede bei den chronischen Ösophagus-Toxizitäten. Das Patientenkollektiv in diesen fünf Studien – die älteste darunter aus 2011 – war asiatischer Herkunft, die Tumorentitäten fast ausschließlich plattenepitheliale Karzinome und die angewandten Bestrahlungstechniken und Dosen nicht homogen (Wang et al. 2017).

1.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Zusammenfassend zählt das Ösophaguskarzinom weltweit zu den zehn häufigsten malignen Tumorerkrankungen mit einer neuerlichen Inzidenzsteigerung in der westlichen Welt (Ferlay et al. 2015, Hoepfner et al. 2017). Die definitive Radiochemotherapie stellt eine wichtige Säule in der kurativen Therapie dar (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Dennoch bleiben die Therapieergebnisse nach primärer Radiochemotherapie bezogen auf das Gesamtüberleben ernüchternd – charakterisiert durch eine hohe Rate früher Lokal- und Lymphknoten-Rezidive sowie häufiger Fernmetastasierungen (Herskovic et al. 1992). Therapie-Modifikationen bezüglich der konkomitanten Systemtherapie sowie Dosis-Eskalationen blieben ohne signifikante Auswirkungen auf die oben genannten Endpunkte (Conroy et al. 2014, Crosby et al. 2013, Minsky et al. 2002). Auch die Konfiguration der Bestrahlungsfelder wurde und wird mit Argumenten für und gegen den Einschluss primär nicht

1. Einleitung

befallener Lymphknotenstationen geführt (Ding et al. 2012, Wang et al. 2017).

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Auswertung der Patienten-, Behandlungs- und Follow-up-Charakteristiken der Patienten dar, die am Universitätsklinikum Tübingen von 2006 bis 2014 eine definitive Radiochemotherapie eines Ösophaguskarzinoms erhalten hatten. Anhand dieses lokalen Patientenkollektivs sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1.6.1 Wie konsequent wurden im klinisch-praktischen Alltag je nach Tumorlokalisierung die entsprechenden nichtbefallenen Lymphknotenstationen elektiv bestrahlt?

Der Einschluss oben genannter bildgebend nicht befallener Lymphknotenstationen in das CTV bei entsprechender Primärtumorlokalisierung kann entsprechend internationalem Experten-Konsens erfolgen (Wu et al. 2015). In der aktuellen deutschen S3 Leitlinie wird auf die Arbeit von Ma et al. (2011) verwiesen und bei zervikalen Ösophaguskarzinomen meist ein Einschluss der oberen mediastinalen Lymphknoten, der paraösophagealen und paratrachealen Hals-Lymphknoten sowie der supraklavikulären Lymphknoten der Level IV und sogar III analog den Kopf-Hals-Tumoren (Som et al. 2000) in das 50 Gy-CTV beschrieben (Ma et al. 2011, Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Die praktische Umsetzung dieser Empfehlungen soll am vorliegenden Patientenkollektiv durch genaue Analyse der Höhengrenzen des Primärtumors im Ösophagus und der entsprechenden Feldkonfigurationen untersucht werden, sodass eine ENI-Strategie bei diesem Patientenkollektiv sichergestellt werden kann.

1.6.2 Wie sind die erhobenen Follow-up-Daten im internationalen Vergleich zu bewerten?

Ein Großteil der Studien, in denen die Therapieergebnisse nach Radiochemotherapie mit IFI gegen ENI verglichen wurden, stammen aus dem asiatischen Raum. Daher sollen am vorliegenden lokalen und westlichen Patientenkollektiv die Follow-up-Daten ausgewertet werden und bezüglich lokoregionärer Kontrolle, Fernmetastasierungsrate, Gesamtüberleben und

1. Einleitung

krankheitsfreiem Überleben in den internationalen Vergleich gestellt werden.

1.6.3 Wo traten Lymphknotenrezidive anatomisch und in Bezug zum Bestrahlungsvolumen auf? Waren isolierte Lymphknotenrezidive ein relevantes Ereignis?

Die im Follow-up auftretenden Lymphknoten-Rezidive sollen anatomisch den jeweiligen Lymphknotenstationen zugeordnet und ausgewertet werden, ob Häufungen oder Muster der Lymphknotenmetastasierung ausgemacht werden können. Durch Fusionierung der Rezidiv-zeigenden Nachsorge-CT-Untersuchungen mit den initialen Planungs-CT-Bildgebungen sollen die Rezidive in Bezug zum jeweiligen Bestrahlungsvolumen lokalisiert werden. In Zusammenschau mit eventuell synchron oder zwischenzeitlich aufgetretenen Lokalrezidiven oder Fernmetastasierungen soll die klinische Relevanz der Lymphknotenrezidive an diesem Kollektiv beurteilt werden.

1.6.4 Ist mit diesen Daten auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Toxizitätsprofile für einen Verzicht der ENI zu argumentieren bzw. lassen sich Patienten herausfiltern, die von einer ENI profitieren können?

Die obig beschriebenen Studien legen eine Gleichwertigkeit der Radiochemotherapie als IFI oder ENI bezüglich der onkologischen Therapieergebnisse bei gleichzeitig ungünstigerem Toxizitätsprofil der ENI nahe (Wang et al. 2017). Lassen sich dennoch Patientencharakteristika ableiten, anhand derer sich Patienten herausfiltern lassen, die von einer Radiochemotherapie mit ENI profitieren könnten?

2. Material und Methoden

2.1 Votum der Ethik-Kommission

Es liegt ein Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit dem Ergebnis der Unbedenklichkeit zur Durchführung der geplanten Arbeit vom 16.04.2015 vor. Die Projekt-Nummer lautet 223/2015R.

2.2 Einschlusskriterien

Das klinischen Krebsregister der Comprehensive Cancer Centers Tübingen-Stuttgart lieferte auf Anfrage eine Auflistung mit Namen und Geburtsdatum sämtlicher Ösophaguskarzinompatienten, deren Erstdiagnose im Zeitraum vom 15.02.2006 bis zum 09.04.2014 datiert war und welche eine strahlentherapeutische Behandlung des Ösophaguskarzinoms an der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen erhalten hatten.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit neoadjuvanten Konzept wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit palliativem. Dieses wurde definiert durch Vorliegen einer prätherapeutischen M1-Situation gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (Wittekind 2017) mit Ausnahme des Vorliegens von supraklavikulären Lymphknotenmetastasen, sofern diese die einzigen Fernmetastasen waren, oder durch eine erhaltene Gesamt-Strahlendosis von weniger als 50,0 Gy. Eine ausschließlich endoluminal erfolgte Therapie stellte ebenfalls einen Ausschlussgrund dar. Auch Patienten, die eine adjuvante Strahlentherapie erhielten oder eine Rezidiv-Radiatio nach erfolgter Ösophagusresektion oder definitiver Bestrahlung, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es durfte keine Überschneidung des Bestrahlungsfeldes zu Feldern von früher erfolgten strahlentherapeutischen Behandlungen bestehen. Patienten mit synchron bzw. in einem Zeitraum von weniger als drei Jahren vor Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms aufgetretenen Malignomen wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, wenn

2. Material und Methoden

es sich dabei um Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs, insbesondere des Pharynx – eingeschlossen Ösophaguskarzinome mit Beteiligung des Hypopharynx-, des Larynx, der Mundhöhle und Halsweichteile – handelte oder generell um Tumorerkrankungen, von denen nicht ausgegangen werden konnte, dass diese klinisch kontrolliert waren.

2.4 Erhebung der Patienten- und Therapiedaten

Es erfolgte die Durchsicht der digital vorliegenden Patientenunterlagen des Universitätsklinikums Tübingen inklusive externer Fremdbefunde. Die Patientenunterlagen wurden insbesondere folgenden Gesichtspunkten nach gesichtet: Aspekte der Primärdiagnostik waren das Patientenalter und Patientengeschlecht sowie das Datum der Erstdiagnose. Die Höhenlokalisierung des Tumors im Ösophagus sowie die Tumurlängenbestimmung wurde den Längenangaben der endoskopischen Untersuchungen entnommen. Die Distanzmessungen erfolgten in cm ab der oberen Zahnreihe. Als Tumorzentrum wurde das arithmetische Mittel aus Ober- und Unterrand des Tumors bestimmt und den oben aufgeführten Ösophagusabschnitten zugeordnet. Bei bi- oder multifokaler Tumorlokalisierung wurde die Tumurlänge als Strecke zwischen oralem Rand der am weitesten kranial gelegenen Lokalisation bis zum aboralen Rand der am weitesten kaudal gelegenen Lokalisation festgesetzt. Weiter wurden die histologische Entität, das Grading und die TNM-Kategorien dokumentiert. War die TNM-Klassifizierung gemäß der 7. Edition erfolgt (Wittekind und Meyer 2010), wurde diese sofern notwendig in die der 8. Edition überführt (Rice et al. 2017, Wittekind 2017). Es wurden Umfeld-Informationen wie Vortherapien, relevante Nebendiagnosen und Vorerkrankungen inklusive vorbestehender Krebserkrankungen erhoben – darüber hinaus, welche Patienten ein Tumor-Staging mittels einer PET-CT erhalten hatten.

Zu den therapeutisch relevanten Informationen zählte das strahlentherapeutische Konzept bezüglich palliativer, neoadjuvanter oder definitiver Strategie. Dieses umfasste die verordnete Gesamtplanungsdosis, die Einzelfraktionierung, die Bestrahlungstechnik, eine Induktions-, konkomitante und/oder adjuvante Chemotherapie sowie das Chemotherapie-Regime. Ferner

2. Material und Methoden

wurden der Zeitraum der Bestrahlung, tatsächlich applizierte Einzeldosen und Gesamtdosen, verwendete perkutane Bestrahlungstechnik, endoluminal mittels Brachytherapie verabreichte Dosen, applizierte Induktionschemotherapien sowie konkomitant und adjuvant verabreichte Chemotherapien extrahiert. Es wurden eventuell erfolgte endoskopische oder operative Vortherapien registriert.

Sämtliche erhobene Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Redmond, Washington, USA) Version 14.0 für Windows und 16.10 für macOS gesichert und verwaltet.

Zur Erhebung der Daten der Bestrahlungszielvolumina wurden die Bestrahlungspläne mithilfe der Software Oncentra Version 4.3 (Elekta, Stockholm) gesichtet und ausgewertet. Die Bestrahlungsplanung für die 3D-Technik erfolgte ebenfalls mit Oncentra – die IMRT-Pläne wurden mittels Hyperion, einem Vorläufer-Planungssystem von Monaco (Elekta, Stockholm) generiert (Tonison, Fischer et al. 2019).

Die Zielvolumendefinition deckt sich mit den aktuellen internationalen Konventionen (Wu et al. 2015), allerdings konnten Faktoren wie eine eingeschränkte Lungenfunktion oder kardiale Komorbiditäten Abweichungen hiervon erfordern. Der abteilungsinternen Standardvorgehensweise folgend entspricht das GTV den makroskopischen Tumormanifestationen bestehend aus Primärtumor und gegebenenfalls befallenen Lymphknoten. Das CTV enthält das GTV inklusive des angrenzenden Ösophagus in einer Ausdehnung von etwa 5 cm nach kranial und kaudal und einem axialen Saum von etwa 1 cm sowie den Lymphabfluss auf dieser Höhe. Bei hochsitzenden Tumoren schließt das CTV auch den supraklavikulären Lymphabfluss mit ein, bei Tumoren des ösophagogastralen Übergangs die zöliakalen Lymphknoten und die im Bereich der kleinen Magenkurvatur. Aus dem CTV ergibt sich mit einem Saum von etwa 1 cm das PTV. Nach Erreichen von 50,0 Gy wird ein Boost des GTVs durchgeführt von perkutan additiv 10,0 bis 14,0 Gy oder mittels Brachytherapie (Abteilungsinterne SOP 2013, aktualisiert 2015).

2. Material und Methoden

In Oncentra Masterplan (Elekta, Stockholm) wurden anhand koronarer Summationsbilder jeweils die maximale kraniokaudale Ausdehnung des Primarius ausgemessen sowie die Abstände von GTV-Rand zum korrespondierenden kranialen bzw. kaudalen PTV-Rand. Bei Vorliegen von Dosisspreizungen wurden hierfür jeweils der PTV-Rand gewählt, welcher der kleinsten Strahlendosis entsprach. Zur Erhebung, ob eine (elektive) Bestrahlung von supraklavikulären oder zöliakalen/subdiaphragmalen Lymphknoten erfolgte, wurden die axialen Schnittbilder gesichtet, ob diese Lymphknotenareale im CTV eingeschlossen waren – wobei nicht zwingend auch ein Einschluss des oben beschriebenen Levels III analog den Kopf-Hals-Tumoren (Som et al. 2000) erfolgt sein musste (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Als zöliakale oder infradiaphragmale Lymphknoten zählten alle Lymphknoten in unmittelbarer Nähe zum paraösophagealen Übergang, über dem Truncus coeliacus, entlang der A. gastrica sinistra, der A. hepatica communis und des proximalen Verlaufs der A. lienalis entsprechend den Lymphknotenstationen 16 bis 20 nach Rice et al. (2017).

2.5 Erhebung und Auswertung der Follow-up-Daten

Die Erhebung der Follow-up-Daten erfolgte bis einschließlich 08.03.2016. In der Regel wurden in den ersten zwei Jahren nach Ende der Radiochemotherapie Nachsorgen im dreimonatigen Intervall durchgeführt und beinhalteten eine endoskopische Untersuchung sowie eine CT mindestens des Thorax und des Abdomens. Sofern keine neuen klinischen Beschwerden bestanden wurden die Nachsorge-Intervalle nachfolgend verlängert. Für die Nachsorge erfolgte Untersuchungen wurden auch von anderen Kliniken angefordert bzw. klinisch relevante Informationen über den jeweiligen mitbehandelnden Hausarzt in Erfahrung gebracht. Am 23.05.2016 erfolgte zusätzlich ein Abgleich der Todesdaten mit dem klinischen Krebsregister der Comprehensive Cancer Centers Tübingen-Stuttgart. Die Erhebung der Follow-up-Daten endete jeweils mit dem Todesdatum oder nach mindestens 5 Jahren Nachsorge.

Die Follow-up-Daten wurden mit Hilfe der Statistik-Software IBM® SPSS® Statistics Version 23 und 26 (Armonk, New York) ausgewertet. Zur Berechnung

2. Material und Methoden

des medianen Follow-up wurde jeweils die Zeitdauer vom Beginn der Radio(chemo)therapie bis zum Datum der in die noch folgenden Auswertungen eingeflossenen zuletzt erfolgten endoskopischen oder schnittbildgebenden Untersuchungen oder aber bis zum Datum, an dem der Patient zuletzt dokumentierten Kontakt zum Gesundheitssystem hatte ohne Anzeichen neuer Symptome der Grunderkrankung. Das Todesdatum wurde hierfür nicht berücksichtigt, es sei denn, der Patient verstarb im Krankenhaus an einer vom Krebsleiden unabhängigen Todesursache.

Zur Angabe des Prozentsatzes an Patienten, welche innerhalb den ersten beiden Jahren nach Beginn der Radio(chemo)therapie eine engmaschige Nachsorge erhielten, wurden folgende Patienten miteinbezogen: Patienten, welche weniger als 730 Tage nach Radio(chemo)therapie-Start überlebten, aber innerhalb von maximal 100 Tagen vor dem Tod eine Endoskopie und Computertomografie zur Beurteilung von Lymphknoten und möglichen Fernmetastasen erhalten hatten. Bei Patienten mit einem Überleben von mehr als 730 Tagen musste die letzte Endoskopie und Computertomografie nach diesen 730 Tagen erfolgt sein. Bei Nachweis eines Lymphknoten-Rezidivs oder von Fernmetastasen mittels Computertomografie innerhalb von 730 Tagen nach Beginn der Strahlentherapie, durfte die letzte endoskopische Untersuchung nicht mehr als 100 Tage vor der Computertomografie erfolgt sein. Bei Nachweis eines endoluminalen Rezidivs mittels Ösophagoskopie musste die letzte Computertomografie mindestens 730 Tagen nach Strahlentherapie-Start erfolgt sein. Patienten mit Autopsiebefund ohne Hinweis auf ein Rezidiv und Patienten mit klinischer Beschwerdefreiheit fünf Jahre nach Beginn der Strahlentherapie wurden ebenfalls als innerhalb von mindestens zwei Jahren engmaschig nachgesorgt gewertet.

Das Gesamtüberleben wurde berechnet vom ersten Tag der Radiotherapie. Als Ereignis wurde „Tod jeder Ursache“ definiert. Die Überlebensraten wurde nach Kaplan Meier bestimmt. Für Gruppenvergleiche wurde der einseitige Log-Rank-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ festgesetzt.

Die lokoregionäre Kontrolle (LRC) wurde als Zeit vom Beginn der Bestrahlungen bis zur Diagnose eines endoluminalen oder regionären Rezidivs definiert. Zur

2. Material und Methoden

Festlegung des Endoluminalstatus wurden die Befunde der erfolgten endoskopischen Untersuchungen des Ösophagus gesichtet. Als lokal kontrolliert wurden Patienten gewertet, bei denen sich in der endoskopischen Untersuchung ein unauffälliger Befund zeigte oder ein deutliches Therapieansprechen in Form einer Volumenregredienz des Tumors. War in späten Jahren der Nachsorge klinische Beschwerdefreiheit ohne Dysphagie oder Gewichtsverlust beschrieben, wurde der Patient auch ohne Vorliegen einer aktuellen Endoskopie oder Bildgebung als lokal kontrolliert gewertet, ebenfalls zutreffend für die Kontrolle der regionären Lymphknoten und die systemische Kontrolle. Bei Vorliegen eines unauffälligen Autopsie-Befundes wurde der Patient bis zu seinem Todesdatum als lokal, regionär und systemisch kontrolliert gewertet. Eine positive Probeentnahme aus makroskopischen Tumorformationen nach Radiochemotherapie führte zur Wertung eines Lokalrezidives. Erfolgte keine Probeentnahme aus sichtbar auffälligen Bereichen, wurden diese jeweils nach klinischem Ermessen als lokal kontrolliert oder als ein Lokalrezidiv gewertet. Der regionäre Nodalstatus wurde aus den erfolgten Schnittbildgebungen mittels CT oder PET-CT erhoben. Die Wertung als nodales Rezidiv erfolgte anhand morphologischer Kriterien wie beispielsweise Größe, zeitlicher Größenverlauf und Form der Lymphknoten oder Vorliegen eines Fetthilus (Bhutani et al. 1997, Li et al. 2018) sowie – wenn vorhanden – ergänzend anhand der Stoffwechselaktivität in den PET-CT-Bildgebungen (Huang et al. 2015, van Westreenen et al. 2004). Die Definition der regionärer Lymphknoten erfolgte modifiziert nach der 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (Wittekind 2017), wobei auch die supraklavikulären Lymphknoten zu den regionären gezählt wurden. Die Ermittlung der Überlebensraten erfolgten wiederum nach Kaplan Meier, die Signifikanztestungen von möglichen Einflussgrößen mittels einseitiger Log-Rank-Testung mit oben angegebenem Signifikanz-Niveau.

Das Neu-Auftreten nicht-regionärer Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen wurde ebenfalls aus Befunden von Schnittbildgebungen wie CT oder PET-CT sowie aus Befunden sonografischer Untersuchungen erhoben und das Datum der Untersuchung als Endpunkt der systemischen Kontrolle (DC)

2. Material und Methoden

festgesetzt, welche ebenfalls vom Tag der ersten Bestrahlung berechnet wurde. War der Patient ereignisfrei, wurde das Datum der letzten unauffälligen schnittbildgebenden Untersuchung notiert. Die Testung auf signifikante Einflussgrößen erfolgte abermals mittels einseitiger Log-Rank-Testung.

Das krankheitsfreie Überleben (Disease-free Survival, DFS) wurde als Zeit vom Tag der ersten Bestrahlung bis zum Datum, an dem ein lokoregionäres oder systemisches Rezidiv eintrat oder – wenn kein Ereignis eintrat – bis zum Todesdatum als Endpunkt definiert. Bei Patienten ohne Endpunkt wurde das Datum notiert, an dem der Patient zuletzt lokoregionär und systemisch kontrolliert war. Die Überlebensraten wurden auch hier nach Kaplan Meier ermittelt, Einflussgrößen mit einseitiger Log-Rank-Testung auf Signifikanzen untersucht.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Überleben nach lokoregionärem Rezidiv oder stattgehabter Fernmetastasierung basieren auf den Zeitspannen vom Datum der Rezidiv-Diagnose bis zum Todesdatum bzw. bis zum letzten Vitaldatum aus der Gesamtüberleben-Analyse.

Nachdem in den oben genannten Follow-up-Analysen die lokoregionäre Kontrolle auch weiterverfolgt wurde, wenn bereits eine Fernmetastasierung aufgetreten war und umgekehrt, wurde im Folgenden nur noch das Augenmerk auf das Erstereignis gelegt. Zur Ermittlung der Kategorie endoluminales, nodales Rezidiv oder Fernmetastasen des Follow-up-Erstereignisses wurde aus diesen Kategorien nur das jüngste Ereignis-Datum je Patient gewertet, die weiteren Kategorien nicht mehr weiter berücksichtigt, es sei denn, die Ereignis-Daten zweier Kategorien lagen innerhalb von 30 Tagen. In diesem Fall wurden die Rezidive als simultan in zwei oder gegebenenfalls mehreren Kategorien gewertet.

