

Aus der Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Zips

Die Rolle des PET-CT zum Staging des
Ösophaguskarzinoms vor definitiver Radiochemotherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annina- Maria Lemminger,
aus
Künzelsau

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bleif

2. Berichterstatter: Professor Dr. C.A. Pfannenberg

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung.....	7
1.	Das Ösophaguskarzinom.....	7
1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese.....	7
1.1.1	Plattenepithelkarzinom.....	7
1.1.2	Adenokarzinom.....	9
1.2	Anatomie des Ösophagus.....	11
1.3	Symptome.....	12
1.4	Diagnostik und Staging.....	13
1.4.1	Die Positronen- Emission- Tomographie.....	14
1.4.1.1	Physikalische Grundlagen.....	14
1.4.1.2	Detektion der Positronenstrahlung.....	15
1.4.1.3	Verwendete Radionuklide.....	15
1.4.1.4	SUV.....	16
1.4.1.5	Strahlenexposition.....	17
1.4.1.6	Transport und Aufnahme von FDG	17
1.4.1.7	Wertigkeit des PET-CT.....	18
1.5	Die TNM- Klassifikation.....	20
1.6	Behandlungskonzepte.....	22
1.6.1	Operation.....	22
1.6.2	Definitive Radiotherapie.....	23
1.6.3	Definitive Radiochemotherapie.....	23
1.6.4	Multimodale Behandlungskonzepte.....	27
1.6.5	Palliative Behandlung.....	30
2	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	31
II.	MATERIAL UND METHODEN.....	32
1	Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes.....	32
2	Erfassung der Patientendaten.....	32
2.1	Allgemeine Patientendaten.....	32
2.2	Tumorcharakteristika.....	32

2.3	Prätherapeutische Daten.....	33
2.4	Therapie.....	33
2.5	Follow- up.....	33
2.6	Gesamtüberleben.....	34
3	Definition der wichtigsten Begriffe.....	34
4	Statistische Analyse.....	34
III	ERGEBNISSE.....	35
1	Epidemiologie des Patientengutes.....	35
1.1	Durchschnittsalter der Patienten.....	35
1.2	Tumorlokalisierung.....	35
1.3	Grading.....	37
1.4	Vergleiche zwischen den Staging- Methoden.....	39
1.4.1	Vergleich zwischen CT und PET-CT Tumorstadium und Nodalstadium.....	39
1.4.2	Vergleich zwischen PET-CT und EUS.....	42
1.5	Therapie.....	43
1.5.1	Bestrahlung.....	45
1.5.1.1	Bestrahlungsmodus.....	48
1.5.2	Chemotherapie.....	50
1.6	Therapieergebnisse.....	52
1.7	Gesamtüberleben.....	54
1.8	Rezidivanalyse.....	57
IV	DISKUSSION.....	62
1.1	Patientenepidemiologie.....	62
1.2	Tumorlokalisierung.....	62
1.3	Grading.....	62
1.4	Tumorstadium.....	63
1.5	Vergleich zwischen PET- CT und EUS.....	67
1.6	Therapie.....	68
1.6.1	Bestrahlung.....	70

1.6.1.1	Bestrahlungsmodus.....	71
1.6.2	Chemotherapie.....	73
1.7	Therapieergebnisse.....	74
1.8	Gesamtüberleben.....	75
1.9	Rezidive.....	76
1.9.1	Lokale und distante Kontrolle.....	76
1.10	Fazit für die Praxis.....	79
1.11	Vorläufigkeit der Methode.....	79
V.	ZUSAMMENFASSUNG.....	80
VI.	QUELLENANGABEN.....	81

I. EINLEITUNG

1. DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM

Das Ösophaguskarzinom ist ein Malignom, das seinen Ausgang vom Plattenepithel oder der Barrett-Mukosa (Adenokarzinom) des Ösophagus nimmt.

1.1 EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

1.1.1 PLATTENEPITHEL-KARZINOM

Das Plattenepithelkarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Speiseröhre weltweit und macht in den westlichen Ländern ca. 2-5% aller Malignome aus, was einer Inzidenz bei Männern von 4-6/100 000 Einwohner pro Jahr, bei Frauen 0,5-1/100 000 Einwohner pro Jahr entspricht [1, 2]. 85% aller der Ösophaguskarzinome sind Plattenepithelkarzinome [3]. Es tritt ca. 4-5mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Die Inzidenz weist jedoch regionale Unterschiede auf. Insbesondere Länder wie Südafrika, China, Ceylon, Iran, Indien und Puerto Rico besteht ein ungefähr 20fach höheres Risiko als Westeuropa [4]. In Europa tritt das Ösophaguskarzinom besonders gehäuft in Skandinavien auf [2].

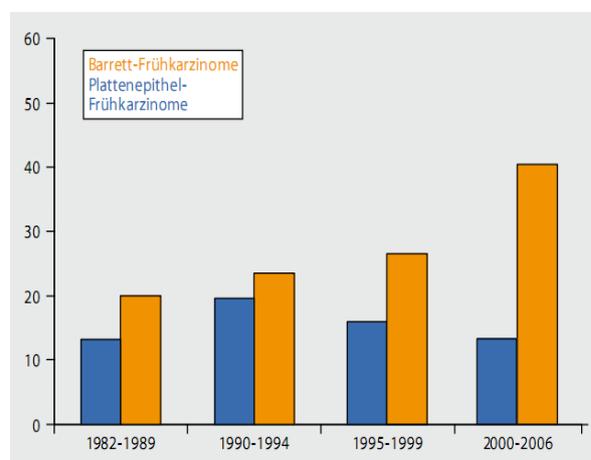


Abb. 1 ◀ Inzidenz der Barrett- und der Plattenepithel-Frühkarzinome im Krankengut der TU-München [5]

aus: *Chirurg 2007*, Siewert, J.R., *Ösophaguskarzinom*

Das mittlere Erkrankungsalter liegt in allen Regionen im Durchschnitt bei 65 Jahren [1]. Nach wie vor wird mit etwa 70% ein Großteil der Ösophaguskarzinome erst im UICC-Stadium III und IV diagnostiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate von rund 5% bleibt daher weiterhin sehr gering [1, 6] und führt dazu, dass das Ösophaguskarzinom auch heute noch zu den am häufigsten tödlich verlaufenden Neoplasien gezählt wird.

Beim Plattenepithelkarzinom sind Tabakkarzinogene und Alkoholabusus als die wichtigsten Risikofaktoren anzusehen und in über 90% der Fälle für die Pathogenese verantwortlich. Deshalb wird diese Form des Tumors oft mit niederem sozioökonomisch Status in Verbindung gebracht [7]. Bei chronischem Missbrauch von Alkohol und Nikotin steigt das relative Entstehungsrisiko dosisabhängig an [1].

Da die Ätiopathogenese dieselbe ist, werden bei etwa 12% der Patienten auch Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich gefunden [8].

Weitere Risikofaktoren sind insbesondere Nitrosamine, Mangelernährung (Eisen, Riboflavin, Vitamin A, Zink, Magnesium, Molybdän), Achalasie, Verätzung, Candida-Ösophagitis, Aflatoxine, Pilzkontaminationen sowie Kachexie [4, 6]. Das Risiko ist durch das Vorliegen eines Plummer- Vinson-Syndroms (Eisenmangelsyndrom) ebenfalls erhöht [9].

Durch dieselbe Riskikonstellation bedingte Co-Morbiditäten limitieren oftmals die aggressiven therapeutischen Ansätze, die zur anhaltenden Tumorkontrolle erforderlich sind. Die Tumoren können in jeglicher Lokalisation auftreten, entstehen jedoch gehäuft an den physiologischen Engstellen der Speiseröhre: Ösophagusmund, auf Höhe der Trachealbifurkation und Kardia. Die Karzinomentstehung erfolgt für gewöhnlich über verschiedene Stadien: Über eine chronische Entzündung der Schleimhaut, Hyperplasien, Atypien, Dysplasien bis hin zum Carcinoma in situ [4].

Eine besondere Stellung nehmen die diffus infiltrierenden Plattenepithelkarzinome ein, die meist sehr aggressiv wachsen und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind.

1.1.2 ADENOKARZINOM

Das Adenokarzinom ist zwar in den westlichen Ländern, kaum jedoch in Afrika und Asien zu finden [4]. Es stellt mit einer relativen Inzidenz von ca. 15% einen weitaus geringeren Anteil an den Ösophaguskarzinomen, die Erkrankungshäufigkeit steigt in den letzten Jahren vor allem in den westlichen Industrienationen exponentiell an. In den USA ist es mittlerweile häufiger als das PLECA. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren.

Risikofaktoren der Refluxkrankheit sind insbesondere Adipositas und der Genuss scharfer und heißer Speisen [4, 9]. Die refluxbedingte intestinale Metaplasie des ösophagealen Plattenepithels zählt bereits zu den Präkanzerosen [10]. Für das Adenokarzinom des Ösophagus wurde jedoch bisher kein klarer Zusammenhang zwischen Alkohol- und Tabakkonsum nachgewiesen.

Besonders bei Patienten mit langjähriger gastraler und biliärer Refluxanamnese und einem daraus entstandenen Barrett-Ösophagus, besteht im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein ca. 100fach erhöhtes Risiko zu erkranken [1, 6]. Diese Tatsache erklärt die Prädominanz des Adenokarzinoms im distalen Anteil des Ösophagus.

Durch die engmaschigen Untersuchungs- und Vorsorgeprogramme des Barrett-Ösophagus werden die Adenokarzinome jedoch in früheren Stadien als die Plattenepithelkarzinome erkannt und können somit auch frühzeitig behandelt werden. Nach vollständiger Resektion rezidivieren sie deutlich seltener als die Plattenepithelkarzinome [1, 6].

Trotz klinischer Gemeinsamkeiten [11] wird das distale Adenokarzinom des Ösophagus vom Adenokarzinom der Kardia oder des gastroösophagealen Übergangs abgegrenzt. Bei der Einteilung des Adenokarzinoms unterscheidet man zunächst zwischen den Adenokarzinomen des distalen Ösophagus und den Adenokarzinomen der Kardia bzw. des gastro-ösophagealen Übergangs (GEJ). Diese wiederum werden nach ihrer exakten anatomischen Lokalisation eingeteilt (adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG I-III). [6]

- AEG I: Adenokarzinom des distalen Ösophagus
AEG II: Adenokarzinom der Kardia
AEG III: subkardiales Adenokarzinom des Magens

Viele AEG-Tumoren werden gemeinhin in Studien über die Behandlung von Magenkarzinomen eingeschlossen [12, 13] . Jedoch muss dies insbesondere für AEG- I- Tumoren in Frage gestellt werden, bedenkt man die anatomischen, pathophysiologischen und epidemiologischen Eigenschaften und vergleicht sie mit denjenigen des eigentlichen Magenkarzinoms [14].

Durch Kardiainsuffizienz kommt es zum unphysiologisch langstreckigen Rückfluss von Magensaft. Es kommt zu Rötung, Ulzerationen und Epithelverdickungen. Mikroskopisch sind Hyperplasien der Basalzellen, Plattenepithelproliferationen und Leukozyteninfiltrate erkennbar. Die durch Schleimhautveränderungen hervorgerufenen Folgen sind Blutungen, Stenosen und ein erhöhtes Entartungsrisiko. Ist das distale Ösophagusplattenepithel bereits durch Metaplasien in Form von intestinalem Zylinderepithel mit Dys- und Hyperplasien ersetzt, spricht man von einer Präkanzerose oder von Barrett-Syndrom bzw. einer Barrett-Mukosa. Hierbei können intestinale Epithelien verschiedenen Typs vorliegen: Kardia-Typ, Fundus-Typ mit Belegzellen, intestinaler Typ mit Zotten und Becherzellen. Man geht ähnlich wie beim Colonkarzinomen von einer gestuften Entwicklung aus: Low-grade- Dysplasie über High-grade- Dysplasie zum Adenokarzinom [3, 15].

Die Metastasierung erfolgt überwiegend lymphogen, in späteren Stadien auch hämatogen [16, 17].

1.2 ANATOMIE DES ÖSOPHAGUS

Der Ösophagus liegt extraperitoneal im hinteren Mediastinum und verbindet den Rachenraum mit dem Magen. Er hat eine Länge von etwa 25 cm und wird in 3 Abschnitte gegliedert:

- Proximales Drittel: Ösophaguseingang bis 25 cm ab Zahnreihe
- Mittleres Drittel: 25 – 32 cm ab Zahnreihe
- Distaler Ösophagus: 33 – 42 cm ab Zahnreihe

Aus der engen Lagebeziehung zur Trachea ergeben sich folgende Landmarken: Die cricopharyngeale Enge des Ösophagus bei 15 cm ab Zahnreihe, die Karina bei ca. 25 cm ab Zahnreihe und der Hiatus bei etwa 38 cm ab Zahnreihe [18].

Die Tracheabifurkation ermöglicht zudem eine Einteilung in einen

- zervikalen (bis 18 cm ab Zahnreihe)
- suprabifurkalen (18 – 24 cm ab Zahnreihe) und
- infrabifurkalen Abschnitt (24 – 40 cm ab Zahnreihe) [18, 19].

Die 3 unterschiedlichen Abschnitte des Ösophagus werden ebenfalls durch verschiedene Gefäße versorgt: Das proximale Drittel erfolgt durch die A. thyroidea inferior und die Vv. thyroideae inferiores, das mittlere Drittel über die Rami oesophageales der Aorta thoracica und V. azygos und hemiazygos; das distale Drittel über die A. gastrica sinistra und A. phrenica inferior. Der Abfluss erfolgt hier über die V. portae [20].

Die hämatogene Streuung betrifft am häufigsten Lunge und Leber [4, 21]. Zudem zeigt sich bei neu diagnostizierten Patienten eine hohe Anzahl ossärer Micrometastasen [22]. Im Lauf der Zeit entwickeln sich bei mehr als 50% der Patienten Organmetastasen (Stadium IVb) [23, 24].

Der Ösophagus wird durch ein komplexes Lymphabflusssystem drainiert. Die Bahnen verlaufen sowohl in Mucosa, Submucosa und Muskelschichten und münden gemeinsam in den Ductus thoracicus ein. Hierbei vollzieht sich der Lymphabfluss jedoch nicht streng segmental, sondern auch longitudinal – also

entlang der Ösophaguslängsachse. Die entsprechenden Tumorzellen können somit auch in abgelegene Abflussgebiete metastasieren [4, 18].

Die wichtigsten Lymphknotenstationen des oberen Ösophagus bilden die internen jugulären, die zervikalen und die supraclaviculären Lymphknoten. Entsprechend fließt die Lymphe des mittleren Ösophagusabschnittes in die paratrachealen, hilären, subkarinalen, paraösophagealen und perikardialen Lymphknoten. Die Drainage des unteren Ösophagus erfolgt über die zöliakalen Lymphknoten, der kleinen Kurvatur des Magens und der A. gastrica sinistra [18]. Histopathologischen Untersuchungen zeigen in 15- 20% Lymphknotenmetastasen bei denjenigen Tumoren, die auf die Submucosa (T1) beschränkt sind und in bis zu 60% bei den Tumoren, die die Muscularis propria (T2) infiltriert haben. Somit haben mehr als 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen bereits lokal fortgeschrittenen Befund mit regionalen Lymphknotenmetastasen (Stadium IIb und höher) [25, 26].

1.3 SYMPTOME

Die Symptome des Ösophaguskarzinoms treten häufig erst auf, wenn die Submucosa infiltriert ist. Es handelt sich also um fortgeschrittene Stadien; die Symptome selbst sind sehr unspezifisch. [4, 6, 9] Die häufigsten Leitsymptome des Ösophaguskarzinoms sind die Dysphagie und ein Bolusgefühl. Die Patienten bemerken eine Erschwerung des Schluckaktes, die nicht zwangsläufig schmerzhaft sein muss. In einer gewissen Anzahl der Fälle wird über Odynophagie berichtet. Häufig ergeben sich daraus eine verminderte Nahrungsaufnahme und ein starker Gewichtsverlust [1, 9, 19]. In selteneren Fällen treten zusätzlich Dyspnoe, Husten, Heiserkeit, Meläna, Hämatemesis und retrosternale Schmerzen auf [9, 18].

Zur Abklärung der Dysphagie wird eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt. Aufgrund der erst spät auftretenden Symptome werden die Plattenepithelkarzinome jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Bei Diagnosestellung erweist sich die Längenausdehnung des Tumors meist

größer als 4 cm [4]. Anatomische Besonderheiten wie die fehlende intraperitoneale Lage und die damit nicht vorhandene Serosa sowie die komplexe Lymphversorgung begünstigen die ungebremste Ausbreitung ins Mediastinum und andere Organe wie Lunge, Trachea, Bronchien, die großen Gefäße, Zwerchfell oder Lymphknoten [4, 6, 19]. Bei der körperlichen Untersuchung der Patienten ist daher auf Lymphadenopathie, insbesondere in der linken Fossa supraclavicularis (Virchow-Drüse), Hepatomegalie und Pleuraergüsse zu achten [9, 18]. Thoraxschmerzen und Fieber geben Hinweise auf das Bestehen einer ösophago-trachealen Fistel, die in ca 6-12% der Fälle vorkommt [4, 18].

1.4 DIAGNOSTIK UND STAGING

Zur Diagnosesicherung ist neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung des Thorax und der Lymphknoten, insbesondere die Endoskopie die Untersuchung der Wahl. Die im Vordergrund stehende histologische Differenzierung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom erfolgt im Rahmen der Endoskopie mithilfe einer Zangenbiopsie. Das Grading der Gewebeprobe wird von Kernpleomorphie und Kernhyperchromatismus bestimmt und wird wie folgt unterteilt [15]:

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert

Zum Staging werden Endosonographie, Computertomographie (CT) des Thorax und neuerdings auch die 18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) in Verbindung mit dem CT, das sogenannte PET-CT, angewendet [1, 18, 19]. Bei der Endosonographie lassen sich insbesondere das klinische T-Stadium und die lokoregionären Lymphknoten beurteilen. Die Computertomographie dient der Feststellung von organüberschreitendem Wachstum, der Infiltration von Nachbarorganen und der Beurteilung der lokoregionalen Lymphknoten [9, 18, 19].

1.4.1 DIE POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE

Das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie beruht auf der Visualisierung der Aufnahmen radioaktiv- markierter Metabolite in lebenden Zellen. Ein vom Patienten eingenommenes Radiopharmakon reichert sich in den Zellen an und kann durch Detektoren sichtbar gemacht werden. Mittels PET können also Radioaktivitätsverteilungen in Geweben dreidimensional räumlich erfasst, dargestellt und quantifiziert werden, da die von den Zellen gespeicherte Menge proportional zur Anzahl der vitalen Tumorzellen ist [27, 28].

Die räumliche Auslösung der ist begrenzt. Eine Kombination von PET und CT ermöglicht aber eine Erfassung von metabolischen (FDG-PET) und morphologischen (CT) Informationen innerhalb eines Untersuchungsgangs [29, 30].

1.4.1.1 Physikalische Grundlagen

Positronen sind positiv geladene instabile Teilchen, die in ihren Eigenschaften, mit Ausnahme der Ladung und dem magnetischen Moment, dem Elektron entsprechen. Sie entstehen beim β^+ -Zerfall von Nukliden. Diese Nuklide besitzen im Kern eine überschüssige Anzahl an Protonen im Vergleich zu den vorhandenen Neutronen. Der Atomkern ist instabil, zerfällt rasch und sendet dabei ein Neutrino und ein Positron aus. Bei der folgenden Wechselwirkung des Positrons mit der umgebenden Materie tritt die „Paarbildung“ ein: Das Positron wird abgebremst und interagiert mit einem Elektron. Sie bilden ein Teilchen-Antiteilchen-Paar. Danach vollzieht sich die sogenannte „Paarvernichtung“, auch Annihilation genannt: Das Teilchen-Antiteilchen-Paar zerfällt unter Aussendung zweier Photonen (Vernichtungsstrahlung oder Gammastrahlung). Diese entweichen in genau entgegengesetzter Richtung mit einer Energie von jeweils 511 keV. [31-33]

1.4.1.2 Detektion der Positronenstrahlung

Die beiden entstandenen Photonen fliegen koinzident in einem Winkel von nahezu 180° auseinander und treffen auf zwei sich gegenüberliegende Detektoren. Ein „Koinzidenzfenster“ legt fest, welches der maximale Zeitabstand zwischen der Detektion der Photonen sein darf. Werden sie gleichzeitig detektiert, so liegt der Zerfallsort genau in der Mitte zwischen den beiden Detektoren. Treffen sie leicht zeitversetzt auf, das Koinzidenzfenster die Feststellung der Zusammengehörigkeit zweier Detektionen und lässt somit eine Berechnung des Annihilationsortes zu. Typisch ist ein Koinzidenzfenster von ca 15 ns. [32, 33].

