

**Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Allgemeine-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Ärztlicher Direktor Professor Dr. A. Königsrainer**

**Retrospektive Analyse resezierter
Ösophaguskarzinome an der Universitätsklinik
Tübingen**

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

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

vorgelegt von

Christoph, Reinhart Fuchs

aus

Ulm

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Privatdozent. Dr. G. Maier
2. Berichtstatter: Professor Dr. G. Köveker

In memoriam

Martin Neukamm

(1979-2009)

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Definition, Epidemiologie, Ätiologie | 3 |
| 1.1.1. Definitionen | 3 |
| 1.1.2. Epidemiologie | 3 |
| 1.1.3. Ätiologie | 4 |
| 1.2. Diagnostik und Staging | 6 |
| 1.3. Therapie und Prognose | 7 |
| 1.3.1. Neoadjuvante (präoperative) Therapie | 7 |
| 1.3.2. Chirurgische Therapie mit kurativer Zielsetzung | 8 |
| 1.3.2.1. Operationstechniken nach Lokalisation des Tumors | 8 |
| 1.3.2.1.1. Nichtinvasive und frühinvasive Karzinome | 8 |
| 1.3.2.1.2. Zervikales Ösophaguskarzinom | 9 |
| 1.3.2.1.3. Suprabifurkales Ösophaguskarzinom | 9 |
| 1.3.2.1.4. Infrabifurkale Ösophaguskarzinome | 9 |
| 1.3.2.2. Operationstechniken allgemein | 10 |
| 1.3.2.2.1. Art des operativen Zugangs | 10 |
| 1.3.2.2.2. Art der Rekonstruktion | 11 |
| 1.3.2.3. Pathohistologische Diagnostik des Resektats | 11 |
| 1.3.3. Adjuvante (postoperative) Strahlen- und/ oder Chemotherapie | 12 |
| 1.3.3.1. Radio-Chemotherapie primär resektabler Ösophaguskarzinome | 12 |
| 1.3.4. Palliativtherapie | 12 |
| 1.3.4.1. Grundzüge der Palliativtherapie beim Ösophaguskarzinom | 12 |
| 1.3.4.2. Einzelne Therapieoptionen | 14 |
| 1.3.4.2.1. Self-Expanding-Metal-Stents (SEMS) | 14 |
| 1.3.4.2.2. Dilatation, APC-Koagulation, Laser-Therapie | 15 |
| 1.3.4.2.3. Photodynamische Therapie (PDT) | 15 |
| 1.3.4.2.4. Intraluminale Brachytherapie | 16 |
| 1.3.4.2.5. Endoskopische Injektionstherapie | 16 |
| 1.3.4.2.6. Chemotherapie, Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie | 16 |
| 1.3.4.2.7. Ernährungstherapie | 18 |
| 1.4. Motivation und Ziel der Studie | 19 |
| 2. Patienten und Methoden | 20 |
| 2.1. Zeitraum der Beobachtung | 20 |
| 2.2. Patienten | 20 |
| 2.2.1. Generierung des Patientenkollektivs | 20 |
| 2.2.1.1. Vorgehen bei der Datenerhebung | 20 |
| 2.2.1.2. Ausgeschlossene Patienten | 22 |
| 2.2.1.2.1. Zweittumoren | 22 |
| 2.2.1.2.2. Histologie | 22 |
| 2.2.1.2.3. Residualtumor (R1/ R2) | 22 |
| 2.3. Datenerfassung | 23 |
| 2.3.1. Persönliche Daten | 23 |
| 2.3.2. Histologie | 23 |
| 2.3.3. Lokalisation | 24 |
| 2.3.3.1. Suprabifurkale Tumoren | 24 |
| 2.3.3.2. Infrabifurkale Tumoren | 24 |
| 2.3.3.3. Kardiakarzinome | 25 |
| 2.3.4. Operationsdatum | 25 |
| 2.3.5. TNM-Klassifikation | 26 |
| 2.3.6. Stadium nach UICC | 27 |
| 2.3.7. Grading | 28 |
| 2.3.8. Residualtumor-Klassifikation | 29 |
| 2.3.9. Operationstechnik | 29 |
| 2.3.10. Suffizienz der Anastomose | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.11. Chemotherapie und Radiatio | 30 |
| 2.3.12. Rezidiv..... | 30 |
| 2.3.13. Klinikletalität | 30 |
| 2.3.14. Überlebensdauer..... | 30 |
| 2.3.14.1.Nachsorgeprotokoll für Ösophaguskarzinome..... | 31 |
| 2.4. Ein- und Ausschlusskriterien | 32 |
| 2.4.1. Einschlusskriterien | 32 |
| 2.4.2. Ausschlusskriterien | 32 |
| 2.5. Statistische Auswertung | 33 |
| 3. Ergebnisse..... | 34 |
| 3.1. Deskriptive Statistik..... | 34 |
| 3.1.1. Geschlechts und Altersverteilung | 34 |
| 3.1.2. Histologie der Tumoren..... | 34 |
| 3.1.3. Lokalisation der Tumoren..... | 35 |
| 3.1.4. TNM-Klassifikation | 35 |
| 3.1.4.1. T-Stadium..... | 35 |
| 3.1.4.2. N-Stadium | 36 |
| 3.1.4.3. M-Stadium | 37 |
| 3.1.5. Stadieneinteilung nach UICC im Studienkollektiv..... | 37 |
| 3.1.6. Grading der Tumoren..... | 38 |
| 3.1.7. Operationstechnik | 39 |
| 3.1.7.1. Art der durchgeführten Operation | 39 |
| 3.1.7.2. Art des operativen Zugangs | 39 |
| 3.1.7.3. Art der Rekonstruktion | 40 |
| 3.1.8. Suffizienz der Anastomose | 41 |
| 3.1.9. Neoadjuvante/ adjuvante Therapie | 42 |
| 3.1.10. Tumorrezidiv | 43 |
| 3.1.11. Klinikletalität | 43 |
| 3.1.12. Beobachtungszeitraum | 44 |
| 3.1.13. Medianes-Überleben..... | 44 |
| 3.2. Überlebensraten in Abhängigkeit der Prognosefaktoren..... | 44 |
| 3.2.1. Überlebensraten des Gesamtkollektivs | 45 |
| 3.2.2. Überlebensrate des Studienkollektivs..... | 45 |
| 3.2.3. Einfluss der prognostischen Faktoren..... | 46 |
| 3.2.3.1. Histologie..... | 46 |
| 3.2.3.2. Überlebensraten in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation..... | 46 |
| 3.2.3.2.1. T-Stadium..... | 46 |
| 3.2.3.2.2. N-Stadium | 48 |
| 3.2.3.2.3. M-Stadium..... | 48 |
| 3.2.3.3. UICC-Stadien | 49 |
| 3.2.3.4. Einfluss der Radio-Chemotherapie | 50 |
| 3.2.3.5. Weitere Prognosefaktoren | 51 |
| 3.2.3.5.1. Geschlecht | 51 |
| 3.2.3.5.2. Lokalisation | 51 |
| 3.2.3.5.3. Grading..... | 51 |
| 3.2.3.5.4. Art der Rekonstruktion | 51 |
| 3.2.3.5.5. Tumorrezidiv | 52 |
| 3.2.4. N-Stadium getrennt nach Histologie | 53 |
| 3.2.4.1. Plattenepithelkarzinome..... | 54 |
| 3.2.4.2. Adenokarzinome | 55 |
| 3.2.5. Tumorstadien nach UICC getrennt nach Histologie | 56 |
| 3.3. Multivariate Analyse | 57 |
| 3.4. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse | 57 |

| | |
|--|------------|
| 4. Diskussion | 60 |
| 4.1. Diskussion der Fehlermöglichkeiten | 60 |
| 4.2. Diskussion im Zusammenhang | 63 |
| 4.2.1. Diskussion der Basisdaten | 63 |
| 4.2.2. Diskussion der Histologie | 63 |
| 4.2.3. Diskussion der Operationsarten | 64 |
| 4.2.4. Diskussion der Radiatio und Chemotherapie | 67 |
| 4.2.4.1. Neoadjuvante Radiotherapie | 68 |
| 4.2.4.2. Neoadjuvante Chemotherapie | 68 |
| 4.2.4.3. Neoadjuvante Radio-Chemotherapie | 69 |
| 4.2.4.4. Alleinige Radiochemotherapie vs. Resektion | 72 |
| 4.2.4.5. Adjuvante Radio- oder Chemotherapie | 72 |
| 4.2.4.6. Palliative Radio-Chemotherapie | 73 |
| 4.2.5. Diskussion der allgemeinen Palliativen Therapie | 75 |
| 4.2.6. Diskussion des postoperativen Verlaufs | 78 |
| 4.2.7. Diskussion des Überlebens | 79 |
| 4.3. Abschließende Betrachtungen | 86 |
| 5. Zusammenfassung | 88 |
| 6. Referenzen | 93 |
| 7. Abbildungsverzeichnis | 101 |
| 8. Tabellenverzeichnis | 102 |
| 9. Abkürzungsverzeichnis | 103 |
| Danksagung | 104 |
| Lebenslauf | 105 |

1. Einleitung

In einer Gesellschaft, die immer älter wird, kommt den bösartigen Tumorerkrankungen eine immer größere Bedeutung zu. Sie sind bereits jetzt die zweithäufigste Todesursache nach den Herzkreislauferkrankungen in der Statistik der Gesamtsterblichkeit.

Die Therapie der malignen Erkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten eine rasante Entwicklung durchgemacht. Dies ist vor allem dem technischen Fortschritt in der Diagnostik, der Weiterentwicklung der Operationsverfahren sowie der verbesserten Bestrahlungstechnik und Intensivtherapie zu verdanken. Auch die zahlreichen pharmazeutischen Neu- und Weiterentwicklungen, welche effektivere Chemotherapieschemata und immunologische Therapieansätze ermöglichen, leisten hier einen großen Beitrag. Die verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit und die hieraus resultierenden multimodalen Therapiekonzepte konnten in vielen Fällen entscheidende Verbesserungen bringen. Ein weiterer wichtiger Mosaikstein sind die Vorsorgeuntersuchungen, die durch das gesteigerte Gesundheitsbewusstsein in der Bevölkerung nun vermehrt in Anspruch genommen werden und gleichzeitig durch neue, verbesserte Diagnoseverfahren eine exaktere Untersuchung ermöglichen. Zuletzt muss auch die verbesserte Tumornachsorge erwähnt werden, die in vielen Fällen die schnelle Diagnose eines Rezidivs ermöglicht.