2.6 Analyse der Zielvolumendefinition und Lymphknoten-Rezidiv-Muster

Von allen Patienten, welche ein regionäres Lymphknotenrezidiv – einschließlich supraklavikulärer Lymphknoten – entwickelt hatten, wurde das Rezidiv in die für

2. Material und Methoden

die Zielvolumendefinition verwendete Planungs-CT projiziert. Dafür wurden die Planungs-CTs wie auch die diagnostischen Nachsorge-CTs in die Bestrahlungsplanungssoftware Oncentra Version 4.3 geladen und automatisiert fusioniert sowie gegebenenfalls händisch korrigiert. Auf diese Weise waren in der Bestrahlungsplanungs-CT die Zielvolumina GTV, CTV und PTV definiert. Die rezidierten Lymphknoten wurden dann in der fusionierten Verlaufs-CT axial eingezeichnet und waren so ebenfalls in der Planungs-CT abgebildet. War aufgrund einer nicht mehr vergleichbaren Anatomie eine Fusionierung nicht sinnvoll möglich, wurden die Rezidive mithilfe anatomischer Landmarken direkt in die Planungs-CT axial eingezeichnet. Die Ausdehnung von GTV und PTV wurde von sämtlichen Patienten in koronaren Rekonstruktionsbildern ausgewertet.

Die Lymphknoten-Rezidive wurden den in Tabelle 1 aufgeführten regionären Lymphknotenstationen des Ösophaguskarzinoms zugeordnet. Die Lymphknoten-Nomenklatur für das Ösophaguskarzinom entstammt einer Publikation von Casson et al. (1994). Die genauen Lagebeschreibungen beruhen auf der Klassifikation der regionären Lymphknoten zum Staging des Lungenkarzinoms nach Mountain und Dresler (1997). Seit der 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (Wittekind 2017) zählen die supraklavikulären Lymphknoten nicht mehr zu den regionären, weiterhin aber die kaudalen paratrachealen Lymphknoten des Halses (Rice et al. 2017). In dieser Arbeit wurden die supraklavikulären Lymphknoten trotzdem zu der regionären Lymphknotenstation 1 gezählt inklusive der tief zervikalen paratrachealen und der oberen mediastinalen Lymphknoten. Alle Patienten, die supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen in der Nachsorge entwickelten, wiesen gleichzeitig Fernmetastasen auf, sodass hier in der Beurteilung, ob ein regionäres Rezidiv oder Fernmetastasen vorlagen, keine Konflikte entstanden. Hatte ein Patient Lymphknotenmetastasen in verschiedenen Stationen entwickelt, wurden diese jeweils für die verschiedenen Stationen gezählt, sofern sie simultan aufgetreten sind. Nach dem Datum des ersten Auftretens eines Lymphknotenrezidivs wurden keine Lymphknotenmetastasen des Patienten mehr berücksichtigt, die im weiteren Verlauf aufgetreten sind.

2. Material und Methoden

Tab. 1: Definition der Lage der regionären Lymphknotenstationen des Ösophaguskarzinoms modifiziert nach Casson et al 1994, Mountain und Dresler 1997 und Rice et al. 2017. Die supraklavikulären Lymphknoten, hier in Lymphknotenstation 1 enthalten, zählen nicht zu den regionären Lymphknoten.

LK-Station	Lagebeschreibung
1	Supraklavikuläre, kaudale paratracheale LK des Halses und kraniale mediastinalen LK, kaudale Grenze: Horizontale durch Schnittpunkt des Oberrandes der linken V. brachiocephalica mit der Mittellinie der Trachea
2R/L	Kraniale paratracheale LK, kaudale Grenze: Horizontale durch den am weitesten kranial gelegenen Punkt des Aortenbogens, kraniale Grenze: s. kaudale Grenze LK-Station 1, R ... rechts der Mittellinie der Trachea gelegen, L ... links davon gelegen
3P	Retroösophageale LK zwischen Wirbelsäule und Ösophagus
4R	Kaudale paratracheale LK rechtsseitig der Mittellinie der Trachea innerhalb der Pleura mediastinalis, kaudale Grenze: Horizontale durch den Punkt am Oberrand des rechten Oberlappenbronchus, an dem er den Hauptbronchus verlässt, kraniale Grenze: s. kaudale Grenze von LK-Station 2
4L	Kaudale paratracheale LK linksseitig der Mittellinie der Trachea innerhalb der Pleura mediastinalis und medial des Lig. arteriosum, kaudale Grenze: Horizontale durch den Punkt am Oberrand des linken Oberlappenbronchus, an dem er den Hauptbronchus verlässt, kraniale Grenze: s. kaudale Grenze von LK-Station 2
5	LK des aorto-pulmonalen Fensters, lateral des Lig. arteriosum, der Aorta oder linken Pulmonalarterie und proximal des ersten Abgangs der linken Pulmonalarterie sowie innerhalb der Pleura mediastinalis
6	LK anterior oder lateral der Aorta ascendens und des Aortenbogens
7	Subkarinale LK
8M/L	Paraösophageale LK kaudal der Karina, M ... kranial der Unterränder der unteren Lungenvenen, L ... kaudal der Unterränder der unteren Lungenvenen
9	LK im Lig. pulmonale
10	Hiläre LK innerhalb der Pleura visceralis
15	LK unmittelbar kranial des Zwerchfells
16	Parakardiale LK
17	LK um die A. gastrica sinistra
18	LK um die A. hepatica communis
19	LK um die A. lienalis
20	LK um den Truncus coeliacus

Zur Beurteilung der Lage der Lymphknotenrezidive in Bezug zu den Zielvolumina wurden die Bestrahlungsplanungs-CT-Untersuchungen mit den enthaltenen Zielvolumina und eingezeichneten Rezidiven koronar als Summationsbild rekonstruiert. Lag in diesen Rekonstruktionen der Mittelpunkt des Lymphknotenrezidivs innerhalb des PTV, so wurde das Lymphknotenrezidiv als „in-field“ gewertet. Lymphknotenrezidive, deren Mittelpunkt sich außerhalb des PTV befand, aber die das PTV schnitten oder berührten, wurden als „Feldrandrezidiv“ gezählt. Gab es keinen Kontakt zwischen Lymphknotenrezidiv und Bestrahlungsvolumen, wurde das Rezidiv als „out-of-field“ bezeichnet. Koronare Summationsrekonstruktionen als Beispiele für diese drei Klassen an Lymphknotenrezidiven sind in Abbildungen 1 bis 3 aufgeführt.

2. Material und Methoden

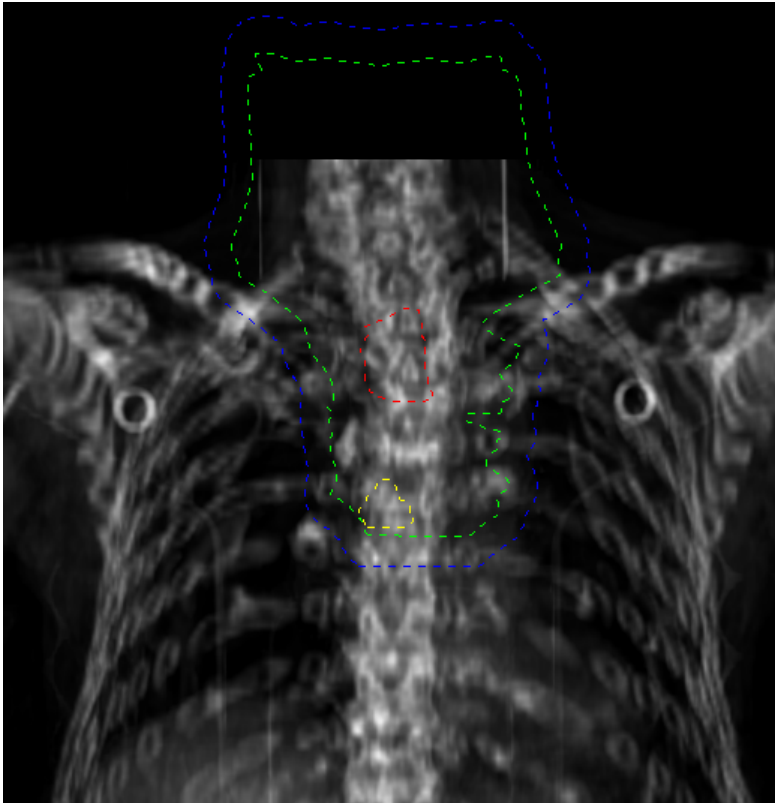


Abb. 1: Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit eingezeichnetem GTV (rot), CTV (grün), PTV (blau) und nodalem In-Field-Rezidiv (gelb) im Bereich der Lymphknotenstation 7.

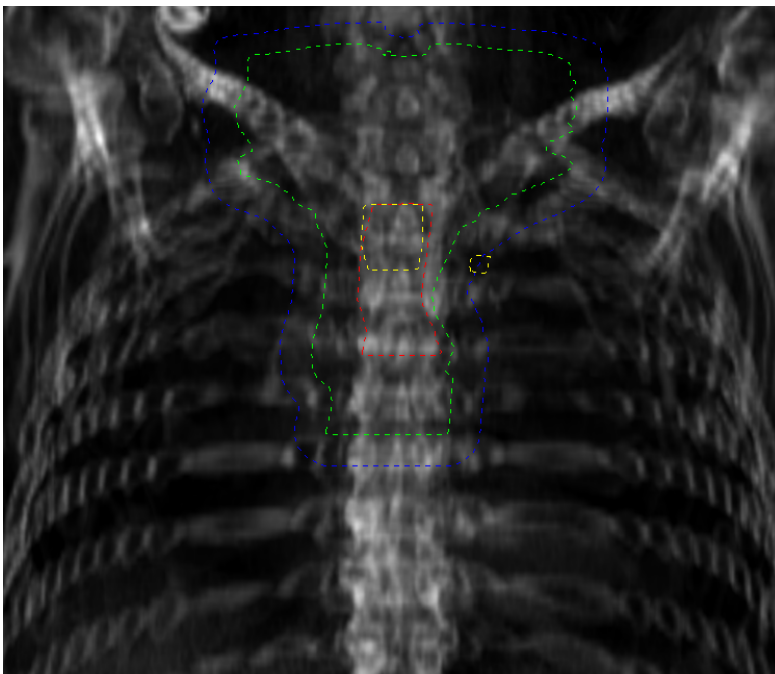


Abb. 2: Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit eingezeichnetem GTV (rot), CTV (grün), PTV (blau) und nodalem Feldrand-Rezidiv (gelb) im Bereich der Lymphknotenstation 6 sowie endoluminalem Rezidiv (ebenfalls gelb).

2. Material und Methoden

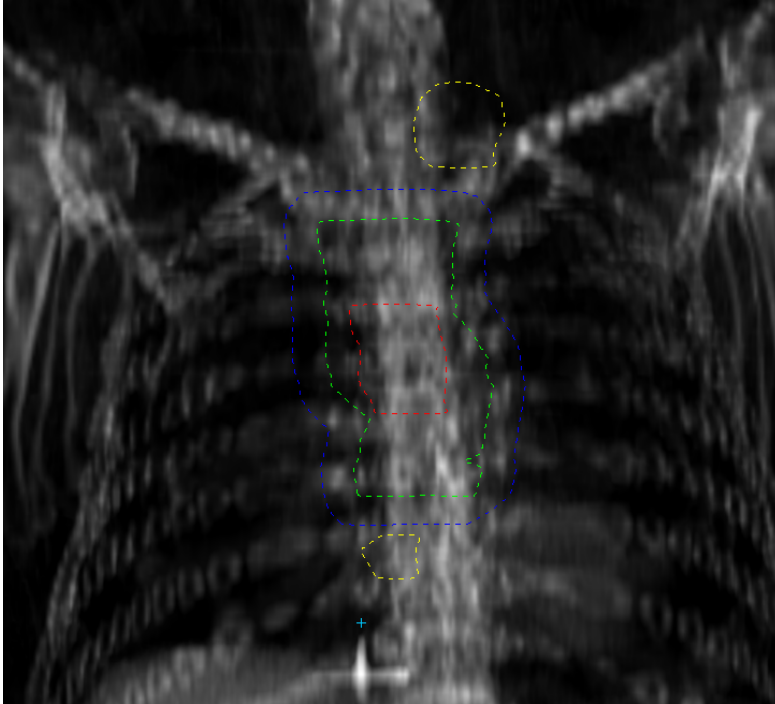


Abb. 3: Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit eingezeichnetem GTV (rot), CTV (grün), PTV (blau) und zweier nodaler Out-of-Field-Rezidiven (gelb) im Bereich supraklavikulär links und der Lymphknotenstation 8L.

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

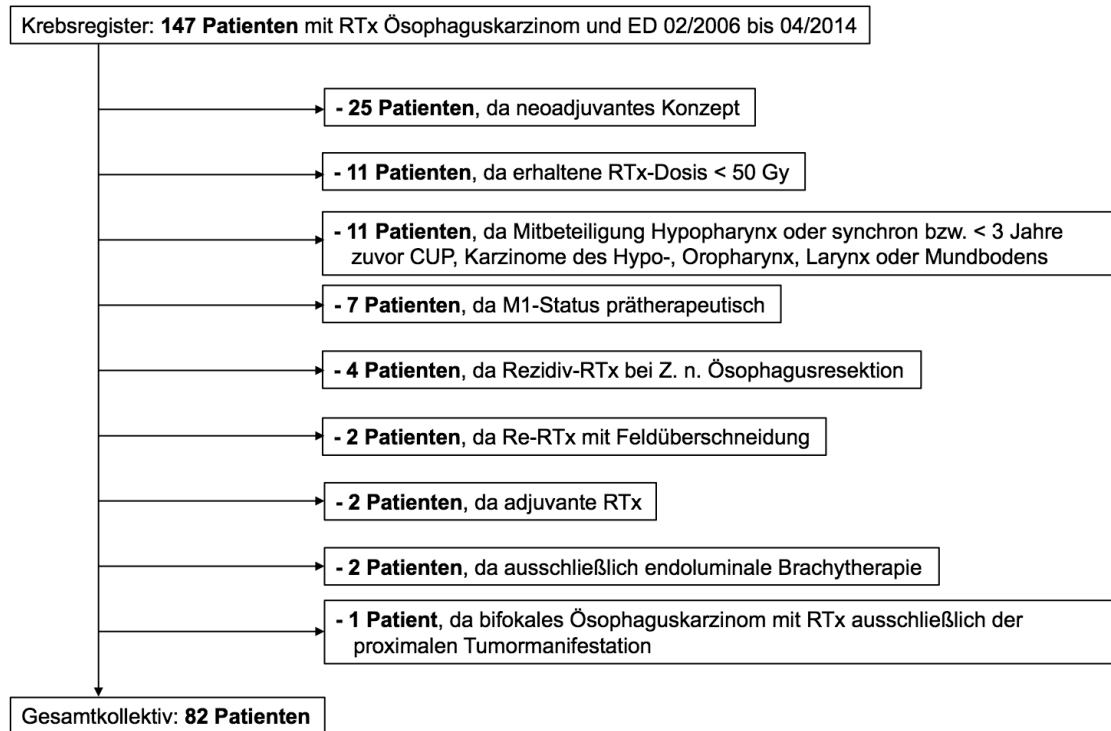


Abb. 4: Zustandekommen des Gesamtkollektivs von 82 Ösophaguskarzinom-Patienten nach Ausschluss von 65 Patienten

Die Abfrage aus dem klinischen Krebsregister der Comprehensive Cancer Centers Tübingen-Stuttgart lieferte 147 Patienten, die eine strahlentherapeutische Behandlung eines Ösophaguskarzinoms mit Erstdiagnose zwischen Februar 2006 und April 2014 am Universitätsklinikum Tübingen erhalten hatten. 65 Patienten wurden aufgrund der oben definierten Ausschlusskriterien nicht in die Auswertung einbezogen, sodass sich ein Gesamtkollektiv von 82 Patienten ergab. Abbildung 4 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der ausgeschlossenen Patienten auf die verschiedenen Kriterien, wobei Patienten, die mehrere Ausschlusskriterien erfüllten, nur einmalig aufgeführt sind.

3. Ergebnisse

Tab. 2: Prätherapeutische Patientencharakteristika

			Gesamtkollektiv
Anzahl Patienten		total	82
Alter bei ED		MW [Jahre]	66,7
		Median [Jahre]	68,5
		Range [Jahre]	44 - 86
Geschlecht	männlich	absolut	64
		%	78,0
	weiblich	absolut	18
		%	22,0
Histologie	PLECA	absolut	71
		%	87,7
	Adeno-Ca	absolut	9
		%	11,1
	kleinzelliges Ca	absolut	1
		%	1,2
	fehlend	absolut	1
Grading	G1	absolut	2
		%	2,7
	G2	absolut	49
		%	66,2
	G3	absolut	23
		%	31,1
	fehlend	absolut	8
Lokalisation Tumorzentrum	zervikaler Ösophagus (C15.0)	absolut	9
		%	11,0
	oberer thorakaler Ösophagus (C15.3)	absolut	24
		%	29,3
	mittlerer thorakaler Ösophagus (C15.4)	absolut	31
		%	37,8
	unterer thorakaler Ösophagus (C15.5)	absolut	16
		%	19,5
	ösophagogastraler Übergang (C16.0)	absolut	2
		%	2,4
Tumurlänge endoskopisch		MW [cm]	5,5
		Range [cm]	1,0 - 13,0
Tumorklassifikation	T1	absolut	3
		%	3,7
	T2	absolut	19
		%	23,2
	T3	absolut	48
		%	58,5
	T4	absolut	12
	%	14,6	
	N0	absolut	21
		%	26,3
	N+	absolut	59
		%	73,8
	N-Status fehlend	absolut	2
Staging mittels PET-CT		absolut	54
		%	65,9

Das mittlere Erkrankungsalter betrug 67 Jahre, wobei das jüngste Erkrankungsalter bei 44 Jahren und das älteste bei 86 Jahren lag. Das mediane Alter bei Erstdiagnose war 68,5 Jahre. Mit 78% waren die meisten Patienten männlich, 22% waren weiblich. Die häufigste histologische Entität war mit 71%

3. Ergebnisse

das Plattenepithelkarzinom. Ein einziger Patient wies ein kleinzelliges Karzinom auf. Die restlichen Patienten waren an einem Adenokarzinom erkrankt (11%).

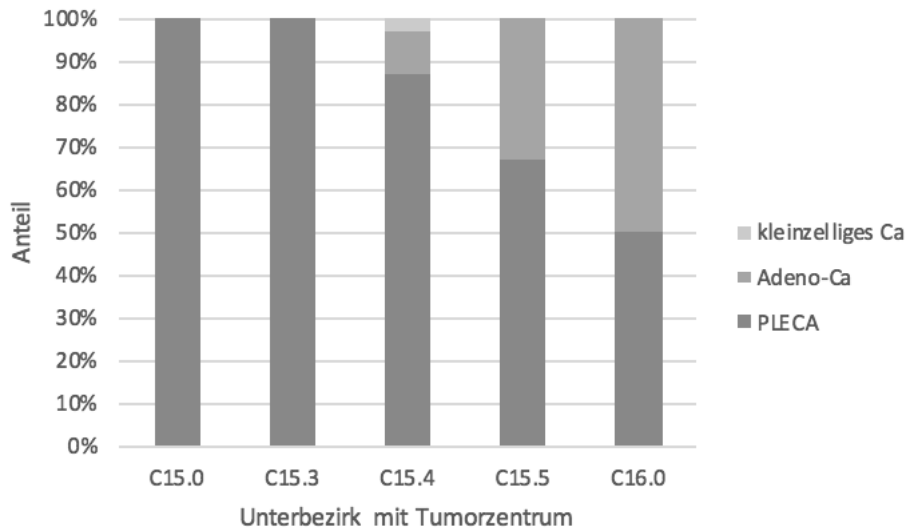


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der histologischen Entitäten auf die Tumorlokalisationen. C15.0 zervikaler Ösophagus. C15.3 oberer thorakaler Ösophagus. C15.4 mittlerer thorakaler Ösophagus. C15.5 unterer thorakaler Ösophagus. C16.0 ösophagogastraler Übergang.

Gemäß Abbildung 5 zeigte sich dabei eine Zunahme der relativen Häufigkeit des Auftretens von Adenokarzinomen in Bezug zur Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen von oral nach aboral. Im zervikalen und oberen thorakalen Ösophagusabschnitt traten ausschließlich Plattenepithelkarzinome auf. Insgesamt waren 55% der Karzinome im oberen und mittleren thorakalen Ösophagusabschnitt lokalisiert. Zwei Patienten wiesen einen Tumor im ösophagogastralen Übergang auf. Die endoskopisch gemessene Tumurlänge betrug im Mittel 5,5 cm (Range 1,0 bis 13,0 cm; SD 2,7 cm). Die meisten Tumoren waren durch ein Grading von G2 (66,2%) und G3 (31,1%) charakterisiert. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten eine lokale Tumorausdehnung der Klassifikation T3 (58,5%) und 74% wiesen prätherapeutisch einen Lymphknotenbefall auf. Sechs Patienten entsprechend 7% wiesen prätherapeutisch supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen auf als einzige Lokalisation einer initialen Fernmetastasierung. Das prätherapeutische Staging erfolgte dabei bei 66% mittels einer PET-CT.