1.4.1.3 Verwendete Radionuklide

Bei der Untersuchung wird unter anderem 2-(^{18}F)-2-desoxy-D-glukose (2-(^{18}F)-FDG) häufig eingesetzt: Dies ist eine chemisch modifizierte Glucose, an welche der Positronenstrahler gebunden ist. 2-(^{18}F)-FDG wird wie normale Glucose von den Zellen aufgenommen und durch die Hexokinase phosphoryliert. Es kann jedoch nicht über die Glykolyse verstoffwechselt werden kann. Somit reichert es sich in den Zellen an. Tumorzellen verfügen über einen erhöhten Stoffwechselbedarf und nehmen vergleichsweise viel Glucose und somit auch 2-(^{18}F)-FDG auf. Diese quantitative Stoffwechselfunktion kann durch den PET-Scanner in vivo sichtbar gemacht und gemessen werden [27, 34].

Die Halbwertszeit der Positronenstrahler beträgt ca. 110 min und setzt den Patienten einer effektiven Dosis von 7,5 mSv aus [31, 34].

Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten müssen die Radionuklide nahe vor Ort in einem Zyklotron hergestellt und danach sofort eingesetzt werden.

Andere verwendete Positronenstrahler sind: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{68}Ga , ^{82}Rb . Ihre Halbwertszeiten sind geringer als die von 2-(^{18}F)-FDG [32].

1.4.1.4 SUV

Die Untersuchung im PET/CT-Scanner sollte frühestens 60 Minuten nach Verabreichen der Radionuklide begonnen werden. Es ist empfehlenswert und wichtig, die Zeit nach Injektion des Radiopharmakons und der Bildaufnahme möglichst einheitlich gestalten, da man standardisierte Aufnahmewerte (SUV: standard uptake value) nutzt und diese auch im Verlauf einer Untersuchung miteinander verglichen werden.

Die SUV ermöglicht die Bestimmung des Glucosestoffwechsels bezogen auf die injizierte Aktivität, das Körpergewicht und den Body-mass-Index (BMI) des Patienten.

Er berechnet sich aus folgender Formel: $SUV = \text{cpsROI} \times k / a \times m$

Hierbei sind

- cpsROI: Zählrate pro Zeit (counts per second) in der „region of interest“
- k: einen scannerspezifischen Kalibrierfaktor
- a: die zerfallskorrigierte injizierte Aktivität in Bq/ml
- m: das Körpergewicht des Patienten in g

Die errechneten Werte sind wie folgt zu interpretieren: Bei einer gleichmäßigen Verteilung im Körper ergibt sich ein Wert von 1; Mehrspeicherungen >1-2; Minderspeicherungen <1 [31, 35].

Nur bei Einhaltung der klinischen Protokolle kann eine Reproduzierbarkeit gewährleistet werden:

- Nüchternheit des Patienten
- festgelegte Messzeit zwischen FDG-Injektion und Bildaquisition
- Analysemethode
- Größe der ROI (region of interest).

Eine weitere Möglichkeit den Metabolismus des Tumors zu beurteilen, ist der Vergleich der FDG-Aufnahme der Läsion mit einer Referenzregion (Leber, Cerebellum, Blut...) und die Quotientenbildung aus beiden [30, 32].

1.4.1.5 Strahlenexposition

Während der Untersuchung mittels PET-CT entsteht für den Patienten eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung, die sich aus der externen Strahlenexposition durch das CT und der internen des PET-Radiopharmazeutikums zusammensetzt. Üblicherweise werden Aktivität zwischen 300-400 MBq FDG – je nach Gewicht des Patienten – verwendet. Die effektive Dosis von 350-370 MBq beträgt umgerechnet demnach 6,7 -10 mSv (gemäß Medical Internal Radiation Dose Committee). Die natürliche Strahlenexposition in Deutschland beträgt im Mittel etwa 2-3 mSv/Jahr [30, 32, 36].

Möglichkeiten zur Verringerung der Strahlenbelastung sind das Nutzen eines low-dose-CT, bei welchem mit geringem Röhrenstrom und evtl. niedriger Röhrenspannung gearbeitet wird und das CT lediglich eine grobe anatomische Orientierung ermöglicht. Bei entsprechender diagnostischer Fragestellung kann der Einsatz eines diagnostischen CT mit/ohne Kontrastmittel gerechtfertigt sein.

Die effektive Dosis von low-dose- bzw. diagnostischen CTs liegt ungefähr bei 1–3 mSv bzw. 14–18 mSv.

Die Indikation zur PET-CT-Untersuchung sollte also nach belastbaren Kriterien erfolgen, da sie für den einzelnen Patienten mit einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung verbunden ist. Strahlenexposition und der zu erwartende Nutzen müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden [30, 37-39].

1.4.1.6 Transport und Aufnahme von FDG

Nach Applikation des FDG verteilt sich zunächst in Blutwegen und Geweben. Die Aufnahmen in die Zelle erfolgt über membranständige Glucosetransporter wie die Natrium-Glucose-Transporter GLUT-1 und GLUT-5, die in Tumoren oft überexprimiert sind und über insulinabhängige Mechanismen. Durch den

besonders hohen Glucosemetabolismus der neoplastischen Zellen wird besonders viel Tracer aufgenommen, und die Anreicherung des Tracers im Zellinnern ist um ein Vielfaches höher als im gesunden Gewebe.

Als erster Schritt der Glykolyse erfolgt intrazellulär die Phosphorylierung durch die Hexokinase unter Bildung F-18-Fluodeoxyglucose-6-phosphat, welches jedoch aufgrund des Fehlens einer Hydroxygruppe am C2-Atom nicht weiter verstoffwechselt werden kann. Es akkumuliert in den Zellen, und der Abbau durch Dephosphorylierung erfolgt lediglich verzögert. Dieser Mechanismus wird „Trapping-Mechanismus“ genannt. Das dephosphorylierte Endprodukt wird überwiegend renal eliminiert [27, 32, 33, 39].

1.4.1.7 Wertigkeit des PET-CT bei der Diagnostik des Oesophaguskarzinoms

Das FDG-PET-CT wird im Hinblick auf die Lokaldiagnostik der regionalen Lymphknoten und Fernmetastasierung angewandt [9, 27], wobei die Kosten-Nutzen-Relation derzeit noch ausgiebig in Studien getestet wird. Ein erwiesener Nutzen der FDG-PET konnte allerdings in der Evaluation des histopathologischen Ansprechens im Verlauf der Therapie gezeigt werden [27].

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin erstellte im Jahr 2000 ein Konsensuspapier, das die Indikationen zum klinischen Einsatz des PET-CT zusammenfasst und bewertet. Diese Durchführungsempfehlung wurde am 1. Juli 2010 erneut bestätigt [28].

Indikation zur PET-CT-Untersuchung beim Ösophaguskarzinom [modifiziert nach [28]]

Indikation	Klassifikation
Dignität	3
Lymphknoten/Fernmetastasen-Staging	1a
Therapiekontrolle	3
Rezidiv-Diagnostik	3

Hierbei sind:

1a: Klinischer Nutzen ist ohne Einschränkung erwiesen

1b: Klinischer Nutzen ist wahrscheinlich

2: In Einzelfällen hilfreich

3: Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar

1.5 DIE TNM- KLASSIFIKATION

Die klinische Stadien-Einteilung ist die Grundlage für die Stadien-adaptierte Stratifizierung der Therapie. Eine gründliche Diagnostik ermöglicht bei einem positiven Befund eine Einteilung des Ösophaguskarzinoms entsprechend der UICC- Stadieneinteilung. Hierzu gehören die TNM- und AJCC-Klassifikation [18].

Die TNM- Klassifikation (Version 6.0, 2002) berücksichtigt die Befunde des Tumors (tumor), der regionären Lymphknoten (node) und der Fernmetastasen (metastasis).

Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Der Tumor infiltriert die Lamina propria oder Submucosa.
T2	Der Tumor infiltriert die Muscularis propria.
T3	Der Tumor infiltriert die Tunica adventitia.
T4	Der Tumor infiltriert benachbarte Organstrukturen.
Regionale Lymphknoten	
Nx	Die regionären Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
- M1a	Lymphknotenmetastasen (zervikal und zöliakal im oberen und unteren Ösophagusdrittel)
- M1b	Andere Fernmetastasen

[4]

Die AJCC- Einteilung hat die TNM- Stadien zur Einteilungsgrundlage:

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium IIa	T2 N0 M0 T3 N0 M0
Stadium IIb	T1 N1 M0 T2 N1 M0
Stadium III	T3 N1 M0 T4, jedes N-Stadium, M0
Stadium IVa	Jedes T-Stadium, jedes N-Stadium, M1a
Stadium IV	Jedes T- Stadium, jedes N- Stadium, M1

[18]

1.6 BEHANDLUNGSKONZEPTE

Wie bereits erwähnt, sind für die therapeutischen Entscheidungen die Staging-Ergebnisse wie Tumorlokalisierung, Tumurlänge, Eindringtiefe, Lymphknotenstatus und Fernmetastasen unerlässlich. Diese Kriterien dienen dazu, die Patienten in prognostische Gruppen einzuteilen und aus den folgenden Behandlungskonzepten das günstigste auszuwählen [40].

1.6.1 OPERATION

Für kleine bzw. kleinste N0-Karzinome ist die Operation die Therapie der Wahl. Bei dieser Vorgehensweise ist von einer Prognoseverbesserung nur auszugehen, wenn die Möglichkeit einer R0-Resektion besteht [4]. Je nach Tumorlokalisierung wird die Ösophagektomie derzeit über einen transthorakalen oder transhiatalen Zugang durchgeführt. Eine radikalere en-bloc-Ösophagektomie beinhaltet zusätzlich das Ausräumen mediastinaler Strukturen, der thorakalen Lymphknoten, sowie die zöliakale Lymphadenektomie. Für diesen Ansatz konnte in verschiedenen Studien eine verbesserte lokoregionale Kontrolle mit Tendenz zu einer verbesserten Überlebensrate gezeigt werden [41, 42]. Durch verbesserte prä-therapeutische Diagnostikmöglichkeiten konnten diejenigen Patienten identifiziert werden, die für eine operative Resektion in Frage kommen oder nicht. Diese spezifischere Patientenauswahl führte zu einer Ergebnisverbesserung innerhalb der Vorgehensweise ‚alleinige Operation‘. Derzeitige Daten von spezialisierten Thoraxchirurgie-Zentren lassen erkennen, dass Resektionsraten von 70-90% mit einer 5-Jahres-Überlebensrate bis zu 40% einhergehen. Hierbei liegt die operative Mortalitätsrate bei unter 5% [41, 43].

1.6.2 DEFINITIVE RADIOTHERAPIE

Die definitive Radiotherapie wird bevorzugt Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Befunden (Stadium IIa oder höher) oder bei Komorbiditäten angeboten, die eine Operation ausschließen. Verglichen mit der Operation eröffnet die Radiotherapie zwei theoretische und praktische Vorteile:

- Anwendbarkeit bei einem breiteren Patientenkollektiv, selbst bei Vorliegen eines reduzierten Gesundheitszustands;
- Effektivere Abdeckung des diffus infiltrierten Gewebes und der Lymphbahnen.

Die lokale Rückfallrate ist aber hoch, da die Dosis im Zielvolumen durch die umliegenden gesunden Gewebe wie Rückenmark, Lunge und Herz Limitiert wird:

Es gibt nur wenige verfügbare Daten über die definitive Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms. Sie stammen bisher hauptsächlich aus retrospektiven historischen Untersuchungen. Die 5-Jahresüberlebensrate übersteigt kaum 10% [44]. In frühen Krankheitsstadien mit ausschließlich oberflächlichem Befall erreicht sie ein Maximum von 40% [45, 46]. Bei diesen Studien wurde die Behandlung von Patienten mit inoperablen Tumoren und schlechter Prognose vorgezogen und die Ergebnisse sind vermutlich einem Selektionsfehler unterworfen.

1.6.3 DEFINITIVE RADIOCHEMOTHEAPIE

Die Standardtherapie der lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Oesophagus- CA ist die definitive, konkomitante Radiochemotherapie. Die alleinige Radiotherapie als definitive Behandlungsmethode ist kaum als kurativ anzusehen. Dieser Standard beruht vor allem auf der veröffentlichten Studie aus dem Jahr 1992, welche die kombinierte Radiochemotherapie mit der alleinigen Radiotherapie prospektiv vergleicht. Eingeschlossen wurden sowohl Adeno- als auch Plattenepithelkarzinome des Ösophagus bis zu einem T3-

Stadium und einem Lymphknotenstatus von N1. Der Großteil der Patienten befand sich allerdings im Stadium T2 N0. Ziel war es, die Effektivität von zusätzlichen 4 Zyklen Fluorouracil und Cisplatin zu einer Bestrahlungsdosis von 50 Gy zu überprüfen und so das Gesamtüberleben zu verbessern.

Die Vergleichsgruppe erhielt eine alleinige Bestrahlungsdosis von 64 Gy.

Cooper et al. konnten in ihrer Studie von 1999 nachweisen, dass die kombinierte Therapie das Gesamtüberleben signifikant verbessern konnte [47]. Verabreicht wurden ebenfalls 50Gy mit der oben genannten Chemotherapie. Hierbei lag das 5-Jahresüberleben bei 26% im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie bei der kein Patient länger als 5 Jahre überlebte. Diese Studie zeigte ebenfalls, dass die lokale Kontrolle in der Gruppe der kombinierten Therapie mit 26% vs. 37% innerhalb der Radiotherapie, wesentlich besser ist [47].

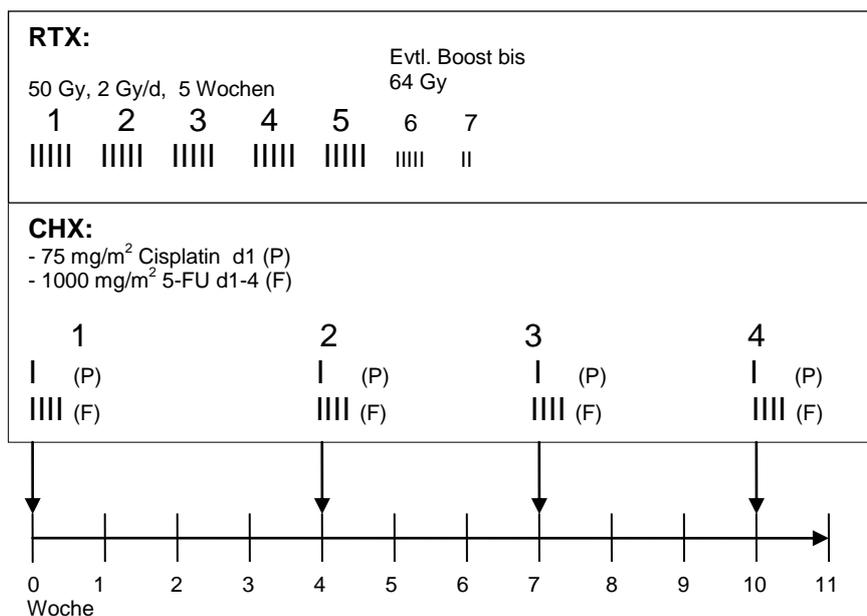
Momentan ist dieses so genannte „Herskovic-Protokoll“ das Therapieschema der Wahl: Hierbei erfolgt die Bestrahlung mit einer täglichen Dosis von 2 Gy auf mindestens 50Gy Gesamtdosis. Die Patienten erhalten zusätzlich eine Applikation von 75mg/m² Cisplatin an Tag 1 und eine kontinuierliche Gabe von 1000mg/m² 5-Fluorouracil von Tag 1- 4 während der Wochen 1, 5, 8, und 11. Danach ist eine Boost-Bestrahlung auf 60Gy Gesamtdosis oder mehr möglich [48]. Diese begleitende Cisplatin/5-FU- Radiochemotherapie ist der anerkannte Referenzstandard für eine nicht-operative Behandlungsstrategie des Ösophaguskarzinoms [6].

Eine parallele Radiochemotherapie kann gemäß der CochraneDatabase die Mortalität signifikant reduzieren und die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und die lokale Kontrolle verbessern. Eine weitere Studie zeigte, dass eine kontinuierliche Radiotherapie gehäuft mit einer Komplettremission einhergeht. Eine zusätzliche Chemotherapie nach abgeschlossener Radiochemotherapie kann dagegen das Auftreten von Metastasen signifikant senken [49]. Die Ergebnisse der sequentiellen Radiochemotherapie zeigten keine signifikanten Verbesserungen innerhalb der Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „lokale Kontrolle“ [50]. Daher stellt die begleitende Radiochemotherapie den

Referenzstandard in der nicht-operativen Therapie des Ösophaguskarzinoms dar [6].

Als Alternative bei Kontraindikationen gegen Cis-Platin bietet sich die Kombination von MMC + 5FU an. Die Studie von Wolf et al. der Universität München zeigt, dass eine Mitomycin-C enthaltende Chemotherapie ähnliche Gesamtüberlebensraten zeigt wie die Cisplatin-basierte Chemotherapie [51].

Eine der größten Studien überprüfte die Zugabe von 5-FU und Mitomycin C während der ersten und fünften Woche der Radiotherapie (60 Gy) bei Ösophaguskarzinomen in Stadium I / II [52]. Die Analyse zeigte verbesserte lokale Kontroll- und Gesamtüberlebensraten. Ebenso fanden sich bei der kombinierten Therapie keine übermäßigen Spättoxizitäten. Es wurde daher eine Dosisescalation angestrebt.



modifiziert nach [48]

Durch die Möglichkeit präzisere Bestrahlungsfelder zu definieren, ist die Dosiserhöhung der Bestrahlung wieder in den Vordergrund getreten. Viele Studien beschäftigten sich mit dieser Problematik insbesondere innerhalb der

multimodalen Ansätze. Eine klinisch relevante Dosis-Wirkungs-Beziehung ergab sich bei einer Dosis von >50Gy [6]. Ein Review von >1000 Patienten zeigte, dass die Bestrahlungsdosis ein unabhängiger positiver prädiktiver Wert einer Komplettremission ist [6]. So stellen gemäß der INT 0123-Studie, in welcher gezielt die Dosiserhöhung der Bestrahlung untersucht wurde, 50/50,4 Gy die evidenzbasierte Empfehlungsdosis in der definitiven Radiochemotherapie dar. Eine weitere Dosiserhöhung sollte nach Erfahrungen aus neueren multimodalen Behandlungen und radiobiologischen Grundsatzüberlegungen als gerechtfertigt angenommen werden [6].

Verschiedene weitere Studien konnten auch nachträglich die Überlegenheit der Radiochemotherapie bestätigen. Eine Cochrane- Analyse aus dem Jahr 2006, kommt zu folgendem Endergebnis: Die begleitende Radiochemotherapie reduziert die Mortalität, während eine nachträglich folgende Chemotherapie nicht von Nutzen ist. Die Auswertung der Nebenwirkungen ergab eine große Anzahl akuter Toxizitäten nach einer kombinierten Radiochemotherapie (Mucositis und hämatologische Spät komplikationen der Chemotherapie). Es wurde jedoch kein Anstieg der Spättoxizitäten gefunden [50].

1.6.4 MULTIMODALE BEHANDLUNGSKONZEPTE

Operation oder alleinige Radiochemotherapie sind noch immer mit unbefriedigenden Ergebnissen hinsichtlich der lokoregionalen und distanten Kontrolle verbunden. Deshalb konzentrierte sich die klinische Forschung auf komplexe multimodale Ansätze, welche Radiotherapie, Chemotherapie und Operation in variabler Reihenfolge kombinieren.

Adjuvante Radio- und Chemotherapie

Es wurden mehrere randomisierte Studien über adjuvante Radiotherapie durchgeführt [53-56]. Die Größte berichtete einen signifikanten 5-Jahresüberlebensvorteil durch adjuvante Radiotherapie für lymphknoten-

positive und Stadium-III-Patienten [56] . Alle anderen Studien zeigten durchweg keine vorteiligen Auswirkungen auf die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben. Zusammenfassend kann also keine generelle Empfehlung für eine adjuvante Bestrahlung ausgestellt werden. Die postoperative Radiotherapie wird daher derzeit nur empfohlen, wenn die Resektionsränder eindeutig positiv sind und die Prognose hauptsächlich vom Risiko des lokalen Rezidivs abhängig ist. In dieser Hinsicht hat sich gezeigt, dass die Abdeckung der Anastomosen- Seitenränder die lokalen Kontrollraten verbessert hat [57].

Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Behandlungsstrategie eröffnet verschiedene Vorteile: Sie bewirkt eine bessere Tumoroxygenierung und kann daher das Ansprechen auf eine Bestrahlung verbessern. Eine damit verbundene Größenabnahme könnte eine optimierte operative Entfernung erleichtern und die Zugabe eines systemischen Stoffes eventuell die lokale und distante Kontrolle verbessern.

Bei Patienten, die auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie ansprechen, konnte die Beschwerdesymptomatik verbessert werden. Ein genereller Einfluss auf das Überleben wurde nicht nachgewiesen. Nichtsdestoweniger ist zu beachten, dass die höchste Überlebensrate bei denjenigen Patienten beobachtet wurde, welche gut auf die Induktionstherapie ansprechen und komplett tumorreseziert wurden [6].

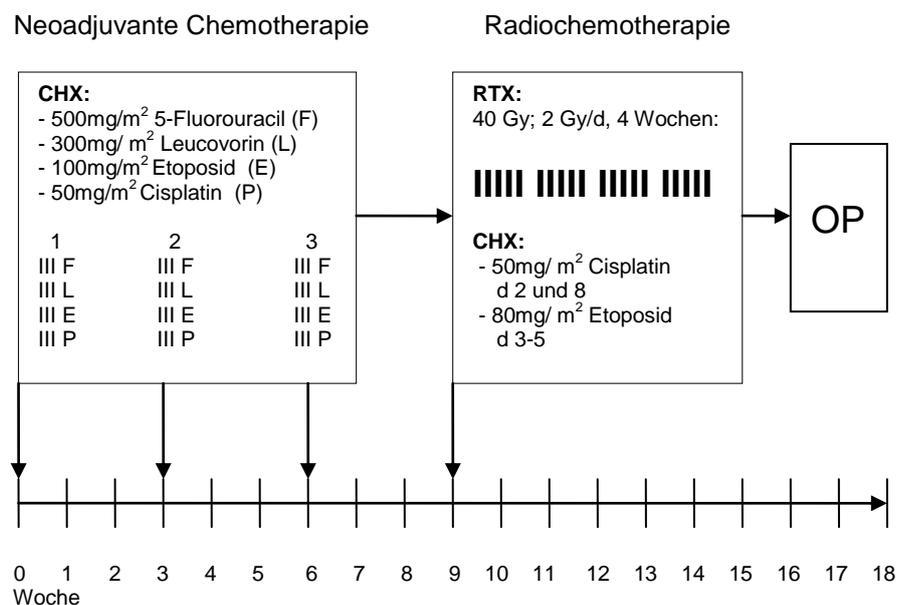
Es existieren 2 Studien von Bedenne et al. und Stahl et al., die die Wirksamkeit einer definitiven Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und anschließender Operation überprüften.

Bedenne et al. behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem thorakalem Ösophaguskarzinom (T3 N0-1 M0) mit einer Chemotherapie (2 Zyklen 5-FU und Cisplatin) und einer anschließenden Radiotherapie mit entweder 15 Gy d1-5 und d22-6 oder 46 Gy in 4,5 Wochen. Patienten, die auf diese Therapie ansprechen und deren Zustand eine Operation erlaubte, wurden anschließend operiert. Patienten, bei denen dies nicht möglich war, erhielten weiterhin eine Radiochemotherapie mit 3 Zyklen 5-FU/Cisplatin mit anschließender Bestrahlung mit 15 Gy bzw. 20 Gy Gesamtdosis. Die Analyse ergab, dass

Patienten nicht von einer anschließenden Operation profitieren, wenn sie zuvor gut auf eine Radiochemotherapie ansprechen. In diesen Fällen war das Fortführen einer alleinigen Radiochemotherapie eine gleichwertige Behandlungsoption [58].

Die Studie von Stahl et al. untersuchte die Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie und anschließender Radiochemotherapie (40 Gy (Arm A) mit nachfolgender Operation vs. 65 Gy (Arm B) ohne anschließender Operation. Ziel war es, das Gesamtüberleben zu verbessern. Das Konzept dieser neoadjuvanten Radiochemotherapie stellte das sogenannte „FLEP-Protokoll“ dar: 3 Zyklen 50mg/m² Cisplatin, 100mg/m² Etoposid, 500mg/m² 5-Fluorouracil und 300mg/m² Leucovorin an den Tagen 1-3, mit anschließender Bestrahlung mit 40Gy und weiterer Applikation von 50mg/m² Cisplatin an Tag 2 und 8 und 80mg/m² Etoposid den Tagen 3-5 [59].

Die folgende Grafik verdeutlicht das angewandte Therapieschema:



modifiziert nach [59]

Die Ergebnisse zeigten, dass die Operation zwar die lokale Kontrolle nicht aber das Gesamtüberleben verbessern kann. [59]. Rund 25% der Patienten erreichen eine Komplettremission als Folge einer neoadjuvanten

Radiochemotherapie und bilden somit die Patientengruppe mit optimalem Therapieergebnis. Der Gruppe der Non-Responder kommt durch eine Bergungsoperation eine große Heilungschance zu, vorausgesetzt eine Komplettresektion ist möglich [60].

Die beiden oben beschriebenen Behandlungsschemata – simultane Radiochemotherapie und neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie und evtl. Operation - sind heutzutage der Standard bei der Therapie des Ösophaguskarzinoms und bilden daher die Grundlage, auf welcher die Behandlung unserer in der Studie untersuchten Patienten basierte.

1.6.5 PALLIATIVE BEHANDLUNG

Eine adäquate und schnelle Linderung der Symptome bei lokal fortgeschrittenem oder gar metastasiertem Befund ist von enormer Wichtigkeit. Eine Überlebenszeitverbesserung sollte sorgfältig gegen die Therapieziele „lokale Kontrolle“ und „Lebensqualität“ abgegrenzt werden. Der schlechte Gesundheitszustand, der Patienten verbietet häufig die Anwendung einer aggressiven Chemotherapie. Eine Besserung der Dysphagie stellt daher das Hauptanliegen dar. Die Operation bietet die zügigste und stabilste Symptomlinderung. Weniger invasive Behandlungsmethoden sind Ballondilatation, Stenting, thermische Laserablation und Radiotherapie [61]. Es können externe Radiotherapie, Brachytherapie oder die Kombination aus beidem eingesetzt werden [6].

2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist in erster Linie vom Erstdiagnosestadium abhängig.

Das Staging ist die Voraussetzung für eine adäquate Stratifizierung der Therapie und die Entscheidung ob ein Patient primär in kurativer Intention operiert, eine definitiven RTChx oder eine von vorneherien palliativen Therapiestrategie zugeführt werden soll.

Daher kommt den Staginguntersuchungen ein besonderer Stellenwert zu. Ein besonderer Schwerpunkt der Arbeit liegt in der Bewertung des FDG-PET/CT im Staging des Ösophaguskarzinom, der Abgrenzung gegenüber etablierten Staging- Methoden (CT/ EUS) und der möglichen Beeinflussung der diagnostischen und therapeutischen Strategien.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher zu untersuchen, ob und in welchem die Ergänzung der konventionelle Staginguntersuchungen (KM-GK-CT + Endosonographie) durch das F18FDG-PET-CT zu einer Veränderung der prätherapeutisch relevanter Prognosparameter führt.

Dabei soll im einzelnen analysiert werden ob sich durch das PET-CT Veränderungen der Einschätzung der Tumorerkrankung hinsichtlich Tumorlokalisierung, Tumor- und Nodalstadium, sowie Metastasenstatus ergeben. Zudem sollen das Gesamtüberleben, die Therapieergebnisse und Rezidivmuster mit in der Literatur verfügbaren Studienergebnissen verglichen und besprochen werden, die in der Regel ein Patientenkollektiv repräsentieren, das nicht mit Hilfe des PET-CT gestaged wurde.

II MATERIAL UND METHODEN

1. Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes

Im Zeitraum von 2000 - 2008 erhielten in der Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen 35 Patienten mit Ösophaguskarzinom zusätzlich zu den Standarduntersuchungen im Rahmen des erfahren Primärstaging ein FDG-PET-CT und wurden anschließend strahlentherapeutisch behandelt.

Kriterien für den Einschluss in die Auswertung waren:

- Patienten mit ösophagealem Plattenepithel- oder Adenokarzinom
- FDG-PET-CT im Primärstaging
- Therapie mit definitiver Radiochemotherapie nach dem Herskovic- oder FLEP –Protokoll mit oder ohne anschließende Operation.

2. Erfassung der Patientendaten

Die Erfassung der Patientendaten beruhte auf Patientendaten wurden über Aktenauswertung, Telefonaten mit Hausärzten und Abgleich mit den Sterbedaten der zuständigen Einwohnermeldeämtern. Zur abschließenden Feststellung des Befindens der Patienten wurden diese angerufen und befragt. Der Endpunkt der Datenerfassung war der 31. Mai 2009.

Folgende Daten wurden erhoben:

2.1 Allgemeine Patientendaten:

- Alter der Patienten bei Diagnosestellung
- Geschlecht
- Relevante Nebendiagnosen
- Zweitmalignome

2.2 Tumorcharakteristika:

- Histologie
- Tumorgrading

- Tumorsitz
- Nodalstadium
- Stadium/ TNM- Klassifikation in CT
- Stadium/ TNM- Klassifikation in PET/CT
- Staging- Diagnostik (CT, PET/CT, ÖGD, Endosonographie)

2.3 Prätherapeutische Daten:

- Karnofsky- Index
- ECOG
- Dysphagie
- HB-Wert vor Therapie
- PEG- Anlage vor/während/nach Therapie

2.4 Therapie

- Induktionschemotherapie
- Bestrahlungsmodus (IMRT (intensity-modulated radiotherapy), 3D-konventionell)
- Bestrahlungsdosis
- Boost und Afterloading
- Operation
- Behandlung mit Induktionschemotherapie und anschließender Radiochemotherapie (FLEP-Protokoll) oder definitiver Radiochemotherapie (Herskovic-Protokoll)
- PTV und GTV
- Toxizitäten Grad 3 und 4 während der Therapie (Hb < 8 mg/dl, Leukozytopenie < $2 \times 10^9/l$, Thrombozytopenie < $50 \times 10^9/l$, Dysphagie, Mucositis, Ösophagitis, Epitheliolysen, Erytheme und Dyspnoe) und Spättoxizitäten (Hospitalisation, Tod und operative Maßnahmen)

2.5 Follow- up:

- Rezidive: Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen
 - Durch welche Diagnostik konnte das Rezidiv festgestellt werden?
 - Wann trat das Rezidiv auf?

- Wo trat das Rezidiv auf?
- Wie lange waren lokale und distante Kontrolle vorhanden?
- Wie lange war das Überleben nach Rezidiv?

2.6 Gesamtüberleben

- Todesursache der Patienten
- Starben sie an einem Rezidiv oder an anderen Ursachen?
- Welches waren die nicht- tumorbedingten Ursachen?

3. Definition der wichtigsten Begriffe

Overall survival: zeitliches Intervall von Bestrahlungsbeginn bis zum Tod

Lokale Kontrolle: zeitliches Intervall von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs

Distante Kontrolle: zeitliches Intervall von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten von Fernmetastasen

Time to progression: zeitliches Intervall zwischen Bestrahlungsbeginn und Rezidiv

Komplettremission (CR): Verschwinden aller bekannten Tumormanifestationen

Partielle Remission(PR): Rückgang der messbaren Tumorparameter um mindestens 50%

Stable disease (SD): Rückgang der Tumorgröße < 50% oder Zunahme < 25%

Progressive disease (PD): Zunahme der Tumorgröße > 25% oder Auftreten von neuen Tumormanifestationen

4. Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Statistikprogramme PASW Statistics Version 10.0 und Microsoft Office Excel 2003.

III ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt 35 behandelte Patienten in die statistische Auswertung aufgenommen. Alle Patienten dieses Kollektivs waren in der Staging-Diagnostik mittels FDG-PET-CT behandelt worden, 3 Patienten erhielten zusätzlich noch ein Verlaufs-FDG-PET-CT. In jeder Untersuchung erwies sich der vorhandene Tumor als FDG-positiv.

1. Epidemiologie des Patientengutes

1.1 Durchschnittsalter der Patienten

Das Durchschnittsalter im Mittelwert der Patienten betrug 61,6 Jahre. Hierbei war der älteste Patient 74,6 Jahre, der jüngste 41,7 Jahre alt. Somit waren 40% der Patienten (n=14) 60 Jahre oder jünger, 60% der Patienten (n=21) älter als 60 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug bei den Frauen 52,6 Jahre, bei den Männern 62,1 Jahre.

1.2 Tumorlokalisation

Unter den 35 eingeschlossenen Patienten mit Ösophaguskarzinom (33 Männern und 2 Frauen), litten insgesamt 77,1% der Patienten an einem Plattenepithelkarzinom, 22,9% an einem Adenokarzinom (Verteilungsverhältnis 3,4:1).

Die folgende Tabelle zeigt die Tumorlokalisation in Abhängigkeit von der Tumorhistologie:

Tabelle 1: Tumorlokalisation

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
proximales Drittel	7	20,0	20,0	20,0
mittleres Drittel	12	34,3	34,3	54,3
distales Drittel	15	42,9	42,9	97,1
GEJ	1	2,9	2,9	100,0
Total	35	100,0	100,0	

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Patienten nach der Tumorlokalisation in einem Balkendiagramm:

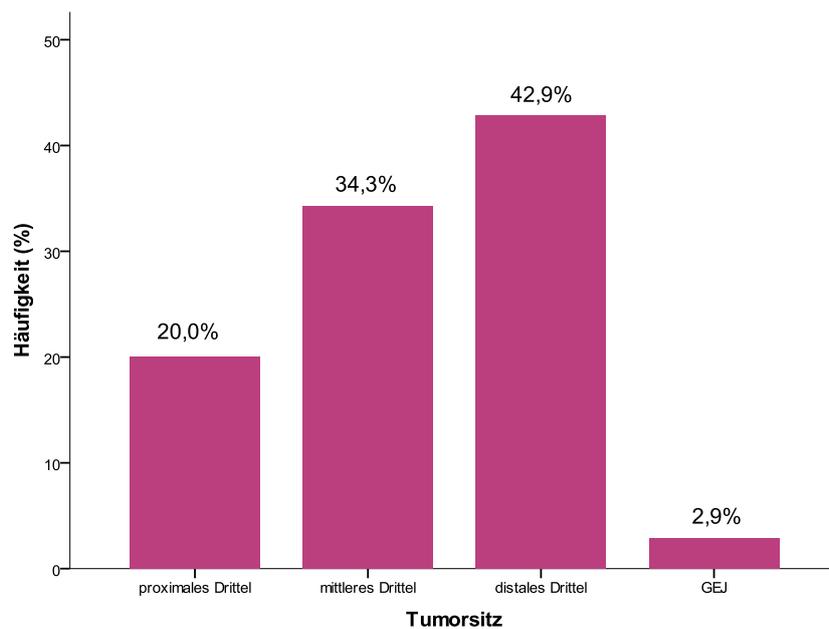


Abbildung 1: Tumorlokalisation

1.3 Grading

Insgesamt konnte bei 88,6% der Patienten ein Grading ermittelt werden, bei 11,4% (n=4) konnte sich der Pathologe nicht auf einen Differenzierungsgrad festlegen, und auch aus den zusätzlichen histologischen Beschreibungen ging keine Einordnung hervor.

Die Grading- Abstufungen waren mit folgender prozentualer Verteilung enthalten:

Tabelle 2: Differenzierungsgrade der Tumoren

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
Gültig G1	2	5,7	6,5	6,5
G2	17	48,6	54,8	61,3
G3	12	34,3	38,7	100,0
Gesamt	31	88,6	100,0	
Fehlend System	4	11,4		
Gesamt	35	100,0		

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeiten in einem Kreisdiagramm:

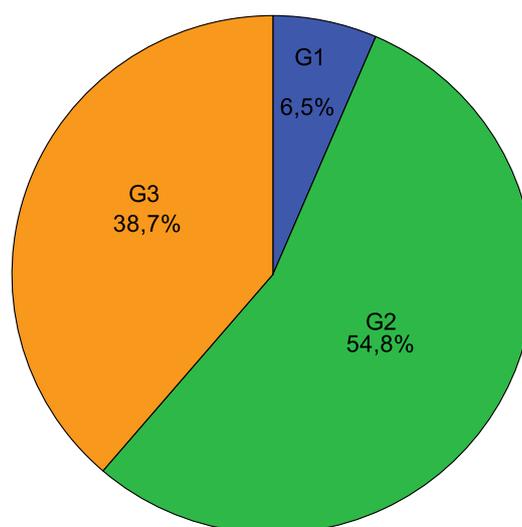


Abbildung 2: Häufigkeiten der Differenzierungsgrade

Betrachtet man die PET-CT-Untersuchung, ergeben sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 3: Nodalstadium (gemäß PET-CT-Befund):

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
N0	16	45,7	45,7	45,7
N1	12	34,3	34,3	80,0
Nx	4	11,4	11,4	91,4
N+	1	2,9	2,9	94,3
kein Vergleichs- PET-CT	2	5,7	5,7	100,0
Total	35	100,0	100,0	

Bei einem Patienten konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob es sich um einen N0 oder N1 Befund handelt. Er wurde daher in der Auswertung der N+- Gruppe zugewiesen.

Abbildung 3 zeigt diese Ergebnisse in Form eines Balkendiagramms.

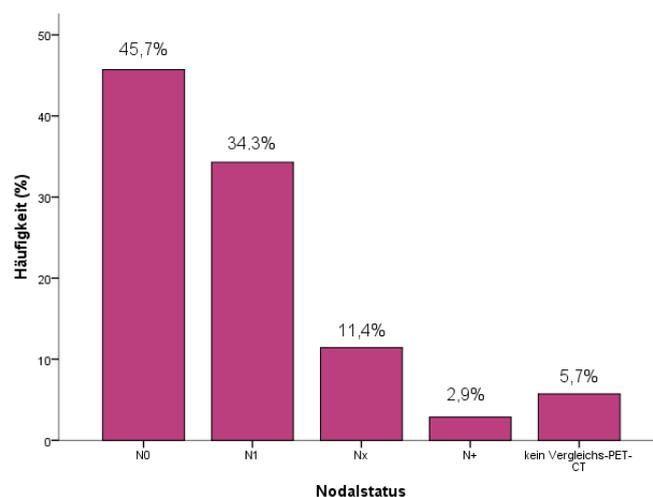


Abbildung 3: Nodalstatus nach PET-CT

Bei 3% der Patienten zeigte sich anstatt des lymphknotenpositiven Befundes im CT (N+ bzw. N1) ein N0-Befund im PET-CT.

1.4 Vergleiche zwischen den Staging- Methoden

1.4.1 Vergleich zwischen CT und PET-CT:

Den Schwerpunkt der Untersuchung stellt der Vergleich der Staging-Untersuchung mittels CT und PET-CT dar. Hierbei wurden ausschließlich diejenigen Patienten berücksichtigt, deren PET-CT-Untersuchung zum Zeitpunkt der unmittelbaren Diagnosestellung durchgeführt wurde.

Das Staging der 32 Patienten erfolgte zunächst durch ein CT. Zur Kontrolle wurde dann ein PET-CT durchgeführt. Dabei beeinflusste die PET-CT-Diagnostik bei 75% der Patienten die Stagingergebnisse.

Der Vergleich der Staging- Ergebnisse erbrachte in insgesamt 7 Fällen eine Stage migration des T-Stadiums. In 4 Fällen erfolgte ein Up- grading; in 3 Fällen ein Down- grading.

Im Bezug auf den Lymphknotenstatus ergab das zusätzliche PET-CT eine Stagemigration in 18 Fällen, davon 6 Up- gradings und 12 Down- gradings.

Bei der Beurteilung des M-Stadiums wurden durch die PET-CT-Untersuchung 4 Patienten als M1 anstatt M0 eingestuft. Zudem wechselte 1 Patient vom M0 zum M1a-Stadium. 3 Patienten konnten anstatt eines M1-Stadiums zum M0-Stadium zugeordnet werden.

Unter diesen Befunden sind auch einige Patienten, die sowohl im N- als auch im M-Stadium korrigiert wurden.

Diese Patienten wurden bei jeweils beiden Kategorien als Einzelereignis gezählt.

Bei Patienten mit positivem Lymphknotenbefund im PET-CT und M1a- Befund wurde eine Radiochemotherapie ohne Dosisreduktion durchgeführt. Bei

unklarem Metastasenbefund (Mx) erfolgte zunächst eine Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie. Derjenige Patient mit M1- Befund erhielt eine palliative Chemotherapie mit dosisreduzierter Radiotherapie.