All diese Maßnahmen konnten bei einigen malignen Erkrankungen wie z.B. Mama- und Uteruskarzinomen, aber auch Hodenkarzinomen und Melanomen eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten auf 77 bis 98% nach fünf Jahren bewirken [1]. Dies lässt sich auch an dem Umstand erkennen, dass die Anzahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) seit 1980 für beide Geschlechter kontinuierlich ansteigt [1], die altersstandardisierte Krebsmortalität geht dagegen seit 1970 für Frauen und seit 1980 für Männer stetig [1] zurück. Trotzdem sind die Ergebnisse noch lange nicht befriedigend. Bei einigen Tumorarten, wie Ösophagus-, Bronchial- und Pankreaskarzinomen sind die Fortschritte minimal und mit 5-Jahresüberlebensraten von 20 bis 5% absolut unbefriedigend [1].

Um den Patienten eine optimale Therapie bieten zu können, ist daher neben der interdisziplinären Zusammenarbeit auch eine konsequente Auswertung der Therapieergebnisse nötig. Zum einen, um mögliche Schwachstellen in der aktuellen Therapie aufzuspüren und klinikinterne Probleme zu identifizieren, zum anderen, um unnötige und für den Patienten oft sehr belastende Therapieformen erkennen zu können. Dies ermöglicht es, Therapiekonzepte weiterzuentwickeln, ohne dabei die Lebensqualität der Patienten aus den Augen zu verlieren. Außerdem erhält man so eine Datenbasis, mit der neue Medikamente und Behandlungsformen bezüglich ihrer Überlegenheit verglichen werden können. In vielen Fällen kann dieses Ziel nur durch groß angelegte multizentrische Studien erreicht werden. Dies entbindet aber die einzelnen Kliniken nicht von ihrer Verpflichtung zu versuchen, das bestmögliche Ergebnis für ihre Patienten zu erreichen und sich stetig weiterzuentwickeln.

Um dieser Verpflichtung nachzukommen, wurden in der vorliegenden Arbeit Ösophaguskarzinome näher untersucht. Die Inzidenz in Deutschland beträgt für beide Geschlechter zusammen 4750 Neuerkrankungen pro Jahr. Diese Tumorentität weist mit einer durchschnittlichen relativen 5 –Jahresüberlebensrate für Männer von 19% und Frauen von 27% immer noch eine besonders schlechte Prognose auf [1, 2]. Die Therapie der Ösophaguskarzinome ist nach wie vor umstritten, so dass es dringend weiterer Forschung bedarf, um diese Erkrankung besser verstehen und neue Therapieformen entwickeln zu können.

1.1. Definition, Epidemiologie, Ätiologie

1.1.1. Definitionen

Als Ösophaguskarzinome werden bösartige Neubildungen der Speiseröhre bezeichnet, die ihren Ursprung im Epithel des Ösophagus haben. Es werden vor allem die beiden Hauptformen, die Plattenepithelkarzinome und die Adenokarzinome unterschieden.

Mit dem Begriff Kardiakarzinome werden alle Karzinome des gastroösophagealen Übergangs bezeichnet, wobei unter dem gastroösophagealen Übergang der Bereich von 5 cm oral und aboral der Schleimhautgrenze verstanden wird. Ist die Schleimhautgrenze verschoben, dann gilt die anatomische Kardia als Bezugspunkt. In der aktuellen Klassifikation nach Siewert [3, 4] werden die Kardiakarzinome in drei Kategorien eingeteilt. Typ eins 1 bis 5cm oberhalb der anatomischen Kardia; Typ zwei 1cm oberhalb bis zwei cm unterhalb der Kardia und Typ drei von 2 bis 5cm unterhalb der Kardia.

1.1.2. Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.700 Männer und 1.050 Frauen an Ösophaguskarzinomen. Dies entspricht bei den Männern einem Anteil von 1,7% an allen Karzinomen und in der Gruppe der Frauen 0,5%. Männer erkranken derzeit fünfmal häufiger und im Median 5,5 Jahre früher als Frauen an Speiseröhrenkarzinomen [1].

Vergleicht man die deutschen Erkrankungsdaten mit denen innerhalb der Europäischen Union, so nimmt Deutschland einen mittleren Platz ein. Spitzenreiter bei den Männern sind Frankreich und Ungarn, bei den Frauen Großbritannien und Irland.

In den USA ergeben sich mit 2,0% bei den Männern und 0,5% bei den Frauen vergleichbare Neuerkrankungsraten wie in Deutschland [2]. Die höchste Inzidenz wird in Nord-China und dem Iran mit bis zu 10% aller Tumorneuerkrankungen registriert.

Es fällt allerdings auf, dass etwa genauso viel Patienten jährlich an einem Ösophaguskarzinom versterben [1, 2]. Damit sind die insgesamt recht seltenen Ösophagustumoren für immerhin 4% aller Krebstoten verantwortlich. Diese

Zahlen unterstreichen die Aggressivität dieser Tumoren und die schlechte Prognose der Ösophagustumoren.

Die Großteil der Ösophagustumoren (>90%) lässt sich den Platten- und Adenokarzinomen zuteilen [5]. Mischformen oder Tumoren eines anderen Ursprungsgewebes sind äußerst selten und spielen daher nur eine untergeordnete Rolle. Im Gegensatz zur rückläufigen Inzidenz der Plattenepithelkarzinome [6] wird in der westlichen Welt seit Jahrzehnten ein Anstieg der Adenokarzinome im distalen Ösophagus und der Kardia verzeichnet [5-8].

Die Lokalisation der Tumoren hängt sehr stark mit ihrer Histologie zusammen. Plattenepithelkarzinome kommen vor allem infrabifurkal im mittleren und unteren thorakalen Ösophagus vor. Adenokarzinome hingegen sind meist in der Kardia und dem unteren thorakalen Ösophagus angesiedelt [5, 9]. Zervikale Tumoren sind eher selten, fast immer sind sie Plattenepithelkarzinome und in 8,3 bis 12,6% [10-12] mit Zweittumoren des Mund- und Rachenraums assoziiert.

1.1.3. Ätiologie

Das Rauchen stellt einen Risikofaktor für das Auftreten sowohl von Platten- als auch von Adenokarzinomen dar und korreliert mit der Anzahl der Zigaretten pro Tag sowie mit der Dauer des Nikotinabusus [13-15] und hat einen synergistischen Effekt mit dem Alkoholkonsum, der sich vor allem für das Plattenepithelkarzinom als weiterer Faktor darstellt [13]. Die weiteren Risikofaktoren sind für Platten- und Adenokarzinome unterschiedlich.

Für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen spielt vor allem die chronische Entzündung der Ösophagusschleimhaut eine Rolle. Als Ursachen sind der bereits erwähnte Alkohol- und Nikotinabusus sowie Divertikel und das Vorliegen einer Achalasie zu nennen. In China und anderen asiatischen Ländern spielt anscheinend auch das Trinken von sehr heißem Tee und der Verzehr von noch heißem Reis eine wichtige Rolle (Tabelle 1).

Das Auftreten von gastroösophagealem Reflux hingegen scheint nach dem derzeitigen Stand der Forschung einer der entscheidende ätiologischen

Faktoren beim Adenokarzinom zu sein und erhöht das Risiko für das Auftreten eines Adenokarzinoms ja nach Stärke und Häufigkeit der Symptome um das 8 bis 20-fache [16-18]. Alle Erkrankungen, die das Entstehen von Reflux verursachen oder begünstigen wie Hiatushernien, Fettleibigkeit [19] oder ein erhöhter intraabdomineller Druck, sind daher Risikofaktoren für das Auftreten eines Adenokarzinoms. Barrett-Dysplasien gelten als potenzielle Präkanzerosen für die Entstehung eines Adenokarzinoms. Sie treten bei ca. 5 bis 8% der Patienten mit gastroösophagealem Reflux auf. Die Angaben in der Literatur über die Entartungswahrscheinlichkeit variieren stark. Eine große Metaanalyse von Shaheen ermittelte ein erhöhtes Risiko von 0,5% pro Jahr [18]. Die weiteren Risikofaktoren sind in Tabelle 1 für Platten- und Adenokarzinome zusammengestellt.

| Risikofaktoren | Plattenepithel-karzinom | Adeno-karzinom |
|---|--------------------------------|-----------------------|
| Nikotinabusus | +++ | ++ |
| Alkoholabusus | +++ | ---- |
| Barrett-Ösophagus | ---- | ++++ |
| GERD (wöchentlich) | ---- | +++ |
| Fettleibigkeit | ---- | ++ |
| Achalasie | +++ | ---- |
| Verätzung des Ösophagus | ++++ | ---- |
| Tylosis | ++++ | ---- |
| Plummer-Vinson-Syndrom | ++++ | ---- |
| Karzinom in Larynx- od. Pharynx-Bereich | ++++ | ---- |
| Brustkrebs, der bestrahlt wurde | +++ | +++ |
| Regelmäßiger Genuss von sehr heißen Getränken | + | ---- |

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten von Ösophaguskarzinomen [20]

1.2. Diagnostik und Staging

Von der UICC wurde für Ösophaguskarzinome ein Stagingssystem entwickelt, das auf dem „tumor-node-metastasis“ (TNM) Prinzip aufgebaut ist [21] (Tabelle 6; Tabelle 7; Tabelle 8). Es wurden mittlerweile mehrere Anpassungen an den aktuellen Wissensstand vorgenommen. Die aktuelle Version stammt aus dem Jahr 2002 und unterscheidet den N-Status in drei Gruppen (N1 bis N3) in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten [22]. Außerdem ist zu beachten, dass Metastasen in fernen Lymphknotenregionen (z.B. truncus coeliacus) als Fernmetastasen klassifiziert werden und dass bei der Lymphknotenmetastasierung zwischen Karzinomen des zervikalen und zwischen Karzinomen des oberen mittleren und unteren thorakalen Ösophagus unterschieden wird (Tabelle 9).

Meist bleiben Tumoren des Ösophagus sehr lange Zeit asymptomatisch und werden erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Klinische Symptome eines Speiseröhrentumors sind Dysphagie, Odynophagie, retrosternale Schmerzen, Gewichtsverlust sowie selten auch Melena, wobei es sich jeweils um unspezifische Symptome handelt. Aus diesem Grund werden die meisten Tumoren erst im Tumorstadium UICC III oder IV diagnostiziert.