3. Ergebnisse

3.2 Behandlungscharakteristika

Tab. 3: Behandlungscharakteristika

			Gesamtkollektiv
Anzahl Patienten		absolut	82
Bestrahlungstechnik	konventionell 3D	absolut	43
		%	52,4
	IMRT	absolut	39
		%	47,6
applizierte Gesamtdosis		MW [Gy]	59,8
		Range [Gy]	50 - 66
Zeit zwischen ED und RTx-Start	total	MW [Tage]	72
		Range [Tage]	20 - 202
	keine Induktions-CTx	MW [Tage]	59
		Range [Tage]	20 - 172
Dosis perkutan pro Tag		MW [Gy]	1,44
		Range [Gy]	1,14 - 2,03
Anzahl Patienten mit applizierter Dosis < verordneter Dosis	total	absolut	10
		%	12,2
	Δ 10 Gy	absolut	5
	Δ 4 - 6 Gy		3
	Δ 1 - 3 Gy		2
Zielvolumina	GTV-Ausdehnung cc	MW [cm]	6,8
		Range [cm]	1,5 - 15,8
	Abstand GTV- zu PTV-Oberrand	MW [cm]	5,7
		Range [cm]	2,0 - 12,3
	Abstand GTV- zu PTV-Unterrand	MW [cm]	5,2
		Range [cm]	1,7 - 18,2
supraklavikulär bestrahlt	absolut	39	
	%	48,1	
zöliakal bestrahlt	absolut	12	
	%	14,8	
AL-Brachytherapie	Anzahl Patienten	absolut	8
		%	9,8
	erhaltene Dosis	MW [Gy]	10,5
		Range [Gy]	5 - 17
Induktions-CTx		absolut	15
		%	18,3
Systemtherapie konkomitant begonnen		absolut	74
		%	90,2

Die Radiotherapie erfolgte bei 52% der Patienten in konventioneller 3D-Technik und in 48% der Fälle in IMRT-Technik. Die auf die Primärtumorregion und makroskopisch befallenen Lymphknoten bezogene applizierte Gesamtdosis gegebenenfalls inklusive Boost und Brachytherapie betrug im Mittel 59,8 Gy (Range 50,0 bis 66,0 Gy; SD 4,50 Gy). Die perkutane Strahlentherapie war jeweils in Einzeldosen von 1,8 oder 2,0 Gy fünfmal pro Woche fraktioniert. In einem Fall erfolgte die Fraktionierung in 1,5 Gy-Einzeldosen bis 45,0 Gy, an die sich ein Boost von 16,0 Gy in 2,0 Gy-Einzelfraktionierung anschloss. Das angrenzende CTV erhielt in mehr als der Hälfte der Fälle ebenfalls eine Gesamtdosis von 50,0 Gy in Normofraktionierung. In zwei Fällen wurde auf das

3. Ergebnisse

angrenzende CTV lediglich eine Gesamtdosis von 44,0 Gy appliziert, in einem Fall 40,0 Gy. Bei Anwenden einer integrierten Dosispreizung erhielt das angrenzende CTV Gesamtdosen von 45,0 Gy, 50,4 Gy, 54,0 Gy oder 55,8 Gy jeweils in 1,8 Gy-Einzelfraktionierung. In einem Fall betrug die Einzelfraktionierung 1,9 Gy und wurde bis 53,2 Gy auf das angrenzende CTV fortgesetzt. Vom Datum der Erstdiagnose bis zur ersten Bestrahlung vergingen im Mittel 72 Tage (Range 20 bis 202 Tage), wobei 18% der Patienten eine vorausgehende Induktionschemotherapie erhalten hatten. Schließt man diese Patienten aus, ergeben sich im Mittel 59 Tage (Range 20 bis 172 Tage) bis zum Beginn der Strahlentherapie. Die perkutane Strahlentherapie wurde in einem Zeitraum durchgeführt, sodass sich rechnerisch im Mittel eine perkutane Dosis pro Tag von 1,44 Gy (Range 1,14 bis 2,03 Gy; SD 0,11 Gy) ergibt. In 88% der Fälle wurde die verordnete Strahlendosis erreicht. Bei fünf Patienten war die applizierte Dosis um 10,0 Gy geringer als die verordnete, da jeweils von der Applizierung eines Boosts abgesehen wurde. Grund hierfür war in einem Fall die Diagnose einer zerebralen Metastasierung unter Strahlentherapie, sodass das initial verordnete Afterloading mittels endoösophagealer Brachytherapie nicht durchgeführt wurde. In einem anderen Fall wurde der Boost wegen schlechtem Allgemeinzustand nicht verabreicht und in einem weiteren sollte die Option auf eine sich anschließende Resektion offengehalten werden, sodass kein Boost appliziert wurde. Bei drei Patienten betrug die Differenz 4,0 bis 6,0 Gy. Ein Patient davon lehnte das zweite endoösophageale Afterloading ab und bei einem Patienten wurde die Behandlung wegen allgemeiner Zustandsverschlechterung abgebrochen. Bei weiteren zwei Patienten war die Differenz kleiner oder gleich 3,0 Gy. Dies war in einem Fall auf die geänderte Einzel-Fraktionierung von 2,0 auf 1,8 Gy zurückzuführen und im anderen Fall lehnte der Patient das vierte endoösophageale Afterloading bei schlechtem Vertragen ab. 10% der Patienten erhielten ein Afterloading mittels endoösophagealer Brachytherapie. Die kumulative Afterloading-Dosis betrug im Mittel 10,5 Gy (Range 5,0 bis 17,0 Gy).

Die Vermessung der jeweils kraniokaudalen Ausdehnung des GTV in den koronaren Rekonstruktionen der Bestrahlungspläne ergab im Mittel 6,8 cm (Range 1,5 bis 15,8 cm; SD 2,86 cm). Die Abstände zwischen GTV- und PTV-

3. Ergebnisse

Rand bezifferten sich in diesen Rekonstruktionen auf einen Mittelwert von 5,7 cm und einen Median von 5,7 cm nach kranial (Range 2,0 bis 12,3 cm; SD 2,25 cm) und einen Mittelwert von 5,2 cm sowie Median von 4,6 cm nach kaudal (Range 1,7 bis 18,2 cm; SD 2,90 cm). Bei 48% der Patienten beinhaltete das CTV auch die supraklavikulären Lymphknoten. Dabei war das Tumorzentrum im mittleren thorakalen Ösophagusabschnitt oder kranialer lokalisiert. Bei Patienten mit Tumorsitz im zervikalen Ösophagusabschnitt waren die supraklavikulären Lymphknoten in 100% der Fälle im CTV enthalten, bei Tumorsitz im oberen thorakalen Ösophagusabschnitt in 87,5% der Fälle und im mittleren thorakalen Abschnitt in 29% der Fälle entsprechend neun Patienten. Dabei wiesen vier dieser neun Patienten in den initialen Bildgebungen suspekter supraklavikulärer Lymphknoten auf oder waren wegen dieser Lymphknoten entsprechend der TNM-Klassifizierung in der 7. Edition als M1a klassifiziert worden. Die zöliakale Lymphknotengruppe wurde bei 15% der Patienten mitbestrahlt. Das Tumorzentrum lag dabei im mittleren thorakalen Ösophagusabschnitt oder weiter kaudal. Bei Tumorsitz im mittleren thorakalen Ösophagusabschnitt wurde die zöliakale Lymphknotengruppe in 10% der Fälle bestrahlt – bei Sitz im unteren thorakalen Abschnitt oder im ösophagogastralen Übergang in jeweils 50% der Fälle.

Geht man vom ab der oberen Zahnreihe gemessenen Abstand des oralen respektive aboralen Randes des Ösophaguskarzinoms aus, ergibt sich für Tumoren, die nach oral die Höhe der Bronchusbifurkation – endoskopisch entsprechend 24 cm Abstand ab Zahnreihe – überschreiten nach obig beschriebenen Konturierungs-Konventionen eine Kann-Indikation für die Bestrahlung der supraklavikulären Lymphknoten. Reicht der Tumor bis in den ösophagogastralen Übergang – endoskopisch entsprechend 40 cm ab Zahnreihe – können die zöliakalen Lymphknoten elektiv mitbestrahlt werden. Tabelle 4 zeigt die prozentualen Anteile der Umsetzung einer ENI in Abhängigkeit der oralen bzw. aboralen Tumorränder. 42 Patienten (51,2%) wiesen endoskopisch einen oralen Tumorrand auf, der kleiner oder gleich 24 cm von der oberen Zahnreihe entfernt war. Davon erhielten 36 Patienten entsprechend 85,7% eine elektive Bestrahlung der supraklavikulären und hochmediastinalen Lymphknoten. Bei

3. Ergebnisse

sechs Patienten entsprechend 14,3% waren diese Lymphknoten nicht im CTV enthalten. Davon hatten zwei Patienten eine grenzwertige Tumorrand-Höhenlokalisierung von 23 cm ab Zahnreihe, zwei weitere Patienten eine alleinige Strahlentherapie ohne Chemotherapie erhalten. Bei fünf Patienten (6,1%) reichte der Tumor bis in die ösophagogastrale Übergangszone – endoskopisch entsprechend 40 cm ab Zahnreihe. Bei vier Patienten (80,0%) davon waren die zöliakalen Lymphknoten elektiv im CTV erfasst. Ein Patient (20,0%) erhielt keine elektive Bestrahlung der zöliakalen Lymphknoten bei alleiniger Radiotherapie zur Minderung von Schluckbeschwerden. Insgesamt wurde damit bei 40 von 47 Patienten mit entsprechender Tumorrandausdehnung entsprechend 85,1% eine ENI durchgeführt.

Tab. 4: Erfolgte ENI in Abhängigkeit der Tumorrandausdehnung

	absolut (%) vom Gesamtkollektiv (82 Patienten)	davon supraklavikulär bestrahlt absolut (%)	davon nicht supraklavikulär bestrahlt absolut (%)
Patienten mit Tumorausdehnung oral der Trachealbifurkation (≤ 24 cm ab ZR)	42 (51,2)	36 (85,7)	6 (14,3)
	absolut (%) vom Gesamtkollektiv (82 Patienten)	davon zöliakal bestrahlt absolut (%)	davon nicht zöliakal bestrahlt absolut (%)
Patienten mit Tumorausdehnung bis ösophago- gastrale Übergangszone (≥ 40 cm ab ZR)	5 (6,1)	4 (80,0)	1 (20,0)

Die Schemata der in 18% der Fälle applizierten Induktionschemotherapien können Tabelle 5 entnommen werden. 90% der Patienten erhielten eine parallele Chemotherapie zur Strahlenbehandlung. 84% der konkomitant applizierten Chemotherapien folgten Schemata mit 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wie Tabelle 6 entnommen werden kann.

Tab. 5: Schemata der applizierten Induktionschemotherapien

Induktions-CTX-Schema	Anzahl Patienten
Cisplatin, 5-FU, Folinsäure	9
Cisplatin, 5-FU	3
Cisplatin, Docetaxel	1
Carboplatin, 5-FU	1
Cisplatin, 5-FU, Folinsäure; dann: Oxaliplatin, Docetaxel, 5-FU, Folinsäure	1

3. Ergebnisse

Tab. 6: Schemata der zur Strahlentherapie konkomitanten Chemotherapien

CTx-Schema	Anzahl Patienten
5-FU d1-4 + Cisplatin d1 oder 5-FU d1-4 + Carboplatin d1, mind. 2 Zyklen MMC mindestens 1x	59
5-FU d1-4 + Cisplatin d1 oder 5-FU d1-4 + Carboplatin d1, weniger als 2 Zyklen	6
Cisplatin d1 oder Carboplatin d1, mindestens 2 Zyklen	3
5-FU d1-5 + 2x MMC	2
5-FU d1-5, 2 Zyklen	2
Cetuximab weekly, 4x	1
	1

3.3 Follow-up

Das mediane Follow-up erstreckte sich auf 15,0 Monate (Range 1,3 – 117,1 Monate; MW 24,7 Monate; SD 24,9 Monate) seit Beginn der Radio(chemo)therapie. Eine verlässliche Nachsorge über einen Mindestzeitraum von 24 Monaten den oben genannten Follow-up-Kriterien für eine engmaschige Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach Beginn der Strahlentherapie folgend wurde bei 69,5% aller Patienten vollzogen.

3.3.1 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben betrug 19,1 Monate (95%-CI 8,4 bis 29,7 Monate). Abbildung 6 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 57,3% (SD 5,5%). Nach zwei Jahren lebten noch 44,8% (SD 5,5%) der Patienten, nach drei Jahren 39,2% (SD 5,5%), nach vier Jahren 29,2% (SD 5,4%) und nach fünf Jahren 24,1% (SD 5,6%). Es konnten keine signifikanten patientenbezogenen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben ausgemacht werden (Tabelle 7). Therapiebezogen war das Überleben bei Patienten, welche eine parallele Chemotherapie erhalten hatten, mit einem p-Wert von 0,001 im Median um 14,2 Monate signifikant länger als bei Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten (Tabelle 8 und Abbildung 7). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit konkomitanter Chemotherapie betrug 23,3 Monate (95%-CI: 10,2 bis 36,5 Monate).

3. Ergebnisse

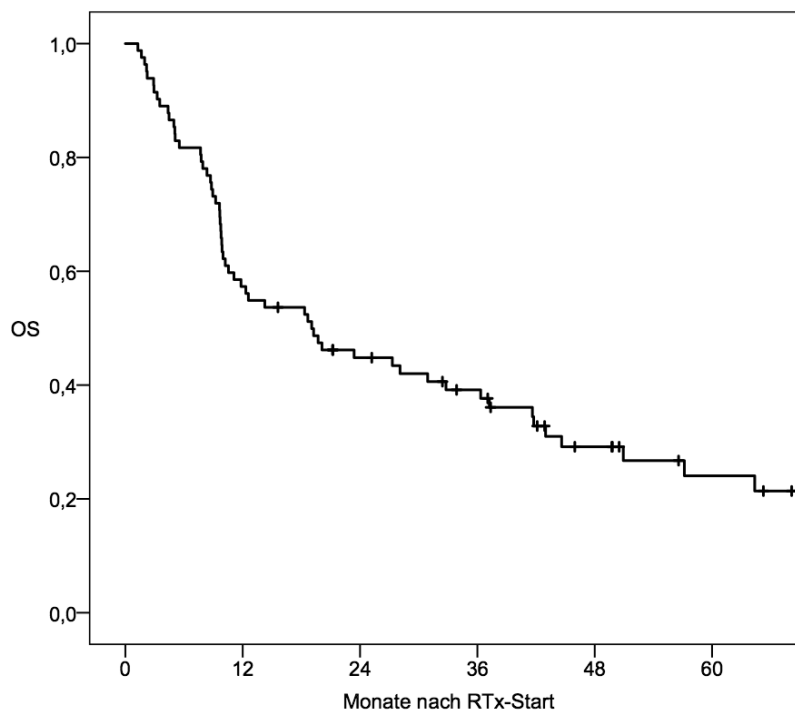


Abb. 6: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier

Tab. 7: Patientenbezogene Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

		Anzahl Patienten	medianes OS [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Alter bei ED	< 68,5 Jahre	41	14,3	0,710
	≥ 68,5 Jahre	41	19,3	
Geschlecht	männlich	64	14,3	0,082
	weiblich	18	43,0	
Histologie	PLECA	71	19,7	0,172
	Adeno-Ca	9	9,8	
Grading	G1 - 2	51	18,3	0,447
	G3	23	32,8	
Lokalisation Tumorzentrum	C15.0 - C15.3	33	19,1	0,798
	C15.4 - C16.0	49	20,1	
endoskopische Tumurlänge	< 5 cm	33	23,4	0,310
	≥ 5 cm	43	18,7	
T-Klassifikation	T1 - 2	22	30,9	0,222
	T3 - 4	60	11,8	
N-Klassifikation	N0	21	43,0	0,147
	N+	59	14,3	

Tab. 8: Therapiebezogene Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

		Anzahl Patienten	medianes OS [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Bestrahlungstechnik	konventionell 3D	43	23,4	0,674
	IMRT	39	12,3	
Zeit zwischen ED und RTx-Start ohne Patienten mit Induktions-CTx	< 51 Tage	33	12,3	0,582
	≥ 51 Tage	34	19,3	
Dosis perkutan pro Tag	< 1,45 Gy	40	20,1	0,160
	≥ 1,45 Gy	42	12,6	
Induktions-CTx	nein	67	18,7	0,602
	ja	15	36,4	
parallele CTx	nein	8	9,2	0,001
	ja	74	23,4	

3. Ergebnisse

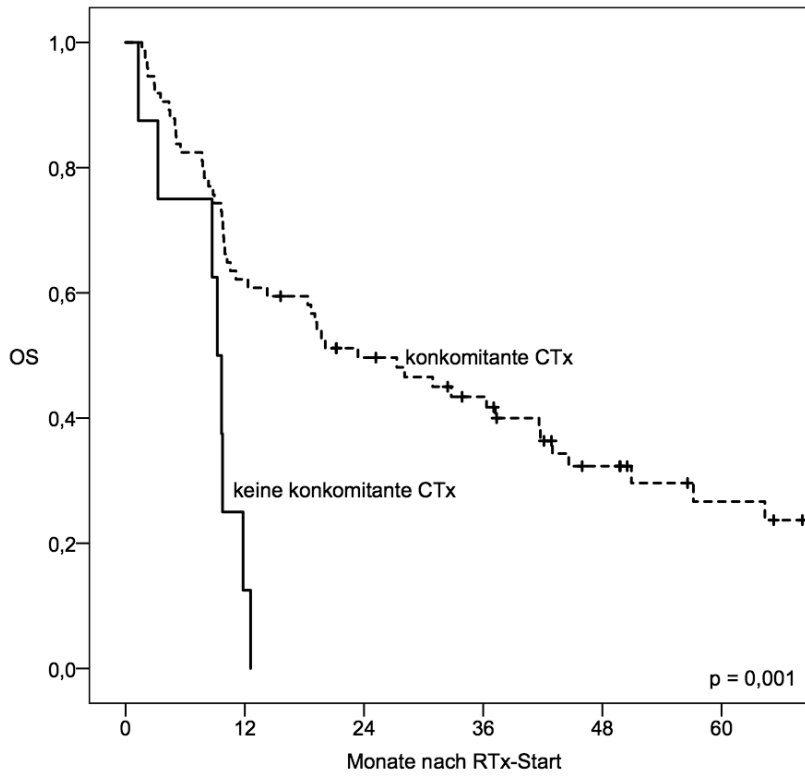


Abb. 7: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie

3.3.2 Lokoregionäre Kontrolle

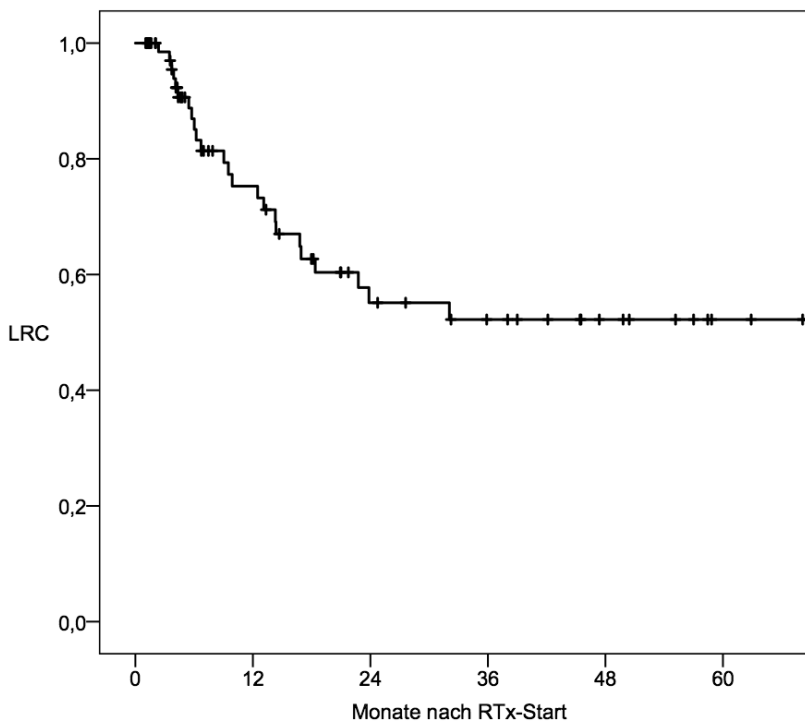


Abb. 8: Lokoregionäre Kontrolle nach Kaplan Meier

3. Ergebnisse

Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der lokoregionären Kontrolle. Der Median der lokoregionären Kontrolle wurde nicht erreicht. Nach einem Jahr waren 75,3% (SD 5,8%) der Patienten lokoregionär kontrolliert, nach zwei Jahren 55,1% (SD 7,2%) und nach drei Jahren 52,2% (SD 7,4%). Mit einem p-Wert von 0,015 war das Erkrankungsalter eine signifikante Einflussgröße auf die lokoregionäre Kontrolle (Tabelle 9). Patienten, die mit 68,5 Jahren oder älter an einem Ösophaguskarzinom erkrankten, zeigten eine signifikant längere lokoregionäre Kontrolle. Patienten, die eine konkomitante Chemotherapie erhalten hatten, zeigten ebenfalls eine signifikant längere lokoregionäre Kontrolle ($p < 0,001$) wie Tabelle 10 und Abbildung 9 entnommen werden kann.