Tabellarisch zusammengestellt ergeben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 4: Häufigkeit der Stage- Migration (n=32) nach PET-CT im Vergleich zum CT:

Stadium	Up	Down	Gesamt
T	4	3	7 (21,9%)
N	6	12	18 (56,3%)
M	5	3	8 (25,0%)

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse des PET- CT- Stagings gegenüber dem alleinigen CT in einem Balkendiagramm:

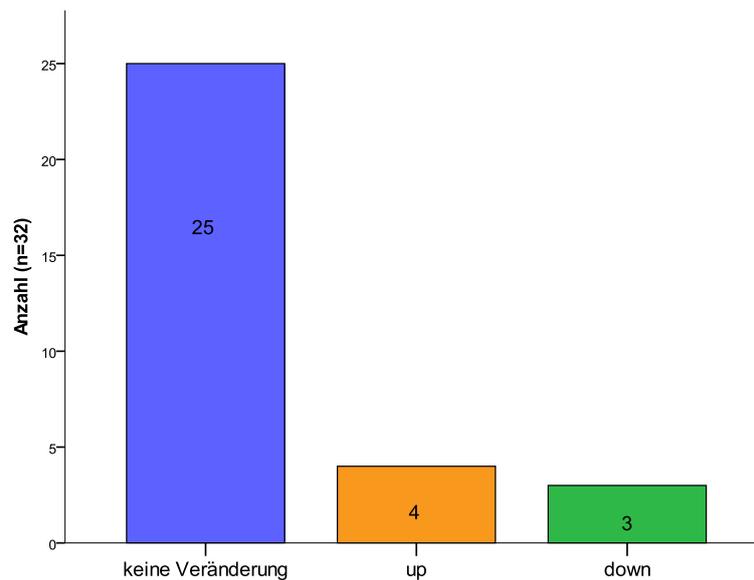


Abbildung 4: Stage- Migration von T nach PET-CT-Untersuchung

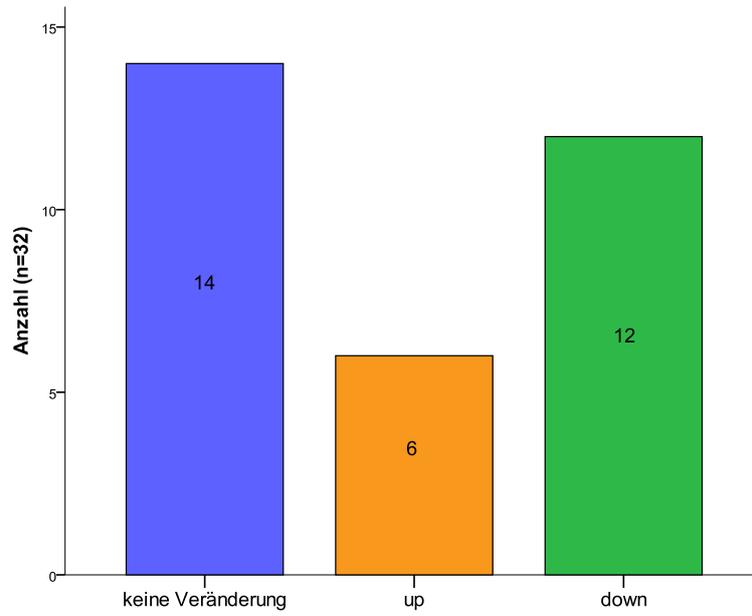


Abbildung 5: Stage- Migration von N nach PET-CT-Untersuchung

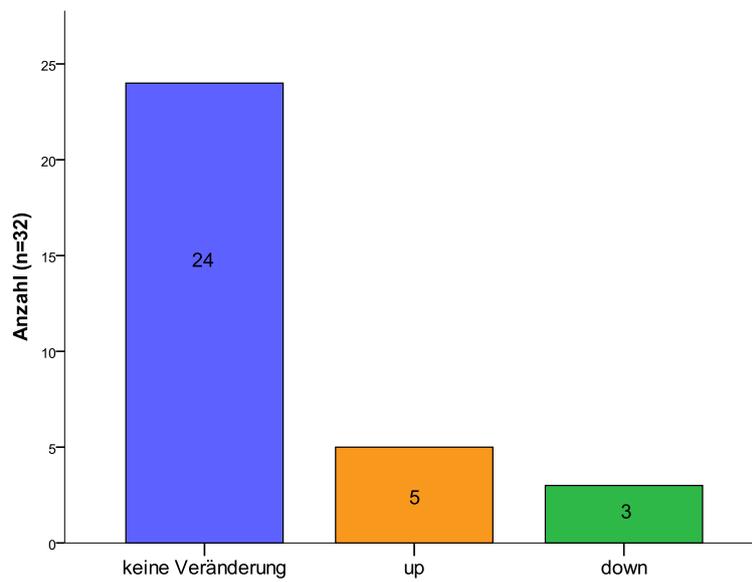


Abbildung 6: Stage- Migration von M nach PET-CT- Untersuchung

1.4.2 Vergleich zwischen PET-CT und EUS:

Bei 7 Patienten kam es zu Änderungen des Stadiums. Da sich bei einem Patienten sowohl im T- als auch im N-Stadium Unterschiede ergaben, wurden diese je als einzelner Fall gewertet.

Im direkten Ergebnisvergleich zwischen PET-CT und EUS erfolgte eine Stage migration für das Tumor Stadium T in lediglich 3 Fällen. Alle Fälle erwiesen sich als Up- stagings. Das Lymphknotenstaging wurde lediglich in 5 Fällen revidiert, wobei sich in allen Fällen durch das PET-CT 5 down- stagings ergaben.

1.5 Therapie

Therapiert wurde entweder durch Radiochemotherapie (RCT) oder Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie (ICT + RCT). Dabei ergaben sich folgende Häufigkeiten unter den Patienten:

Tabelle 5: Behandlungsprotokolle

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
ICT + RCT	10	9	1	10,0%
RCT	25	11	14	56,0%
Gesamt	35	20	15	42,9%

2 Patienten wurden aufgrund einer chirurgisch zugänglichen Lokalisation des Tumors mit einer Operation und anschließend radiotherapeutisch behandelt. Bei einem Patienten erfolgte die anschließende Bestrahlung der Anastomose. Ein weiterer Patient wurde zunächst adjuvant chemotherapiert und anschließend bei unklarem Resttumornachweis operiert. Die restlichen 33 Patienten mussten bei der Therapieplanung als inoperabel eingestuft werden und wurden daher primär einem definitiven radiochemotherapeutischen Therapiekonzept oder einer Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie zugewiesen.

Vergleicht man das Überleben der beiden Therapiegruppen, zeigen sich folgende Ergebnisse in einer Kaplan- Meier- Kurve:

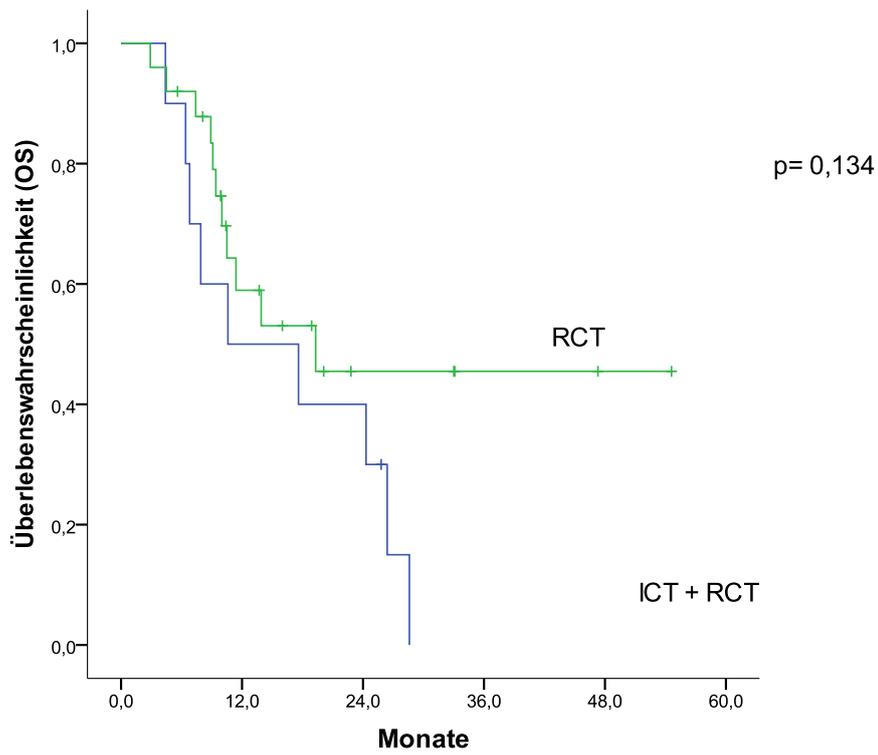


Abbildung 7 : Überleben nach Behandlungsprotokollen

1.5.1 Bestrahlung

Die geplante Bestrahlungsdosis betrug zwischen 50-60Gy, wurde jedoch individuell modifiziert. Ein Patient verstarb bei 18Gy frühzeitig an einem kardiopulmonalen Ereignis.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der Bestrahlungsdosen:

Tabelle 6: Bestrahlungsdosis

Bestrahlungsdosis	Gesamtzahl
>50Gy	22
</= 50Gy	13
Gesamt	35

Abbildung 8 verdeutlicht die Verteilung der Bestrahlungsdosis in einem Kreisdiagramm:

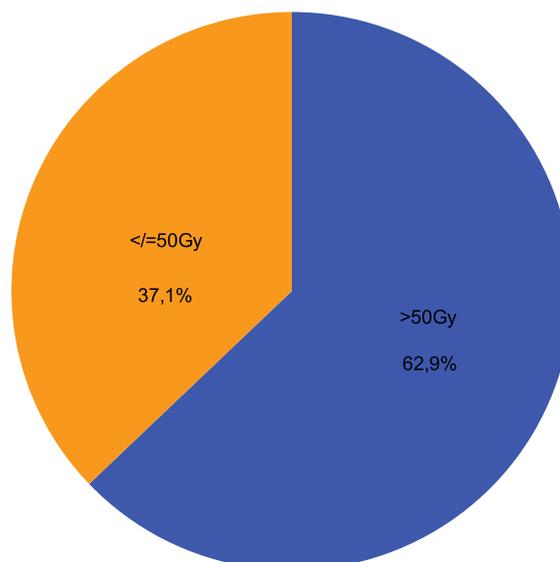


Abbildung 8: Bestrahlungsdosis

Betrachtet man selektiv diejenigen Patienten (n=27), die entweder 50 oder 60 Gy erhielten, zeigt sich folgende Verteilung:

Tabelle 7: Bestrahlungsdosis 50Gy/60Gy

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	50 Gy	8	22,9	29,6	29,6
	60 Gy	19	54,3	70,4	100,0
	Gesamt	27	77,1	100,0	
Fehlend	System	8	22,9		
Gesamt		35	100,0		

Die fehlenden Patienten erhielten eine Dosis <50Gy (5x 40Gy, 1x 18Gy) oder >60Gy (1x 70Gy, 1x 64Gy). Bei einer Dosis die unterhalb von 50Gy lag, wurden die Dosen bereits präoperativ festgelegt und aufgrund von Begleiterkrankungen nicht höher angesetzt.

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeit der erhaltenen Bestrahlungsdosis in einem Kreisdiagramm:

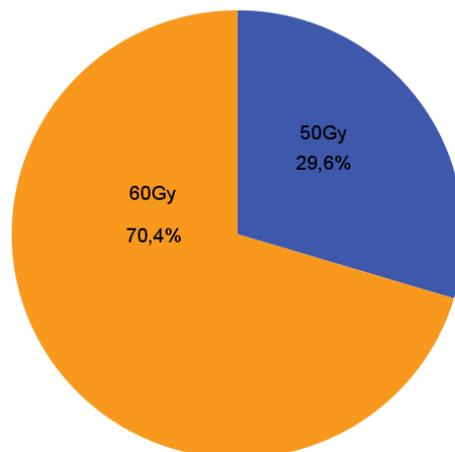


Abbildung 9: Bestrahlungsdosis 50Gy/60Gy

Das Overall- survival der Bestrahlungsgruppen zeigen die folgenden Kaplan-Meier-Kurven:

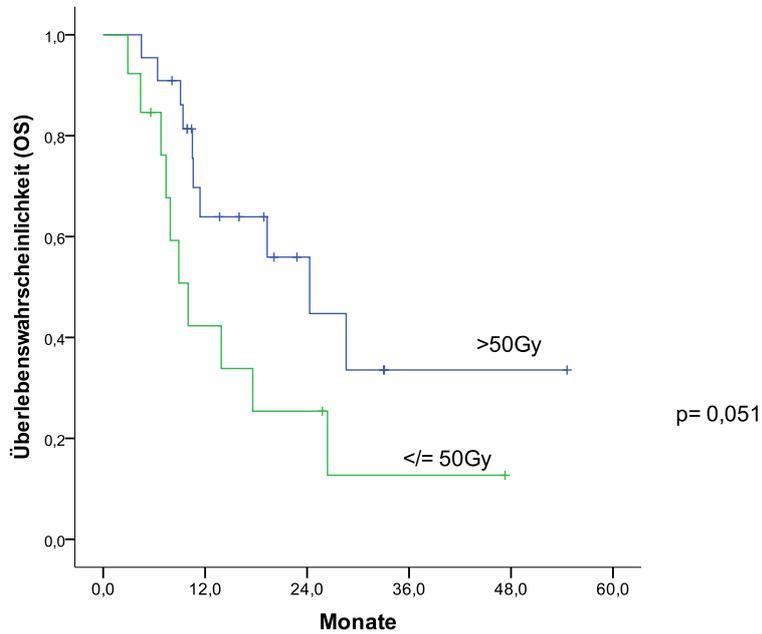


Abbildung 10: Überleben >50Gy / <=50Gy

Die Überlebenskurve bezüglich der Bestrahlungsdosen 50 und 60Gy zeigen folgende Ergebnisse:

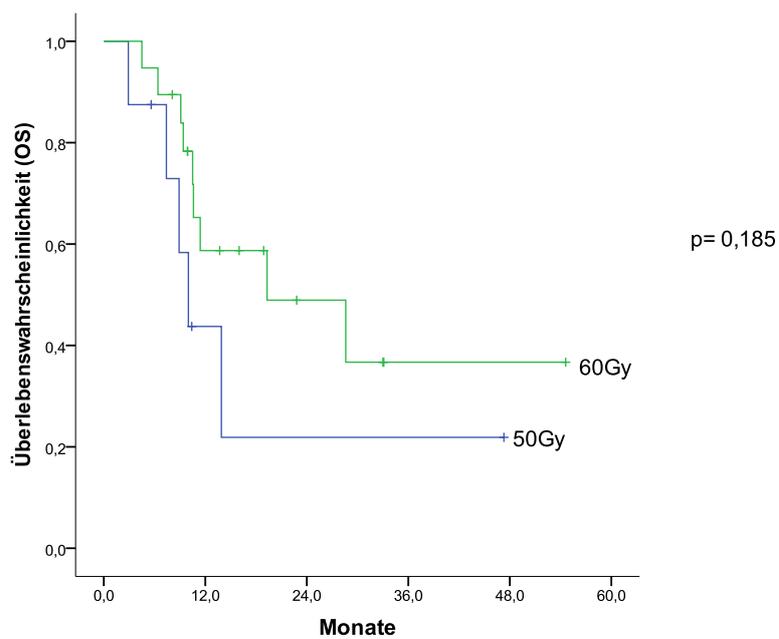


Abbildung 11: Überleben 50Gy/60Gy

1.5.1.1. Bestrahlungsmodus

Wurde die Bestrahlung vor dem Jahr 2000 begonnen, wurden die Patienten nach dem damaligen Standard in einem 3D-konformal Modus bestrahlt. In unserem Kollektiv waren es 17 Patienten. Mit zunehmender Entwicklung der Bestrahlungstechniken ging man im Laufe der Jahre auf einen IMRT- Modus über. Mithilfe dieser Technik wurden 18 Patienten behandelt.

Tabelle 8: Häufigkeit der verwendeten Bestrahlungsmodi:

Bestrahlungsmodus	gesamt
3D-konformal	48,6% (n=17)
IMRT- gesteuert	51,4% (n=18)

Die folgende Grafik verdeutlicht die Anwendung der beiden Bestrahlungsmodi nach der Tumorlokalisation:

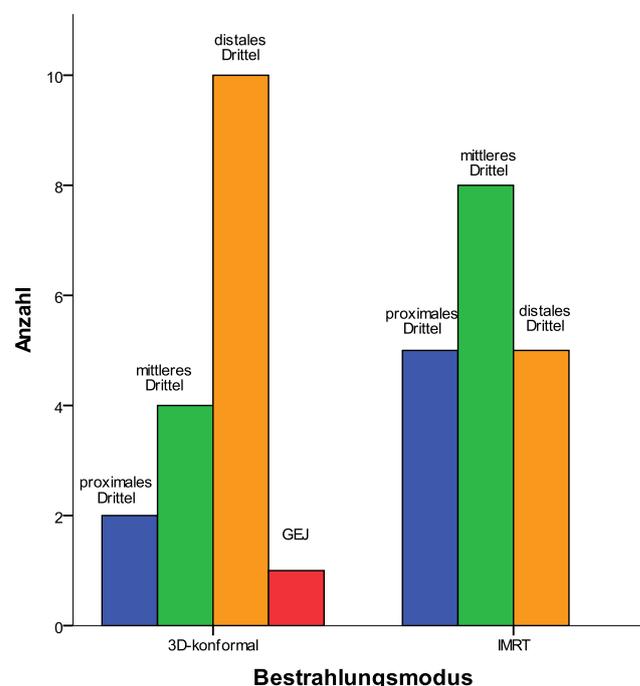


Abbildung 12: Bestrahlungsmodi nach Tumorlokalisation

Insbesondere die proximal und thorakal gelegenen Ösophaguskarzinome werden heutzutage im IMRT-Modus bestrahlt. Die Wahl des

Bestrahlungsmodus erfolgt jedoch gezielt, wenn aufgrund der jeweiligen Tumorlokalisierung durch die 3-D-konformale Bestrahlungsform umliegende Organe wie Herz und Lunge zuviel Strahlung erhalten würden.

Die folgende Graphik zeigt die durch die Bestrahlung verursachten Toxizitäten Grad III und IV in einem Balkendiagramm. Die erfassten Toxizitäten waren Dysphagie, Dyspnoe, Mucositis, Ösophagitis, Epitheliolysen und Erytheme.

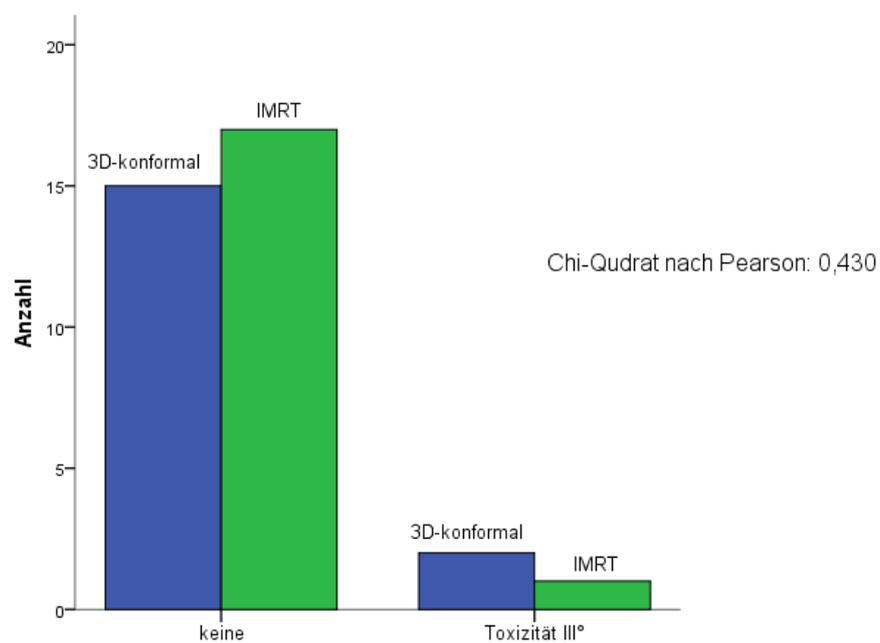


Abbildung 13: Toxizitätenhäufigkeit nach Bestrahlungsmodus

1.5.2 Chemotherapie

Eine Induktionschemotherapie erhielten 28,6% (n=10) der Patienten. 74,3% der Patienten (n=26) erhielten 100% der Chemotherapie, die restlichen 25,7% (n=9) brachen zwischen 25-75% der erhaltenen Dosis aufgrund von Komplikationen und Toxizitäten wie Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Nierenfunktionseinschränkungen und Anämie ab.