Die entscheidende diagnostische Maßnahme zum Nachweis eines Ösophagustumors ist die Ösophagogastroduodenoskopie mit der Entnahme von multiplen Biopsien. In einzelnen Fällen kann zur zusätzlichen Absicherung eine Bürstenzytologie oder Chromoendoskopie indiziert sein. Ist der Tumor mit dem Endoskop nicht zu passieren, kann ein Bariumbrei-Schluck unter Durchleuchtung helfen, einen Überblick über die Tumorgröße und die Schluckfunktion zu bekommen. Allerdings muss bei Verdacht auf eine bestehende Perforation oder Fistel ein wasserlösliches Kontrastmittel verwendet werden. Zur Basisdiagnostik gehören ferner eine komplette körperliche Untersuchung, die Bestimmung der relevanten Laborparameter, eine Abdomensonographie und eine Röntgenthoraxaufnahme. Um die Ausbreitung des Tumors in der Ösophaguswand exakt bestimmen zu können und vergrößerte Lymphknoten, die metastasenverdächtig sind, aufzuspüren, ist die aussagekräftigste Untersuchungsmethode die Endosonographie. Durch sie

kann das T-Stadium mit 80 bis 90% und das N-Stadium (mediastinale Lymphknoten) mit 70 bis 80% Sensitivität bestimmt werden [23-25]. Außerdem sollte ein CT des Thorax und des Abdomens durchgeführt werden, um Metastasen in Organen und Lymphknoten aufzuspüren sowie im Stadium T4 die Infiltration von Nachbarstrukturen zu verifizieren. Allerdings ist die Aussagekraft des CT eingeschränkt. Es wird nur eine Spezifität von ca. 65% erreicht [26]. Ergänzend wird heutzutage immer öfter eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt. Sie kann die Genauigkeit besonders im Bezug auf die Lymphknotenmetastasierung auf bis zu 88% steigern [26, 27] und erreicht in Kombination mit einer CT Untersuchung einen Vorhersagewert von 92% [26]. Liegen Hinweise auf einen Einbruch des Tumors in das Tracheobronchialsystem vor, ist eine Bronchoskopie indiziert. Im Zweifelsfall ist immer eine explorative Laparoskopie durchzuführen, um die Verhältnisse in Situ zu prüfen und durch Biopsien oder laparoskopische Sonographie weiter zu verifizieren.

1.3. Therapie und Prognose

1.3.1. Neoadjuvante (präoperative) Therapie

Die neoadjuvante (präoperative) kombinierte Radiochemotherapie ist prinzipiell wirksam. Sie sollte aber bei resektablen Tumoren derzeit nur innerhalb klinischer Studien eingesetzt werden, da noch nicht abschließend geklärt werden konnte, ob eine Verbesserung des Überlebens erreicht werden kann. Hierzu wurden sehr viele Studien publiziert, die zu keinem einheitlichen Ergebnis kommen [28-32]. In letzter Zeit mehren sich aber die Hinweise, dass die neoadjuvante Therapie für lokal fortgeschrittene Tumoren einen Überlebensvorteil bringt [20, 33-35]. Es besteht allerdings noch kein Konsens über die Indikation und das Therapieschema.

1.3.2. Chirurgische Therapie mit kurativer Zielsetzung

Die Resektion des Tumors gilt immer noch als Standardtherapie für Patienten, die einer kurativen Therapie zugeführt werden können. Das Risiko der operativen Therapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom ist in hohem Maße von der Erfahrung des Operateurs und der Institution abhängig [36]. Daher sollte die operative Therapie in Zentren mit spezieller Erfahrung in der Ösophaguschirurgie erfolgen. Entscheidend für die Indikation zur Operation sind die Beurteilung des Risikos des geplanten Eingriffs und die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorentfernung (R0-Resektion). Die R0-Resektion ist die wesentliche Voraussetzung für einen kurativen Behandlungserfolg. Sie kann in 54 bis 84% der Fälle erreicht werden [9, 30, 37-39]. Als Standardverfahren gelten die transthorakale und die transhiatale Ösophagusresektion für Tumoren der Speiseröhre und die Gastrektomie mit Ösophagusteilresektion für Kardiakarzinome. Außerdem hängt die Art der Operation vom Stadium der Tumors und seiner Lokalisation ab.

1.3.2.1. Operationstechniken nach Lokalisation des Tumors

1.3.2.1.1. Nichtinvasive und frühinvasive Karzinome

Für nichtinvasive Plattenepithel und Adenokarzinome (pTis bzw. T1a) sowie schweren Barrett-Dysplasien wird eine Mukosaresektion im Gesunden von einigen Autoren als ausreichende Therapie angesehen. Allerdings sollte heute eine Unterteilung in mukosainfiltrierende und submukosainfiltrierende Karzinome vorgenommen werden [40-45]. Die Tumoren, welche die Mukosa nicht erreichen (T1a) und unter 2 cm im Durchmesser messen, können, wenn kein Hinweis auf eine Lymphknotenbeteiligung vorliegt, mittels endoskopischer Mukosektomie behandelt werden. Eine gute alternative für größere (>2cm) Läsionen oder multifokale Tumoren stellt die Operation nach Merendino dar (Abschnitt 1.3.2.2.1.) [46, 47].

1.3.2.1.2.Zervikales Ösophaguskarzinom

Bezüglich des therapeutischen Vorgehens besteht zurzeit kein Konsens. Die Karzinome in diesem Bereich haben aber eine sehr schlechte Prognose. Einerseits sind die Tumoren häufig bereits in den Larynx bzw. die Trachea eingewachsen, andererseits ist eine radikale Operation mit der Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes und somit eine kurative Resektion in diesem Gebiet schwierig. Deshalb können diese Tumoren oft nur palliativ behandelt werden.

1.3.2.1.3. Suprabifurkales Ösophaguskarzinom

Bei T1/ T2-Tumoren ist die subtotale Ösophagusresektion mit abdominalen, mediastinalen und zervikalen Lymphadenektomie (3-Feld-Dissektion) indiziert. Fortgeschrittene Tumoren (T3/ T4) sind in Anbetracht ihres frühen Bezugs zum Tracheobronchialsystem häufig lokoregional nicht R0-resektabel. Sie sollten unter Studienbedingungen einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie mit dem Ziel zugeführt werden, ein sog. Downstaging zu erreichen und sekundär die operative Therapie zu ermöglichen. Bei diesem Konzept ist mit einer erheblichen Erhöhung des postoperativen Risikos zu rechnen, so dass diese Patienten häufig nur einer palliativen Therapie zugeführt werden können.

1.3.2.1.4.Infrabifurkale Ösophaguskarzinome

Bei T1/ T2-Tumoren ist die subtotale Ösophagusresektion mit abdominalen und mediastinalen Lymphadenektomie (2-Feld-Dissektion) indiziert. Auch im fortgeschrittenen Tumorstadium kann dieses Vorgehen erfolgen, allerdings ist bei T4-Tumoren mit einem erhöhten Operationsrisiko und ungünstiger Langzeitprognose zu rechnen. Neoadjuvante Therapiemodalitäten unter Einschluss der Strahlentherapie sind derzeit in der Erprobung. Sie sind nur innerhalb kontrollierter Studien indiziert. Als Alternative kommt bei Patienten im Stadium III/ IV bei hohem operativem Risiko die palliative Radio-Chemotherapie zur Anwendung (Abschnitt 1.3.4.2.6.).

1.3.2.2. Operationstechniken allgemein

Die Art der Operation richtet sich vor allem nach der Lokalisation und dem Staging des Tumors sowie dem Allgemeinzustandes des Patienten. Vereinfacht dargestellt stehen die komplette Ösophagektomie, die Ösophagusteilresektion sowie eine Magenresektion mit Ösophagusteilresektion zur Verfügung. Die zugehörigen Lymphknotenstationen sollten immer mit entfernt werden. Dies kann auch als „en bloc Resektion“ geschehen und wird von einigen Autoren befürwortet [48, 49]. Es ist allerdings umstritten, ob mit dieser Technik bessere Überlebensraten erreicht werden können[50].

1.3.2.2.1. Art des operativen Zugangs

Hier wird zwischen einem thorako-abdominalen Zugang und einem transhiatalen Zugang sowie einem transhiatalen plus einem zervikalen unterschieden.

Bei erstgenanntem wird mittels einer rechtsthorakalen Thorakotomie ein Zugang zum Mediastinum und somit zum mediastinalen Ösophagus geschaffen. Dieser Zugang bietet eine sehr gute Übersicht und ermöglicht eine großzügige Lymphadenektomie im Mediastinum. Zusätzlich wird noch eine Laparatomie durchgeführt, um einen Zugang zum Magen zu ermöglichen.

Der transhiatale Zugang erspart dem Patienten die belastende Thorakotomie. Der Zugang erfolgt rein von abdominal mittels Laparatomie. Durch Eröffnung des Zwerchfells wird nun ein Zugang zum unteren Mediastinum geschaffen. Diese Art des Zugangs eignet sich vor allem für die Resektion von Kardiakarzinomen, da hier nur eine Ösophagusteilresektion nötig ist.

Eine dritte Möglichkeit bietet die Kombination eines zervikalen und eines abdominalen Zugangs. Dieser ermöglicht eine komplette Ösophagektomie mittels stumpfer Dissektion und anschließendem Durchzug des Ösophagus ohne Thorakotomie

Eine Sonderform stellt die Merendino-Operation dar. Hier wird auch ein transhiataler Zugang gewählt und eine Magenteilresektion durchgeführt sowie eine Resektion des unteren Ösophagus. Die Lymphadenektomie findet nur im unteren Mediastinum statt unter Schonung des nervus vagus. Die

Rekonstruktion wird mittels eines Jejunuminterponats durchgeführt. Auf Grund der sehr begrenzten Lymphadenektomie sollte dieses Verfahren nur im Stadium T1a durchgeführt werden.

Die Wahl des Verfahrens hängt von der Tumorlokalisation, dem TNM-Stadium sowie der Erfahrung des Chirurgen ab. Wenn sie mit der nötigen Radikalität und Expertise durchgeführt wird, stellt sie keinen eigenständigen prognostischen Faktor dar [51-54].

1.3.2.2.2. Art der Rekonstruktion

Nach erfolgter Tumorsektion mittels Ösophagusektomie und/ oder Magenresektion muss die Kontinuität des Intestinaltrakts wieder hergestellt werden. Hierfür stehen im Wesentlichen drei Möglichkeiten zur Verfügung:

- Magenhochzug
- Gastrektomie mit Roux-Y-Anastomose
- Jejunum-/ Koloninterponat

1.3.2.3. Pathohistologische Diagnostik des Resektats

Nach Abschluss der Operation sollte das Resektat wegen der starken Schrumpfungseigung aufgespannt und in Formalin fixiert werden und ohne Verzögerung zum Pathologen gelangen. Der endgültige pathohistologische Befund sollte den Tumortyp und das Grading nach WHO, Angaben zur R-Klassifikation und die pTNM-Klassifikation nach UICC [21] einschließen. Die Anzahl der untersuchten und befallenen regionären Lymphknoten sollte angegeben werden.

1.3.3. Adjuvante (postoperative) Strahlen- und/ oder Chemotherapie

1.3.3.1. Radio-Chemotherapie primär resektabler Ösophaguskarzinome

Die postoperative Strahlentherapie nach R0-Resektion verbessert weder die lokoregionäre Rezidivrate noch die Überlebensrate [55, 56]. Durch die assoziierte Toxizität kann das Überleben ungünstig beeinflusst werden. Zur postoperativen adjuvanten Radio-Chemotherapie liegen keine Daten vor, die ihren Einsatz außerhalb Studien rechtfertigen. Liegt aufgrund der histologischen Beurteilung eine R0-Resektion vor, ist in der Regel keine weitere onkologische Therapie indiziert.