Tab. 9: Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die lokoregionäre Kontrolle

		Anzahl Patienten	mediane LRC [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Alter bei ED	< 68,5 Jahre	41	16,9	0,015
	≥ 68,5 Jahre	41	Median nicht erreicht	
Geschlecht	männlich	64	Median nicht erreicht	0,921
	weiblich	18	Median nicht erreicht	
Histologie	PLECA	71	Median nicht erreicht	0,248
	Adeno-Ca	9	12,5	
Grading	G1 - 2	51	Median nicht erreicht	0,990
	G3	23	Median nicht erreicht	
Lokalisation Tumorzentrum	C15.0 - C15.3	33	Median nicht erreicht	0,956
	C15.4 - C16.0	49	Median nicht erreicht	
endoskopische Tumurlänge	< 5 cm	33	Median nicht erreicht	0,849
	≥ 5 cm	43	Median nicht erreicht	
T-Klassifikation	T1 - 2	22	Median nicht erreicht	0,279
	T3 - 4	60	32,1	
N-Klassifikation	N0	21	Median nicht erreicht	0,116
	N+	59	22,8	

Tab. 10: Therapiebezogene Einflussfaktoren auf die lokoregionäre Kontrolle

		Anzahl Patienten	mediane LRC [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Bestrahlungstechnik	konventionell 3D	43	Median nicht erreicht	0,588
	IMRT	39	23,9	
Zeit zwischen ED und RTx-Start ohne Patienten mit Induktions-CTx	< 51 Tage	33	Median nicht erreicht	0,614
	≥ 51 Tage	34	Median nicht erreicht	
Dosis perkutan pro Tag	< 1,45 Gy	40	Median nicht erreicht	0,103
	≥ 1,45 Gy	42	22,8	
Induktions-CTx	nein	67	Median nicht erreicht	0,611
	ja	15	22,8	
parallele CTx	nein	8	3,9	< 0,001
	ja	74	Median nicht erreicht	

3. Ergebnisse

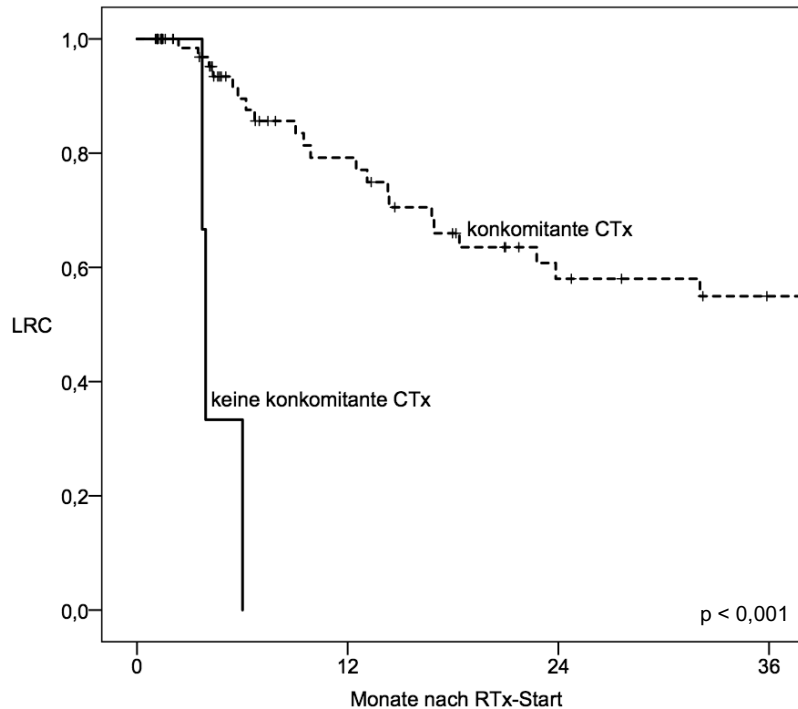


Abb. 9: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie

3.3.3 Systemische Kontrolle

Abbildung 10 stellt die systemische Kontrolle nach Kaplan Meier dar. Nach einem Jahr wiesen 76,1% (SD 5,5%) der Patienten noch keine Fernmetastasierung auf. Nach zwei Jahren waren es 64,7% (SD 6,6%) und nach drei Jahren 58,8% (SD 7,2%). Der Median wurde nicht erreicht. Als auf die systemische Kontrolle signifikante Einflussgrößen stellten sich heraus der prätherapeutische Lymphknoten-Status mit einem p-Wert von 0,038 und das Erhalten einer zur Strahlentherapie parallelen Chemotherapie mit einem p-Wert von 0,001 (Tabelle 11 und 12). Nach zwei Jahren wiesen 93,8% der Patienten mit prätherapeutischem N0-Status noch keine Fernmetastasen auf (SD 6,1%), wohingegen 52,1% der Patienten mit initialem Lymphknotenbefall nach zwei Jahren systemisch kontrolliert waren (SD 8,6%) wie in Abbildung 11 abgebildet. Die systemische Kontrolle betrug nach sechs Monaten bei Patienten ohne parallele Chemotherapie 42,9% (SD 22,4%) und bei Patienten mit paralleler Chemotherapie 88,8% (SD 4,0%) wie in Abbildung 12 dargestellt.

3. Ergebnisse

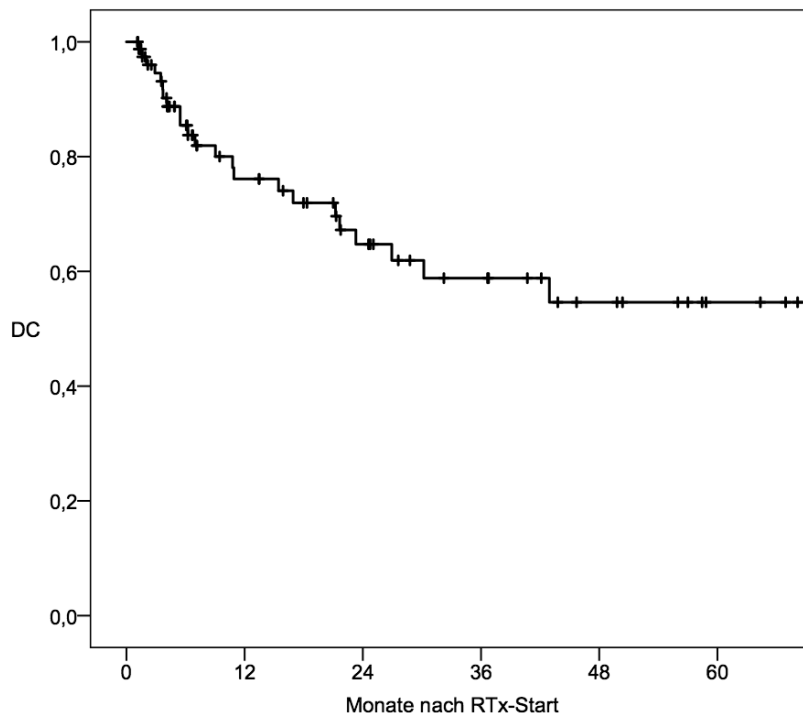


Abb. 10: Systemische Kontrolle nach Kaplan Meier

Tab. 11: Patientenbezogene Einflussfaktoren auf die systemische Kontrolle

		Anzahl Patienten	mediane DC [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Alter bei ED	< 68,5 Jahre	41	43,0	0,319
	≥ 68,5 Jahre	41	Median nicht erreicht	
Geschlecht	männlich	64	Median nicht erreicht	0,222
	weiblich	18	43,0	
Histologie	PLECA	71	Median nicht erreicht	0,445
	Adeno-Ca	9	43,0	
Grading	G1 - 2	51	43,0	0,417
	G3	23	Median nicht erreicht	
Lokalisation Tumorzentrum	C15.0 - C15.3	33	Median nicht erreicht	0,679
	C15.4 - C16.0	49	Median nicht erreicht	
endoskopische Tumurlänge	< 5 cm	33	Median nicht erreicht	0,496
	≥ 5 cm	43	Median nicht erreicht	
T-Klassifikation	T1 - 2	22	Median nicht erreicht	0,289
	T3 - 4	60	43,0	
N-Klassifikation	N0	21	Median nicht erreicht	0,038
	N+	59	27,0	

Tab. 12: Therapiebezogene Einflussfaktoren auf die systemische Kontrolle

		Anzahl Patienten	mediane DC [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Bestrahlungstechnik	konventionell 3D	43	Median nicht erreicht	0,458
	IMRT	39	Median nicht erreicht	
Zeit zwischen ED und RTx-Start ohne Patienten mit Induktions-CTx	< 51 Tage	33	Median nicht erreicht	0,373
	≥ 51 Tage	34	Median nicht erreicht	
Dosis perkutan pro Tag	< 1,45 Gy	40	Median nicht erreicht	0,999
	≥ 1,45 Gy	42	43,0	
Induktions-CTx	nein	67	Median nicht erreicht	0,842
	ja	15	27,0	
parallele CTx	nein	8	3,7	0,001
	ja	74	Median nicht erreicht	

3. Ergebnisse

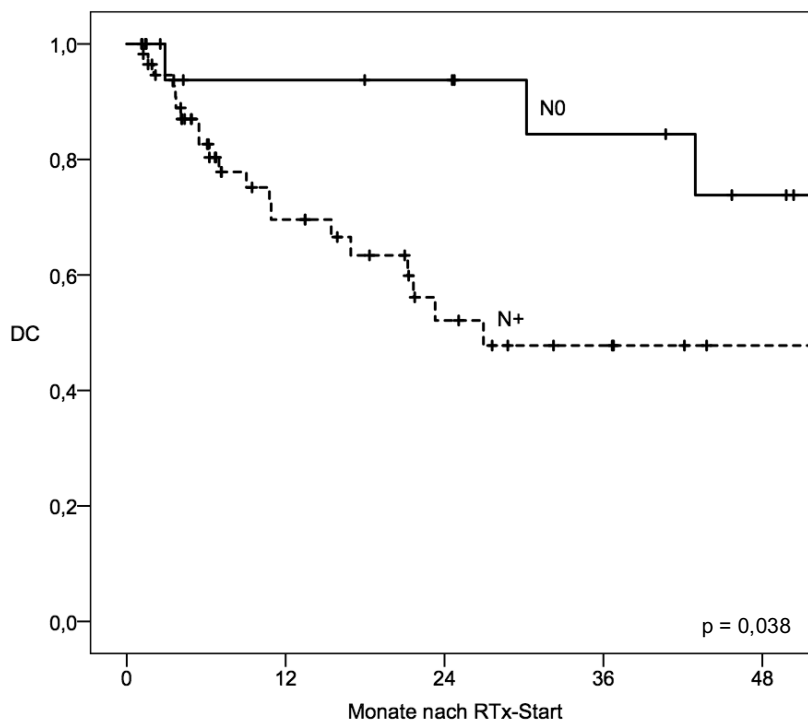


Abb. 11: Systemische Kontrolle in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

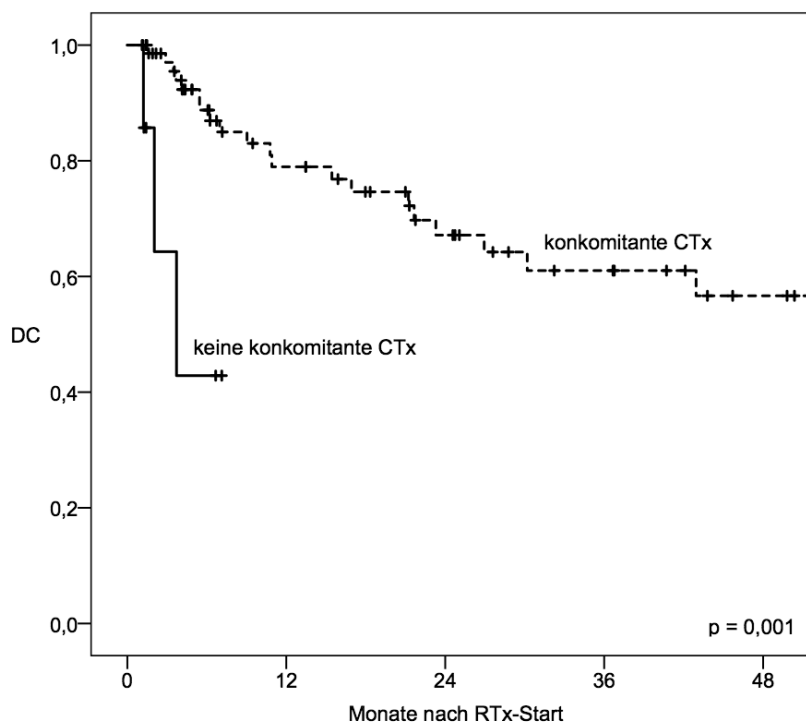


Abb. 12: Systemische Kontrolle in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie

3.3.4 Krankheitsfreies Überleben

Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug 9,9 Monate (SD 1,6 Monate).

3. Ergebnisse

Abbildung 13 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve. Ein Jahr nach Beginn der Radiochemotherapie war bei 45,1% (SD 5,5%) der Patienten keine Manifestation eines Wiederauftretens der Erkrankung nachweisbar. Nach zwei Jahren betrug dieser Anteil 26,7% (SD 5,0%) und nach drei Jahren 22,4% (SD 4,8%). Auch bezüglich des krankheitsfreien Überlebens beeinflusste der Faktor parallele Chemotherapie die Überlebensraten mit einem p-Wert von kleiner als 0,001 signifikant (Tabelle 14 und Abbildung 14). Das mediane krankheitsfreie Überleben der Patienten mit Chemotherapie betrug 10,9 Monate (95%-CI: 3,5 bis 18,3 Monate). Nach sechs Monaten war bei den Patienten ohne Chemotherapie ein krankheitsfreies Überleben von 25,0% (SD 15,3%) zu verzeichnen – bei den Patienten mit Chemotherapie von 73,0% (SD 5,2%). Abbildung 14 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve. Mit einem p-Wert von 0,055 war der prätherapeutische Lymphknotenstatus als patientenbezogener Einflussfaktor zugunsten eines prätherapeutischen N0-Status knapp nicht signifikant.

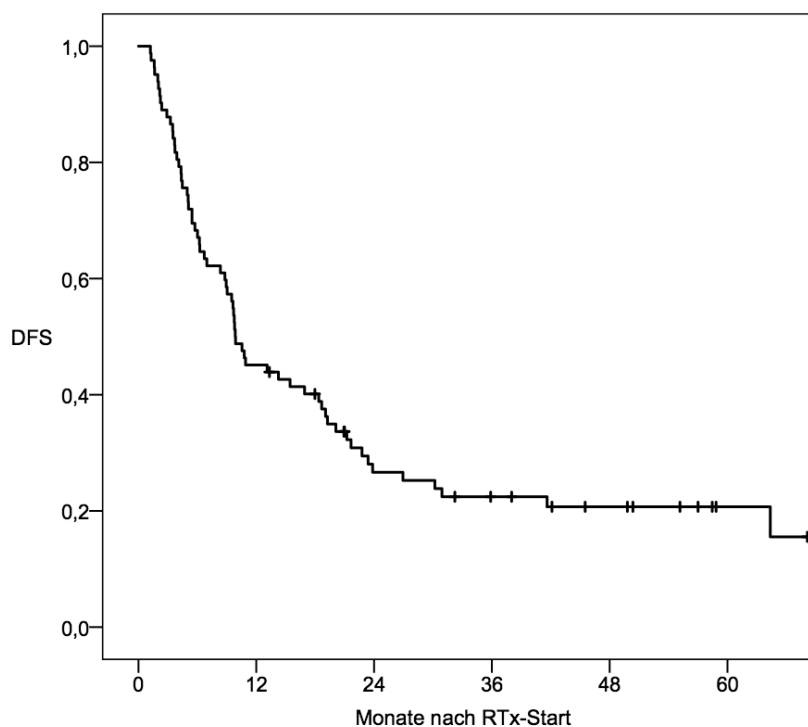


Abb. 13: Krankheitsfreies Überleben nach Kaplan Meier

3. Ergebnisse

Tab. 13: Patientenbezogene Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben

		Anzahl Patienten	medianes DFS [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Alter bei ED	< 68,5 Jahre	41	9,5	0,482
	≥ 68,5 Jahre	41	10,9	
Geschlecht	männlich	64	9,8	0,478
	weiblich	18	10,8	
Histologie	PLECA	71	10,9	0,209
	Adeno-Ca	9	9,8	
Grading	G1 - 2	51	9,7	0,373
	G3	23	16,9	
Lokalisation Tumorzentrum	C15.0 - C15.3	33	9,5	0,683
	C15.4 - C16.0	49	10,6	
endoskopische Tumurlänge	< 5 cm	33	10,9	0,204
	≥ 5 cm	43	9,6	
T-Klassifikation	T1 - 2	22	19,1	0,399
	T3 - 4	60	9,6	
N-Klassifikation	N0	21	23,9	0,055
	N+	59	9,7	

Tab. 14: Therapiebezogene Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben

		Anzahl Patienten	medianes DFS [Monate]	p-Wert (Log-rank-Test)
Bestrahlungstechnik	konventionell 3D	43	13,1	0,330
	IMRT	39	9,5	
Zeit zwischen ED und RTx-Start ohne Patienten mit Induktions-CTx	< 51 Tage	33	9,8	0,817
	≥ 51 Tage	34	9,8	
Dosis perkutan pro Tag	< 1,45 Gy	40	9,9	0,156
	≥ 1,45 Gy	42	9,6	
Induktions-CTx	nein	67	9,8	0,880
	ja	15	16,9	
parallele CTx	nein	8	3,3	< 0,001
	ja	74	10,9	

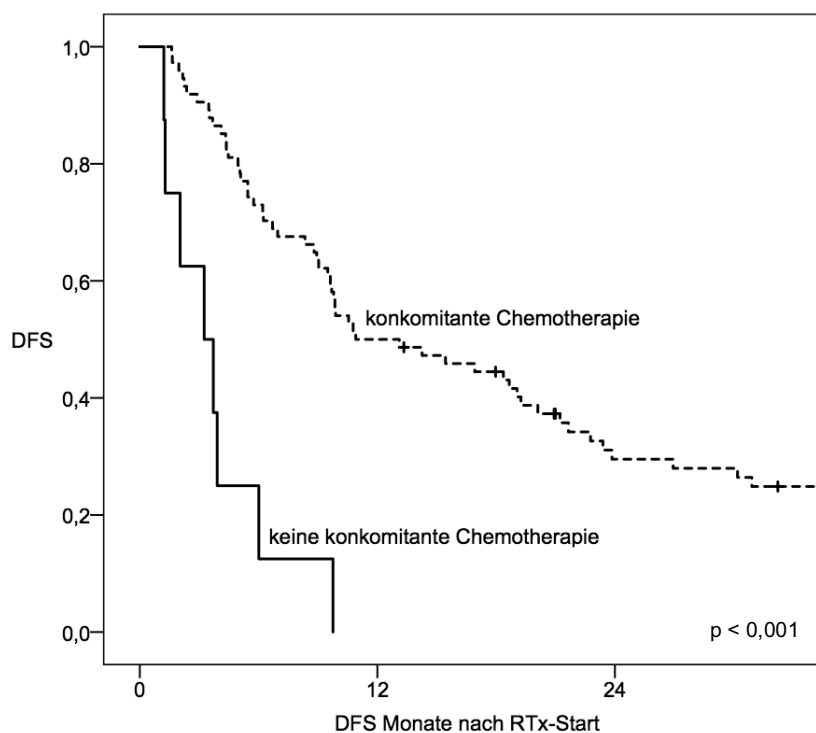


Abb. 14: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit konkomitanter Chemotherapie

3. Ergebnisse

3.3.5 Einfluss einer initial erfolgten FDG-PET-CT auf das Follow-Up

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Überlebenskurven nach Kaplan Meier bezüglich Gesamtüberleben, lokoregionärer Kontrolle, Auftreten von Fernmetastasen und krankheitsfreiem Überleben zwischen Patienten, die initial ein Staging mittels einer FDG-PET-CT erhielten und denen die keine PET erhielten. Das mediane Gesamtüberleben betrug mit initialer PET 19,7 Monate (SD 10,8 Monate) und ohne PET 14,3 Monate (SD 6,1 Monate) mit einem p-Wert von 0,238. Bezüglich der lokoregionären Kontrolle wurde in der Patientengruppe mit PET der Median nicht erreicht. Ohne PET lag dieser bei 22,8 Monaten (SD 6,1 Monaten) ($p = 0,792$). Auch im Vergleich der systemischen Kontrolle wurde der Median in der Gruppe mit PET nicht erreicht. Patienten ohne initiale PET waren im Median 43,0 Monate (SD 18,3 Monate) Metastasen-frei ($p = 0,187$). Das krankheitsfreie Überleben betrug mit PET im Median 9,9 Monate (SD 3,6 Monate) und ohne PET 9,8 Monate (SD 1,2 Monate) bei einem p-Wert von 0,129.

3.3.6 Überleben nach lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasierung

Das mediane Überleben ab Diagnose eines lokoregionären Rezidivs betrug 7,9 Monate (SD 2,7 Monate). Abbildung 15 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve. Patienten mit Fernmetastasierung lebten ab Diagnosestellung des M1-Status im Median 8,9 Monate (SD 2,6 Monate). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist unter Abbildung 16 aufgeführt.