Unter den therapierten Patienten erhielten 85,7% (n=30) 2/3 der CHX oder mehr. 14,3% (n=5) erreichten diese Dosis (< 2/3) nicht.

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über den Status der erhaltenen Chemotherapie:

Tabelle 9: Chemotherapie-Status

Erhaltene Chemotherapie	Häufigkeit
100%	74,3% (n=26)
>/= 2/3	85,7% (n=30)
< 2/3	14,3% (n= 5)
Erhaltene CHX + RT	
100%	74,3% (n=26)
vorzeitig beendet	25,7% (n=9)

Die folgende Abbildung zeigt den Status der erhaltenen Chemotherapie in einem Kreisdiagramm:

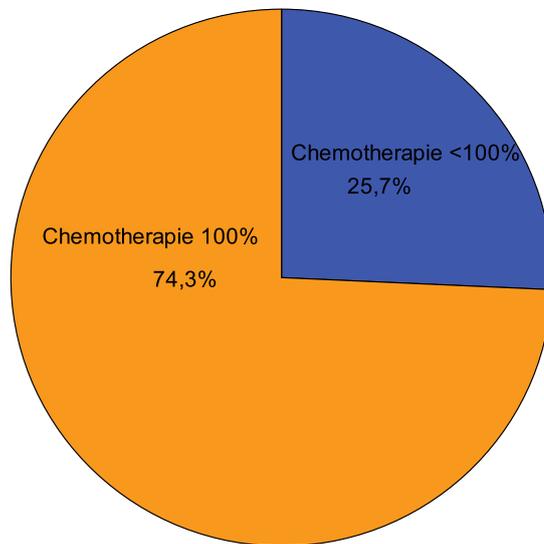


Abbildung 14: Status Chemotherapie in Prozent

Beim Vergleich des Chemotherapie-Status ergeben sich folgende Überlebenskurven:

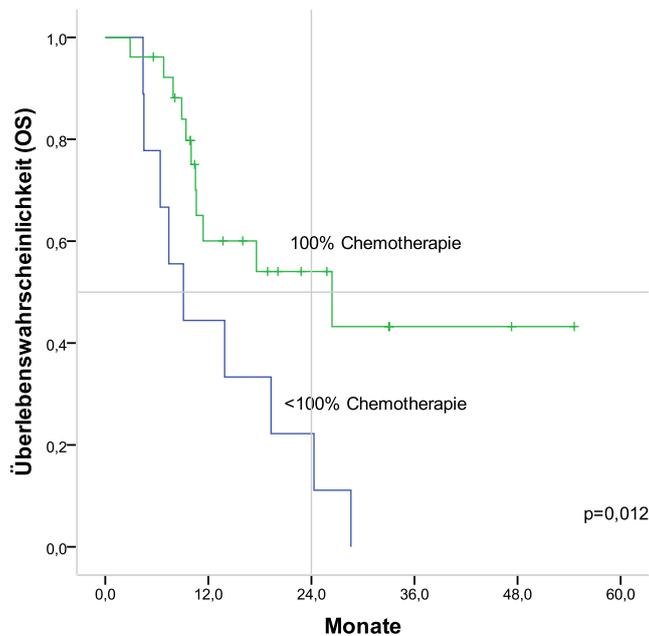


Abbildung 15: Gesamtüberleben Chemotherapie komplett erhalten vs. inkomplette Chemotherapie

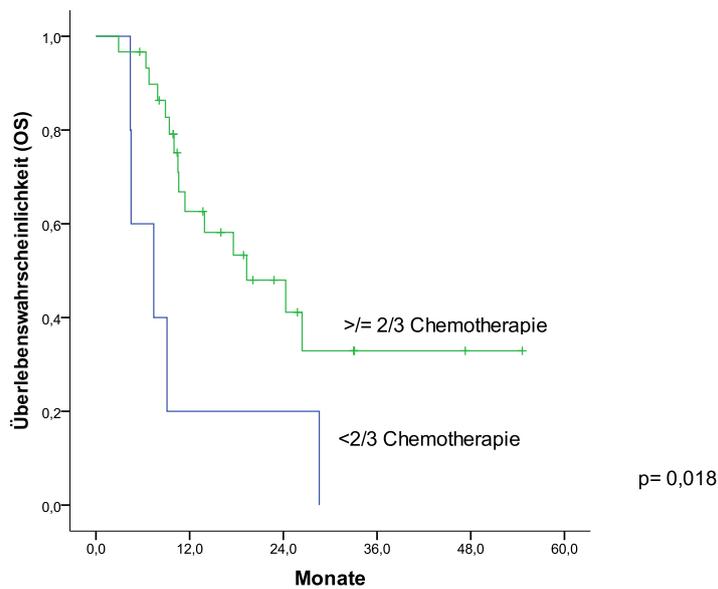


Abbildung 16: Gesamtüberleben Chemotherapie 66%

1.6 Therapieergebnis

Alle bis auf drei Patienten, die eine vollständige Therapie erhielten, konnten als Therapieergebnis mindestens eine partielle Remission vorweisen. Die Nachsorgeuntersuchungen fanden in einem Zeitraum von 2-3 Monaten nach Beendigung der Therapie statt.

Tabelle 10 und 11: Therapiestatus in Abhängigkeit von der vollständig erhaltenen Therapie

Status	Vollständige Therapie	Gesamt
Komplette Remission	14	17
Partielle Remission	7	9
Stable disease	4	8

Tabelle 11:

Komplette Remission	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	17	14	3	17,6%
ja	18	6	12	66,7%
Gesamt	35	20	15	42,9%

Die folgende Kaplan- Meier- Kurve zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus (vollständigen vs. partiellen Remission):

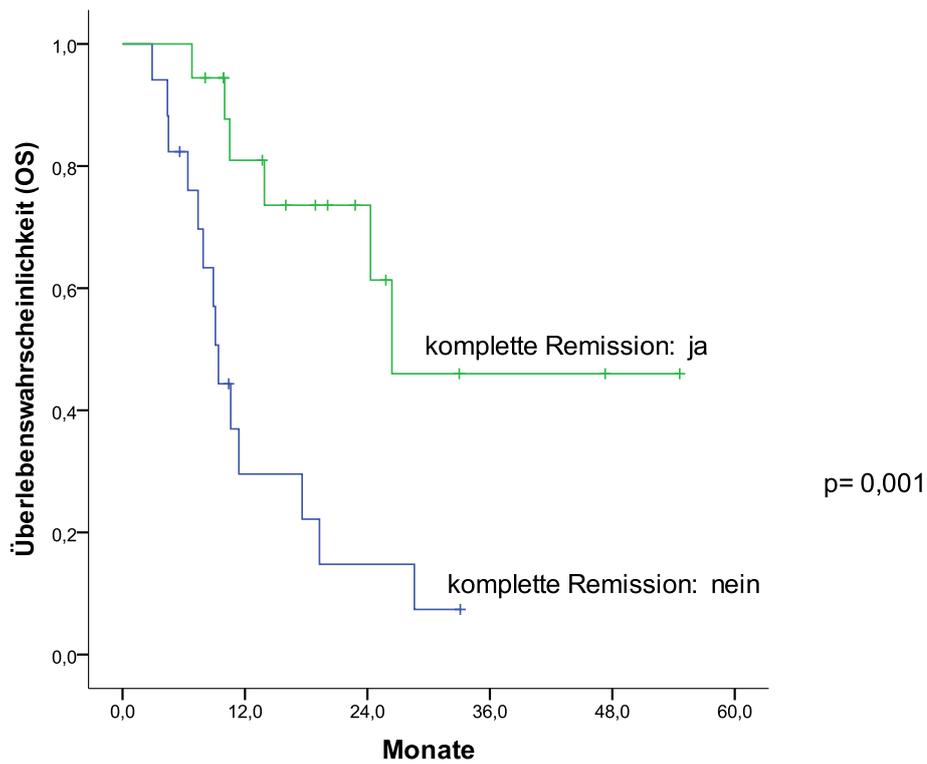


Abbildung 17: Überleben Complete response

1.7 Gesamtüberleben (OS)

Der Median bis zum Eintreten des Todes betrug 17,6 Monate.

Bei der Auswertung dieser Daten wurden alle 35 Patienten eingeschlossen. In 2 Fällen kam es zum Eintreten des Todes während der Therapie. Der Tod war jedoch nicht auf die Behandlung zurückzuführen (kardiopulmonales Ereignis: 4,4 Monate OS; Hirnfiliae: 7,9 Monate OS, Filiae unmittelbar nach Beendigung der Therapie).

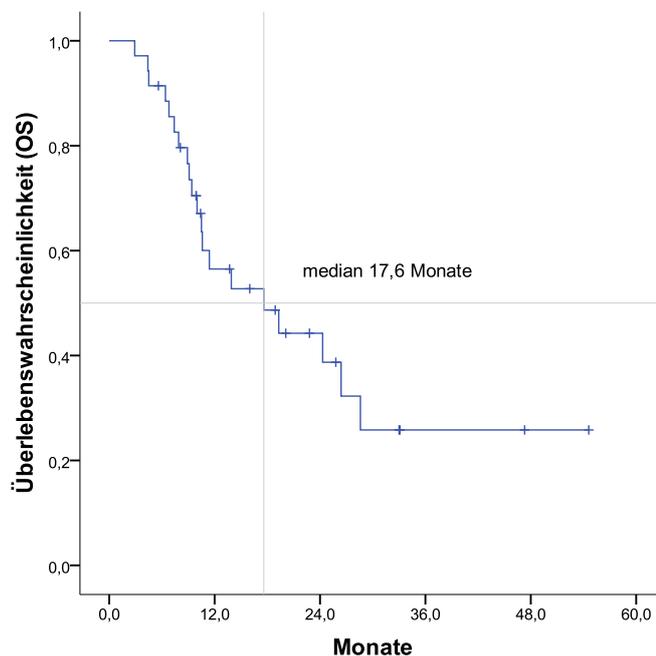


Abbildung 18: Überleben Overall survival

Bei Beendigung der Datenaufnahme am 31. Mai 2009 waren noch 15 Patienten (42,9%) am Leben, 20 Patienten (57,1%) bereits verstorben.

Tabelle 12: Status „lebend/verstorben“ zum Zeitpunkt des Endpunktes

Status	Endpunkt 31. Mai 2009
verstorben	20 (57,1%)
lebend	15 (42,9%)

Betrachtet man das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Parametern wie Nodalstatus und Ausgangsstadium ergeben sich folgende Ergebnisse:

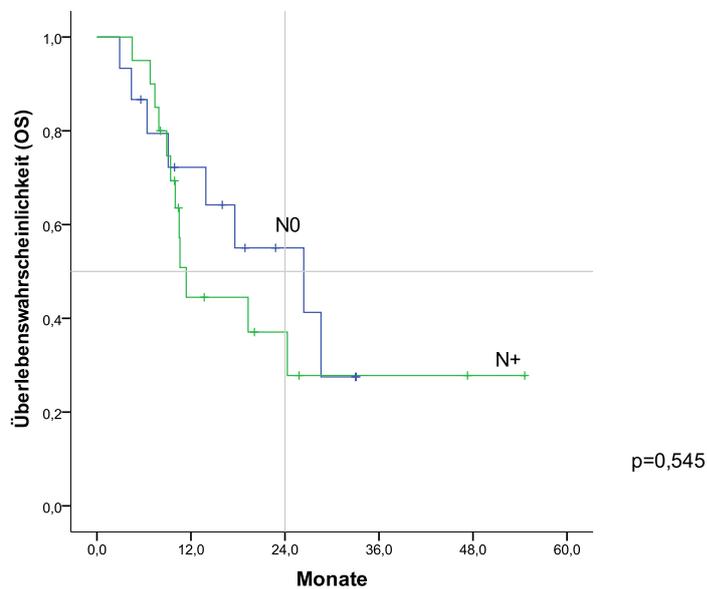


Abbildung 19 : Gesamtüberleben Nodalstatus nach PET-CT-Befund

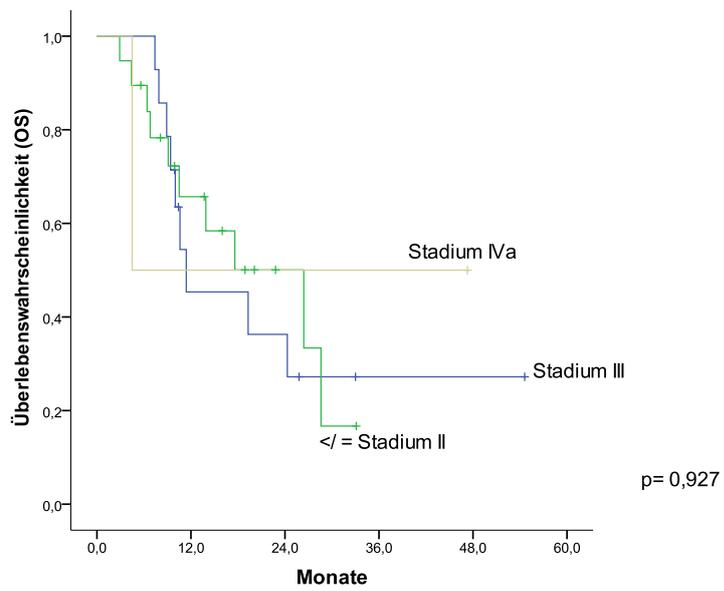


Abbildung 20: Gesamtüberleben Ausgangsstadium

1.8 Rezidivanalyse

Der Rezidivstatus bzw. die Tumorfreiheit nach Abschluss der Datenerhebung konnte für 31/35 Patienten ermittelt werden. Bei 2 Patienten verstarben während der Primärtherapie, 2 sind nicht zur Nachsorge erschienen. Ein Patient erkrankte an einem Zweitkarzinom und verstarb frühzeitig. Bei 14 von 31 Patienten (37,1%) trat im Verlauf ein Rezidiv bzw. ein lokaler Progress auf. 17 Patienten (62,9%) waren zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Mai 2009 ohne Progress und Rezidiv.

Tabelle 13: Rezidivstatus bei Beendigung der Datenaufnahme

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
kein Rezidiv	17	48,6	48,6	48,6
Rezidiv	14	40,0	40,0	88,6
unklar	4	11,4	11,4	100,0
Total	35	100,0	100,0	

Abbildung 21 zeigt den allgemeinen Rezidivstatus in einem Kreisdiagramm:

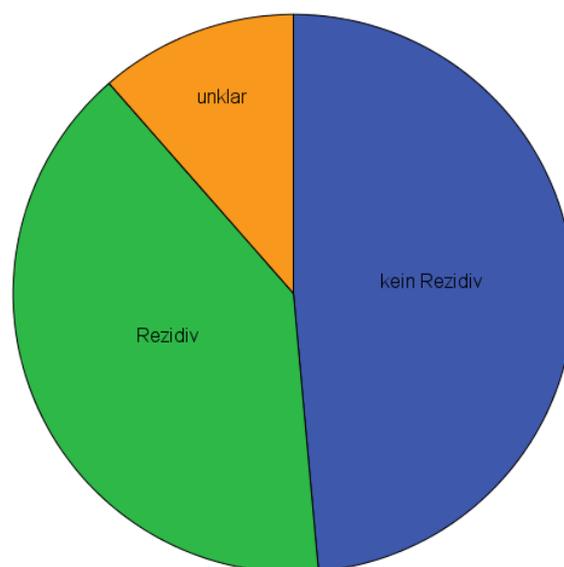


Abbildung 21: Rezidivstatus

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Rezidive auf die verschiedenen Lokalisationen. Bei einem Patienten trat sowohl ein distantes als auch ein lokoregionales Rezidiv bzw. Metastase auf. Im Schaubild wurde er daher zu beiden Lokalisationen gerechnet.

Tabelle 14: Rezidivlokalisierung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
nein	17	47,2	47,2	47,2
lokal	3	8,3	8,3	55,6
lokoregional	4	11,1	11,1	66,7
distant	6	16,7	16,7	83,3
lokaler Progress	2	5,6	5,6	88,9
unklar	4	11,1	11,1	100,0
Total	36	100,0	100,0	

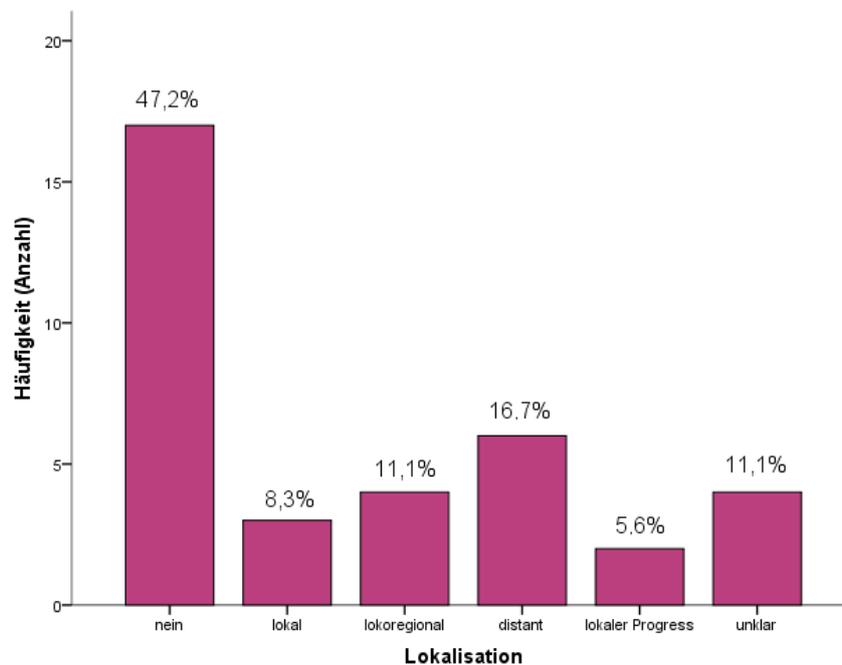


Abbildung 22: Rezidivlokalisierung

Wichtig ist hierbei die Unterscheidung zwischen dem Begriff Lokalrezidiv, welcher ein erneutes Auftreten des Malignoms in unmittelbarer Nähe nach Erreichen der kompletten Remission bezeichnet. Der Begriff des lokalen Progresses bezeichnet ein erneutes Tumorwachstum nach Erreichen einer partiellen Remission.

Im Nachsorgezeitraum wurden insbesondere die lokale und die distante Kontrolle berücksichtigt.

Die folgende Abbildung zeigt das Überleben in Abhängigkeit von der lokalen Kontrolle:

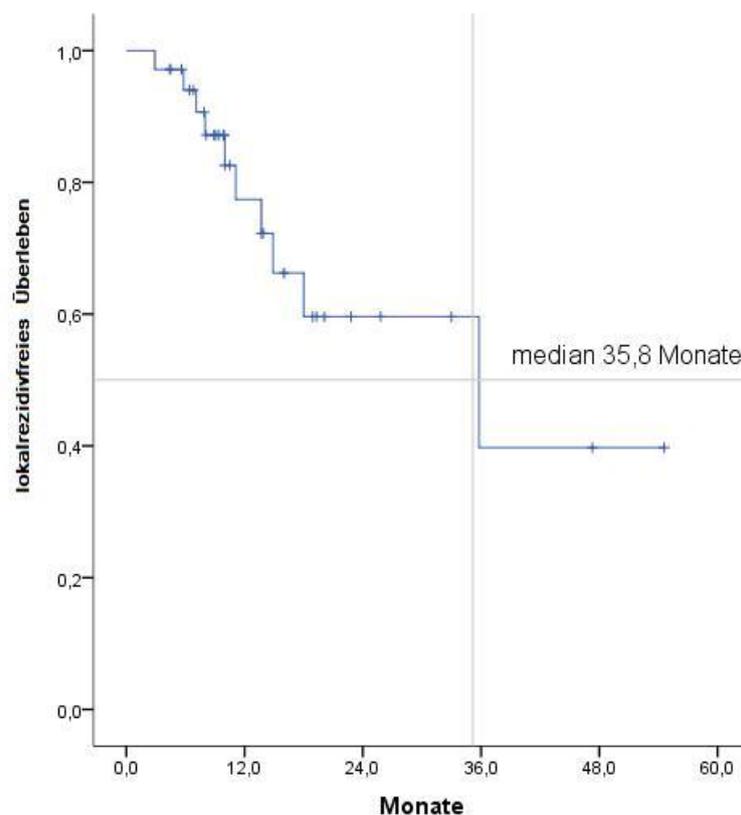


Abbildung 23: Überleben lokale Kontrolle

Die Ergebnisse der lokalen Kontrolle ergaben, dass beinahe 70% der Patienten nach einem Zeitraum von 12 Monaten nach Therapiebeginn kein Lokalrezidiv erlitten. Nach 24 Monaten waren es noch rund 60%.