Nach R1- oder R2-Resektion sollte jedoch eine postoperative Strahlentherapie – eventuell in Kombination mit einer Chemotherapie – in Erwägung gezogen werden, um einer lokoregionären Tumorprogression vorzubeugen und die hieraus entstehenden Komplikationen, wie Befall des Tracheobronchialsystems, einzudämmen [55].

1.3.4. Palliativtherapie

1.3.4.1. Grundzüge der Palliativtherapie beim Ösophaguskarzinom

Ein Ösophaguskarzinom wird auch heute noch in über 50% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert [57, 58], so dass eine Resektion mit kurativem Ansatz nicht mehr realisiert werden kann. Für die betroffenen Patienten und für solche, die auf Grund von Komorbiditäten als inoperabel einzustufen sind, ist eine bestmögliche supportive und palliative Therapie essentiell, da ihre Lebenserwartung meist drei bis sechs Monate nicht übersteigt.

Grundsätzlich sollte eine patientenorientierte, individuelle Therapieentscheidung im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit getroffen werden. Hier ergeben sich aufgrund des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts vor allem auf dem Gebiet der interventionellen Endoskopie aber auch der Chemo- und Strahlentherapie neue multimodale Therapiemöglichkeiten. Die Auswahl des für den Patienten und seinen Stand der Erkrankung am besten geeigneten Verfahrens sollte sich vor allem an der Verbesserung der Lebensqualität

(quality of life) [59] sowie den Wünschen und Vorstellungen des Patienten und an seinem Gesundheitszustand orientieren. Weitere wichtige Entscheidungsrichtlinien sollten das schnelle Ansprechen der Methode, die möglichst geringe Invasivität, ein möglichst niedriges Nebenwirkungsprofil sowie eine seltene Hospitalisierung sein. Erst in zweiter Linie sollte eine eventuelle Lebensverlängerung sowie der Evidenzgrad einer Therapie bedacht werden

Es gilt vor allem das Leitsymptom der Dysphagie zu bessern, das die Patienten stark in ihrer Lebensqualität einschränkt und zu einer Vielzahl weiterer Komplikationen wie Aspiration, Fistelung und Kachexie führen kann [57, 59, 60]. Hierzu steht mittlerweile eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung. Diese lassen sich grob in endoskopische und nicht endoskopische Verfahren unterteilen und sind in Tabelle 2 aufgeführt.

| Modalität | Therapieform |
|--|---|
| <u>Nicht endoskopische Methode:</u> Chirurgie Radiotherapie Chemotherapie | Perkutane Radiatio; intraluminale Brachytherapie |
| <u>Endoskopische Methoden:</u> Dilatation; Bougierung Stenttherapie Thermische Ablation Injektionstherapie Nicht-thermische Ablation Ernährung | Pneumat. Ballondilatation; Savary-Gilliard Bougierung SEMS mit/ ohne Cover; Plastikstents, Plastiktuben Nd:YAG-Lasertherapie; APC-Therapie Alkohol; Chemo- und Immun-Therapeutika Phothodynamische Therapie PEG- bzw. EPJ-Sonden; totale parenterale Ernährung |

Tabelle 2: Therapieoptionen bei inoperablen Ösophaguskarzinomen [61]

Die einzelnen Therapieoptionen, ihre Anwendungsgebiete sowie ihre Vor- und Nachteile sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

1.3.4.2. Einzelne Therapieoptionen

1.3.4.2.1. Self-Expanding-Metal-Stents (SEMS)

Die Implantation eines SEMS ist die zurzeit gängigste Methode, um tumorassoziierte Stenosen des Ösophagus und die daraus resultierende Dysphagie zu behandeln. Hierfür stehen mittlerweile eine Vielzahl von Stents mit und ohne Ummantelung (Cover) zur Verfügung. Die gängigsten sind der Ultraflex® Stent mit und ohne Cover. Der Wallstent® und der Flamingo Wallstent II® jeweils mit Cover werden nicht mehr eingesetzt. Weitere verfügbare Stents sind voll gecoverten Z-Stents und der Choo-Stent (Details siehe Tabelle 2 [62]). Der Vorteil der SEMS ist, dass sie in einer Sitzung schnell und komplikationsarm (5 bis 15% [57]) zu implantieren sind. Die Implantation führt in der Regel zu einer sofortigen Besserung der Dysphagie, die durch die Radialkräfte des Stent in den nächsten Tagen noch zunimmt. Eine Verbesserung der Dysphagie kann in 79 bis 96% der Fälle erreicht werden [63]. Schwere Komplikationen bei der Implantation von Stents wie Perforationen, Blutungen, Aspirationspneumonien, starke Schmerzen und Fieber kommen in 3 bis 15% der Fälle vor [57, 64, 65]. Als leichte Komplikationen werden retrosternale Schmerzen und gastroösophagealer Reflux bezeichnet. Diese treten in ca. 10 bis 20% der Fälle auf [57]. Des Weiteren können auch noch so genannte Spätkomplikationen wie Stentdislokation, Fisteln, Ulcerationen, Bolusobstruktionen durch Nahrung oder Tumorüber- und Einwuchs (in-/overgrowth) auftreten. Hier wird die Häufigkeit mit 30 bis 45% angegeben [57]. Die Spätkomplikationen können bei Langzeitüberlebenden aber auch bis auf 75% ansteigen [64]. In Bezug auf das Problem des Tumorein- bzw. Überwuchses bringen die neueren ummantelten Stents (gecovert) einen deutlichen Vorteil [66]. Auch bei ösophago-trachealen Fisteln können gecoverte SEMS erfolgreich eingesetzt werden [67, 68]. Durch Neu- und Weiterentwicklungen wie die self-expanding-Plastik-Stents (SEPS), Antireflux Stents oder doublelayer Stents sind weitere Verbesserungen für die Zukunft zu erwarten.

In diesem Zusammenhang sind noch die starren Plastik Stents zu nennen, die seit der Entwicklung der SEMS auf Grund der schlechteren Eigenschaften

sowie der höheren Komplikationsraten heute keine Rolle mehr im klinischen Alltag spielen.

1.3.4.2.2. Dilatation, APC-Koagulation, Laser-Therapie

Zur kurzfristigen Erweiterung des Ösophaguslumens oder zur Vorbereitung einer Stentimplantation haben sich wiederum verschiedene Verfahren etabliert. Die Dilatation mittels pneumatischem Ballonkatheter oder Bougie ist eine komplikationsarme (2,5 bis 10%), schnelle und kostengünstige Methode. Leider hält der Erfolg im Median nur 11,7 Tage an. Ähnliches gilt auch für die APC-Koagulation, die mit einer Eindringtiefe in das Gewebe von 2 bis 3mm ein sehr sicheres Arbeiten ermöglicht. In ein bis drei Sitzungen kann so in 84% der Fälle eine gute Schluckfunktion erreicht werden, allerdings ist bei 75% der Patienten nach drei Wochen eine Re-Intervention nötig [69].

Die endoskopische Therapie mittels Nd:YAG-Laser ist technisch aufwändig und kostspielig. Sie wird daher nicht mehr für die Routineeingriffe verwendet. Der Laser eignet sich vor allem für kleine exophytisch wachsende Tumoren des mittleren und unteren Ösophagus. In der Hand von erfahrenen Klinikern ist eine Behandlung mit dieser Therapie in 90 bis 100% der Fälle technisch möglich. In 70 bis 100% der Fälle lässt sich damit eine Verbesserung der Dysphagie erzielen, welche in vier bis sechs Wochen einer Re- Intervention bedarf. Die Anzahl an Komplikationen wie zum Beispiel Fisteln und Perforationen ist mit 10 bis 15% als recht hoch einzustufen. Somit bleibt diese Methode wenigen Ausnahmen vorbehalten [61].

1.3.4.2.3. Photodynamische Therapie (PDT)

Diese Therapieform arbeitet nicht mit thermischen Verfahren. Zuerst wird dem Patienten ein Photosensitizer appliziert. Danach erfolgt eine Bestrahlung mit Lichtwellen einer definierten Wellenlänge, die über einen phototoxischen Effekt, Sauerstoffradikalen produzieren und so im bestrahlten Gebiet zu einer Zerstörung des (Tumor-) Gewebes führen. Die PDT kommt vor allem in Nordamerika und Kanada zur Anwendung. Sie ist sehr kostenintensiv und hat in bis zu 30% der Fälle schwere Komplikationen wie verlängerte Photosensibilität der Haut, Perforationen, Fisteln und Strikturen zur Folge. Der Effekt hält

allerdings deutlich länger an als bei Laser- oder APC-Therapie [70]. Somit ist fraglich, ob sich diese Therapieform in Europa etablieren kann.

1.3.4.2.4. Intraluminale Brachytherapie

Bei der intraluminalen Brachytherapie wird mittels Afterloading– Technik radioaktives Material (Iridium) als Strahler mit einer relativ geringen Eindringtiefe in das zu bestrahlende Gebiet eingebracht. Mit Hilfe der high dose rate (HDR) Brachytherapie können kurze Therapiesitzungen von 20 bis 30 Minuten Dauer erreicht werden. Die Probleme dieses Verfahrens liegen in der erst verzögerten Besserung der Dysphagie, wobei in ca. 15% der Fälle keine Abnahme der Dysphagiesymptomatik eintritt [57, 71]. Die sofort auftretenden Komplikationen sind eher selten, dafür können Langzeit(strahlen)-Schäden wie Strikturen, Fisteln, Ulzera, die Folge sein, die wiederum häufig eine erneute Behandlung mittels endoskopischer Verfahren nötig machen.

1.3.4.2.5. Endoskopische Injektionstherapie

Die endoskopisch geführte Injektion von 100%-igem Alkohol in das Tumorgewebe soll zu einer Nekrose des Gewebes führen. Eine Verbesserung der Dysphagie kann zwar in 80 bis 100% erreicht werden, der Effekt hält aber nur 35 bis 40 Tage an und ist schlecht zu steuern. Diese Therapieform darf als Notlösung angesehen werden und findet heute eigentlich nur noch in Entwicklungsländern Anwendung, da sie günstig, einfach in der Anwendung und ohne großen technischen Aufwand einsetzbar ist.

1.3.4.2.6. Chemotherapie, Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie

Im Bereich der Radio-Chemotherapien, ob als Monotherapie oder in Kombination, gibt es eine Vielzahl von möglichen Protokollen zur Palliativtherapie mit immer neuen Substanzen. Wird der Einsatz einer solchen Therapieform in Erwägung gezogen, ist es angezeigt, sich mit den Grundmechanismen dieser Therapie auseinanderzusetzen, um zu einer angemessenen Indikationsstellung zu gelangen. Sowohl bei der CTX wie bei der RTX handelt es sich um nicht lokal (auf den Tumor) begrenzte Applikationen. Somit sind also immer systemische Nebenwirkungen bzw. die Möglichkeit der Schädigung von benachbarten Geweben zu beachten. Diese

Effekte und die Behandlungsdauer über viele Zyklen/ Monate führen bei den Betroffenen häufig zu einer erheblichen therapiebedingten Verschlechterung der Lebensqualität. Außerdem treten die gewünschten Therapieeffekte – wenn überhaupt – erst nach längerer Zeit ein. Es muss also sorgfältig abgewogen werden, ob der Patient über eine ausreichende Lebenserwartung verfügt und ob die Nebenwirkungen körperlich und psychisch zumutbar sind. Es kommen also eher jüngere, nicht multimorbide, hoch motivierte Patienten in Frage (WHO-Performance-Score von null bis zwei).