3. Ergebnisse

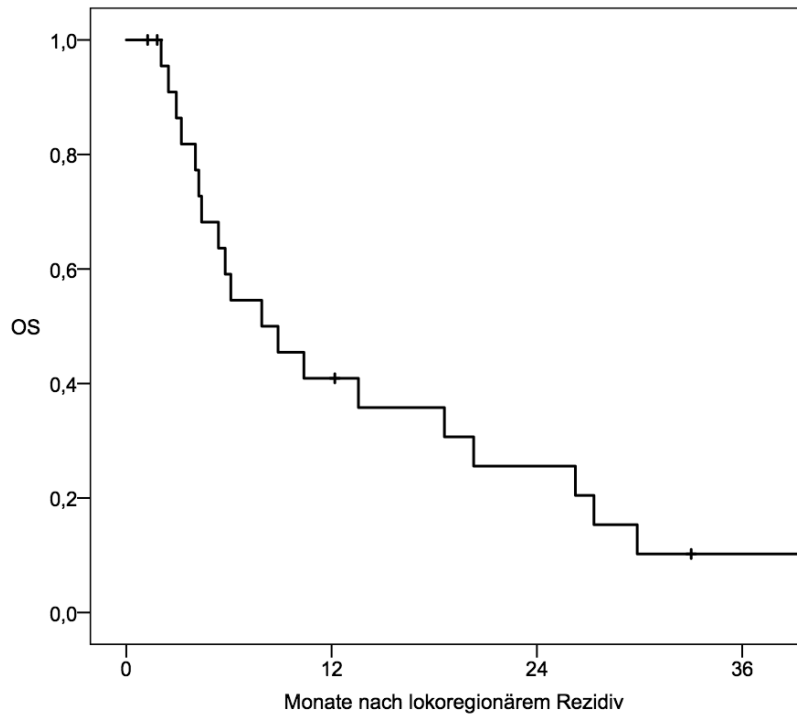


Abb. 15: Überleben nach lokoregionärem Rezidiv

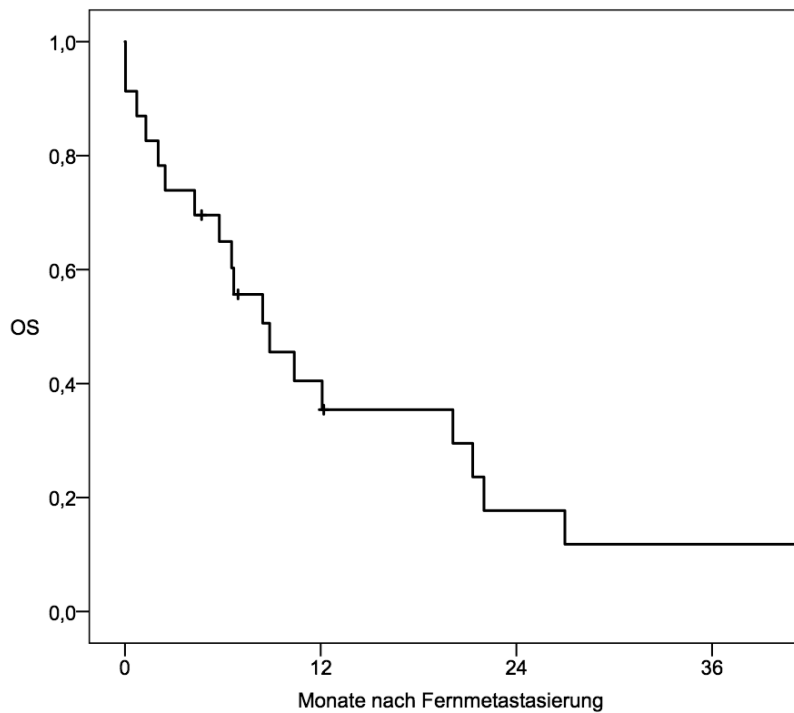


Abb. 16: Überleben nach Fernmetastasierung

3.3.7 Erstereignisse des Wiederauftretens der Grunderkrankung

Abbildung 17 zeigt die Verteilung der Erstereignisse eines Wiederauftretens der

3. Ergebnisse

Grunderkrankung auf die Kategorien endoluminal, nodal und systemisch sowie eine Aufschlüsselung in Form der Schnittmengen, welche Erstereignisse in zwei oder mehr Kategorien simultan aufgetreten sind. Das Auftreten von Fernmetastasen als Erstereignis war mit 21 Patienten entsprechend 25,6% aller Patienten die größte Gruppe der Erstereignisse des Wiederkehrens der Erkrankung. Davon wiesen sechs Patienten (7,3%) gleichzeitig ein nodales Rezidiv auf. Insgesamt waren die regionären Lymphknoten bei neun Patienten (11,0%) beim Wiederauftreten der Grunderkrankung initial beteiligt. Bei einem Patienten (1,2%) war das nodale Rezidiv mit einem endoluminalen vergesellschaftet. Zwei Patienten (2,4%) erlitten ein alleiniges nodales Rezidiv. Zehn weitere Patienten hatten ein alleiniges endoluminales Rezidiv als Erstereignis (12,2%). Bei 19 Patienten (23,2%) war das Wiederauftreten der Grunderkrankung mit einem Verlust der lokoregionären Kontrolle vergesellschaftet.

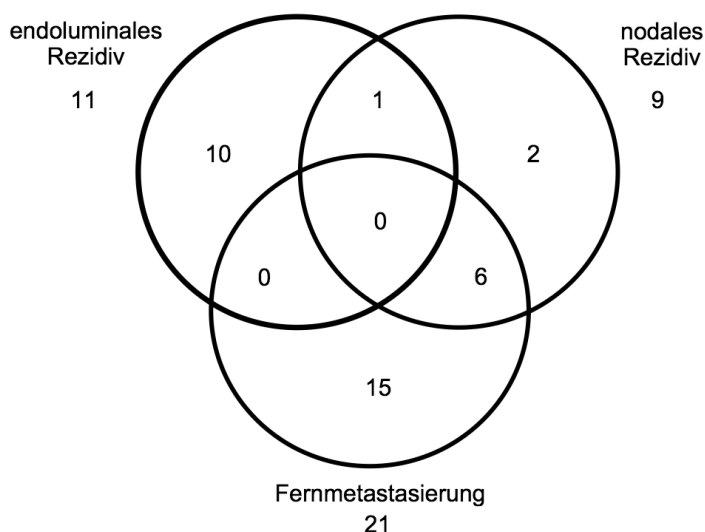


Abb. 17: Schnittmengen der Follow-up-Erstereignisse bezüglich endoluminalem und nodalem Rezidiv sowie der Fernmetastasierung. Ereignisse innerhalb von 30 Tagen wurden als simultan gewertet.

3.4 Muster der Lymphknoten-Rezidive

Abbildung 18 zeigt die Verteilung der regionären Lymphknoten-Rezidive auf die verschiedenen Lymphknotenstationen. 15 Patienten entwickelten regionäre nodale Rezidive. Vier Patienten davon entwickelten die Rezidive an zwei

3. Ergebnisse

unterschiedlichen Lymphknotenstationen gleichzeitig, sodass insgesamt 19 Lymphknotenrezidive gezählt wurden. Mit fünf Rezidiven war die subkarinale Lymphknoten-Station 7 die Lokalisation mit den meisten Rezidiven. Der Primarius war dabei in zwei Fällen im zervikalen Ösophagusabschnitt lokalisiert, in drei Fällen im oberen thorakalen Abschnitt (Abbildung 19). Vier davon waren In-field-Rezidive, eines davon ein Feldrand-Rezidiv (Abbildung 20). Die zweithäufigste Lokalisation mit vier Rezidiven war die Lymphknotengruppe Station 16 bis 20 im Bereich des Truncus coeliacus. Neben einem In-Field-Rezidiv waren die restlichen out-of-field lokalisiert bei Primärtumoren jeweils zur Hälfte im mittleren und unteren intrathorakalen Ösophagusabschnitt. Auf die Stationen 4R und 4L entfielen insgesamt fünf Rezidive mit initialen Primärtumoren vom zervikalen Ösophagus bis zum unteren Drittel des intrathorakalen Ösophagus. Dabei waren vier der Lymphknotenrezidive in-field lokalisiert und eines am Feldrand. Die beiden Rezidive im Bereich der paraösophagealen Lymphknotenstation 8L waren out-of-field lokalisiert und stammten von Primärtumoren auf Höhe des zervikalen Ösophagus und auf Höhe des mittleren intrathorakalen Ösophagusabschnitts. Lateral des Aortenbogens in Lymphknotenstation 6 ereignete sich ein Feldrand-Rezidiv bei einer Ösophaguskarzinomkrankung des oberen intrathorakalen Ösophagusabschnitts. Ebenfalls im oberen thorakalen Drittel des Ösophagus lokalisiert war der Primarius des In-Field-Rezidivs in der Lymphknotenstation 2R. Das einzige supraklavikuläre Lymphknotenrezidiv in Station 1 befand sich außerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes und der ehemalige Primarius im unteren thorakalen Ösophagusabschnitt. Insgesamt waren zehn der 19 Rezidive In-field-Rezidive, drei am Feldrand lokalisiert und sechs out-of-field (Abbildung 21).

3. Ergebnisse

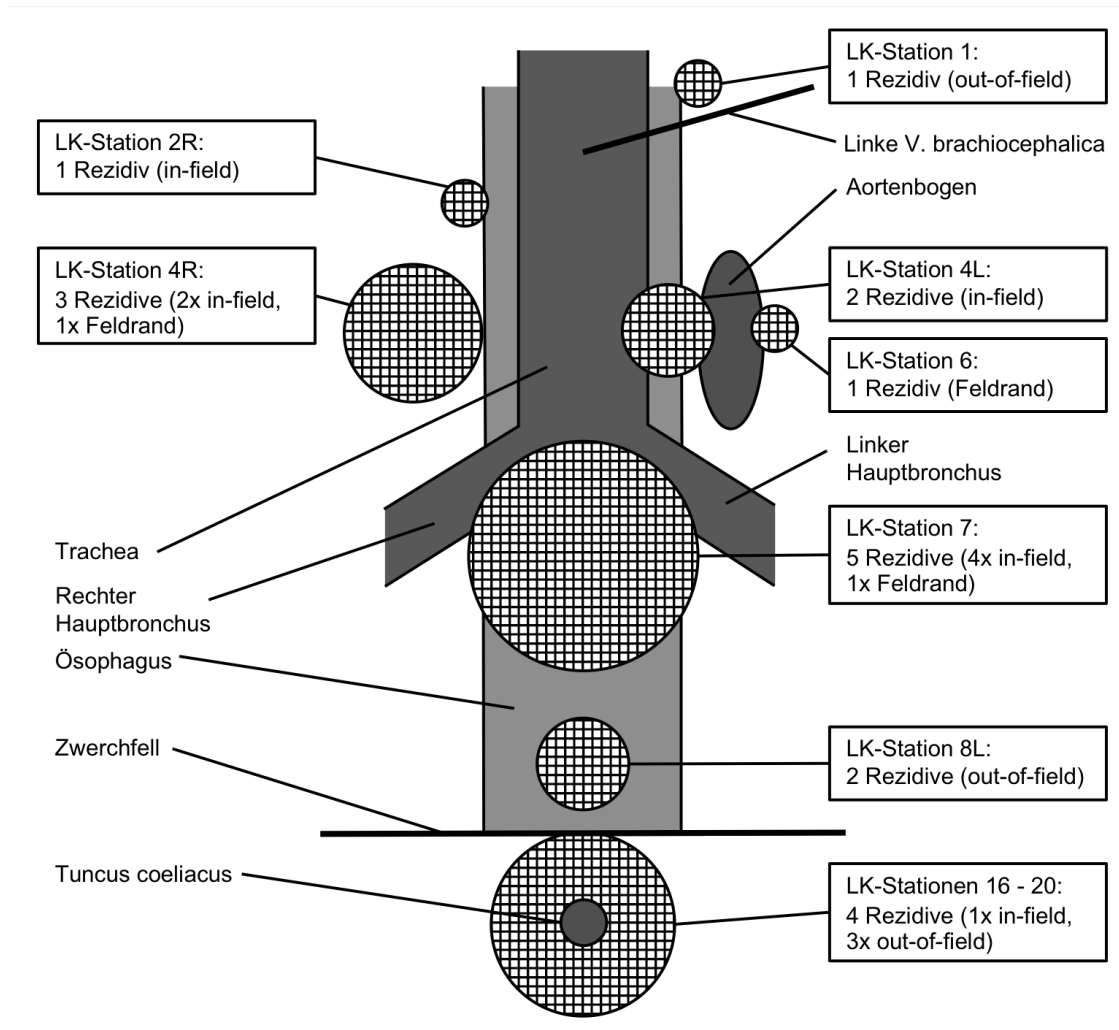


Abb. 18: Lokalisationen der Lymphknoten-Rezidive. Der Durchmesser der Lokalisationskreise korreliert proportional mit der Anzahl der Lymphknotenrezidive.

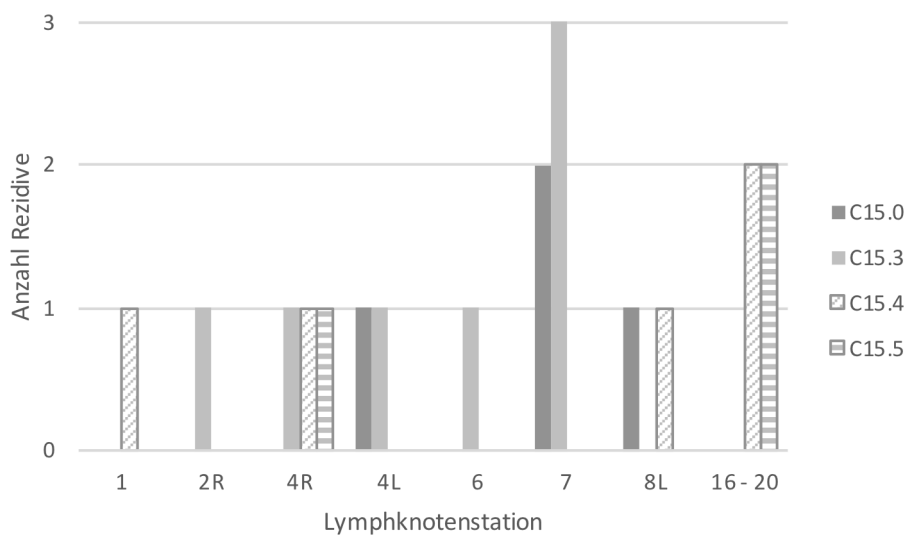


Abb. 19: Lokalisationen der Primärtumoren der jeweiligen Lymphknoten-Rezidive

3. Ergebnisse

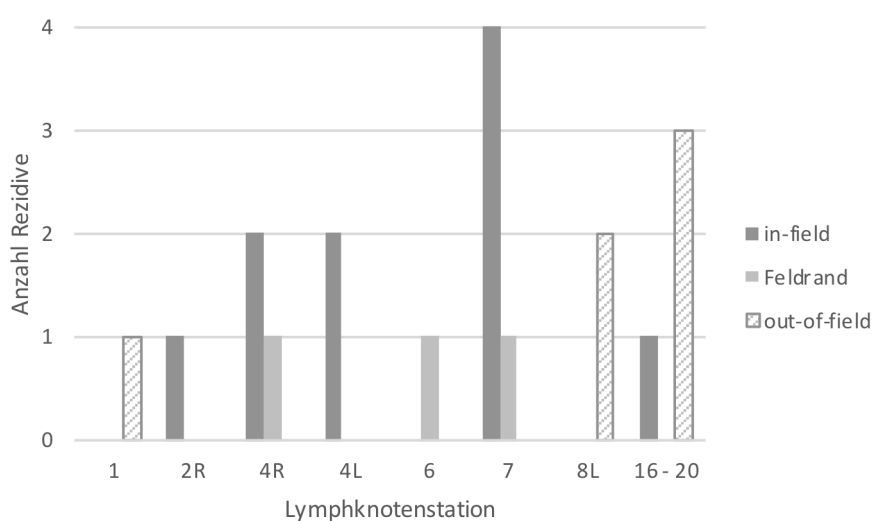


Abb. 20: Lokalisationen der jeweiligen Lymphknoten-Rezidive in Bezug zum Bestrahlungsfeld

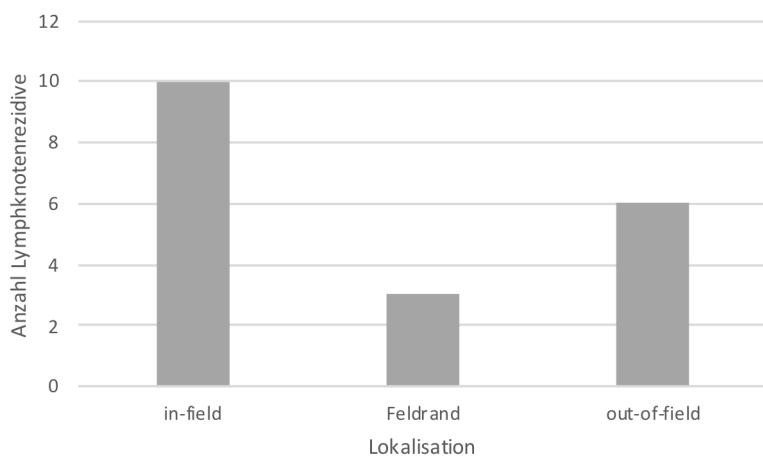


Abb. 21: Anzahl von In-field-, Feldrand- und Out-of-field-Rezidiven

Die Abbildungen 22 und 23 zeigen die koronaren Rekonstruktionsbilder der Computertomografien für die Bestrahlungsplanung mit eingezeichnetem Rezidiv der beiden Patienten, die als Erstereignis in der Nachsorge alleinige nodale Rezidive zu verzeichnen hatten, während sie endoluminal und systemisch weiterhin kontrolliert waren.

Der Patient aus Abbildung 22 erlitt 3,9 Monate nach Bestrahlungsbeginn ein isoliertes nodales Out-of-field-Rezidiv im Bereich der Lymphknotengruppe Station 16 bis 20. Er hatte komorbiditätsbedingt in einem Alter von 78 Jahren bei einem Ösophagustumor des unteren thorakalen Drittels ohne Erreichen des ösophagogastralen Übergangs und der Klassifikation T3 N+ eine alleinige

3. Ergebnisse

Radiotherapie bis 64 Gy erhalten, wobei ein Boost von 14 Gy auf das GTV inkludiert war. Der Patient verstarb innerhalb von 12 Monaten nach Radiotherapiebeginn.

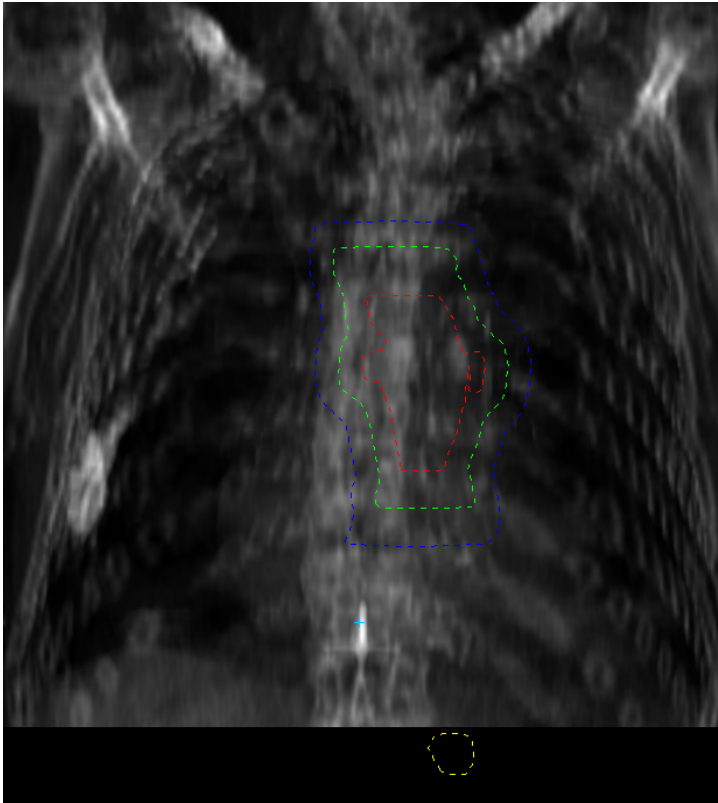


Abb. 22: Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit eingezeichnetem nodalem Out-of-field-Rezidiv eines Patienten mit nodalem Rezidiv als Erstereignis in der Nachsorge bei endoluminaler und systemischer Kontrolle. Rot: GTV. Grün: CTV. Blau: PTV. Gelb: Nodales Rezidiv.

Das subkarinale Feldrand-Rezidiv aus Abbildung 23 ereignete sich innerhalb von 24 Monaten nach primärer Radiochemotherapie des bifokalen zervikalen Ösophaguskarzinoms der Klassifikation T1 N0 mit einer Fraktionierung von 1,8/2,0 Gy bis 54,0/60,0 Gy. Der Abstand zwischen kaudalem GTV-Rand und kaudalem PTV-Rand betrug 5,3 cm. Nach Radiochemotherapie auch dieser Lokalisation wurde die Nachsorge nach insgesamt acht Jahren ohne weiteres Ereignis beendet.