Abbildung 24 verdeutlicht das Überleben in Abhängigkeit von der distanten Kontrolle:

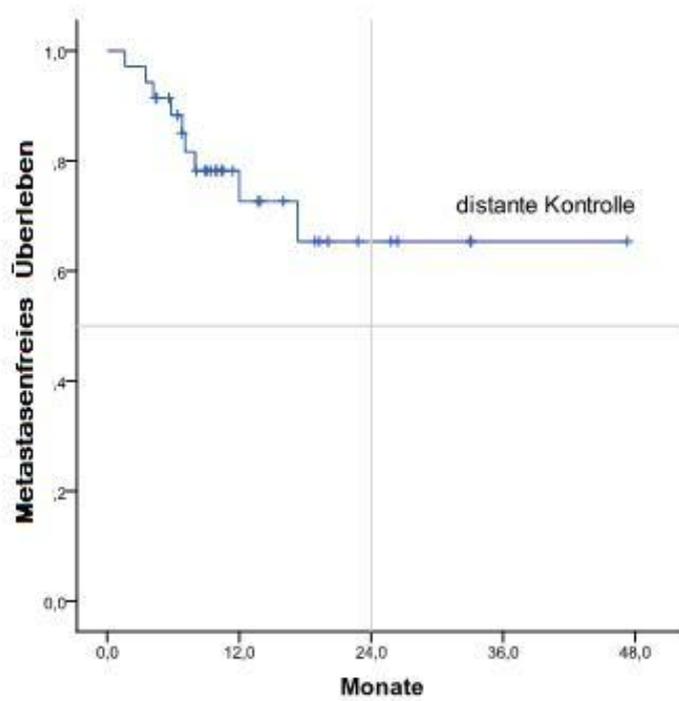


Abbildung 24: Überleben distant Kontrolle

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Abhängigkeit des Überlebens vom disease- free- survival:

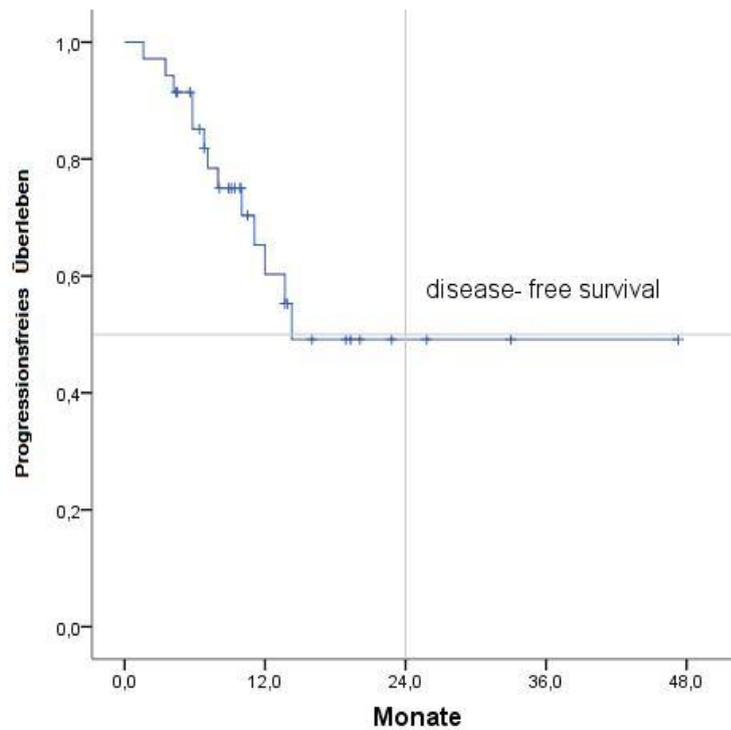


Abbildung 25: Überleben disease- free- survival

Der Mittelwert des progressionsfreien Überlebens lag bei 27,8 Monaten.

IV. DISKUSSION

1.1 Patientenkollektiv im Vergleich

Die Patientenzahl in dieser Arbeit ist begrenzt (N=35), allerdings schließen ähnliche bisher publizierte Studie zum Stellenwert des PET-CT beim Staging des Ösophaguskarzinoms in der Regel auch nicht wesentlich mehr Patienten ein. Bisher publizierte Studien weisen Probandenzahlen von 17 bis 103 Patienten auf [27, 62-65]. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61,6 Jahre, womit das untersuchte Kollektiv den Daten der verfügbaren Literatur entspricht [1, 66-69].

Das Geschlechterverhältnis liegt bei 16,5:1 (m:w) und liegt somit weit oberhalb des Durchschnitts anderer Studien [5, 66, 68, 70], welche Verhältnisse zwischen 7-11:1 angeben.

1.2 Tumorlokalisation

Den Literaturangaben entsprechend zeigt das Patientenkollektiv eine beinahe homogene Verteilung auf alle 4 Abschnitte mit einer geringfügigen Häufung im mittleren und distalen Drittel [66, 69, 71]. Entsprechend der Annahme, dass das Adenokarzinom ausschließlich im unteren Ösophagusdrittel und im Bereich des gastroösophagealen Übergangs auftritt, zeigt auch unser Patientenkollektiv bei diesem histologischen Subtyp eine Häufung im unteren Ösophagusabschnitt (n=5). Der Zusammenhang der Entstehung des Adenokarzinoms durch gastro-ösophagealen Reflux scheint im oberen Drittel des Ösophagus sehr unwahrscheinlich, weshalb andere Risikofaktoren in Betracht gezogen werden müssen [21, 72]. Bemerkenswert ist die geringe Anzahl der Karzinome im GEJ, da hier aufgrund des häufigen Auftretens des Barrettösophagus eine größere Anzahl zu erwarten wäre.

Zwei ursächliche Faktoren sind, dass die Erkrankungsanzahl in dieser Lokalisation erfolgreich durch engmaschige Vorsorgeuntersuchungen niedrig gehalten werden kann. Die dennoch erkrankten Patienten werden letztlich

häufig mithilfe einer alleinigen Operation behandelt [73]. Sie sind daher in unserem Kollektiv nicht vertreten.

1.3 Grading

Die Ergebnisse zeigen, dass beinahe die Hälfte (n=17) der Patienten an einem mäßig differenzierten Ösophaguskarzinom litt; ein weiteres Drittel der Tumore (n=12) erwies sich als schlecht differenziert. Lediglich bei 2 Patienten konnte ein gut differenziertes Karzinom diagnostiziert werden.

Analysiert man den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Grading-Stadien und dem Gesamtüberleben, so ergeben sich keine signifikanten Überlebensvorteile durch ein gutes Grading ($p=0,747$). Allerdings ist auch hier auf die geringe Patientenzahl zu verweisen, aufgrund welcher sich eine hohe Standardabweichung ergibt.

1.4. Tumorstadium

Mehr als die Hälfte der Patienten (n=19, 54,3%) wurde im Stadium \leq II diagnostiziert. Die zweitgrößte Gruppe befand sich in Stadium III (n=14, 40%). Erfreulicherweise wurden nach erfolgtem PET-CT lediglich 2 Patienten im Stadium IVa auffällig. Zudem wurden zwei weitere Patienten zunächst durch das CT in Stadium IVa eingestuft; beide Fälle konnten sich im PET-CT jedoch nicht bestätigen.

Das Tumorstadium der Patienten erwies sich innerhalb der Untersuchungsmethoden als relativ konstant: So wurde bei 7 Patienten (19,9%) eine Anpassung vorgenommen, darunter 4 Fälle (11,4%) mit up- grading und 3 Fälle (8,6%) mit down- grading. Diese Verschiebungen sind in der Gesamtheit des Kollektivs vernachlässigbar klein und zeigen, dass das PET-CT zur Klärung des T-Stadiums keinen Nutzen erbringt [74]. In Relation zu den durchgeführten Untersuchungen (n=32) ist das Ergebnis mit einer Änderungshäufigkeit von

21,9% zwar nicht unerheblich; unter Beachtung der enormen Untersuchungskosten ist es jedoch als gering einzustufen.

Es ist zudem zu berücksichtigen, dass das PET-CT den Atemexkursionen des Patienten unterworfen ist und die Größe des Primärtumors in der Bildgebung daher variieren kann. Eine Studie berichtet, dass Tumoren, deren Durchmesser kleiner als 0,5cm sei, im PET-CT nicht zu detektieren seien [75] und es somit auch zu falsch-negativen Befunden kommen kann. Diese Tatsache könnte jedoch auch auf die gefahrene Schichtdicke des CT zu erklären sein, die solch kleine Läsionen nicht erfasst.

Die Verteilung des Nodalstatus mit Hilfe des CT ergab, dass 42,9% der Patienten einen N0- Befund aufwiesen. Bei mehr als der Hälfte (57,1%) allerdings zeigte die Untersuchung einen N+ -Befund.

Die Ergebnisse im Bereich des Nodalstatus zeigen deutlich, dass das PET-CT insbesondere in der Beurteilung des Lymphknotenstatus eine große Rolle spielt. Betrachtet man die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse des N-Status, die sich zwischen der CT-Untersuchung und der nachfolgenden PET-CT-Untersuchung ergaben, so zeigten sich in unserem Kollektiv folgende Auffälligkeiten: Bei insgesamt 18/35 Patienten wurde das N-Stadium nachträglich korrigiert. Bei 12 Patienten wurde der Lymphknotenstatus einem günstigeren Stadium zugeteilt; 6 Patienten verschlechterten sich im Status. Die Gruppe, die sich in ihrem prätherapeutischen N- Stadium verbesserte ist also doppelt so groß wie diejenige, die sich verschlechterte.

Untersucht man die einzelnen Gruppen differenzierter, wird zudem deutlich, dass bei 11 Patienten ein lymphknotenpositiver Befundes im CT (N+ bzw. N1) zu einem N0-Befund im PET-CT korrigiert wurde. Durch das Downstaging in ein deutlich günstigeres Ausgangsstadium konnte damit eine dem neuen Stadium entsprechende Behandlungsplanung begonnen werden. Der therapeutische Verlauf der betroffenen Patienten wurde dadurch erheblich verbessert. Änderungen beinhalten vor allem die Anpassung der Strahlenfeldgröße und der Bestrahlungsdosis. Die Intensität und Aggressivität

der Chemotherapie ist von diesen Modifikationen meist nicht betroffen, sondern wird in voller Dosis verabreicht.

Unsere Ergebnisse zeigen einen deutlich größeren Nutzen des PET-CT als andere vorliegende Studienergebnisse [64, 69, 70]. Allerdings wurden ebenfalls ähnlich erfolgreiche Studienergebnisse publiziert, bei denen das Staging mittels PET-CT bei einem beträchtlichen Teil der Patienten zu einer Therapieänderung führte [74, 76-78]. Drei weitere Studien wiederum zweifeln die Effektivität des PET-CT bei der Lymphknotendiagnostik an [64, 69, 79]. Eine Metaanalyse beschrieb eine Sensitivität von 0,5 für die Detektion von regionalen Lymphknotenmetasen durch das PET-CT und eine Spezifität von 0,83 [80].

In unserem Kollektiv konnte mithilfe des PET-CT in nur insgesamt 4 Fällen nicht eindeutig geklärt werden, ob der betreffende Patient befallene oder nicht befallene Lymphknoten hatte.

Die Ergebnisse des M-Stagings demonstrieren, ähnlich wie auch die Resultate des T-Stagings, eine nur geringe Anzahl an Abweichungen. Insgesamt kam es zu 8 Modifikationen, darunter 5 up-gradings und 3 down-gradings. Das PET-CT konnte bei 5 Patienten Metastasen zeigen, welche im zuvor durchgeführten CT nicht zu diagnostizieren waren. Andererseits konnte bei 3 Patienten der Metastasenverdacht ausgeräumt werden. Trotz der geringen Anzahl der Stadienveränderungen kommt der PET-CT-Diagnostik im diesem Bereich ein besonderer Stellenwert zu, da das Auftreten von Metastasen den Therapie- und Krankheitsverlauf am stärksten beeinflusst.

Insgesamt ergaben sich in unserem Kollektiv wenige definitive Veränderungen des Therapiekonzeptes. Grund dafür ist die Tatsache, dass der Großteil der Patienten sich bereits in einem T2-3- Stadium befand. In den Stadien T1-4 ergeben sich die therapeutischen Konsequenzen aus dem Metastasenstatus [81]. In unserem Kollektiv zeigten die PET-CT-Untersuchungen die häufigsten Änderungen jedoch im Lymphknotenstatus.

Das Auftreten von Metastasen - sowohl M1a als auch M1 - in der untersuchten Patientengruppe führte kaum zu einer Änderung der Gesamtdosis.

In der Literatur finden sich zwiespältige Aussagen über den Nutzen des PET-CT in der Staging-Diagnostik. Drei Studien sehen den hauptsächlichsten Vorteil dieser Diagnostik in der exakten anatomischen Lokalisation der Läsionen [29, 74, 79] und verzeichnen eine Verbesserung des gesamten Staging [28]. Eine andere Studie beschränkt den Nutzen auf die Beurteilung von etwaigen Metastasen und verzeichnete keine Auswirkungen auf die Radiotherapieplanung [70]. Eine Metaanalyse stellte fest, dass das PET-CT im Vergleich zum CT sowohl eine höhere Sensitivität als auch Spezifität für die Detektion von möglichen Metastasen hat und Läsionen entdecken konnte, die in keiner anderen Untersuchung zuvor gesehen worden waren [80]. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass insbesondere das CT zwar Läsionen erkennen, allerdings anhand der erstellten Bilder nicht ersichtlich ist, ob diese Läsionen maligner Herkunft sind.

Weitere Studien dagegen erachten das PET-CT nur als sinnvoll, um das Ansprechen auf die Radiochemotherapie zu prüfen [82, 83] und bescheinigen eine hohe Sensitivität auf diesem Gebiet [63].

Nicht zu vernachlässigen sind auch diejenigen Studien, die nicht nur den alleinigen Nutzen der PET-CT-Untersuchung berücksichtigen, sondern sich ebenso mit dem Risiko durch Strahlenbelastung beschäftigen. So wurde in zwei Studien veröffentlicht, dass zu häufig durchgeführte PET-CT-Scans die Patienten mit hohem Strahlendosen belasten und das Krebsrisiko erhöhen [37, 39]. Diese Erkenntnis sollte jedoch im Falle eines Karzinom-Stagings in den Hintergrund treten, da die Strahlenbelastung eines PET-CT-Scans durch eine eventuelle therapeutische Bestrahlung im Anschluss an Bedeutung verliert.

1.5 Vergleich zwischen PET-CT und EUS

Der direkte Diagnostikvergleich zeigte in 13 Fällen identische Staging-Ergebnisse, erfolgte jedoch insgesamt nur bei 20 von 32 Patienten.

Das PET-CT revidierte in 3 Fällen das T-Stadium und führte zu einem Up-Grading. Der Lymphknotenstatus erfuhr in 5 Fällen ein Down-Grading.

Die Sensitivität des PET-CT beträgt laut verschiedener Studien zwischen 96% - 100%, mit einer korrespondierenden Spezifität von 55% - 100% [27, 62, 79, 80].

Die Sensitivität der EUS in der Darstellung des Lymphknotenstatus wird in einer Metaanalyse mit 80% und einer dazugehörigen Spezifität von 70% angegeben [80]

Eine in der Literatur verfügbare Studie führt aus, dass das PET-CT und die EUS eine äquivalente Genauigkeit besitzen, gibt jedoch zu bedenken, dass die EUS nach Bestrahlung oder Chemotherapie oftmals nicht mehr durchgeführt werden [80, 84]. Daher könnte die Diagnostik mittels PET-CT insbesondere zur Verlaufkontrolle des Ösophaguskarzinoms nach Abschluss der Therapie von Nutzen sein. Eine andere Studie wiederum konstatiert deutlich, dass das PET-CT besser sei als EUS [63]. Auch schon vor Beginn der Therapie ist bei großen, circumferenziell und exophytisch wachsenden Tumoren eine Passage der Endosonographiegeräte durch das wenige verbleibende Ösophaguslumen nicht mehr möglich. In diesen Fällen ist das PET-CT die Methode der Wahl.

Es bleibt jedoch zu beachten, dass die beiden Methoden unter verschiedenen Fragestellungen eingesetzt werden: Der Hauptvorteil der EUS liegt aufgrund der geringen Eindringtiefe von maximal 5 cm in der Detektion regionaler Lymphknotenmetastasen [80]. Das PET-CT dagegen zeigt seinen größten Nutzen in der Darstellung von Fernmetastasen. Ein aussagekräftiger Vergleich der Methoden kann demnach nur im Hinblick auf die Detektion der regionalen Lymphknoten gezogen werden. Hier erweist sich demnach die EUS bei Passagemöglichkeit als Methode der Wahl [85]. Ist diese jedoch nicht möglich, erweist sich das PET-CT als gleichwertige Alternative.

Zur histologischen Sicherung von Lymphknotenmetastasen kann ebenfalls die Feinnadelpunktion hinzugezogen werden. Hier sind jedoch die Problematik der fraglichen Präzision zu erwähnen.

1.6 Therapie

Die Therapie erfolgte nach 2 Behandlungskonzepten: Entweder erhielten die Patienten eine alleinige Radiochemotherapie nach dem sogenannten Herskovic-Protokoll (Cisplatin, 5-Fluorouracil und mindestens 50Gy) oder eine Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie nach dem FLEP- Protokoll (3 Zyklen Cisplatin, Etoposid, 5-FU und Leukovorin) [6, 48]. In einigen wenigen Fällen wurde aufgrund einer bestehenden Nierenfunktionseinschränkung anstatt Cisplatin der Wirkstoff Carboplatin verwendet.

Der Unterschied der beiden Therapieansätze besteht insbesondere in der unterschiedlichen Dosierung der Chemotherapeutika und der Bestrahlungsdosis. So verwendet man während der Induktionschemotherapie 3 Zyklen Chemotherapie mit anschließender Bestrahlung von 40Gy und gleichzeitiger Applikation einer Chemotherapie. Studien ergaben, dass die Induktionschemotherapie innerhalb einer Hochrisikogruppe mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die prognostisch guten Patienten zwar identifizieren, das Gesamtüberleben jedoch nicht verbessern kann [59].

In unserem Kollektiv wurden insgesamt 10 Patienten mit Induktionschemotherapie und anschließender Radiochemotherapie behandelt. Die übrigen 25 Patienten erhielten eine alleinige Radiochemotherapie. In dieser Gruppe befinden sich ebenfalls 2 Patienten, die aufgrund einer chirurgisch zugänglichen Lokalisation des Tumors mit einer Operation und anschließend radiotherapeutisch behandelt.

Das Überleben in der Gruppe der alleinigen Radiochemotherapie war signifikant erhöht im Vergleich mit der neoadjuvanten Chemotherapie und anschließender Radiochemotherapie. Der Median des Gesamtüberlebens der ersteren Gruppe

liegt bei ca. 19,3 Monaten; im Vergleich dazu ergab sich bei der FLEP- Gruppe ein Median von ca. 10,6 Monaten. Dieser Unterschied könnten durch die bessere Wirksamkeit in der Tumorbekämpfung innerhalb der Herskovic-Patienten zustande kommen. Die im Vergleich besseren Resultate im Gesamtüberleben beruhen möglicherweise auf einer erhöhten Kurationsrate des Ösophaguskarzinoms. Andererseits könnten die Ergebnisse auch darauf hinweisen, dass die neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie für die Patienten wesentlich toxischer ist und die Überlebensvorteile daher deutlich abnehmen. Wäre dies der Fall, könnte man erwarten, dass insbesondere in der Gruppe, welche mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurde, die Toxizitätsrate besonders hoch war. In unserem kleinen Kollektiv ist eine besondere Häufung jedoch nicht zu verzeichnen. Lediglich bei 5 Patienten zeigten sich im Zusammenhang mit einer neoadjuvanten Therapie hochgradige Toxizitäten. Im Vergleich dazu waren es bei Gruppe mit alleiniger Radiochemotherapie- Behandlung 4 Patienten.