Für Chemotherapien konnte ein gleiches Ansprechen für Platten- und Zylinder-epithelkarzinome gezeigt werden [72]. Die meisten Chemotherapieschemata enthalten Cisplatin als Basistherapeutikum und ein weiteres zur Kombination (z.B. 5-FU, Paclitaxel, Etoposid usw.). Hiermit konnten Ansprechraten von 35 bis 50% erreicht werden [72-75]. In einer weiteren Studie von 2002 konnte für die Kombination Epirubicin plus Cisplatin und 5-Fu eine Ansprechraten von 42% und ein medianes Überleben von 9,4 Monaten gezeigt werden bei akzeptabler Toxizität sowie eine verbesserte Lebensqualität; daher wird dieses Regime oft als Standardchemotherapie in der palliativen Behandlung empfohlen [76-78].

Die alleinige Radiatio mit 40 bis 45 Gy bringt zwar in 50 bis 75% der Fälle eine Verbesserung der Dysphagie, das allerdings nur bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Dysphagie [79]. Eine gute lokale Tumorkontrolle kann in der Regel erst mit einer Herddosis von 60 bis 66 Gy erreicht werden. Mit der Strahlendosis steigt jedoch auch die Wahrscheinlichkeit strahlenbedingter Nebenwirkungen wie Ösophagitis, Ulzera, Fisteln und Strikturen, so dass die Strahlentherapie als alleiniges Palliativverfahren nicht empfohlen werden kann. Kombinierte Radio-Chemotherapieschemata (R-/CTX) versuchen die Einzeleffekte der RTX und CTX sowie die strahlensensibilisierende Wirkung der Chemotherapeutika zu nutzen. Mit diesem Ansatz können mittlere Ansprechraten des Tumors von 63% mit mittleren Überlebenszeiten von 6 bis 20 Monaten erreicht werden. In mehreren Studien traten allerdings WHO-Grad-3 bis 4 Toxizitäten und auch therapiebedingte Todesfälle auf [79, 80].

1.3.4.2.7. Ernährungstherapie

Viele Patienten, die an einem Ösophaguskarzinom leiden, sind auf Grund der Dysphagie und Tumorkachexie in einem schlechten Ernährungszustand. Ziel einer Ernährungstherapie ist es, durch Verbesserung des Ernährungszustandes die Lebensqualität zu steigern und die Komplikationsraten anderer Therapieformen zu minimieren. Eine Lebensverlängerung kann auf Grund der Palliativsituation nicht das Primärziel sein. Zuerst sollte, sofern möglich, eine supportive orale Ernährung mittels hochkalorischer flüssiger Produkte (z.B. Fresubin®) erfolgen. Der zweite Schritt ist die Ernährung über Magensonden oder besser die Anlage einer PEG- bzw. EPJ-Sonde. Vor allem für Tumoren des Pharynx und für hoch cervicale Ösophagustumoren konnten die Vorteile einer PEG-Anlage belegt werden [81].

Eine totale parenterale Ernährung (TPN) ist hingegen unphysiologisch, vergleichsweise teuer und komplikationsträchtig. Sie sollte daher nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen.

1.4. Motivation und Ziel der Studie

Die Arbeit hat das Ziel, einen Überblick über die Behandlung und den Erfolg der Ösophagustumorchirurgie am Universitätsklinikum Tübingen in den letzten zehn Jahren zu erhalten. Es sollte außerdem eine Datei aufgebaut werden, die es ermöglicht, die Tübinger Ergebnisse mit denen anderer Zentren zu vergleichen und auf diese Weise eine Qualitätskontrolle durchführen zu können. In Zukunft können die Ergebnisse auch zur klinikinternen Kontrolle genutzt werden.

Ein weiteres Ziel war es, die prognostischen Faktoren für das Studienkollektiv zu ermitteln, um eventuelle Abweichungen von den aus der Literatur bekannten Faktoren erkennen zu können.

Die Datei stellt außerdem eine Datenbasis dar, mit der neue Operationstechniken und Behandlungsmethoden verglichen und somit auf ihren Stellenwert hin überprüft werden können.

2. Patienten und Methoden

2.1. Zeitraum der Beobachtung

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, bei welchen im Zeitraum vom 01.01.1994 bis zum 31.12.2003 in der Universitätsklinik Tübingen für Allgemein- und Visceral-Chirurgie in kurativer Intention ein Ösophaguskarzinom reseziert wurde. Der Stichtag für die Nachbeobachtung war der 27.06.2006.

2.2. Patienten

2.2.1. Generierung des Patientenkollektivs

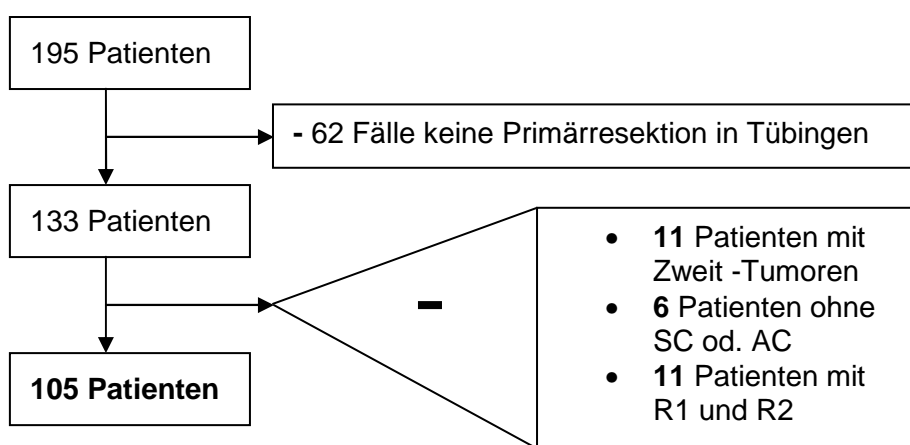
Das in dieser Arbeit untersuchte Studienkollektiv setzt sich aus Patienten der Universitätsklinik für Allgemein- und Transplantations- Chirurgie Tübingen zusammen. Alle Teilnehmer der Studie wurden auf Grund eines Ösophagus- oder Kardiakarzinoms einer Tumorresektion mit anschließender Rekonstruktion des Speiseweges unterzogen.

2.2.1.1. Vorgehen bei der Datenerhebung

Zuerst wurde anhand der OP-Bücher des Untersuchungszeitraums eine Liste aller Patienten erstellt, die mit der Diagnose Ösophagus- oder Kardiakarzinom chirurgisch behandelt wurden. Es handelte sich um 195 Eingriffe. Nachdem rein diagnostische Eingriffe, Folgebehandlungen/ Zweiteingriffe und alle Fälle aussortiert wurden, in denen die primäre Tumorresektion nicht am Universitätsklinikum Tübingen stattgefunden hatte, ergab sich ein Gesamtkollektiv von 133 Patienten. Im zweiten Schritt wurden nun die stationären chirurgischen Krankenakten der Patienten ausgewertet. Die Einsicht wurde vom Leiter des Zentralarchivs genehmigt. Es wurden nur Aufzeichnungen verwendet, die sich im Zentralarchiv der Universität Tübingen oder in der Außenstelle in Bodelshausen befanden. Bei der Auswertung der Akten wurden vor allem die Operationsberichte, die Befunde des Pathologischen Instituts sowie Entlassbriefe und Befunde der angewandten diagnostischen Verfahren als Informationsquellen herangezogen. Um eine vollständige Datenerhebung zu gewährleisten, wurde bei unvollständigen

Krankenakten oder mangelnder Dokumentation seitens der behandelnden Ärzte auf die Patientenakten der Abteilung für Chirurgische Endoskopie und des Instituts für Pathologie der Universität Tübingen sowie des Südwestdeutschen Tumorzentrums zurückgegriffen.

Nach Auswertung der Daten mussten weitere 28 Patienten auf Grund der Einschluss-/ Ausschlusskriterien (Abbildung 2.4.) ausgeschlossen werden. Somit ergab sich ein Gesamtkollektiv von 105 Patienten für die anschließende Hauptauswertung.



SC= squamos cell carcinoma/ Plattenepithelkarzinom

AC= aden carcinoma/ Adenokarzinom

Abbildung 1: Generierung des Patientenkollektivs

Für das Studienkollektiv bestehend aus 105 Patienten wurden nun folgende Daten erfasst: *Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Histologie, Lokalisation des Tumors, Operationsdatum, TNM-Stadium, Stadiengruppierung nach UICC, Grading, Residualtumor (R), Art der Operation, operativer Zugang, Anastomoseninsuffizienz, Chemotherapie/ Radiatio, Rezidiv, Klinikletalität und Überleben.*

Die einzelnen Kategorien sind unter Abschnitt 2.3. ausführlicher erläutert.

2.2.1.2. Ausgeschlossene Patienten

2.2.1.2.1. Zweittumoren

Bei 11 Patienten lag bereits vor der Diagnose des Ösophaguskarzinoms eine weitere maligne Erkrankung vor. Am häufigsten kamen Mundbodenkarzinome mit fünf Fällen vor, einer dieser Patienten wies zusätzlich noch ein Karzinom im Bereich der Ohrmuschel sowie einen Hodentumor auf. Rektumkarzinome traten viermal auf, einmal in Kombination mit einem Prostatakarzinom. In jeweils einem Fall lagen ein Magenkarzinom und ein Bronchialkarzinom vor.

2.2.1.2.2. Histologie

Sechs Patienten wurden auf Grund der Tumorhistologie ausgeschlossen. Jeweils einmal wurden ein Melanom, ein Neurinom und ein neuroendokriner Tumor diagnostiziert. Der histologische Typ des adenosquamösen Karzinoms trat ebenfalls einmal auf. In zwei Fällen konnte in der histologischen Aufarbeitung kein maligner Tumor gefunden werden. Hierbei handelte es sich einmal um eine schwere Barrett-Dysplasie, im anderen Fall um einen gutartigen Tumor.