3. Ergebnisse

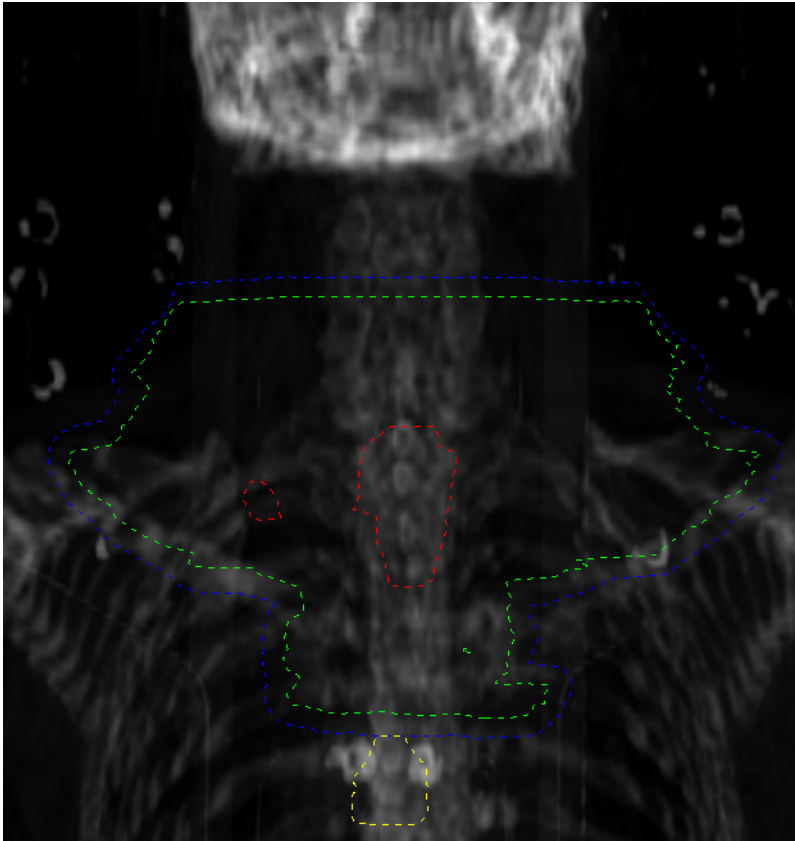


Abb. 23: Koronare Rekonstruktion der Planungs-CT mit eingezeichnetem nodalem Rezidiv eines weiteren Patienten mit nodalem Feldrand-Rezidiv als Erstereignis in der Nachsorge bei endoluminaler und systemischer Kontrolle. Rot: GTV. Grün: CTV. Blau: PTV. Gelb: Nodales Rezidiv.

4. Diskussion

4.1 Wie konsequent wurden im klinisch-praktischen Alltag je nach Tumorlokalisierung die entsprechenden nichtbefallenen Lymphknotenstationen elektiv bestrahlt?

Gemäß den einleitend genannten Konturierungskonventionen (Wu et al. 2015) sollte in der kraniokaudalen Ausdehnung der PTV-Rand einen Abstand zum GTV von mindestens 3,5 cm betragen. Das Ausmessen der Abstände zwischen kranialem PTV-Rand und kranialem GTV-Rand in den koronaren Rekonstruktionen ergab einen Median von 5,7 cm (SD 2,2 cm). Entsprechend beträgt der Median des Abstandes zwischen dem kaudalen GTV-Rand und dem kaudalen PTV-Rand 4,6 cm (SD 2,9 cm), sodass in der Mehrheit der Fälle der Konvention der kraniokaudalen Feldausdehnung gerecht wurde. Unterschreitungen dieser Abstände sind am ehesten durch sehr distalen oder kranialen Tumorsitz zu erklären, sodass anatomische Limitationen durch die Nähe zum Magen bzw. zum Hypopharynx einschränkend waren oder auch bewusst kleinere Felder zur Toxizitätsminimierung in Einzelfällen bei prätherapeutisch reduziertem Allgemeinzustand gewählt wurden. Insgesamt 51,2% aller Patienten wiesen eine Tumorausdehnung nach oral bis über die Trachealbifurkation hinaus auf, sodass nach oben genanntem Expertenkonsens (Wu et al. 2015) bei diesen Patienten ein Einschluss der supraklavikulär im Level IV analog der Kopf-Hals-Tumoren (Som et al. 2000) gelegenen Lymphknoten beidseits erfolgen kann. Bei 85,7% dieser Patienten waren in der koronaren Rekonstruktion der Planungscomputertomografien Lymphknoten des oberen Mediastinums und der Supraklavikular-Gruben elektiv im Bestrahlungsvolumen enthalten. Bei zwei der sechs Patienten, die keinen Einschluss der supraklavikulären Lymphknoten erhalten hatten trotz Tumorausdehnung über die Trachealbifurkation hinaus, war in der Endoskopie der orale Tumorrand 23 cm von der oberen Zahnreihe gemessen lokalisiert. Als Grenzwert für „Überschreiten der Trachealbifurkation“ wurden 24 cm ab Zahnreihe gemäß der TNM Klassifikation maligner Tumoren in der 8. Edition (Wittekind 2017) gewählt, sodass in diesen beiden Fällen am ehesten aufgrund interindividueller

4. Diskussion

anatomischer Unterschiede die Tumorausdehnung als zu gering nach oral eingeschätzt wurde bei Tumorschwerpunkt im mittleren thorakalen Drittel des Ösophagus. Zwei weitere Patienten erhielten eine alleinige Radiotherapie ohne Chemotherapie, sodass in diesen Fällen am ehesten eine Toxizitätseinsparung erreicht werden sollte. Für die verbliebenen zwei der sechs Patienten lässt sich retrospektiv kein Grund für den Verzicht auf eine ENI der supraklavikulären Lymphknotenstationen eruieren. Entsprechend erhielten von den 6,1% aller Patienten mit distalem Tumorrand bis zur ösophagogastralen Übergangszone reichend vier Patienten (80%) einen Einschluss der zöliakalen Lymphknotengruppe. Ein Patient, entsprechend 20% der Patienten mit Tumor bis in den ösophagogastralen Übergang reichend, erhielt eine alleinige Radiotherapie bis 50 Gy ohne elektiven Einschluss der zöliakalen Lymphknoten und ohne konkomitante Chemotherapie bei Schluckbeschwerden und einem Patientenalter von 83 Jahren. Damit lässt sich zusammenfassend konstatieren, dass – mit Ausnahme von zwei Patienten und sofern es die klinische Gesamtsituation zu lies – die Strategie einer ENI verfolgt wurde.

4.2 Wie sind die erhobenen Follow-up-Daten im internationalen Vergleich zu bewerten?

Die zur Strahlentherapie begleitende Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil begründet sich bis heute auf der Publikation von Herskovic et al. (1992), in der eine kombinierte Radiochemotherapie einer alleinigen Radiotherapie mit 64,0 Gy gegenübergestellt wurde. Im betreffenden Arm dieser randomisierten Studie erhielten 61 Patienten mit einem PLECA oder Adenokarzinom des Ösophagus, ausgenommen Tumoren des ösophagogastralen Übergangs, eine Radiochemotherapie in konventioneller 3D-Technik, bei der sich das 30,0 Gy-CTV von der Supraklavikular-Grube – war der Primarius im unteren thorakalen Drittel lokalisiert, wurde die Supraklavikular-Grube ausgespart – bis zum ösophagogastralen Übergang unter Einschluss des Mediastinums erstreckte. Es erfolgte eine 2,0 Gy-Einzelfraktionierung. Ein Boost-Volumen, welches sich mindestens jeweils 5 cm nach oral respektive aboral von den Tumorrändern erstreckte, erhielt weitere 20,0 Gy ebenfalls in

4. Diskussion

Normofraktionierung bis kumulativ 50,0 Gy. Die Zielvolumendefinition lässt sich damit der heutigen ENI zuordnen. 82% der Patienten wiesen eine Tumorklassifikation von T2 auf und 82% waren als N0 klassifiziert. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit mit überwiegend T3-klassifizierten Patienten (58,5%) und mehrheitlich initialem Lymphknotenbefall wies das Kollektiv der „Herskovic-Studie“ bezogen auf die Tumorklassifizierung eine günstigere Ausgangslage auf, wobei die eingeschränkte Vergleichbarkeit bezüglich der Qualität der technischen Voraussetzungen für das initiale Staging damals und heute wiederum relativierend zu berücksichtigen ist. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 19,1 Monaten ist das Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit besser als das mediane Gesamtüberleben von 12,5 Monaten seit Randomisierung in der „Herskovic-Studie“. Die Überlebensraten nach einem Jahr von 57% respektive 50% und nach zwei Jahren von 45% respektive 38% liegen ebenfalls zu Gunsten des Kollektivs der vorliegenden Arbeit. Die Ein-Jahres-LRC von 75% sowie die Ein-Jahres-DC von 76,1% lässt sich nur eingeschränkt mit dem Nachweis lokaler Rezidive innerhalb eines Jahres bei 44% der Patienten in der „Herskovic-Studie“ und dem Nachweis von Fernmetastasen innerhalb eines Jahres bei 22% der Patienten in der „Herskovic-Studie“ vergleichen, da im Gegensatz zum initialen Staging keine routinemäßige CT-Diagnostik im Follow-up erfolgte.

Mikhail et al. fassten 2017 mehrere prospektive Arbeiten zu den Therapieergebnissen nach definitiver Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms zusammen. Darunter befanden sich die 2014 veröffentlichten Ergebnisse der französischen PRODIGE5/ACCORD17-Studie (Conroy et al. 2014), in der die definitive Radiochemotherapie mit FOLFOX-Schema gegen die Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil getestet wurde. Der Standardarm mit Cisplatin und 5-Fluorouracil wurde von 133 Patienten gebildet. Darunter wiesen 86% der Patienten ein Plattenepithelkarzinom auf und 59% befanden sich bei Diagnosestellung im Stadium III nach der 6. TNM-Edition (Wittekind et al. 2002), womit eine Vergleichbarkeit mit den hier vorliegenden Daten gegeben ist. Das CTV beinhaltete die supraklavikulären Lymphknoten bei Primärtumorsitz im oberen

4. Diskussion

thorakalen Drittel des Ösophagus, die retroklavikulären Lymphknoten bei oralem Tumorrand oberhalb der Karina und die zöliakalen Lymphknoten bei Tumorsitz im unteren thorakalen Drittel. Somit entspricht diese Zielvolumendefinition ebenfalls einer ENI. Das mediane progressionsfreie Überleben von 9,4 Monaten (95%-CI: 8,1 bis 10,6 Monate) als primärer Endpunkt deckt sich gut mit dem medianen DFS von 9,9 Monaten der vorliegenden Arbeit. Gleiches trifft auch auf das mediane Gesamtüberleben mit 19,1 Monaten in der zuletzt genannten Arbeit und 17,5 Monaten (95%-CI: 13,9 bis 19,4 Monate) in der PRODIGE5/ACCORD17-Studie zu. Bei einem medianen Follow-up von 25,1 Monaten (95%-CI: 16,1 bis 36,5 Monate) stellten das Auftreten von Fernmetastasen mit 27% und die lokale Tumorprogression mit 26% die Hauptmanifestationen des Wiederauftretens der Grunderkrankung dar. Lymphknotenrezidive entwickelten in dieser Zeit 17% der Patienten. In der vorliegenden Arbeit, in der nach Eintreten des First-Events die weiteren Endpunkte weiterverfolgt wurden, entwickelten 24,7% der Patienten innerhalb eines Jahres ein lokoregionäres Rezidiv und 23,9% der Patienten Fernmetastasen. In der Analyse der Erstereignisse stellte ebenfalls die Fernmetastasierung den größten Anteil dar vor den lokalen und nodalen Rezidiven.

Das mediane Gesamtüberleben von 19,1 Monaten der vorliegenden Arbeit, in der im Mittel 59,8 Gy Gesamtdosis appliziert wurden, stimmen auch gut mit dem medianen Gesamtüberleben von 18,1 Monaten im Standardarm der bereits einleitend genannten RTOG 94-05 Phase II-Studie aus dem Jahr 2002 überein (Minsky et al. 2002). Eine Dosisescalation auf den Primärtumor bis 64,8 Gy zeigte keinen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben und lokaler Kontrolle gegenüber 50,4 Gy Gesamtdosis mit ENI im Standardarm. Auch hier erhielten beide Gruppen eine begleitende Chemotherapie mit vier Zyklen Cisplatin und 5-Fluorouracil. Der Standardarm bestand aus 109 Patienten. Nur 17% davon zeigten einen Lymphknotenbefall, 34% waren als T3 klassifiziert und 9% als T4.

Im innerdeutschen Vergleich liegt das in dieser Arbeit erreichte mediane Gesamtüberleben von 19,1 Monaten über dem in der Arbeit von Stahl et al. aus

4. Diskussion

dem Jahr 2005 berichteten mit 14,9 Monaten im Radiochemotherapie-Arm (Stahl et al. 2005). Auch hier erfolgte der Einschluss supra- und infraklavikulärer Lymphknoten ins Zielvolumen bei Tumorsitz im oberen thorakalen Ösophagusabschnitt im Sinne einer ENI und es wurden nach Induktionschemotherapie Gesamtdosen von mindestens 65,0 Gy appliziert. Es befanden sich jedoch alle 86 Patienten in einem T3- oder T4-Stadium, während in der vorliegenden Arbeit auch 22% der eingeschlossenen Patienten ein T1- oder T2-Stadium aufwiesen. Trotz signifikant besserer lokoregionärer Kontrolle im Resektionsarm zeigte sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied in den beiden Therapiegruppen der Studie.

Münch et al. publizierten 2018 eine deutsche retrospektive Studie mit Vergleich der onkologischen Ergebnisse einer definitiven Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegen eine definitive Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (Münch et al. 2018). Aufgrund der retrospektiven Auswertung hatten nicht alle eingeschlossenen Patienten eine ENI erhalten. Die applizierte mediane Gesamtdosis betrug 54,0 Gy in 1,8 Gy-Einzelfraktionierung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen ($p = 0,784$). Während das mediane Gesamtüberleben in der Carboplatin/Paclitaxel-Gruppe bei einer Patientenzahl von 18 nicht erreicht wurde, betrug dieses in der Cisplatin/5-Fluorouracil-Gruppe (23 Patienten) 24,2 Monate. Auch wenn das Gesamtüberleben ab Ende der Therapie gerechnet wurde, liegt dieses im Größenbereich des medianen Gesamtüberlebens von 23,3 Monaten der Patienten der vorliegenden Arbeit, die eine konkomitante Chemotherapie erhalten hatten.

Eine weitere deutsche retrospektive Studie veröffentlichten Ordu et al. 2015, in der 168 Patienten ausgewertet wurden, die zwischen 1988 und 2011 eine definitive Radiochemotherapie bis 54 Gy in 30 Fraktionen mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhalten hatten. Eine elektive Lymphknotenbestrahlung wird nicht explizit berichtet, allerdings ein Einschluss regionärer Lymphknoten. Auch hier wird von einem zur vorliegenden Arbeit vergleichbaren medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten (95%-CI: 17 bis 23 Monate) berichtet.

4. Diskussion

Ebenfalls vergleichbare Follow-up-Daten wurden in der prospektiven Studie von Bedenne et al. (2007) erzielt, in der Patienten mit thorakalen Ösophaguskarzinomen der Klassifikationen cT3 cN0-1 cM0 eine Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil entweder normofraktioniert bis 66,0 Gy oder als „Split-Course“ erhielten in Form von dreimaliger sequenzieller Applikation von jeweils 15,0 Gy in 3,0 Gy-Einzelfraktionierung über jeweils fünf Tage beginnend an Tag 1, 22 und 43. Die Zielvolumina entsprachen einer IFI. Das mediane Überleben betrug in der Radiochemotherapie-Gruppe ohne Tumorresektion 19,3 Monate (SD = 1,4 Monate) mit einem Zwei-Jahres-Überleben von 39,8%. Die Ein-Jahres lokoregionäre Kontrolle betrug 57,0% und war damit ebenfalls vergleichbar mit der Zwei-Jahres lokoregionären Kontrolle der hier vorliegenden Arbeit von 55,1%.

Damit lässt sich insgesamt konstatieren, dass sich das onkologische Therapieergebnis und insbesondere das mediane Gesamtüberleben in einer vergleichbaren Größenordnung wie das der US-amerikanischen und europäischen Studien der letzten Jahre befindet und tendenziell sogar besser war. Der Anteil plattenepithelialer Karzinome befindet sich mit 87,7% im Größenbereich der genannten Vergleichsstudien mit Anteilen zwischen 84% und 100%. Es konnte ebenfalls die vorbeschriebene relative Zunahme des Anteils von Adenokarzinomen von oral nach distal beobachtet werden (Enzinger und Mayer 2003). Die Ausgangslage bezüglich T- und N-Stadien war im vorliegenden Kollektiv eher ungünstiger und eine initiale Lymphknoten-Positivität erwies sich bezüglich der systemischen Kontrolle als signifikanter negativer Einflussfaktor ($p = 0,038$). Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens war die initiale Lymphknoten-Positivität zumindest nur knapp nicht signifikant ($p = 0,055$). Von Relevanz ist sicherlich, dass 65,9% der Patienten in der vorliegenden Arbeit initial eine FDG-PET-CT erhalten hatten. Verglichen mit einer konventionellen CT-basierten Ausbreitungsdiagnostik können durch eine PET-CT Fernmetastasen mit höherer Sensitivität detektiert werden (Flamen et al. 2000). Dadurch können bessere Therapieergebnisse im Vergleich mit Studien ohne PET-CT basierte Ausbreitungsdiagnostik erklärt werden. Während Jingu et al. (2019) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen initial erfolgtem PET-CT-Staging und

4. Diskussion

verbessertem Gesamtüberleben bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem Ösophaguskarzinom nachweisen konnten, wurden von Patel et al. 2019 bei operablen Tumoren die initiale PET-CT als unabhängiger signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben belegt. In der vorliegenden Studie gab es keinen signifikanten Vorteil bezüglich Gesamtüberleben, DFS oder Fernmetastasierung zwischen Patienten mit oder ohne initiale PET.

Im Vergleich mit Literaturdaten ist weiterhin zu berücksichtigen, dass im Gegensatz zu den oben genannten Studien 9,8% der Patienten ohne konkomitante Chemotherapie behandelt wurden. Den Vorteil der Hinzunahme einer begleitenden Chemotherapie bezüglich lokaler Kontrolle, Fernmetastasierung und Gesamtüberleben wies bereits Herskovic et al. (1992) nach. Auch in der vorliegenden retrospektiven Arbeit konnten jeweils signifikant schlechtere Therapieergebnisse bezüglich Gesamtüberleben, lokoregionärer und systemischer Kontrolle, sowie krankheitsfreiem Überleben belegt werden. Bei Vorliegen einer retrospektiven Studie sind hierbei jedoch mögliche weitere das Überleben negativ beeinflussende Faktoren wie beispielsweise ein reduzierter Allgemeinzustand des Patienten, Begleiterkrankungen oder eine sehr ausgedehnte Tumorgroße zu bedenken, welche zu dem Entscheid gegen eine Chemotherapie geführt und als „Confounder“ fungiert haben könnten. Darüber hinaus wurden neben Patienten, die die Standard-Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhalten hatten und die größte Gruppe darstellten, auch Patienten mit weniger intensiven Chemotherapie-Schemata in die Auswertung eingeschlossen.

4.3 Wo traten Lymphknotenrezidive anatomisch und in Bezug zum Bestrahlungsvolumen auf? Waren isolierte Lymphknotenrezidive ein relevantes Ereignis?

Kumulativ über das gesamte Follow-up stellten die regionären in-field Lymphknoten-Rezidive mit zehn an der Zahl den größten und einen fast doppelt so großen Anteil wie die regionären out-of-field Lymphknoten-Rezidive mit sechs an der Zahl. Drei Rezidive wurden als Feldrand-Lymphknoten-Rezidive

4. Diskussion

klassifiziert. Drei der out-of-field Rezidive waren in der zöliakalen Lymphknotengruppe lokalisiert, zwei weitere in den unteren paraösophagealen Lymphknoten und ein Rezidiv supraklavikulär links. Unabhängig vom Bestrahlungsvolumen war mit fünf Lymphknotenrezidiven die subkarinale Lymphknotengruppe die Lokalisation mit den häufigsten Rezidiven, gefolgt von der zusammengefassten Lymphknotengruppe um den Truncus coeliacus mit vier Rezidiven und der rechts paratrachealen Lymphknotengruppe mit drei Rezidiven als dritthäufigste Lokalisation. Betrachtet man aber die Erstereignisse stellt die Fernmetastasierung den größten Anteil des Wiederauftretens der Grunderkrankung dar. 25,6% aller Patienten entwickelten als Erstereignis Fernmetastasen. Bei sechs Patienten davon war gleichzeitig ein nodales Rezidiv zu verzeichnen, sodass von den 11% aller Patienten mit nodalem Rezidiv als Erstereignis nur zwei Patienten übrigbleiben, die ein alleiniges nodales Rezidiv als Erstereignis entwickelten. Der Anteil der Patienten mit Entwicklung eines lokoregionären – d. h. eines endoluminalen oder regionär nodalen – Rezidivs als Erstereignis betrug 23,2%. Eines der beiden isolierten Lymphknotenrezidive der vorliegenden Auswertung ereignete sich in den nichtbestrahlten Lymphknotenstationen 16 bis 20 bei Primärtumorsitz im unteren thorakalen Ösophagusabschnitt ohne Erreichen der ösophagogastralen Übergangszone. Es bestand damit auch bei Verfolgen einer ENI-Strategie keine Indikation der elektiven Radiatio der zöliakalen Lymphknotengruppe (Wu et al. 2015). Das andere der beiden isolierten Lymphknotenrezidive ereignete sich ebenfalls out-of-field in einem subkarinalen Lymphknoten bei einem Primärtumor im zervikalen Ösophagusabschnitt und einem adäquaten Abstand zwischen den kaudalen Rändern von GTV und PTV von 5,3 cm (Wu et al. 2015). Bei 12,2% der Patienten war ein alleiniges endoluminales Rezidiv als Erstereignis aufgetreten. Insgesamt kristallisierte sich damit in der vorliegenden Arbeit die frühe Fernmetastasierung als eine bedeutende Form des Verlusts der Krankheitskontrolle heraus während unter Anwendung einer ENI isolierte Lymphknotenrezidive ein eher seltenes Ereignis darstellten und sich jeweils in Lymphknotenstationen außerhalb des ENI-Volumens ereigneten.