Ein weiterer zu beachtender Sachverhalt besteht sicherlich auch darin, dass die neoadjuvante Chemotherapie einen deutlich größeren Primärtumor voraussetzt, dessen Tumormasse durch die Therapie zu verringern versucht wird. Die Wahrscheinlichkeit für eine Mikrometastasierung ist bei diesen Befunden erhöht und daher eine kurative Behandlung weniger wahrscheinlich. Die Signifikanz mit einem Wert von $p=0,134$ ist sicherlich ein Hinweis auf eine gewisse Therapieüberlegenheit des Herskovic-Protokolls. Sie kann jedoch nicht als außerordentlich aussagekräftig bezeichnet werden und beruht auf der geringen Patientenzahl des Kollektivs, insbesondere in der Gruppe der FLEP- Patienten.

1.6.1 Bestrahlung

Betrachtet man die Überlebenszeiten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Bestrahlungsdosen (>50Gy bzw. <50Gy), so ergibt sich ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben bei denjenigen Patienten, die mehr als 50Gy Gesamtbestrahlungsdosis erhielten (>50Gy vs. ≤50Gy; $p=0,051$). Insgesamt wurden 22 Patienten mit mehr als 50Gy bestrahlt; 13 Patienten erhielten 50Gy oder weniger. Die optimale Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms ergab sich bei einer Dosis von >50Gy [6]. Das Ergebnis unseres Kollektivs erweist sich daher als äußerst erfreulich, da der Großteil der Patienten diese Dosis erhielt.

In der Patientengruppe mit einer Dosis >50Gy lebten nach einem Zeitraum von 24 Monaten noch mehr als 45% der Patienten. Das mittlere Überleben der Patienten zeigt einen Median von 24,3 Monaten.

Die mittlere Überlebenszeit bei <50 Gy lag bei 10 Monaten (Median) und erreichte damit weniger als die Hälfte der mittleren Überlebenszeit der Vergleichsgruppe mit >50Gy (mit 24 Monaten). Nach 24 Monaten waren noch ca. 25% der Patienten (<50Gy) am Leben. Die Überlebensunterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen sich insbesondere im Zeitraum von 12-24 Monaten nach Therapiebeginn und ab dem Zeitpunkt von 25 Monaten nach Therapiebeginn.

Als nicht signifikant erweisen sich jedoch die Überlebensvorteile der höheren Bestrahlungsdosen, wenn man die Gruppen von 50Gy und 60Gy vergleicht (50Gy vs.60Gy; $p=0,185$). Beinahe die Hälfte der Patienten mit 50Gy war nach einem Zeitraum von 12 Monaten verstorben; bei der Gruppe mit 60Gy war die Hälfte nach ca. 20 Monaten verstorben. Nach einem Follow-up von 36 Monaten waren in der 50Gy-Gruppe noch rund 20% der Patienten am Leben; in der 60Gy- Gruppe waren es knapp unter 40%. Die Patienten mit 60Gy-Bestrahlungsdosis überlebten somit im Durchschnitt zwar länger, jedoch erfüllen die zusätzlichen 10Gy Bestrahlungsdosis nicht den zu erwartenden Benefit. Diese Ergebnisse basieren jedoch auf einer geringen Patientenzahl und sind daher nicht repräsentativ. Dennoch bestimmt die Bestrahlungsdosis

das Gesamtüberleben der Patienten entscheidend mit. Ziel einer strahlentherapeutischen Behandlung sollten demnach mindestens 50Gy sein, um den Patienten einen Überlebensvorteil zu sichern.

Da die thorakale Bestrahlung insbesondere bei älteren Patienten zu Toxizitäten wie einer Mucositis, Ösophagitis oder einer massiven Gewichtsreduktion führen kann, ist insbesondere auf Begleiterkrankungen und den Allgemeinzustand des Patienten Rücksicht zu nehmen [86, 87].

1.6.1.1 Bestrahlungsmodus

Zum Zeitpunkt des Stagings unseres Patientenkollektivs ab dem Jahr 2004 war die Bestrahlung mit Hilfe des IMRT- gesteuerten Modus noch kein Standard. Hieraus erklärt sich die nur geringfügig größere Anzahl an IMRT- gesteuerten Bestrahlungen in unserem Kollektiv im Vergleich zur Anzahl des 3-D-konformalen Modus.

Der größte Nutzen des IMRT- Bestrahlungsmodus wird in seiner geringeren Toxizität gesehen. Im Bezug auf das Ösophaguskarzinom könnte das IMRT spezielle Vorteile in der Schonung von gesundem Gewebe erbringen. Dosimetrische Studien über das IMRT haben dementsprechend eine verbesserte Dosisverteilung und den Schutz des umliegenden gesunden Gewebes gezeigt [6, 88, 89]. Die Verteilung der niedrigen Isodosen auf das Lungenvolumen ist jedoch aufgrund der Lungendosis von besonderem klinischen Interesse. Zur Lösung dieses Problems wurden verschiedene Vorgehensweise vorgeschlagen: gründlich Auswahl der Bestrahlungsfelder, Optimierung der Planungszielpunkte und eine Kombination aus 3D-konformer Technik und IMRT [6, 90]. Die behandlungsassoziierte Toxizität ist von entscheidender Wichtigkeit, da sie der Verbesserung der lokalen Kontrolle entgegenwirken kann und sich somit negativ auf den errungenen Überlebensvorteil auswirken. Die Toxizität ist daher in der Therapieplanung zu berücksichtigen [6, 91, 92].

Der Einsatz der beiden Methoden ist insbesondere von der Tumorlokalisation abhängig. So wird der 3D-konformale Modus vor allem für die mittleren und distalen Ösophagusbereiche eingesetzt. Der IMRT- Modus wird verstärkt in den proximalen Tumorlokalisationen verwendet. Es ist jedoch ausdrücklich zu betonen, dass der angewendete Bestrahlungsmodus nicht ausschließlich durch die Tumorlokalisation bestimmt wird. So geben die benachbarten Organe, welche möglichst wenig mitbestrahlt werden sollten, ebenfalls den Ausschlag, welcher Bestrahlungsmodus angewandt wird.

Bei unserem Patientengut ist es sinnvoll, die aufgetretenen Toxizitäten mit dem jeweils angewendeten Bestrahlungsmodus in Relation zu setzen.

Insgesamt traten bei 3 Patienten Toxizitäten auf, die auf die Bestrahlung zurück zu führen sind (Grad III-IV: Dysphagie, Mucositis, Ösophagitis, Dyspnoe, Epitheliolysen, Erytheme), unter ihnen 1 Patient, der nach dem IMRT- Modus und 2 Patienten, die 3D- konformal bestrahlt wurden. Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Test mit 0,430 ist nicht signifikant und vermittelt den Eindruck, dass beide Bestrahlungsmodi eine ähnliche Rate an Toxizitäten aufweisen. Dies ist jedoch am ehesten auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen, da in der Literatur verfügbare Studien eine geringere Toxizitätsrate des IMRT- Modus gezeigt haben [6].

1.6.2 Chemotherapie

Unter den therapierten Patienten erhielten 85,7% (n=30) 2/3 der Chemotherapie oder mehr. 14,3% (n=5) erreichten diese Dosis (< 2/3) nicht. Gründe hierfür waren insbesondere Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Nierenfunktionseinschränkungen und Anämie.

Vergleicht man die Gesamtüberlebensdaten bei komplett erhaltener und abgebrochener Chemotherapie, so zeigen sich signifikante Unterschiede: In der Patientengruppe, die die vollständige Chemotherapie tolerierte, überlebten Patienten bis zu 54 Monate und länger. Nach 27 Monaten war die Hälfte dieser Patienten noch am Leben. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Gruppe mit <100% Chemotherapie eine deutlich kürzere Gesamtüberlebenszeit: Der Median des mittleren Überlebens lag bei 9,1 Monaten und betrug damit weniger als die Hälfte der Vergleichsgruppe, welche einen Median von 26,7 Monaten aufweist. Die Ergebnisse zeigen somit eine hohe Signifikanz (<100% CHX vs. 100% CHX; $p=0,012$).

Die Überlebenskurven zeigen deutlich, dass das Gesamtüberleben weniger vom Nodalstatus und dem Ausgangstadium abhängt. In der hier präsentierten Analyse sind viel mehr die Vollständigkeit der Therapie, sowohl in Bestrahlungsdosis und Chemotherapie, von wesentlicher Bedeutung.

Diese Ergebnisse lassen ebenfalls den Rückschluss zu, dass das Ansprechen auf die Chemotherapie einen entscheidenden Einfluss auf die Heilung des Ösophaguskarzinoms hat [93-98]. So entscheidet schon die Dosis der erhaltenen Chemotherapie unabhängig von der Vollständigkeit der Bestrahlung über das Gesamtüberleben des Patienten. Eine weitere Erhöhung und Intensivierung der Chemotherapie wäre aufgrund dieser Erkenntnis in Erwägung zu ziehen. Aufgrund des starken Anstiegs der Früh- und Spättoxizitäten ist sie jedoch nicht umsetzbar und würde den Patienten insgesamt keinen weiteren Überlebensvorteil bieten [12, 99-102].

1.7 Therapieergebnisse

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse, zeigt sich, dass eine vollständige Therapie mit deutlich besserem Outcome verbunden ist, als eine unvollständige Therapie. 17 Patienten befanden sich bei Abschluss der Datenaufnahme in kompletter Remission. Darunter waren 15 Patienten, die die vollständige Therapie erhalten hatten. Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Gruppe mit partieller Remission (n=9), unter welchen sich 7 Patienten mit vollständiger Therapie befanden. Bei 8 Patienten ergab sich nach Beendigung der Therapie ein stable disease. Unter diesen Patienten erhielten 4 eine komplette Therapie. Hier stellt sich die Frage, ob es sich in diesen Fällen möglicherweise um diejenigen Patienten handelt, die besonders schlecht differenzierte Tumorzellen in der Histologie aufwiesen. Dies war allerdings nur bei einem Patienten der Fall (G3) und kann in unserem Kollektiv nicht zur Aussage führen, dass die schlecht differenzierten Tumore nicht auf die Behandlung ansprechen.

Dass die komplette Remission von großer Bedeutung für die Überlebenschancen der Patienten ist, zeigt der Vergleich der Überlebenskurven (komplette Remission ja vs. nein, $p=0,001$). Hier zeigen die Patienten mit Komplettremission signifikant bessere Überlebenszeiträume. So lebte nach 25 Monaten noch die Hälfte der Patienten mit Komplettremission, während zum gleichen Zeitpunkt nur noch knapp 20% derjenigen Patienten am Leben war, die keine vollständige Remission erreichten. Bei diesen Patienten lag das mittlere Überleben bei 10 Monaten und beträgt damit weniger als die Hälfte des Überlebens bei Komplettremission. Eine vollständige Therapie ist demnach deutlich häufiger mit einem Erkrankungsrückgang bzw. mit einer Heilung verbunden.

Die Studie Bosset et al. kommt zu dem Ergebnis, dass durch eine vollständige präoperative Radiochemotherapie nicht das Gesamtüberleben, wohl aber das disease-free-survival und die lokale Kontrolle deutlich verbessert werden konnten [103]. Zudem wird das Ansprechen auf die Radiochemotherapie als signifikanter Faktor für das Überleben der Patienten angesehen [49, 60, 104].

1.8 Gesamtüberleben

Bei der Auswertung dieser Daten wurden 35 Patienten eingeschlossen. Zwei Patienten starben während der Therapie. Der Tod dieser Patienten ist jedoch nicht eindeutig auf die Behandlung zurückzuführen (kardiopulmonales Ereignis und Hirnfiliae unmittelbar nach Beendigung der Therapie). Insgesamt waren 57,1% (n=20) bei Beendigung der Datenaufnahme verstorben, 42,9% (n=15) waren noch am Leben.

Der Median des Overall survival betrug: 17,6 Monate. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben, die von 20 Monaten [49] bis 99 Monaten [105] variieren.

Die Überlebenskurven, welche den Nodalstatus zu Therapiebeginn berücksichtigen, zeigen in unserem Kollektiv langfristig keinen signifikanten Überlebensvorteil der geringen Stadien (N0) im Vergleich zu den höheren Stadien (N+) (N0 vs. N+; $p=0,545$).

Das Overall- survival der N0- Patienten ist mit einem Median von 26,4 Monaten zwar doppelt so groß wie bei N+ Patienten (Median 11,4 Monate). In einem Follow-up von weiteren 10 Monaten nähern sich die beiden Überlebenskurven jedoch schnell an. Nur 3 Patienten überlebten einen Zeitraum von 30 Monate.

Die Literatur zeigt ebenfalls einen Überlebensvorteil bei geringem Lymphknotenbefall [106].

Die Überlebensdaten der Patienten im Hinblick auf deren Krankheitsstadien zeigten in unserem Kollektiv keinen signifikanten Überlebensvorteil bei niedrig diagnostizierten Stadien ($p= 0,927$). In der Literatur finden sich jedoch Studien, welche die Ausgangsstadien als unabhängigen prognostischen Faktor für das 5-Jahres-Überleben benennen [105].

Wie bereits unter 1.5.2 erläutert, ist insbesondere die erhaltene Chemotherapie-Dosis von entscheidender Bedeutung für das Gesamtüberleben der Ösophaguskarzinompatienten (100% vs. < 100%; $p=0,018$).

1.9 Rezidive

48,6% der Patienten (n=17) blieben rezidivfrei, 40% der Patienten (n=14) erlitten ein Rezidiv. Dabei erwies sich das Lokalrezidiv als seltenstes Ereignis. Zu beachten ist, dass bei 11,4% der Patienten (n=4) nicht eindeutig war, ob ein Rezidiv vorlag oder nicht. Hierunter befinden sich auch 2 Patienten, von denen einer nicht zur Nachsorge erschien und der andere kurz nach Beendigung der Therapie verstarb. Bei einem Patienten konnte die Diagnostik mittels CT und ÖGD und entnommener Histologie nicht eindeutig zu klären, ob die sichtbaren Mehraufnahmen des Gewebes entzündlicher oder neoplastischer Genese waren. Ein weiterer Patient erkrankte an einem Zweitkarzinom, sein Allgemeinzustand verschlechterte sich zunehmend und er verstarb rasch. Hier wurde keine Nachsorge mehr durchgeführt, sodass nicht klar ist, welcher der Tumoren letztlich zum Tod führte.

1.9.1 Lokale und distante Kontrolle

Der geschätzte Mittelwert der distanten Kontrolle liegt bei 34 Monate. Die lokale Kontrolle erwies sich mit einem Schätzwert von 33,4 Monaten (Median 35,8 Monate) als noch langfristiger. In den ersten 15 Monaten nach Diagnosestellung konnte die lokale Kontrolle knapp 50% Patienten nicht aufrechterhalten werden, im nachfolgenden Zeitraum blieb sie jedoch bis zu 54 Monaten erhalten. Diejenigen Patienten, die die ersten 15 Monate ab Therapiebeginn überlebten, erlitten in einem darauf folgenden Follow-up-Zeitraum von 10 Monaten und mehr kein Lokalrezidiv.

Korreliert man die Ergebnisse der lokoregionären und der distanten Kontrolle, so zeigt sich, dass der Großteil der Patienten demnach nicht an einem lokalen Rezidiv verstirbt, sondern eher an Fernmetastasen. Dies wiederum lässt den Rückschluss zu, dass der Tumor schon während der Durchführung der kurativen Therapie Mikrometastasen gestreut haben muss und diese weder durch Bestrahlung noch durch die Chemotherapie eliminiert werden konnten.

Besonders wichtig ist diese Erkenntnis für die Bewertung des Ösophaguskarzinoms als einer systemischen Erkrankung, welche folglich nicht nur lokalen Therapiemaßnahmen bedarf. Hier wird wiederum deutlich, wie wichtig die bereits oben diskutierte Vollständigkeit und Intensivierung einer Chemotherapie ist.

Beim disease-free-survival erwiesen sich die Ereignisse als so selten, dass der Median nicht erreicht wurde. Das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt mit einem geschätzten Median von 14,3 Monaten und einem Mittelwert von 27,8 Monaten weniger als die distanten Kontrolle (Mittelwert 34 Monate). Demnach weisen das Auftreten von Fernmetastasen und das mittlere progressionsfreie Überleben beinahe den gleichen Zeitraum auf. Dies zeigt, dass sich der Progress bzw. das Rezidiv des Ösophaguskarzinoms mehrheitlich in Fernmetastasen manifestiert und nicht etwa im ursprünglichen Tumorbereich (Mittelwert lokale Kontrolle: 33,4 Monate). Zu diesem Ergebnis kommt auch die Studie von Coia et al [52].

Da das mittlere Gesamtüberleben 24,6 Monaten (Median 17,6 Monate) beträgt, wird deutlich, dass das Auftreten eines Rezidivs die Prognose der Patienten erheblich verschlechtert und die Patienten im Mittel 10 Monate nach dessen Auftreten versterben.

In unserem Kollektiv zeigte sich sowohl eine gute distante als auch lokale Kontrolle. Hier konnten keine Mediane angegeben werden, da noch zu viele Patienten am Leben sind. Im Vergleich zu den guten Daten in lokaler und distanter Kontrolle erwiesen sich die Ergebnisse des Gesamtüberlebens jedoch als verhältnismäßig schlecht. Dies kann daran liegen, dass die Therapie zu toxisch ist und den Patienten zwar eine Remission, nicht jedoch den Benefit einer geringeren Mortalität erbringt. In unserem Kollektiv zeigte sich eine hohe Toxizitätsrate (n= 20/35). Es stellte sich jedoch keine besondere Häufung der Toxizitäten in einer der beiden Therapieoptionen (RCT vs. ICT + RCT) heraus.

Weitere bedeutende Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bestehen aus fortgeschrittenem Alter, dem häufigen Vorliegen von Zweitmalignomen sowie erheblichen Nebenerkrankungen (beginnende oder manifeste Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Pancreatitis, Nikotinabusus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und fortgeschrittenen Gefäßerkrankungen). Betrachtet man das mittlere Gesamtüberleben der Patienten mit einem Zweitmalignom, so zeigt sich, dass diese im Mittel ein halbes Jahr früher versterben als diejenigen mit alleinigem Ösophaguskarzinom. Dies unterstützt die These, dass der Tod der Patienten nicht alleinig durch therapeutische Maßnahmen bedingt ist. Dafür spricht auch die geringe Anzahl der Fälle, deren Tod eindeutig mit der Behandlung assoziiert ist (n=4). Zu bedenken ist jedoch, dass bei vielen Patienten die eindeutige Todesursache unklar bleibt und allenfalls klinisch anhand der vorherrschenden Beschwerden kurz vor Eintreten des Todes festgelegt werden kann.

1.10 Fazit für die Praxis

Das PET-CT hat sich in vielerlei Hinsicht als sinnvolles Verfahren im Staging des Ösophaguskarzinoms erwiesen. Sein besonderer Vorteil gegenüber dem CT liegt Darstellung des Stoffwechsels des Primärtumors, der Lymphknoten und eventuellen Fern- und Organmetastasen. Hierin liegt auch sein bedeutendstes Einsatzgebiet [74, 77, 79]. Auf diesem Gebiet ist der Nutzen gemäß der PET-Konsensuskonferenz erwiesen (Grad 1a) [28]. Jedoch ist nicht zu vernachlässigen, dass die Detektionsrate insbesondere von kleinen Herden sehr gering ist [34].

1.11 Vorläufigkeit der Methode

Aufgrund der noch nicht zu vernachlässigenden Fehlerquote in der Unterscheidung zwischen Neoplasie oder entzündlichem Geschehen, ist die Methode des PET-CT als Routine- Staging nur unter gezielter Fragestellung als sinnvoll anzusehen [70]. Zwar versprechen die neuesten Spezifitäts- und Sensitivitätsdaten eine zukunftssträchtige Möglichkeit zur Bestimmung des Erkrankungsstadiums, jedoch ist nicht außer Acht zu lassen, dass es sich nicht nur um eine kostenintensive Untersuchung handelt und zudem nicht jedes Krankenhaus über eine Nuklearmedizin verfügt. Trotz allem sprechen unsere Ergebnisse sowie viele Studienergebnisse für den Einsatz des PET-CT im Staging des Ösophaguskarzinom, da in vielen Fällen durch die Anwendung dieser Methode das Anfangsstadium modifiziert werden konnte und teilweise auch eine Therapiemodifikation vorgenommen wurde. Insbesondere die Entscheidung, ob die durchgeführte Therapie einen palliativen oder kurativen Ansatz darstellt, beeinflusst die Größe der Bestrahlungsfelder und die Bestrahlungsdosis [80]. Diese Tatsache könnte den betreffenden Patienten eine unnütze Therapie ersparen und die Zeitspanne bis zum Beginn einer suffizienten Therapie verkürzen. Des Weiteren können unnötige Kosten durch die Verabreichung von Chemotherapien an Nonresponder oder bereits metastasierte Patienten eingespart werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das PET-CT als diagnostische Maßnahme im Staging bei der definitiven Radiochemotherapie zeigte in unserem Kollektiv keinen Nutzen bei der Feststellung des T-Stadiums, jedoch einen großen Einfluss auf Beurteilung des N-Stadiums. Als größter Nachteil gilt die für die Detektion nötige Tumorgöße von mindestens 0,5cm. In anderen Studien werden diese Ergebnisse jedoch bezweifelt.