2.2.1.2.3. Residualtumor (R1/ R2)

In 90,5% der Fälle konnte der Tumor komplett reseziert werden (R0). In der pathologischen Aufarbeitung des Resektats wurden in acht Fällen (6,1%) mikroskopisch Tumorreste in den Schnitträndern diagnostiziert, hier liegt somit ein R1-Stadium vor. Viermal war eine komplette Resektion des Tumors intraoperativ nicht möglich, dies entspricht einem R2-Stadium. In weiteren zwei Fällen konnte aufgrund der Aktenlage keine eindeutige Zuordnung vorgenommen werden.

| R-Stadium | R0 | R1 | R2 |
|----------------------------------|------|-----|-----|
| Häufigkeit im Patientenkollektiv | 119 | 8 | 4 |
| Häufigkeit in Prozent | 90,8 | 6,1 | 3,1 |

Tabelle 3: Häufigkeit von Residualtumor

2.3. Datenerfassung

Die Patientendaten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (2002) gespeichert und weiterverarbeitet.

2.3.1. Persönliche Daten

Es wurden für alle an der Auswertung teilnehmenden Personen folgende persönliche Daten registriert: *Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Op-Datum*. Um den Datenschutz der Patienten zu gewährleisten, wurden Name, Vorname und das Geburtsdatum durch eine nur dem Leiter der Studie bekannte Nummer verschlüsselt.

2.3.2. Histologie

Die histologische Typisierung der Ösophaguskarzinome erfolgte entsprechend der 2. Auflage der WHO-Klassifikation [82].

| Tumortyp | ICD-O-Code-Nr. | |
|--|----------------|--|
| Plattenepithelkarzinom in situ | 8070/ 2 | } Gruppe: Plattenepithelkarzinome |
| Plattenepithelkarzinom | 8070/ 3 | |
| Verruköses Plattenepithelkarzinom | 8051/ 3 | |
| Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom | 8074/ 3 | |
| Adenokarzinom in situ | 8140/ 2 | } Gruppe: Adenokarzinome |
| Adenokarzinom | 8140/ 3 | |
| Adenosquamöses Karzinom | 8560/ 3 | } In der Studie nicht vorhanden |
| Mukoepidermoidkarzinom | 8430/ 3 | |
| Adenoid-zystisches Karzinom | 8200/ 3 | |
| Kleinzelliges Karzinom | 8041/ 3 | } Wurden aus der Studie ausgeschlossen |
| Undifferenziertes Karzinom | 8020/ 3 | |

Tabelle 4: Histologische Typisierung

Für die weitere Analyse wurden die Tumoren nur in die beiden Hauptgruppen Plattenepithel- und Adenokarzinome unterteilt. Eine weitere Untergliederung war nicht möglich, da sie auf Grund der begrenzten Fallzahl zu Untergruppen geführt hätte, die zu klein für eine statistische Auswertung wären. Die Einteilung orientiert sich an der postoperativen, pathologischen Aufarbeitung der Resektate durch das Institut für Pathologie der Universität Tübingen.

In der vorliegenden Arbeit sollen nur die „klassischen“ Ösophagustumoren im Sinne von Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen untersucht werden. Deshalb wurden Mischtumoren und undifferenzierte Tumoren von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Selbiges gilt auch für Karzinome eines anderen Ursprungsgewebes wie z.B. Melanome oder endokrinologische Tumoren sowie Metastasen von Zweit-Karzinomen z.B. Pharynxkarzinome.

2.3.3. Lokalisation

Zur Einteilung der Lokalisation diente die Trachealbifurkation, wodurch sich eine Klassifikation in supra- und infrabifurkale Ösophaguskarzinome ergab. Von den infrabifurkalen Tumoren wurden nochmals die Kardiakarzinome abgegrenzt, die eine eigene Entität bilden. Diese Unterteilung spiegelt die unterschiedlichen Lymphabflusswege, die verschiedenen Metastasierungswege, den operativen Zugang sowie die Prognose der Tumoren wieder.

2.3.3.1. Suprabifurkale Tumoren

Diese Tumoren beinhalten alle Tumoren, die sich zwischen dem Schildknorpel und der Bifurkation der Trachea befinden. Endoskopisch gemessen von der oberen Zahnreihe ausgehend entspricht dies einer Lage vom Beginn des zervikalen Ösophagus bis ca. 24 cm.

2.3.3.2. Infrabifurkale Tumoren

Die infrabifurkalen Tumoren sind unterhalb der Trachealbifurkation lokalisiert. Als unterer Begrenzungsrand dient die Kardia des Magens. Von der oberen Zahnreihe endoskopisch gemessen liegen sie zwischen 24 und 40 cm.

2.3.3.3. Kardiakarzinome

Das Karzinom hat Bezug zur Kardialmucosa des Magens. Meist beginnt diese ab ca. 40 bis 42 cm distal der oberen Zahnreihe. Die Zuordnung der Kardiakarzinome zu den Tumoren des Ösophagus beziehungsweise des Magens ist oft schwierig. Seit geraumer Zeit wird von den führenden Fachgesellschaften und Autoren empfohlen, die Kardiakarzinome als eigene Entität zu betrachten und sie nach der Siewert-Klassifikation (Tabelle 5) einzuteilen [3, 4, 83]. Die für diese Arbeit untersuchten Tumoren wurden allerdings im Zeitraum von 1994 bis 2003 diagnostiziert und reseziert. Zu dieser Zeit wurde die Siewert-Klassifikation in der Uniklinik Tübingen nicht regelmäßig zur Einteilung der Kardiakarzinome herangezogen. Daher konnte die Einteilung nach Siewert für diese Arbeit nicht vorgenommen werden. Alle Adenokarzinome, die im Bezug zur anatomischen Kardialmucosa standen, wurden als Kardiakarzinome klassifiziert. Tumoren, die ihren Ursprung im Magenfundus oder der kleinen Kurvatur des Magens hatten und in die Kardialmucosa einwuchsen, wurden als Magenkarzinome eingestuft und von der Studie ausgeschlossen.

| Stadium | Lokalisation |
|---------|--|
| Typ1 | Adenokarzinom im Endobrachyösophagus (1 bis 5 cm oberhalb der Kardialmucosa) |
| Typ2 | eigentliches Kardiakarzinom (von 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Kardialmucosa) |
| Typ3 | das den distalen Ösophagus meist submukös infiltrierende subkardiale Karzinom des Magens |

Tabelle 5: Siewert-Klassifikation [3, 4]

2.3.4. Operationsdatum

Der Tag der Resektion des Primärtumors und der Rekonstruktion des Speiseweges wurde als Operationstag notiert und zur Berechnung des Alters und des Überlebens als Ausgangspunkt herangezogen.

2.3.5. TNM-Klassifikation

Zur Darstellung der anatomischen Ausbreitung der Tumorerkrankung wurde das TNM- System nach UICC von 1997 verwendet [84]. Es beruht auf der Feststellung der drei Komponenten:

- **T:** Ausbreitung des Primärtumors (Tabelle 6)
- **N:** Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
- **M:** Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen oder fernen Lymphknotenstationen (Tabelle 8)

Die Voranstellung des Buchstaben „p“ bedeutet, dass es sich um das postoperative TNM-Stadium anhand des Operationsresektats handelt. „y“ steht für das TNM-Stadium nach vorausgegangener Chemotherapie und/ oder Radiotherapie.

| | |
|-------------|---|
| TX: | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0: | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis: | Carcinoma in situ |
| T1: | Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa |
| T2: | Tumor infiltriert Muskularis propria |
| T3: | Tumor infiltriert Adventitia |
| T4: | Tumor infiltriert Nachbarstrukturen |

Tabelle 6: T-Stadium (Ausdehnung des Primärtumors)

| | |
|------------|---|
| NX: | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0: | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1: | Regionäre Lymphknotenmetastasen |

Tabelle 7: N-Stadium (Regionäre Lymphknoten)

| | |
|------------|--|
| MX: | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0: | keine regionären Fernmetastasen |
| M1: | Fernmetastasen |

Tabelle 8: M-Stadium (Fernmetastasen)

Auf das Problem der Zuordnung der Tumoren zu den Ösophagus- bzw. Magenkarzinomen wurde bereits unter Abschnitt 2.3.3. hingewiesen. In Bezug auf das TNM-Stadium werden die Kardiakarzinome als Ösophaguskarzinome behandelt, deshalb wird die TNM-Klassifikation für maligne Ösophaguskarzinome verwendet, wie es auch von diversen Autoren vorgeschlagen wird [38, 85, 86].

Um die TNM-Klassifikation korrekt anwenden zu können, muss zwischen regionären und fernen Lymphknotenstationen unterschieden werden. Diese Differenzierung ist für den Patienten von großer Bedeutung, da regionäre Lymphknotenmetastasen je nach entsprechendem T- und M-Stadium prinzipiell kurativ behandelt werden können. Fernlymphknotenmetastasen hingegen werden in der aktuellen Klassifikation wie solide Organmetastasen eingestuft. Dies hat zur Folge, dass für den Patienten formell eine Palliativsituation besteht. Bei den Ösophagustumoren hängt die Einteilung in regionäre und ferne Lymphknotenstationen von der Lokalisation des Tumors ab.

| Lokalisation | Regionäre-LK | Fern-LK |
|---------------------|------------------------------------|---|
| Zervikaler Tumor | Zervikale Lk; supraklavikuläre LK | Perigastrische LK |
| Thorakaler Tumor | Mediastinale und perigastrische LK | Supraklavikuläre LK und Truncus coeliacus |
| Kardia-Karzinome | Mediastinale und perigastrische LK | Supraklavikuläre LK und Truncus coeliacus |

Tabelle 9: Regionäre und ferne Lymphknotenstationen

2.3.6. Stadium nach UICC

Durch die Vielzahl der entstehenden Tumorgruppen ist eine statistische Analyse nur in sehr großen Patientenkollektiven möglich. Daher werden TNM-Gruppen mit ähnlicher Prognose zu Stadien zusammengefasst, so dass auch am kleineren Patientengut eine orientierende statistische Analyse durchgeführt werden kann.

Auch für die Einteilung in Stadien werden die Kardiakarzinome als Ösophagustumoren behandelt und deren Stadien-Klassifikation wird angewandt, um eine einheitliche Stadieneinteilung zu erhalten und so die Kardiakarzinome mit den Ösophagustumoren vergleichen zu können.

| M | | pM0 | | pM1 |
|------|---|-----|-------|-------|
| T | N | pN0 | pN1 | |
| pTis | | 0 | ----- | ----- |
| pT1 | | 1 | 2b | 4 |
| pT2 | | 2a | | |
| pT3 | | | 3 | |
| pT4 | | | | |

Tabelle 10: Stadieneinteilung nach UICC

2.3.7. Grading

Um die Malignität der Tumoren zu erfassen, wurde das histologische Grading der Tumoren erfasst.

| Grad | Differenzierung |
|------------|---|
| GX: | Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden. |
| G1: | Gut differenziert |
| G2: | Mäßig differenziert |
| G3: | Schlecht differenziert |
| G4: | Undifferenziert |

Tabelle 11: Grading

In dieser Studie wurden G4 Tumoren ausgeschlossen, da es sich bei diesen per definitionem um undifferenzierte Karzinome handelt und diese nicht weiter untersucht werden sollen (Abschnitt 2.4.).