Der Patientenanteil mit einer Fernmetastasierung als Erstereignis war in der

4. Diskussion

bereits zuvor beschriebenen RTOG 94-05 Studie mit 16% aller Patienten im Standardarm und einem medianen Follow-Up von 16,4 Monaten geringer. 55% entwickelten als Erstereignis ein lokoregionäres Rezidiv bzw. zeigten eine Tumorpersistenz (Minsky et al. 2002).

In einer retrospektiven Auswertung von 141 Patienten nach definitiver Radiochemotherapie als IMRT bis mindestens 50,4 Gy und inklusive ENI eines Ösophaguskarzinoms von Amini et al. (2014) wurde zwischen in-field-Rezidiven innerhalb des PTV und out-of-field Rezidiven außerhalb des PTV inklusive Fernmetastasen unterschieden. 45% der Patienten wiesen bei einem medianen Follow-up von 22 Monaten (Range 6 bis 87 Monate) kein Rezidiv auf, 11% als Erstereignis simultan ein in-field- wie auch ein out-of-field-Rezidiv, weitere 21% ein alleiniges in-field-Rezidiv und 23% ein alleiniges out-of-field-Rezidiv. Es lässt sich hierbei leider nicht genau differenzieren, ob es sich jeweils um Lymphknotenrezidive handelte oder um endoluminale Rezidive bzw. Fernmetastasen. Schlussfolgern lässt sich aber auch hieraus, dass die onkologische Kontrolle außerhalb des ENI-Volumens ein mindestens so großes Problem darstellte wie die lokoregionäre Kontrolle.

Auch in der Auswertung von Yamashita et al. (2011) waren isolierte Lymphknotenrezidive nach 3D-konformaler ENI mit Chemotherapie kein relevantes Ereignis. Unter 126 Patienten trat kein einziges isoliertes Lymphknotenrezidiv auf. 20 Patienten entwickelten ein lokoregionäres Rezidiv und 20 Patienten eine Fernmetastasierung und damit zeigte sich auch hier eine anteilmäßig vergleichbare Verteilung der lokoregionären Kontrolle und Fernmetastasierung wie in der vorliegenden Arbeit.

In der RTOG 85-01 Studie wurden zum Kollektiv der 129 randomisierten Patienten aus der Veröffentlichung von Herskovic et al. (1992) weitere 73 Patienten für eine kombinierte Radiochemotherapie rekrutiert. In die Auswertung flossen damit letztlich 62 randomisierte Patienten mit alleiniger Radiotherapie, 61 randomisierte Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie und die zuvor genannten 73 nicht-randomisierten Patienten ebenfalls mit kombinierter Radiochemotherapie ein. In der randomisierten Radiochemotherapie-Gruppe

4. Diskussion

waren die Rezidiv-Erstereignisse folgendermaßen aufgeteilt: 25% aller Patienten der Gruppe wiesen eine persistierende Tumorerkrankung nach Therapie auf, 13% ein lokoregionäres Rezidiv, 8% Fernmetastasen und weitere 8% gleichzeitig ein lokoregionäres Rezidiv sowie Fernmetastasen. In der nicht-randomisierten Radiochemotherapie-Gruppe war bei 28% der Patienten eine persistierende Tumorerkrankung zu verzeichnen und bei 20% ein lokoregionäres Rezidiv. Weitere 16% erlitten eine alleinige Fernmetastasierung und 10% der Patienten verloren gleichzeitig die lokoregionäre wie auch die systemische Kontrolle (Cooper et al. 1999). Auch in dieser Arbeit wurde im Gegensatz zur vorliegenden wiederum nicht der Aspekt des Auftretens isolierter Lymphknotenrezidive herausgearbeitet.

In der bereits zuvor genannten deutschen retrospektiven Auswertung von Münch et al. (2018) erlitten bei jeweils geringen Gesamtkollektiven von 23 respektive 18 Patienten in der Cisplatin/5-Fluorouracil-Gruppe 29% isoliert Fernmetastasen und 71% ein isoliertes lokoregionäres Rezidiv während keine simultanen Rezidive auftraten. In der Carboplatin/Paclitaxel-Gruppe zeigten wiederum 50% als Erstrezidiv eine alleinige Fernmetastasierung, 33% ein alleiniges lokoregionäres Rezidiv und ein Patient (17%) simultan ein lokoregionäres Rezidiv sowie eine Fernmetastasierung.

In der Publikation von Ordu et al. (2015), welche ebenfalls bereits diskutiert wurde, wurde ebenso ein ausgeglichenes Verhältnis von Fernmetastasierung (32%) und lokoregionären Rezidiven (27% der Patienten) beschrieben, wovon sich die allermeisten in-field ereigneten.

Die retrospektive Arbeit von Welsh et al. (2012) stellt eine Auswertung der Rezidivmuster von 239 Patienten nach Radiochemotherapie dar, wobei die Patienten ungleich der zuvor genannten Studien keine ENI erhalten hatten. Die Analyse der Rezidive erfolgte nicht nach dem Gesichtspunkt des Erstereignisses. 50% aller Patienten entwickelten Lokalrezidive, wovon 90% der Patienten ein Rezidiv innerhalb des GTVs aufwiesen. 48% aller Patienten entwickelten Fernrezidive, worunter in der betreffenden Arbeit Rezidive außerhalb des Bestrahlungszielvolumens zu verstehen sind.

4. Diskussion

Die Problematik der frühzeitigen Fernmetastasierung unabhängig von der lokoregionären Kontrolle wird auch in der Analyse der Rezidiv-Erstereignisse der Patienten aus der bereits einleitend genannten SCOPE-1-Studie deutlich, in der die Patienten ebenfalls keine ENI erhalten hatten: 50,6% aller Patienten des Standardarms mit einer definitiven Radiochemotherapie mit Cisplatin und Capecitabine entwickelten als Erstereignis Fernmetastasen bei lokoregionärer Kontrolle. 11,7% entwickelten simultan lokoregionäre und Fernmetastasen. Ein alleiniges In-field-Rezidiv zeigten 24,7% und weitere 3,9% zeigten ein alleiniges Out-of-field-Rezidiv als Erstereignis (Crosby et al. 2017).

In den Langzeit-Ergebnissen der CROSS-Studie aus 2015 werden nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel sowie Resektion eine lokoregionäre Progression in 22% der Fälle berichtet und eine Fernmetastasierung in 39% der Fälle. Simultan lokoregionär und systemisch progredient waren 12% der 178 Patienten mit neoadjuvanter Therapie. Es zeigte sich ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben von 48,6 Monaten gegenüber 24,0 Monaten in der Gruppe mit alleiniger Resektion ($p = 0,003$). 75% der Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf und nur 23% der Patienten ein Plattenepithelkarzinom (Shapiro et al. 2015).

Die folgende Tabelle zeigt eine Auswahl aus den bezüglich der Rezidiv-Lokalisation diskutierten Studien in dieser Arbeit:

4. Diskussion

Tab. 15: Auswahl von Studien mit Analyse der Rezidivlokalisationen nach Radio(chemo)therapie eines Ösophaguskarzinoms. Jahr ... Publikationsjahr; Pat.Anz ... Patientenanzahl; M1 ... Fernmetastasen; Pacli ... Paclitaxel; *auch Patienten ohne ENI und mit alleiniger Radiotherapie enthalten; **auch Patienten ohne ENI enthalten; Amini et al. 2014; CROSS (Shapiro et al. 2015); Münch et al. 2018; Ordu et al. 2015; PROGRIDE5/ACCORD17 (Conroy et al. 2014); RTOG 85-01 (Cooper et al. 1999); RTOG 94-05 (Minsky et al. 2002); SCOPE-1 (Crosby et al. 2017); Welsh et al. 2012; Yamashita et al. 2011; Yamashita et al. 2015.

	Jahr	Pat.Anz	ENI	medianes OS [Monate]	Rezidivmuster	Erstereignisse
vorliegende Arbeit	-	82	ja*	19,1	M1 25,6%; loko-regionär 23,2%; nur nodal 2,4%	ja
Amini et al.	2014	141	ja	2-Jahres OS 59%; 5-Jahres OS 32%	nur out-of-field 23%; nur in-field 21%; simultan in- und out-of-field 11%	ja
CROSS	2015	178	neoadjuvant	48,6	M1 39%; loko-regional 22%; M1 und loko-regionär 12%	nein
Münch et al. (Cisplatin/5-FU)	2018	23	ja**	24,2 (ab Behandlungsende)	nur M1 29%, nur loko-regionär 71%; simultan M1 und loko-regionär 0%	ja
Münch et al. (Carboplatin/Pacli)	2018	18	ja**	nicht erreicht	nur M1 50%, nur loko-regionär 33%; simultan M1 und loko-regionär 17%	ja
Ordu et al.	2015	168	"regionäre Lymphknoten"	20	M1 32%; loko-regionär 27%; in-field 24%	nein
PROGRIDE5/ACCORD17	2014	133	ja	17,5	M1 27%; lokal 26%; regionäre Lymphknoten 17%	ja
RTOG 85-01, randomisiert	1999	61	ja	5-Jahres OS 26%	nur M1 8%; nur loko-regionär 13%; simultan M1 und loko-regionär 8%; persisitierende Tumorerkrankung 25%	ja
RTOG 85-01, nicht randomisiert	1999	73	ja	5-Jahres OS 14%	nur M1 16%; nur loko-regionär 20%; simultan M1 und loko-regionär 10%; persisitierende Tumorerkrankung 28%	ja
RTOG 94-05	2002	109	ja	18,1	M1 16%; loko-regionär 55%	ja
SCOPE-1	2017	129	nein	34,5	nur M1 50,6%; nur in-field 24,7%; nur out-of-field 3,9%; simultan M1 und lokoregionär 11,7%	ja
Welsh et al.	2012	239	nein	27,3	außerhalb Bestrahlungsvolumen 48%; innerhalb Bestrahlungsvolumen 50%	nein
Yamashita et al.	2011	126	ja	28,5	M1 15,9%; loko-regionär 15,9%; nur nodal 0%	nein
Yamashita et al.	2015	120	ja	21,3	M1 40%; loko-regionär 34%	ja
Yamashita et al.	2015	119	nein	38,9	M1 21%; loko-regionär 25%	ja

Insgesamt lässt sich trotz unterschiedlicher Studiendesigns festhalten, dass bei unterschiedlichen Prozentangaben bezüglich lokoregionärer Kontrolle und Fernmetastasierung der frühzeitigen Fernmetastasierung jeweils ein bedeutender Anteil in der Beendigung des DFS zukommt und dass oftmals auch der Verlust der lokoregionären Kontrolle mit einer bereits erfolgten Fernmetastasierung vergesellschaftet ist.

4. Diskussion

4.4 Ist mit diesen Daten auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Toxizitätsprofile für einen Verzicht der ENI zu argumentieren bzw. lassen sich Patienten herausfiltern, die von einer ENI profitieren können?

Durch die Problematik der in dieser wie auch in unterschiedlichen anderen zuvor genannten Auswertungen beobachteten frühen und anteilmäßig häufigen Fernmetastasierung drängt sich die Frage auf, ob auch ein Verzicht auf eine ENI onkologisch akzeptabel ist bzw. ob sich prätherapeutische Kriterien zur Selektion von Patienten, die von einer ENI profitieren könnten, ausmachen lassen. Denn während in der einleitend genannten Metaanalyse von Wang et al. (2017) zwischen ENI und IFI keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens und der lokoregionären Kontrolle festgestellt werden konnten, wurden in der IFI-Gruppe signifikant weniger akute Lungen- und Ösophagus-Toxizitäten und insbesondere signifikant seltener chronische Lungentoxizitäten festgestellt. Die das Patientenkollektiv betreffend größte Studie darunter war die retrospektive Arbeit von Yamashita et al. (2015) mit 239 Patienten. Nach 3D-konformaler Radiochemotherapie als ENI oder IFI entwickelten in der ENI-Gruppe signifikant mehr Patienten eine hochgradige nicht-hämatologische Spättoxizität entsprechend größer oder gleich einem RTOG Grad 3 (Cox et al. 1995) in Bezug auf die Lungen-, Herz und Ösophagustoxizität. Dies betraf in der ENI-Gruppe 16% der Patienten und in der IFI-Gruppe nur 8% bei einem p-Wert von 0,047. Gleichzeitig zeigte sich kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von isolierten Lymphknotenmetastasen in den ENI-Regionen nach IFI. Die lokale (55,5% vs. 44,8%, $p = 0,039$) und Fernmetastasen-Kontrolle (69,9% vs. 53,8%, $p = 0,021$) war nach drei Jahren in der IFI-Gruppe sogar signifikant besser und es gab keinen Nachteil bezüglich des Drei-Jahres Gesamtüberlebens nach IFI (51,6% nach IFI, 24,8% nach ENI, $p = 0,087$). In einer weiteren asiatischen Studie von Kato et al. (2013) zeigte sich nach 3D-konventionell konformaler Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bis 50,4 Gy sowie einer ENI bis 41,4 Gy ebenfalls ein beachtlicher Anteil an Patienten, die eine Spättoxizität von mindestens einem Grad 3 nach

4. Diskussion

CTCAE Version 3.0 (Cancer Therapy Evaluation Program 2006) entwickelten: 3,9% aller Patienten zeigten eine Dysphagie, eine Ösophagus-Stenose oder eine ösophageale Fistel. Bei 5,9% wurde eine posttherapeutische Pneumonitis diagnostiziert und 2,0% erlitten eine gastroösophageale Hämorrhagie.

Eine dezidierte Analyse der Akut- und Spättoxizität des gesamten vorliegenden Kollektivs erfolgte nicht. Ein Großteil der Patienten aus der Arbeit von Tonison, Fischer et al. (2019) wurde aber von den mittels IMRT behandelten Patienten und zu großem Anteil einer ENI-Strategie folgend aus der vorliegenden Arbeit gebildet. Nach thorakaler IMRT eines Ösophaguskarzinoms entwickelten lediglich 5,5% der Patienten eine radiogene Pneumonitis eines Schweregrades von CTCAE Version 4.03 Grad 2 (National Cancer Institute 2010) oder höher. Eine mögliche Minimierung der Spättoxizität nach einer ENI durch die Verwendung einer IMRT wird auch durch die retrospektive Studie von Li et al. (2019) nahegelegt. Hier zeigten sich unter 471 Patienten, die entweder eine IFI oder ENI bei einem Ösophaguskarzinom erhalten hatten, keine signifikanten Unterschiede in den Ausprägungen der Spättoxizität. Gleichzeitig wird aber auch nach Propensity Score Matching ein signifikanter Vorteil der ENI gegenüber der IFI bezüglich des Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Gesamtüberleben formuliert ($p = 0,020$). Das mediane Gesamtüberleben nach ENI betrug 26,8 Monate – nach IFI 21,5 Monate. Es waren Patienten enthalten, die sowohl eine Radiochemotherapie erhalten hatten, als auch Patienten, die mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt wurden. In der reinen Radiotherapie-Gruppe zeigte sich zudem ein signifikant besseres Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten, die mit initialem Lymphknotenbefall eine ENI erhalten hatten gegenüber der IFI-Gruppe. Dieser Unterschied konnte aber in der Subgruppenanalyse der Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten, nicht reproduziert werden.

Leider ist die Datenlage zu direkten Vergleichen der Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms mit und ohne ENI aus dem europäischen oder US-amerikanischen Raum im Vergleich zu Studien aus dem asiatischen Raum stark limitiert. Eine europäische Studie, deren Standard-Arm als Vergleichswert für

4. Diskussion

eine Radiochemotherapie als IFI herangezogen werden kann, ist die ebenfalls einleitend genannte britische prospektive randomisierte multizentrische Phase 2/3 SCOPE1-Studie aus dem Jahr 2013 (Crosby et al. 2013). Hier wurden 50,0 Gy in 25 Einzelfraktionen als IFI appliziert und die wöchentliche Hinzunahme von Cetuximab gegen den Standardarm (n = 129) mit vier Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin und Capecitabin getestet. Das CTV ergab sich aus der Erweiterung des GTV um 2 cm longitudinal entlang des Ösophagus und 1cm zirkulär. Das PTV wurde durch zusätzliche Expansion des CTV um 1 cm longitudinal und 0.5 cm zirkulär erzeugt. Ein Einschluss zöliakaler oder supraklavikulärer Volumina erfolgte dezidiert nicht. Die Follow-up-Ergebnisse der Patienten im Standardarm, die sich alle im klinischen Stadium I bis III nach der sechsten TNM-Edition (Wittekind et al. 2002) befanden – und davon 60% im Stadium III – und die zu 87% ein initiales Staging mittels PET-CT erhalten hatten, sind im Vergleich mit den Follow-up-Daten der hier vorliegenden Arbeit nach überwiegender ENI bemerkenswert und lassen wiederum die Frage nach einem möglichen Verzicht auf eine ENI aufkommen. Das mediane Gesamtüberleben war mit 25,4 Monaten (95%-CI: 20,5 bis 37,9 Monate) ein halbes Jahr länger gegenüber 19,1 Monaten in der hier vorliegenden Arbeit bzw. zwei Monate länger gegenüber dem medianen Gesamtüberleben von 23,3 Monaten der Patienten der vorliegenden Arbeit, die eine konkomitante Chemotherapie erhalten hatten. Das mediane DFS von 21,6 Monaten (95%-CI: 16,2 – 27,8) lag über dem medianen DFS von 9,9 Monaten in der vorliegenden Arbeit und auch über dem medianen DFS von 10,9 Monaten der Patienten mit konkomitanter Chemotherapie in der vorliegenden Arbeit.

Von großem Interesse wäre das aufgetretene Muster der Lymphknotenrezidive nach IFI gewesen. Eine solche Auswertung lieferte wiederum eine asiatische retrospektive Studie von Zhang et al. (2014). 85% der 80 Ösophaguskarzinom-Patienten entwickelten nach definitiver IFI mit einer medianen Gesamtdosis von 60 Gy und einer begleitenden Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil ein Rezidiv bei einem medianen Follow-up von 52,6 Monaten. Bei 30% ereignete sich das Rezidiv in regionalen Out-of-field-Lymphknoten. Ein isoliertes regionales Out-of-field-Lymphknotenrezidiv entwickelten 12,5% aller Patienten. Von diesen

4. Diskussion

zehn Patienten waren die Lymphknotenrezidive bei vier Patienten zöliakal, bei drei mediastinal und bei weiteren drei Patienten supraklavikulär lokalisiert. Die vorherrschenden Rezidiv-Kategorien waren mit 53,8% In-field-Rezidive und mit 41,3% Fernmetastasen. Alle zehn Patienten mit isoliertem regionalem Out-of-field-Lymphknotenrezidiv erhielten eine Salvage-Therapie in Form von einer Lymphonodektomie, Strahlen- und/oder Chemotherapie und bei vier der zehn Patienten resultierte dabei ein weiteres Überleben von mehr als 24 Monaten. Das Vorhandensein eines regionalen Out-of-field-Lymphknotenrezidivs hatte im Gegensatz zu einem In-field-Rezidiv oder Fernmetastasen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,665$). Damit waren in dieser Studie nach einer IFI im Vergleich zur vorliegenden Arbeit nach einer ENI die isolierten Lymphknotenrezidive zwar häufiger, aber wiederum die Fernmetastasierung und auch die lokale Kontrolle anteilmäßige relevantere Kriterien, die zum Verlust des krankheitsfreien Überlebens führten und auch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten.

Eine deutlich bessere Datenlage liegt inzwischen für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom vor. Der Verzicht auf eine ENI bei der Radiochemotherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms war in der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie von Nestle et al. (2020) bezüglich der lokoregionären Kontrolle dem Einschluss elektiver Lymphknoten in das Zielvolumen nicht unterlegen. In der Per-Protocol-Analyse zeigten 14% (95%-CI: 5 bis 21%) der 88 Patienten, bei denen lediglich ein Einschluss des ^{18}F -FDG-PET-positiven Primärtumors und der PET-positiven bzw. bioptisch gesicherter Lymphknotenstationen in das Zielvolumen erfolgte, einen lokoregionären Progress innerhalb eines Jahres im Gegensatz zu 29% (95%-CI: 17 bis 38%) der 84 Patienten, bei denen zusätzlich auch eventuelle tumorassoziierte Atelektasen und CT-morphologisch auffällige Lymphknoten eine Dosisescalation bis zu 74,0 Gy in 2,0 Gy-Einzelfraktionierung erhielten und eine ENI bis 50,0 Gy in 2,0 Gy-Einzelfraktionierung erfolgte. Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,38$) zwischen den Patienten ohne ENI mit 2,4 Jahren (95%-CI: 1,8 bis 3,3 Jahre) und den Patienten mit ENI mit 3,1 Jahren (95%-CI: 1,8 bis 3,6 Jahre). Möglicherweise könnte diese PET-

4. Diskussion

gestützte Größenreduktion der Bestrahlungszielvolumina auch auf das Ösophaguskarzinom übertragbar sein.