Im Bereich der verschiedenen Therapieansätze zeigt die alleinige Radiochemotherapie bessere Resultate als die neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie. Diese Ergebnisse sind aufgrund der geringen Probandenzahl unseres Kollektivs jedoch nicht repräsentativ.

Bei der Bestrahlungsdosis sind 50 Gy die anzustrebende Mindestdosis, als optimal erwiesen sich 60Gy. Im Vergleich der Bestrahlungsmodi traten beim 3D-Modus häufiger Toxizitäten der Grade 3 und 4 auf als bei der Verwendung der IMRT- Bestrahlungstechnik.

Für das Gesamtüberleben ebenfalls ausschlaggebend erwies sich die vollständige Chemotherapie. Sie stellte sich in unserem Kollektiv als bedeutsamer für Gesamtüberleben heraus als das Nodal- und Ausgangsstadium. Ein Ansprechen auf die Chemotherapie ist für die Heilung des Ösophaguskarzinoms essentiell, da die Ergebnisse deutlich zeigten, dass eine vollständig erhaltene Therapie mit der Komplettremission und diese wiederum mit dem Gesamtüberleben korrelieren.

In unserem Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil bei niedrig diagnostizierten Stadien oder einer hohen prätherapeutischen Hämoglobinkonzentration.

Es zeigte sich ebenfalls, dass sich mögliche Rezidive des Ösophaguskarzinoms mehrheitlich in Fernmetastasen und nicht in Lokalrezidiven manifestieren.

VI. Quellenangaben

1. Sendler A., D.S., I.A. Adamietz, A. Tannapfel, *Ösophaguskarzinom*. Onkologie Band 14, 2008. **8**: p. 831-842.
2. Senn, H.-J.e.a., *Lexikon der Krankheitsbilder, Checkliste Onkologie*. 2000, 2002.
3. Böcker, D., Heitz, *Repetitorium Pathologie, 1. Auflage* ed. Urban&Fischer. 2004.
4. Alexander K. , W.G.D., H.-Chr. Diener, M. Freund, H. Köhler, S. Matern, H.H. Maurer, B.A. Michel, D. Nowak, T. Rislér, A. Schaffner, W.A. Scherbaum, G.W. Sybrecht, G. Wolfram, M. Zeitz, M. Flasnöcker, *Thieme's Innere Medizin*. 2005.
5. Siewert, J.R., *Ösophaguskarzinom*, in *Chirurg 2007*. 2007. p. 475–486.
6. Berger Bernhard , C.B., *Evidence-based radiation oncology: Oesophagus*. Radiother Oncol, 2009.
7. Brown LM, H.R., Silverman D, et al., *Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors*. . Am J Epidemiol, 2001. **153**: p. 114-22.
8. Fukuzawa K, N.Y., Yoshikawa T, et al., *High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract*. Cancer Lett, 1999. **144**: p. 145-51.
9. Enzinger Peter C. , M.D., Robert J. Mayer, M.D., *Esophageal Cancer*. The New England Journal of Medicine, 2003. **349**: p. 2241-52.
10. Solaymani- Dodaran M, L.R., West J, Card T, Coupland C., *Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux*. Gut, 2004. **53**: p. 1070-4.
11. Wijnhoven BP, S.P., Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW, *Adenocarcinomas of the distal oesophageal and gastric cardia are one clinical entity*. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Br J Surg, 1999. **86**: p. 529-35.
12. Macdonald JS, S.S., Benedetti J, et al., *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. N Engl J Med, 2001. **345**: p. 725-30.
13. Cunningham D, A.W., Stenning SP, et al., *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**: p. 11-20.
14. Dolan K, S.R., Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM, *New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology*. Br J Cancer, 1999. **80**: p. 834-42.
15. Arnold R., W.M., *Barrett-Ösophagus: Epidemiologie, Karzinomhäufigkeit, Screening-Notwendigkeit*. Internist, 2003. **44**: p. 43-51.
16. Jung M., *Frühkarzinome des Ösophagus: Ist die Mucosektomie ausreichend?* Chirurg 2005, 2005. **76**: p. 1018-1024.
17. Holzapfel K., R.E.J., Hannig C., Beer A.J., *Staging und Therapiebeurteilung des Ösophaguskarzinoms mittels MSCT*. Radiologe, 2007. **47**: p. 101-109.
18. H. Schmidberger, C.F.H., *Ösophagus*.
19. E.Richter, T.F., *Grundlagen der Strahlentherapie*. 2002. 252-264.

20. Bommas-Ebert Ulrike , P.T., Rainer Voß, *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie, 2. Auflage*. 2006: Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
21. Offner F.A., *Ätiologie, Molekularbiologie und Pathologie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus*. Onkologe, 1997. **3**: p. 620-28.
22. O'Sullivan GC, S.D., Clarke A, et al. , *Micrometastases in esophagogastric cancer: high detection reate in resected rib segments*. . Gastroenterology, 1999. **116**: p. 543-8.
23. Mandard AM, C.J., Marnay J, et al., *Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer*. . Cancer, 1981. **48**: p. 329-35.
24. Chan KW, C.E., Chan CW, *Carcinoma of the esophagus. An autopsy study of 231 cases*. Pathology, 1986. **18**: p. 400-5.
25. Siewert RJ, S.H., Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U., *Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1000 consecutive resections at a single center in the Western world*. Ann Surg 2001. **234**: p. 360-7.
26. Stein HJ, F.M., Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR., *Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection*. Ann Surg, 2005. **242**: p. 566-73.
27. Wieder H.A, H.K., Ott K., Krause B.J.,, *18F-FDG-PET zur Therapieverlaufskontrolle beim Ösophaguskarzinom*. Radiologe, 2007. **47**: p. 110–114.
28. Reske, S.N.K., Jörg, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, *Konsensuspapiere: FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000*. . EJNM. **28/11**: p. 1707-23.
29. Blodgett, T.M.M., Carolyn C. Townsend, David W., *PET/CT: form and function*. Radiology., Feb 2007. **242**: p. 360-85.
30. Krause B. J. , T.B., A. Bockisch, D. Delbeke, J. Kotzerke, V. Minkov, M. Reiser, N. Willich, Arbeitsausschuss Positronenemissionstomographie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.
31. Schicha, H.S., Otmar, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. Vol. 6. Auflage. 2007: Schattauer.
32. Kasseker, S.B.M., *Einfluss der Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-18 markierter Deoxyglucose auf die Behandlungsergebnisse bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen*. März 2008, Inauguraldissertation Universität Tübingen.
33. Klein, W., *Contributions of ECG-gated 18F-FDG-myocardium PET Motilityanalysis for the assessment of myocardium viability and severity of illnes within patients with coronary heart desease (KHK.)*. 2008, Online-Publikation Universität Tübingen, Inauguraldissertation. p. 28-31.
34. C. Kobe, M.S., L. Kracht, M. Dietlein und H. Schicha, *PET in der Onkologie - Nutzen und Chancen Best Practice Onkologie*, 2007: p. 22-32.
35. Thill, R.G.M., *Vergleich von Positronen-Emissions-Tomographie mit 18 FDG und Computertomographie zum Staging maligner Lymphome*. RWTH Aachen, 2003.
36. Strahlenschutz, B.f., *Ionisierende Strahlung* 17.09.2008.

37. Huang B, L.M., Khong PL, *Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk*. Radiology, 2009. **251**: p. 166-74.
38. Brix G., E.N., J. Griebel, Abteilung für Medizinische Strahlenhygiene und Dosimetrie, Bundesamt für Strahlenschutz Neuherberg, *Strahlenexposition von Patienten durch diagnostische und interventionelle Röntgenanwendungen Fakten, Bewertung und Trends* Radiologe 2005. **45**: p. 340-49.
39. Oehr, P., *Indikationen von F-18 FDG bei der Positronen-Emissions-Tomographie*. Radiologie Assistent, 3/2005: p. 1-3.
40. Greene FL, P.D., Fleming ID, et al., editors, *AJCC cancer staging manual*. 2002: New York, Springer. 201-346.
41. Hulscher JB, T.J., Obertop H, van Lanschot JJ, , *Transthoracic versus resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis*. . Ann Thorax Surg, 2001. **72**: p. 306-13.
42. Hulscher JB, v.S.J., de Boer AG, et al, *Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus*. N Engl J Med 2002. **347**: p. 1662-9.
43. Altorki N, S.D., *Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma?* Ann Surg, 2001. **234**(581-7).
44. D.R., S., *Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analyses of 859 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **16**: p. 329-34.
45. Nemoto K, Y.S., Hareyama M, Nagakura H, Hirokawa Y, *Radiation therapy for superficial esophageal cancer: a comparison of radiotherapy methods*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **50**: p. 639-44.
46. Sykes AJ, B.P., Slevin NJ, Stout R, Marrs JE., *Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery*. Radiother Oncol 1998. **48**(15-21).
47. Cooper, J.S., et al., *Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01)*. Radiation Therapy Oncology Group. JAMA, 1999. **281**(17): p. 1623-7.
48. Herskovic, A., et al., *Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus*. N Engl J Med, 1992. **326**(24): p. 1593-8.
49. Di Fiore, F., et al., *Impact of radiation schedule and chemotherapy duration in definitive chemoradiotherapy regimen for esophageal cancer*. Gastroenterol Clin Biol, 2006. **30**(6-7): p. 845-51.
50. Wong R, M.R., *Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus*. Cochrane Database Syst Rev, 2006. **CD002092**.
51. Wolf, M., et al., *Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer*. Strahlenther Onkol. **186**(7): p. 374-81.
52. Coia LR, E.P., Paul AR, Stafford PM, Hanks GE, *Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **20**: p. 29-36.

53. Teniere P, H.J., Fingerhut A, Fagniez PL, French University Association for Surgical Research, *Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial.* Surg Gynecol Obstet, 1991. **173**: p. 123-30.
54. Fok M, S.J., Choy D, Cheng SW, Wong J, *Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study.* Surgery, 1993. **113**: p. 138-47.
55. Zieren HU, M.J., Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S, *Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study.* World J Surg, 1995. **19**: p. 444-9.
56. Xiao ZF, Y.Z., Liang J, et al., *Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients.* Ann Thorac Surg, 2003. **75**: p. 331-6.
57. Yu E, D.R., Rodrigues GB, et al., *Is extended volume external beam radiation therapy covering the anastomotic site beneficial in post-esophagectomy high risk patients?* Radiother Oncol, 2004. **73**: p. 141-8.
58. Bedenne, L., et al., *Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102.* J Clin Oncol, 2007. **25**(10): p. 1160-8.
59. Stahl, M., et al., *Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus.* J Clin Oncol, 2005. **23**(10): p. 2310-7.
60. Berger AC, F.J., Scott WJ, et al., *Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival.* J Clin Oncol, 2005. **23**: p. 4330-7.
61. Adam A, E.J., Watkinson AF, et al., *Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement.* Radiology, 1997. **202**: p. 344-8.
62. Brücher Björn L.D.M. , W.W., Markus Bauer, *Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Response Evaluation by Positron Emission Tomography.* Ann Surg 2001, 2001. **233**: p. 300-309.
63. Flamen P, V.C.E., Lerut A, Cambier JP, Haustermans K, Bormans G, De Leyn P, Van Raemdonck D, De Wever W, Ectors N, Maes A, Mortelmans L., *Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer.* Ann Oncol. 2002, 2002. **13**(3): p. 361-8.
64. Shimizu S, H.M., Itoh K, Fujita M, Takahashi H, Shirato H., *Can hybrid FDG-PET/CT detect subclinical lymph node metastasis of esophageal cancer appropriately and contribute to radiation treatment planning? A comparison of image-based and pathological findings.* Int J Clin Oncol. 2009, 2009. **14**(5): p. 421-5.
65. Williams R. N., S.S.U., C. D. Sutton, A. L. Thomas, J. J. Entwisle, D. J. Bowrey, *The Early Use of PET-CT Alters the Management of Patients with Esophageal Cancer.* J Gastrointest Surg, 2009. **113**: p. 868–873.
66. Bollschweiler E. , J.L., A.H. Hölscher, *Epidemiologie des Ösophagus- und Magenkarzinoms.* Gastroenterologe 2009, 2009. **4**: p. 193–201.

67. Dworak, O., *Das Ösophaguskarzinom: Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie und Stadieneinteilung* European Surgery, 1994. **26**: p. 67-69.
68. Gastinger, I., *Ösophaguskarzinom: Unizentrische Ergebnisse nach Resektionsbehandlung*. Chirurg 2008, 2008. **79**: p. 61–65.
69. Kneist W., M.S., P.Bartenstein, F.Grünwald, K.Oberholzer, Th.Junginger, *Die Positronenemissionstomographie zur präoperativen Lymphknotendiagnostik bei Ösophaguskarzinom*. Chirurg 2003, 2003. **74**: p. 922-930.
70. Malik V , M.K.o.n., C Gilham, G Duffy , N Ravi, JV Reynolds, *FDG-PET scanning in the management of cancer of the oesophagus and oesophagogastric junction: Early experience with 100 consecutive cases* Irish Journal of Medical Science, 2006. **4**: p. 48-54.
71. Bruns C. J. , M.G., B. Wolfgarten und M. Walter, *Collare Anastomosenstenosen nach Magenhochzug beim Ösophaguskarzinom*. Langenbeck's Archives of Surgery, 1997. **382(3)**: p. 145-148.
72. Stein, H.J., B. H. A. von Rahden, H. Höfler, J. R.Siewert, *Karzinom des ösophagogastralen Übergangs und Barrett-Ösophagus, Ein nahezu klares onkologisches Modell?* Chirurg 2003, 2003. **74**: p. 703-708.
73. Schneider P.M., M.K.M., M. Schiesser, *Chirurgische Therapie- strategien beim Ösophagus- und Magenkarzinom*. Gastroenterologe 2009, 2009. **4**: p. 209-223.
74. Bar-Shalom Rachel, G.L., Tsalic Medy, LeidermanMax, FrenkelAlex, Gaitini Diana, Ben-Nun Alon, Keidar Zohar, Israel Ora *The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2005. **32(8)**: p. 918-924.
75. Wong, W.L.C., R. Jane *Role of PET/PET CT in the staging and restaging of thoracic oesophageal cancer and gastro-oesophageal cancer: a literature review*. Abdominal Imaging, 2008. **33 (2)**: p. 183-190.
76. Feng R, L.M., Kong L, Shi F, Yang GR, Yu JM., *Correlation between PET-CT 18FDG uptake in primary lesions and clinicopathological parameters in esophageal carcinoma patients*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi., 2009. **31(6)**: p. 452-4.
77. Räsänen, J.V.S., Eero I. T.; Knuuti, M. Juhani; Minn, Heikki R. I., *Prospective Analysis of Accuracy of Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and Endoscopic Ultrasonography in Staging of Adenocarcinoma of the Esophagus and the Esophagogastric Junction* Annals of Surgical Oncology, 2003. **10(8)**: p. 954-960.
78. Williams, R.N.U., S. S. ; Sutton, C. D.; Thomas, A. L.; Entwisle, J. J.; Bowrey, D. J. , *The Early Use of PET-CT Alters the Management of Patients with Esophageal Cancer* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. **13(5)**: p. 868-873.
79. Buchmann, I., et al., *FDG-PET in the initial staging of squamous cell oesophageal carcinoma*. Nuklearmedizin, 2006. **45(6)**: p. 235-41.
80. van Vliet, H.-K., Hunink, Kuipers, Siersema, *Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis*. British Journal of Cancer, 2008. **98**: p. 547-557.

81. Simon Law, J.W., *Current management of esophageal cancer*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2005. **9 Number 2**: p. 291-310.
82. Kato, H., et al., *Usefulness of positron emission tomography for assessing the response of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer*. Am J Surg, 2002. **184**(3): p. 279-83.
83. van Heijl, M., et al., *NEOadjuvant therapy monitoring with PET and CT in Esophageal Cancer (NEOPEC-trial)*. BMC Med Phys, 2008. **8**: p. 3.
84. Westerterp, M., van Westreenen, Henderik L, Reitsma, Johannes B., Hoekstra, Otto S., Stoker, Jaap., Fockens, Paul., Jager, Pieter L., Van Eck-Smit, Berthe L F., Plukker, John T M., van Lanschot, J Jan B. Sloof, Gerrit W, *Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy--systematic review*. Radiology, 2005 Sep. **236**: p. 841-51.
85. Jeongmin Choi, S.G.K., Joo Sung Kim, Hyun Chae Jung, In Sung Song, *Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer*. Surg Endosc, 2009.
86. Geinitz, H.Z., Frank Bodo; Molls, Michael, *Radiation therapy in old patients. Side effects and results of radiation therapy in old patients* *Verträglichkeit und ergebnisse der strahlentherapie älterer personen* Strahlentherapie und Onkologie, 1999. **175 (3)**: p. 119-127.
87. Kocher, M.S., R.; Müller, R.-P. , *Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms: Aktuelle Standards und Empfehlungen* Best Practice Onkologie, 2008. **3(4)**: p. 6-13.
88. Chandra, A., et al., *Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer*. Radiother Oncol, 2005. **77**(3): p. 247-53.
89. La, T.H., et al., *Multimodality treatment with intensity modulated radiation therapy for esophageal cancer*. Dis Esophagus, 2009.
90. Hong, T.S., et al., *Considerations in treatment planning for esophageal cancer*. Semin Radiat Oncol, 2007. **17**(1): p. 53-61.
91. Wang, S.L., et al., *Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally advanced cervical and upper thoracic esophageal cancer*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(34): p. 5501-8.
92. Hennequin, C., et al., *[Do locally advanced esophageal cancer still need surgery?]*. Cancer Radiother, 2008. **12**(8): p. 831-6.
93. Dahn, D., et al., *Influence of Irradiated Lung Volumes on Perioperative Morbidity and Mortality in Patients After Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009.
94. Kersting, S., et al., *Who profits from neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced esophageal carcinoma?* J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(5): p. 886-95.
95. Rades, D., et al., *Prognostic factors in the nonsurgical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy or radiochemotherapy: the importance of pretreatment hemoglobin levels*. Cancer, 2005. **103**(8): p. 1740-6.

96. Stahl, M., et al., *Pre-operative sequential chemo- and radiochemotherapy in locally advanced carcinomas of the lower oesophagus and gastro-oesophageal junction*. Eur J Cancer, 1998. **34**(5): p. 668-73.
97. Chiarion-Sileni, V., et al., *Multi-center phase II trial of chemo-radiotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in locally advanced esophageal cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 2009. **63**(6): p. 1111-9.
98. Suzuki, T., et al., *[Usefulness of induction chemotherapy followed by chemo-radiotherapy for patients with advanced cervical esophageal cancer.]*. Gan To Kagaku Ryoho. **37**(1): p. 71-5.
99. Hurmuzlu, M., et al., *High-dose definitive concomitant chemoradiotherapy in non-metastatic locally advanced esophageal cancer: toxicity and outcome*. Dis Esophagus, 2009.
100. Jatoi, A., et al., *Paclitaxel, carboplatin, 5-fluorouracil, and radiation for locally advanced esophageal cancer: phase II results of preliminary pharmacologic and molecular efforts to mitigate toxicity and predict outcomes: North Central Cancer Treatment Group (N0044)*. Am J Clin Oncol, 2007. **30**(5): p. 507-13.
101. Wang, S., et al., *Association between systemic chemotherapy before chemoradiation and increased risk of treatment-related pneumonitis in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(3): p. 277-82.
102. Adenis, A., et al., *Acute respiratory disease syndrome with preoperative chronomodulated chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer. Early termination of a phase I trial*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(1): p. 30-5.
103. Bosset JF, G.M., Triboulet JP, et al. , *Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus*. N Engl J Med, 1997. **337**: p. 161-7.
104. Grünberger B, R.M., Schmidinger M, Hejna M, *Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer*. Anticancer Res, 2007. **27**: p. 2705-14.
105. Kim, M.K., et al., *Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer: analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(1): p. 115-21.
106. Schwarz, R.E. and D.D. Smith, *Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer*. J Gastrointest Surg, 2007. **11**(11): p. 1384-93; discussion 1393-4.