2.3.8. Residualtumor-Klassifikation

Nach erfolgter Therapie ist es von entscheidender Bedeutung für die Prognose, ob durch die Behandlung sämtliche Manifestationen des Tumors entfernt werden konnten oder ein Tumorrest zurückgeblieben ist. Besteht ein Tumorrest, ist eine Nachresektion nötig. Wenn dies nicht möglich ist, da der Tumor z.B. in lebenswichtige Nachbarstrukturen einwächst, muss von einer Palliativsituation ausgegangen werden.

| R-Stadium | Resttumor |
|-----------|--|
| R0: | kein Residualtumor nachweisbar |
| R1: | Residualtumor ist nur mikroskopisch nachzuweisen |
| R2: | Makroskopisch nachweisbarer Tumor |

Tabelle 12: Residualtumor

In der vorliegenden Studie wurden nur R0 resezierte Ösophaguskarzinome aufgenommen. R1- und R2-Tumoren wurden nicht weiter untersucht (2.4).

2.3.9. Operationstechnik

Um die Operationstechnik weiter zu verifizieren, wurden die Operationsberichte ausgewertet und die Art der Operation, die Art des operativen Zugangs sowie die Art der Rekonstruktion erfasst. Es wurde außerdem untersucht, ob die Operationstechnik einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat.

2.3.10. Suffizienz der Anastomose

Je nach Operations- und Rekonstruktionsmethode wird eine oder mehrere Anastomosen benötigt. Eine der häufigsten Komplikationen nach Ösophagektomie ist die Anastomoseninsuffizienz. Es kommt zu einer Leckage im Bereich der Naht. Die Ursachen sind vielfältig und führen je nach Lokalisation und Größe der Insuffizienz zu schwerwiegenden Komplikationen. Da die Anastomoseninsuffizienz ein wichtiger Faktor zur Beurteilung der Operationsqualität und des postoperativen Verlaufs ist, wurde deren Auftreten

quantitativ erfasst. Auch die Behandlungsform der Anastomoseninsuffizienz wurde registriert.

2.3.11. Chemotherapie und Radiatio

Viele der in der Analyse befindlichen Patienten wurden nach einem multimodalen Konzept behandelt, da sie sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden oder im Rahmen von Studienprotokollen behandelt wurden. Es wurden neoadjuvante und adjuvante Therapieansätze angewandt. Auf Grund der vielen verschiedenen Behandlungskonzepte und Behandlungsprotokolle ist es in dieser Arbeit nicht möglich, die einzelnen Therapien zu differenzieren und deren Auswirkung auf das Überleben im Einzelnen zu untersuchen. Deshalb wurde in dieser Analyse nur zwischen durch Chemotherapie und/ oder Bestrahlung vorbehandelten bzw. nachbehandelten Patienten und den im Gegensatz dazu rein chirurgisch therapierten Patienten unterschieden.

2.3.12. Rezidiv

Das Auftreten von Lokalrezidiven wurde anhand der Daten des Südwestdeutschen Tumorzentrums erfasst und ausgewertet.

2.3.13. Klinikletalität

Für die Berechnung der Klinikletalität wurde nach internationalem Standard die 30-Tages-Letalität bestimmt.

2.3.14. Überlebensdauer

Eines der Ziele der Studie ist es, die Überlebenschance der Patienten nach Resektion des Ösophagustumors zu bestimmen. Patienten, die in der Klinik verstarben, konnten anhand der Krankenakten ermittelt werden. Alle anderen Patienten wurden durch ein Nachsorgeprogramm des Südwestdeutschen Tumorzentrums weiter begleitet. Alle Teilnehmer der Studie, die am 01.03.2006 noch am Leben waren und in diesem Jahr noch nicht in der Tumornachsorge

vorstellig geworden waren, wurden über die entsprechenden Einwohnermeldeämter überprüft.

2.3.14.1. Nachsorgeprotokoll für Ösophaguskarzinome

Wie bereits dargestellt, wurde die Nachsorge der Tumorpatienten vom Süddeutschen Tumorzentrum der Universität Tübingen übernommen. Für die Nachsorge der Patienten diene folgende „Empfehlung der Nachsorge bei Ösophaguskarzinomen“ (Tabelle 13). Das Basisprogramm sieht eine Wiedervorstellung zur Nachsorgeuntersuchung in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 nach Tumorsektion vor. Bei diesen Nachsorgeuntersuchungen wurde routinemäßig eine Anamnese der Ernährungsgewohnheiten/ Ernährungsmöglichkeiten erhoben, das Körpergewicht dokumentiert und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Zudem wurden die Tumormarker CEA sowie CA-19-9 im Labor kontrolliert. Endoskopische Kontrollen waren für die Monaten 3, 24 und 60 vorgesehen. Zur Ausgangserhebung wurde eine fakultative Computertomographie des Abdomens durchgeführt. Neu aufgetretene Beschwerden, die auf ein Rezidiv hinweisen oder eine Metastasierung vermuten lassen, wie Schluckstörungen, Schmerzen oder Gewichtsabnahme, erfordern ein Restaging mit einer Computertomographie des Thorax und des Abdomens sowie eine komplette Ösophagogastroduodenoskopie mit multipler Biopsieentnahme.

| Untersuchungen | Monate post Op. | | | | | | | | |
|---|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 03 | 06 | 09 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 | 60 |
| Ernährung, Gewicht, körperliche Untersuchung, Labor | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Endoskopie | X | | | | | X | | | X |
| CT-Abdomen als Ausgangsbild (sowie bei Verdacht auf Rezidiv) | X | | | | | | | | |

Tabelle 13: Nachsorgeplan des Süddeutschen Tumorzentrums

2.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Im Folgenden sollen die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien nochmals zusammengefasst dargestellt werden.

2.4.1. Einschlusskriterien

Für eine Teilnahme an der Studie mussten folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Der Patient leidet unter einem Ösophagus- oder Kardiakarzinom
- Das Karzinom wurde primär an der Universität Tübingen im Zeitraum vom 01.01.1994 bis 31.12.2003 reseziert
- Das Karzinom wurde mit kurativem Ansatz operiert

2.4.2. Ausschlusskriterien

Patienten, für die eines der folgenden Kriterien zutrif, mussten ausgeschlossen werden:

- Es besteht bereits ein anderes Tumorleiden (2. Tumor)
- Das Vorliegen einer Palliativsituation
- Es liegt kein Platten- oder Adenokarzinom vor (andere Histologie)
- Der Tumor wurde nicht vollständig reseziert (R1, R2)
- Tumoren mit Grading G4

2.5. Statistische Auswertung

Das Studiendesign und die Auswertung der Daten im Folgenden wurden vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen unterstützt und optimiert.

Die Daten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (2002) erfasst und verarbeitet. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SAS® JMP™ Version IN 5.1.2 für PC.

Die statistische Auswertung verfolgte insgesamt eine deskriptive Zielsetzung und hatte nicht das Ziel a priori formulierte Hypothesen zu untersuchen.

Im *ersten Schritt* wurde eine deskriptive Statistik der erhobenen Werte erstellt. Hierdurch konnten die Ergebnisse geordnet und durch Graphiken visualisiert werden. Bei den quantitativen Daten wie Alter und Überleben wurde der Mittelwert mit dem zugehörigen Standardfehler (SE) sowie der Median mit der 25% und 75% Perzentile errechnet.

Im *zweiten Schritt* wurde das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den Einflussgrößen (Geschlecht, Histologie, Lokalisation, TNM-Stadium, Stadium nach UICC, Grading, Art der Rekonstruktion, R-/CTX und Rezidiv) untersucht. Verwendet wurde hierfür das Verfahren nach Kaplan-Meier [87]. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass auch Patienten, welche die Studie vorzeitig verlassen oder am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben sind, berücksichtigt werden können, ohne die Daten die Überlebenskurve zu verzerren. Zum Vergleich von zwei Kaplan-Meier-Kurven wurden zusätzlich der Log-Rank-Test verwendet.

Im *dritten Schritt* wurde überprüft, ob die Haupteinflussfaktoren (Histologie, T-Stadium, N-Stadium und M-Stadium) unabhängig voneinander sind und sich nicht gegenseitig beeinflussen. Hierzu wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Mittels Kontingenztafeln (Vier-Felder-Tafeln) wurde zuerst die Unabhängigkeit der einzelnen Faktoren überprüft (Chi-Quadrat-Test). Im Anschluss führten wir eine multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression durch.

Sofern p-Werte in den verwendeten Testverfahren verwendet wurden, wurde ein $p < 0.05$ als statistisch auffällig interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Geschlechts und Altersverteilung

Von den 105 Patienten des Studienkollektives waren 92 (87,6%) männlich und 13 (12,4%) weiblich.

Das durchschnittlich Alter lag bei 60,6 (SE. 1,10 (26 bis 84 Jahre)) Jahren. Der Median liegt bei 62 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 2 dargestellt.

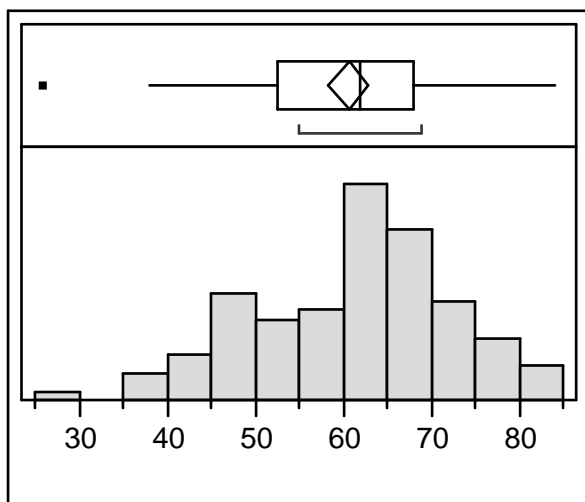


Abbildung 2: Altersverteilung im Patientenkollektiv

3.1.2. Histologie der Tumoren

Wie bereits unter Abschnitt 2.3.2 beschrieben, wurden ausschließlich Platten- und Adenokarzinome in der vorliegenden Arbeit untersucht. Es wurden 39 (37,1%) Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 66 (62,9%) mit Adenokarzinom registriert. Über den Auswertungszeitraum nahm der Anteil der Adenokarzinome zu.

| | 1994 - 1996 | 1997 - 2000 | 2001 - 2003 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| Plattenepithel-Ca | 17 | 10 | 12 |
| Adeno-Ca | 21 | 18 | 27 |
| Gesamt | 38 | 28 | 39 |
| % d. Adeno-CA's | 55,26 | 72,00 | 69,23 |

Tabelle 14: Anteil der Adenokarzinome im Beobachtungszeitraum

3.1.3. Lokalisation der Tumoren

Im Patientenkollektiv befanden sich lediglich drei (2,9%) Tumoren, die suprabifurkal lokalisiert waren. Die häufigste Lokalisation war mit 58 (55,2%) Patienten die infrabifurkale Lage. Mit 44 (41,9%) Patienten traten die Kardiakarzinome fast genau so häufig auf.