Aufgrund der aktuell nicht eindeutigen Datenlage bezüglich möglicher Vorteile einer ENI in Hinblick auf verschiedene onkologische Endpunkte, aber auch der nicht endgültig geklärten Toxizitätsfrage könnte – ohne sich explizit für oder gegen eine ENI-Strategie auszusprechen – ein Kompromiss sein, Patienten zu selektieren, die von einer Radiochemotherapie mit ENI im Besonderen profitieren könnten. Vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Patienten, welche im Verlauf eine systemische Metastasierung entwickeln, könnten insbesondere Patienten mit eher niedrigerem Fernmetastasierungsrisiko durch den Einschluss elektiver Lymphknotenstationen in das Bestrahlungsvolumen bezüglich eines verlängerten krankheitsfreien Überlebens profitieren, sofern dadurch isolierte Lymphknotenrezidive in entsprechenden elektiven Lymphknotenstationen verhindert werden. In der vorliegenden Studie war ein initiales N0-Staging eine signifikante Einflussgröße auf die systemische Kontrolle ($p = 0,038$), sodass Patienten ohne initiale Lymphknotenbeteiligung von einer ENI durch ein längeres krankheitsfreies Überleben bei lokoregionärer Kontrolle profitieren könnten. Weitere signifikante Einflussfaktoren konnten in der vorliegenden Arbeit nicht ausgemacht werden. Die Wahrscheinlichkeit des histologischen Nachweises von Lymphknotenmetastasen bei der Resektion eines Ösophaguskarzinoms korreliert aber nach Huang et al. (2010) signifikant mit der Tumورlänge, dem T-Stadium und dem Differenzierungsgrad. Auch in der zuvor aufgeführten Arbeit von Amini et al. (2014), in der retrospektiv Rezidive nach definitiver ENI mit begleitender Chemotherapie ausgewertet wurden, hatte in der multivariaten Analyse lediglich die initiale bildgebend nachgewiesene Lymphknotenbeteiligung signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Out-of-field-Rezidivs und damit in den meisten Fällen einer Fernmetastasierung. Signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines In-field-Rezidivs hatten ein initiales prätherapeutischer SUV-Wert in der PET-CT von größer als 10 ($p = 0,023$) sowie ein Tumor-Grading von G3 gegenüber G2 ($p = 0,031$).

4. Diskussion

4.5 Schlussfolgerung

Das onkologische Ergebnis der Ösophaguskarzinom-Patienten der vorliegenden Auswertung ist bezüglich Gesamtüberleben, lokoregionärer und systemischer Kontrolle sowie krankheitsfreiem Überleben nach Radiochemotherapie mit in den meisten Fällen erfolgter ENI mit dem aus den aktuellen internationalen Studien vergleichbar (Herskovic et al. 1992, Mikhail et al. 2017, Stahl et al. 2005). Charakterisierend ist die häufige und frühe Fernmetastasierung (Yamashita et al. 2015). Isolierte Lymphknotenrezidive waren selten und befanden sich jeweils außerhalb der ENI-Zielvolumina. Aktuelle Studien insbesondere aus dem asiatischen Raum stellen die Frage nach der Gangbarkeit eines Verzichts auf eine ENI zur Toxizitätsminimierung (Wang et al. 2017) – andere wiederum argumentieren für eine Fortführung der ENI bei besseren onkologischen Ergebnissen und vertretbaren Toxizitäten unter Verwendung einer IMRT-Technik (Li et al. 2019). Die Studienlage zu Selektionskriterien von Patienten, die von einer ENI insbesondere profitieren könnten ist vor allem im US-amerikanischen und europäischen Raum nicht befriedigend. In der vorliegenden Arbeit war lediglich der prätherapeutische Lymphknotenstatus ein signifikanter Einflussfaktor auf die systemische Kontrolle. Damit könnten möglicherweise Patienten mit initial nicht befallenen Lymphknoten von einer ENI durch eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei lokoregionärer Kontrolle profitieren. Hierzu bedarf es aber weiterer randomisierter kontrollierter prospektiver Studien zum Vergleich der Lymphknotenrezidiv-Muster, des Effekts auf die oben genannten onkologischen Endpunkte und der Akut- und Spät-Toxizität zwischen einer ENI und IFI. Bezüglich der IFI könnte die Durchführbarkeit und die Therapieergebnisse der Zielvolumendefinition entsprechend aktueller Bestrebungen beim Bronchialkarzinom unter Einschluss lediglich ¹⁸F-FDG-PET-positiver Lymphknotenstationen untersucht werden (Nestle et al. 2020).

5. Zusammenfassung

Die definitive Radiochemotherapie stellt eine der wichtigsten Therapiemodalitäten in der kurativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms dar (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Die Therapieergebnisse sind dennoch von kurzen Gesamtüberlebenszeiten mit einem hohen Anteil lokoregionärer Rezidive und frühzeitiger systemischer Metastasierung charakterisiert (Cooper et al. 1999, Münch et al. 2018). Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Therapieergebnisse eines lokalen Kollektivs von Ösophaguskarzinompatienten, welche am Universitätsklinikum Tübingen zwischen 2006 und 2014 mit einer definitiven Radio(chemo)therapie behandelt wurden, herauszuarbeiten und dabei besonderes Augenmerk auf das Muster regionärer Lymphknotenrezidive in Abhängigkeit der gewählten Zielvolumina zu legen. Anhand dieser Daten soll eine Beurteilung der Häufigkeit des Auftretens isolierter Lymphknotenrezidive an diesem Kollektiv nach elektiv nodaler Bestrahlung erfolgen.

Es wurden die Patienten-, Therapie- und Follow-up-Daten aus den digital vorliegenden Patientenunterlagen extrahiert und statistisch ausgewertet. Ferner wurden die Zielvolumina mittels einer Bestrahlungsplanungssoftware analysiert und zur Beurteilung der Lage der Lymphknotenrezidive Nachsorge-CT-Datensätze mit den Planungs-CT-Datensätzen fusioniert.

Der Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose der 82 eingeschlossenen Patienten betrug 66,7 Jahre. Bei 87,7% der Patienten war die Tumorphistologie ein Plattenepithelkarzinom und bei 11,1% ein Adenokarzinom. 73,8% zeigten initial Lymphknotenmetastasen und mit 58,5% waren die meisten Patienten als T3 klassifiziert. Der Mittelwert der applizierten Gesamtdosis betrug 59,8 Gy, welche zu 52,4% in konventioneller 3D-Technik und zu 47,6% mittels IMRT verabreicht wurde. Bis auf wenige Ausnahmen erfolgte bei gegebener Indikation eine elektive Lymphknotenbestrahlung. 90,2% der Patienten erhielten eine konkomitante Chemotherapie – in den allermeisten Fällen bestehend aus Cisplatin und 5-Fluorouracil. Bei einem medianen Follow-up von 15,0 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 19,1 Monate. Ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben war der Erhalt einer parallelen Chemotherapie ($p = 0,001$).

5. Zusammenfassung

Nach einem Jahr waren 75,3% der Patienten lokoregionär und 76,1% systemisch kontrolliert. Für die systemische Kontrolle war wiederum neben einer parallel applizierten Chemotherapie ($p = 0,001$) auch die N-Klassifikation ein signifikanter Einflussfaktor ($p = 0,038$). Bei einem medianen krankheitsfreien Überleben von 9,9 Monaten entwickelten als Erstereignis des Wiederauftretens der Grunderkrankung 21 Patienten Fernmetastasen, elf Patienten endoluminale Rezidive und neun Patienten nodale Rezidive, wovon lediglich zwei Patienten isolierte nodale Rezidive aufwiesen. Insgesamt wurden 19 Lymphknotenrezidive gezählt ungeachtet des Zeitpunktes des Auftretens und der Patientenzuordnung. Die Lymphknotenlokalisierung mit den häufigsten Rezidiven war die subkarinale Station mit fünf Rezidiven gefolgt von den zusammengefassten Lymphknotenstationen im Bereich des Truncus coeliacus mit vier Rezidiven. Zehn der 19 Lymphknotenrezidive waren in-field gelegen.

Die Therapieergebnisse und insbesondere das Gesamtüberleben der vorliegenden Arbeit decken sich mit Daten aus der nationalen wie internationalen Literatur der letzten Jahre (Herskovic et al. 1992, Mikhail et al. 2017, Stahl et al. 2005). Ein Anteil von 65,9% an Patienten, welche ein initiales Staging mittels einer PET-CT erhielten, und ein Anteil von 9,8% an Patienten, welche keine konkomitante Chemotherapie erhielten, werten die Therapieergebnisse des vorliegenden Patientenkollektivs auf (Herskovic et al. 1992, Patel et al. 2019). Auch die häufige und frühe Fernmetastasierung konnte wie in vergleichbaren Studien beobachtet werden mit einem nur geringen Anteil isolierter Lymphknotenrezidive (Yamashita et al. 2015). Bei möglicherweise günstigerem Risikoprofil bezüglich des Auftretens einer radiogenen Akut- und Spättoxizität einer IFI gegenüber einer ENI (Wang et al. 2017) sind weitere prospektive randomisierte kontrollierte – auch außerasiatische – Studien des direkten Vergleichs einer IFI gegenüber einer ENI in Bezug auf das onkologische Therapieergebnis, das dezidierte Rezidivmuster und die Therapieverträglichkeit von Nöten. Es ist zu überprüfen ob die IFI-Zielvolumendefinition ebenfalls ausschließlich unter Einschluss ^{18}F FDG-PET-positiver Lymphknotenstationen denkbar ist (Nestle et al. 2020) sowie ob und anhand welcher Kriterien Subgruppen von Patienten selektiert werden können, die durch eine ENI von

5. Zusammenfassung

einer eventuell besseren lokoregionären Kontrolle profitieren könnten wie möglicherweise N0-klassifizierte Patienten dieser Arbeit mit signifikant besserer systemischer Kontrolle.

6. Literaturverzeichnis

- Amini A, Ajani J, Komaki R, Allen PK, Minsky BD, Blum M, Xiao L, Suzuki A, Hofstetter W, Swisher S, Gomez D, Liao Z, Lee JH, Bhutani MS und Welsh JW (2014) Factors Associated with Local-Regional Failure After Definitive Chemoradiation for Locally Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 306-314.
- Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J und Forman D (2015) Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 64: 381-387.
- Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F und Binquet C (2007) Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25: 1160-1168.
- Bhutani MS, Hawes RH und Hoffman BJ (1997) A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 45: 474-479.
- Cancer Therapy Evaluation Program (2006) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [online]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf [Zugriff: 15.05.2020].
- Casson AG, Rusch VW, Ginsberg RJ, Zankowicz N und Finley RJ (1994) Lymph Node Mapping of Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* 58: 1569-1570.
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, Etienne PL, Boige V, Martel-Lafay I, Michel P, Llacer-Moscardo C, Francois E, Crehange G, Abdelghani MB, Juzyna B, Bedenne L, Adenis A (2014) 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* 15: 305-314.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV und Leichman LL (1999) Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA* 281: 1623-1627.
- Cox JD, Stetz J und Pajak TF (1995) TOXICITY CRITERIA OF THE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) AND THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341-1346.
- Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, Ray R, Bashir N, Bridgewater JA, Geh JI, Cunningham D, Blazeby J, Roy R, Maughan T und Griffiths G (2013) Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14: 627-637.

6. Literaturverzeichnis

- Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Staffurth J, Ray R, Bridgewater JA, Geh JI, Cunningham D, Blazeby J, Roy R, Maughan T, Griffiths G und Mukherjee S (2017) Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 116: 709-716.
- De Jonge PJ, Van Blankenstein M, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA und Kuipers EJ (2010) Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 59: 1030-1036.
- Ding X, Zhang J, Li B, Wang Z, Huang W, Zhou T, Wei Y und Li H (2012) A meta-analysis of lymph node metastasis rate for patients with thoracic oesophageal cancer and its implication in delineation of clinical target volume for radiation therapy. *Br J Radiol* 85: e1110-1119.
- Enzinger PC und Mayer RJ (2003) Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 349: 2241-2252.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D und Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136: E359-386.
- Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K und Mortelmans L (2000) Utility of Positron Emission Tomography for the Staging of Patients With Potentially Operable Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 3202-3210.
- Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L und Emami B (1992) COMBINED CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY COMPARED WITH RADIOTHERAPY ALONE IN PATIENTS WITH CANCER OF THE ESOPHAGUS. *N Engl J Med* 326: 1593-1598.
- Hoepfner J, Glatz T, Claus R, Fischer A, Kraywinkel K und Brunner T (2017) Esophageal Adenocarcinoma - Appraisal of a Rapidly Increasing Disease. *Dtsch Med Wochenschr* 142: 1453-1460.
- Huang JW, Yeh HL, Hsu CP, Lu YY, Chuang CY, Lin JC, Lin JF und Chang CF (2015) To evaluate the treatment response of locally advanced esophageal cancer after preoperative chemoradiotherapy by FDG-PET/CT scan. *J Chin Med Assoc* 78: 229-234.
- Huang W, Li B, Gong H, Yu J, Sun H, Zhou T, Zhang Z und Liu X (2010) Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A report of 1077 cases. *Radiother Oncol* 95: 229-233.
- Jingu K, Umezawa R, Yamamoto T, Takeda K, Ishikawa Y, Takahashi N, Kadoya N und Matsushita H (2019) FDG-PET might not contribute to improving survival in patients with locally advanced inoperable esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 24: 927-933.

6. Literaturverzeichnis

- Kato K, Nakajima TE, Ito Y, Katada C, Ishiyama H, Tokunaga SY, Tanaka M, Hironaka S, Hashimoto T, Ura T, Kodaira T und Yoshimura K (2013) Phase II Study of Concurrent Chemoradiotherapy at the Dose of 50.4 Gy with Elective Nodal Irradiation for Stage II-III Esophageal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 43: 608-615.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF Registernummer: 2021/2023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> [Zugriff: 13.05.2020].
- Li J, Chen S und Zhu G (2018) Comparative study of computed tomography (CT) and pathological diagnosis toward mediastinal lymph node metastasis in esophageal carcinoma. *Rev Assoc Med Bras* 64: 170-174.
- Li Q, Zhu S, Li S und Deng W (2019) Elective nodal irradiation provides a superior therapeutic modality for lymph node positivity esophageal squamous cell carcinoma patients receiving definitive radiotherapy versus involved-field irradiation. *Medicine* 98: e14080.
- Ma JB, Song YP, Yu JM, Zhou W, Cheng EC, Zhang XQ und Kong L (2011) Feasibility of Involved-Field Conformal Radiotherapy for Cervical and Upper-Thoracic Esophageal Cancer. *Onkologie* 34: 599-604.
- Mikhail S, Wei L, Salem ME und Bekaii-Saab T (2017) Outcomes of definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 30: 1-7.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA und Kelsen DP (2002) INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 20: 1167-1174.
- Mountain CF und Dresler CM (1997) Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest* 111: 1718-1723.
- Münch S, Pigorsch SU, Devecka M, Dapper H, Weichert W, Friess H, Braren R, Combs SE und Habermehl D (2018) Comparison of definite chemoradiation therapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/5-fluoruracil in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Radiat Oncol* 13: 139.
- National Cancer Institute (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) [online]. URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Zugriff: 15.05.2020].
- Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Mix M, Kusters A, Tosch M, Hehr T, Eschmann SM, Bultel YP, Hass P, Fleckenstein J, Thieme A, Stockinger M, Dieckmann K, Miederer M, Holl G, Rischke HC, Gkika E, Adebahr S, Konig J und Grosu AL (2020) Imaging-based target

6. Literaturverzeichnis

- volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 21: 581-592.
- Ordu AD, Nieder C, Geinitz H, Kup PG, Deymann LF, Scherer V, Combs SE und Fakhrian K (2015) Radio(chemo)therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Long-term outcome. *Strahlenther Onkol* 191: 153-160.
- Patel N, Foley KG, Powell AG, Wheat JR, Chan D, Fielding P, Roberts SA und Lewis WG (2019) Propensity score analysis of 18-FDG PET/CT-enhanced staging in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46: 801-809.
- Rice TW, Gress DM, Patil DT, Hofstetter WL, Kelsen DP und Blackstone EH (2017) Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction - Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 67: 304-317.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe [online]. - Berlin, 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf [Zugriff: 24.05.2020].
- Shapiro J, Van Lanschot JJB, Hulshof M, Van Hagen P, Van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GaP, Hospers GaP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, Van Dekken H, Van Der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, Van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW und Van Der Gaast A (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16: 1090-1098.
- Siewert JR und Stein HJ (1998) Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 85: 1457-1459.
- Som PM, Curtin HD und Mancuso AA (2000) Imaging-Based Nodal Classification for Evaluation of Neck Metastatic Adenopathy. *Am J Roentgenol* 174: 837-844.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C und Wilke H (2005) Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol* 23: 2310-2317.
- Tonison JJ, Fischer SG, Viehrig M, Welz S, Boeke S, Zwirner K, Klumpp B, Braun LH, Zips D und Gani C (2019) Radiation Pneumonitis after Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer: Institutional Data and a Systematic Review. *Sci Rep* 9: 2255.

6. Literaturverzeichnis

- Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, Van Lanschot JJ, Groen H und Plukker JT (2004) Systematic Review of the Staging Performance of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 22: 3805-3812.
- Wang X, Miao C, Chen Z, Li W, Yuan S, Yu J und Hu X (2017) Can involved-field irradiation replace elective nodal irradiation in chemoradiotherapy for esophageal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 10: 2087-2095.
- Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, Hofstetter W, Komaki R, Liao Z und Ajani JA (2012) Failure Patterns in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Cancer* 118: 2632-2640.
- Wittekind C (2017) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. Edition, 1. korrigierter Nachdruck 2017. Wiley-VCH, Weinheim.
- Wittekind C und Meyer HJ (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Edition. Wiley-VCH, Weinheim.
- Wittekind C, Meyer HJ und Bootz F (2002) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Edition. Springer, Heidelberg.
- Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, Mamon HJ, Thomas Jr. CR und Goodman KA (2015) Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92: 911-920.
- Yamashita H, Okuma K, Wakui R, Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K und Nakagawa K (2011) Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma - A retrospective analysis. *Radiother Oncol* 98: 255-260.
- Yamashita H, Takenaka R, Omori M, Imae T, Okuma K, Ohtomo K und Nakagawa K (2015) Involved-field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) in combination with concurrent chemotherapy for 239 esophageal cancers: a single institutional retrospective study. *Radiat Oncol* 10: 171.
- Zhang X, Li M, Meng X, Kong L, Zhang Y, Wei G, Zhang X, Shi F, Hu M, Zhang G und Yu J (2014) Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 9: 64.

7. Erklärung zum Eigenanteil

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Daniel Zips durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Cihan Gani (Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen).

Die Erhebung der Daten aus den digitalen Patientenunterlagen und die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Die Auswertung und Fusionierung der Bilddaten aus Planungs-CT und Nachsorge-CT erfolgte ebenfalls durch mich mit Unterstützung durch Dr. med. Cihan Gani (Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen) und PD Dr. med. Gerd Grözinger (Universitätsklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Tübingen).

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 22.07.2020

8. Veröffentlichungen

Ein Teil der im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten ist in folgende Publikation eingeflossen:

Tonison JJ, Fischer SG, Viehrig M, Welz S, Boeke S, Zwirner K, Klumpp B, Braun LH, Zips D & Gani C (2019) Radiation Pneumonitis after Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer: Institutional Data and a Systematic Review. Sci Rep 9: 2255.

Folgende Kongress-Posterbeiträge sind im Rahmen der Promotion entstanden:

Gani C, Fischer SG, Zips D (2016) American Society of Clinical Oncology – Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco: Correlation of locoregional treatment failures with radiotherapy target volumes after radiochemotherapy for esophageal cancer

Fischer SG, Zips D, Gani C (2016) 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Mannheim: Korrelation lokoregionärer Rezidive mit Bestrahlungszielvolumina nach Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms

Fischer SG, Zips D, Gani C (2017) 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Berlin: Therapieergebnisse nach definitiver Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms – ein Vergleich zwischen konventioneller 3D-Technik und IMRT

9. Danksagung

Ich möchte allen Personen großen Dank ausdrücken, die mich in der Zeit der Erstellung dieser Dissertation in jeglicher Form unterstützt haben. Ganz herzlichen Dank ergeht an Herrn Professor Dr. Zips für die konstruktive Betreuung der Arbeit sowie die fachlichen Impulse.

Herrn Dr. Gani danke ich ganz herzlich für die Vermittlung der vielen Aspekte des wissenschaftlichen Arbeitens, die inhaltlichen Denkanstöße, die kurzfristige Erreichbarkeit sowie die gute und motivierende Zusammenarbeit.

Für die freundliche radiologisch-fachliche Mitbeurteilung verschiedener Bildgebungen bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Grözinger.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld als ganz wesentlichen Aspekt für das Gelingen der Arbeit herzlich bedanken.