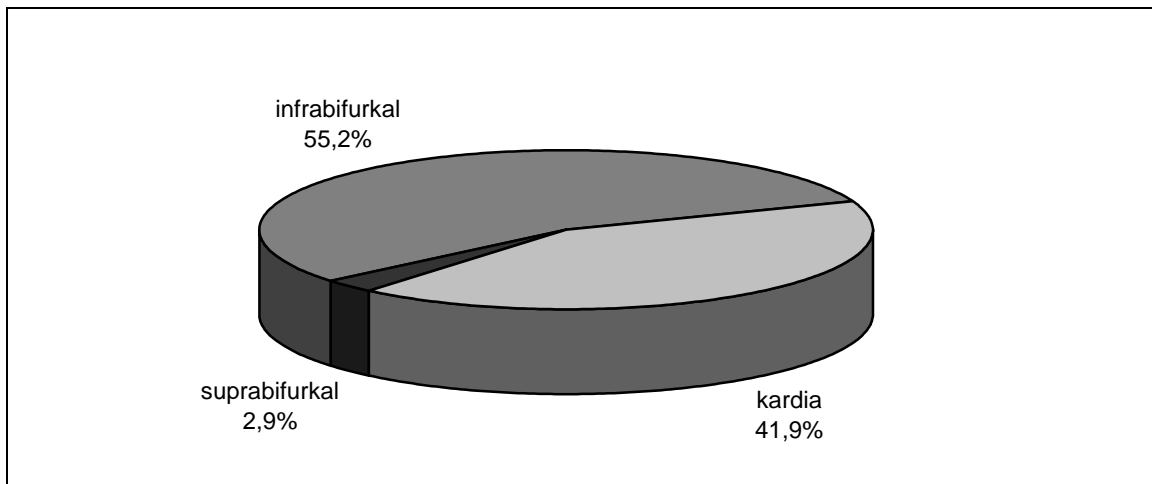


Abbildung 3: Verteilung der Lokalisation der Tumoren im Studienkollektiv

3.1.4. TNM-Klassifikation

3.1.4.1. T-Stadium

Im Studienkollektiv fanden sich vor allem Tumoren im Stadium T2 und T3. Die T3-Tumoren stellen mit 38,1% (40 Fälle) den größten Anteil, gefolgt von 33,3% (35 Fälle) T2-Tumoren. T4-Tumoren kamen nur in zwei Fällen vor. Diese Karzinome mussten in der weiteren histologischen Aufarbeitung von T3 auf T4 hoch gestuft werden. Sie wurden aber dennoch mit einer kurativen Zielsetzung operiert und erfüllen so die Einschlusskriterien (Abschnitt 2.4.). Da die Gruppe der T4-Tumoren für die weitere Auswertung zu klein ist, soll sie hier nur erwähnt werden. T1-Tumoren wurden bei 17 Patienten (16,2%) diagnostiziert. Außerdem wurde ein Tumor als Tis (d.h. Carzinoma in situ) eingestuft. Auch dieser Fall soll hier nur erwähnt werden, er wird in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. Mit 10 Fällen, dies entspricht 9,52% des Patientenkollektivs, stellen die T0-Tumoren (= kein Tumor vorhanden (siehe 2.3.5)) eine große, nicht zu vernachlässigende Gruppe dar. Diese Gruppe besteht nur aus Patienten, bei

denen nach einer neoadjuvanten Behandlung kein Tumor mehr nachgewiesen werden konnte. Tabelle 15 und Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Tumorstadien.

| T-Stadium | T0 | Tis | T1 | T2 | T3 | T4 |
|-------------------------|-----|-----|------|------|------|-----|
| Häufigkeit im Kollektiv | 10 | 1 | 17 | 35 | 40 | 2 |
| Häufigkeit in Prozent | 9,5 | 1,0 | 16,2 | 33,4 | 38,1 | 1,9 |

Tabelle 15: T-Stadienverteilung im Studienkollektiv

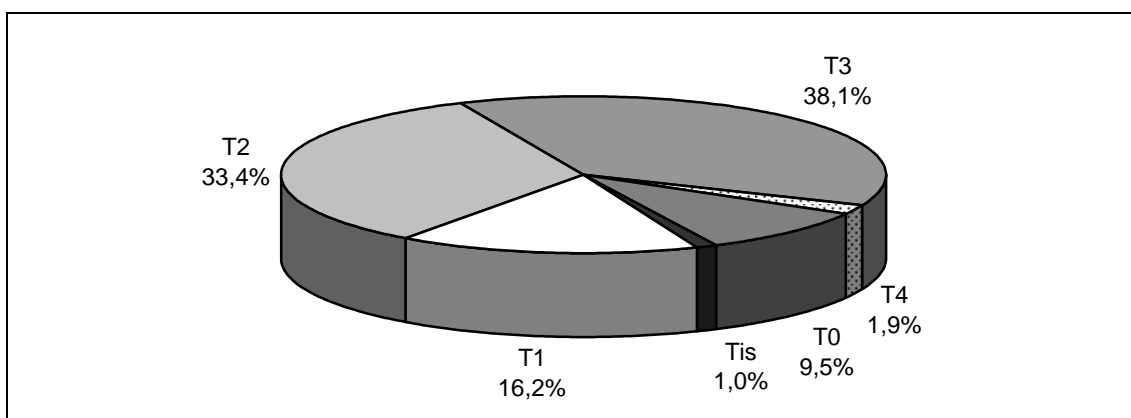


Abbildung 4: T-Stadienverteilung im Studienkollektiv

3.1.4.2. N-Stadium

Bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten, bei 45,7% (48 Fälle), wurden bereits regionäre Lymphknotenmetastasen gefunden, somit wurde ein N1-Stadium diagnostiziert. Die restlichen 57 Patienten (54,3%) waren frei von Lymphknotenmetastasen und somit N0 in der TNM-Klassifikation (Tabelle 17) Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem N-Stadium festgestellt werden. Mit steigender Infiltrationstiefe steigt auch die Anzahl der Lymphknotenpositiven Patienten (Tabelle 16).

| T-Stadium | T0 | Tis | T1 | T2 | T3 | T4 |
|--------------------------------------|------|-----|------|------|------|-----|
| | n=10 | n=1 | n=17 | n=35 | n=40 | n=2 |
| Häufigkeit des LK-Befalls in Prozent | 10,0 | 0,0 | 23,5 | 54,3 | 57,6 | 100 |

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen T-Stadium und N-Stadium

3.1.4.3. M-Stadium

In 7 Fällen (6,7%) wurden im Verlauf oder während des chirurgischen Eingriffs solide Organmetastasen festgestellt. Es besteht somit ein M1-Stadium. Bei fünf Patienten handelte es sich um Lebermetastasen, in einem Fall um eine Knochenmetastase sowie eine Lungenmetastase.

| Stadium | N0 | N1 | M0 | M1 |
|--------------------------------|------|------|------|-----|
| Häufigkeit im Studienkollektiv | 57 | 48 | 98 | 7 |
| Häufigkeit in Prozent | 54,3 | 45,7 | 93,3 | 6,7 |

Tabelle 17: N- und M-Stadienverteilung im Studienkollektiv

3.1.5. Stadieneinteilung nach UICC im Studienkollektiv

Auch bei der Einteilung in die UICC-Stadien (Abschnitt 2.3.6.) wurden im Stadium 0 die Patienten zusammengefasst, die nach neoadjuvanter Behandlung keinen Tumor mehr aufwiesen und frei von Lymphknotenmetastasen waren. Diese Gruppe weist 9 Fälle auf (8,7%). Das Stadium 1 hatte einen Anteil von 12,5% (13 Fälle). Die Hälfte der Patienten (52 Fälle) befand sich im Stadium 2, 32 Patienten (30,8%) davon im Stadium 2a und 20 (19,2%) im Stadium 2b. Die dritte große Gruppe stellte Stadium 3 mit 23 Fällen (22,1%) dar. Auf Grund des Vorliegens von Organmetastasen (M1) 7 Fälle (6,7%) wurden diese Patienten dem Stadium 4 zugeteilt.

| Stadium | 0 | I | Ila | Ilb | III | IV |
|--------------------------------|-----|------|------|------|------|-----|
| Häufigkeit im Studienkollektiv | 9 | 13 | 32 | 20 | 23 | 7 |
| Häufigkeit in Prozent | 8,7 | 12,5 | 30,8 | 19,2 | 22,1 | 6,7 |

Tabelle 18: Verteilung der UICC-Stadien im Studienkollektiv

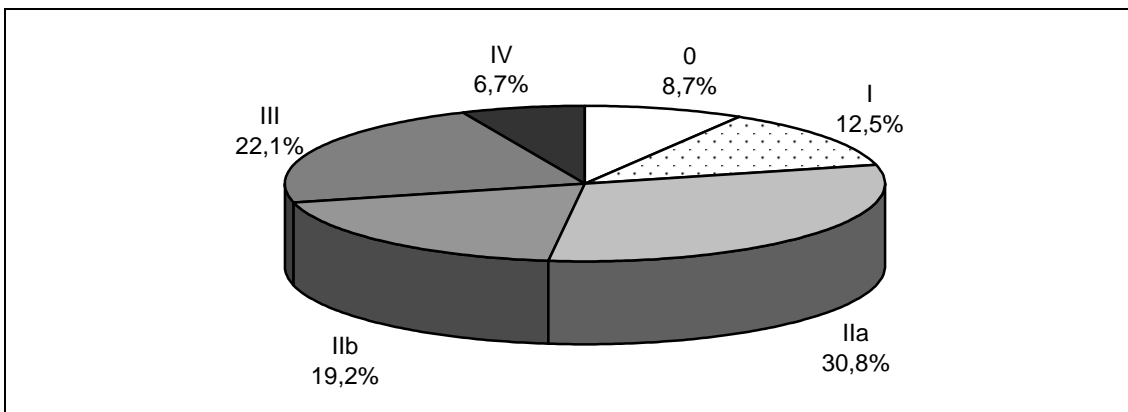


Abbildung 5: Verteilung der UICC-Stadien im Studienkollektiv

3.1.6. Grading der Tumoren

Zwei der 105 Tumoren ließen sich histopathologisch nicht einem der drei Malignitätsgrade G1 bis G3 zuordnen und galten deshalb als nicht klassifizierbar (Gx). Die übrigen Tumoren verteilen sich, zu fast gleichen Teilen, auf den zweiten und dritten Differenzierungsgrad 53-mal G2 (50,5%) sowie 48-mal G3 (45,7%). Gut differenziert und somit G1 sind nur 2 Tumoren (1,9%).

| Stadium | G1 | G2 | G3 | Gx |
|--------------------------------|-----|------|------|-----|
| Häufigkeit im Studienkollektiv | 2 | 53 | 48 | 2 |
| Häufigkeit in Prozent | 1,9 | 50,5 | 45,7 | 1,9 |

Tabelle 19: Grading- Verteilung im Studienkollektiv

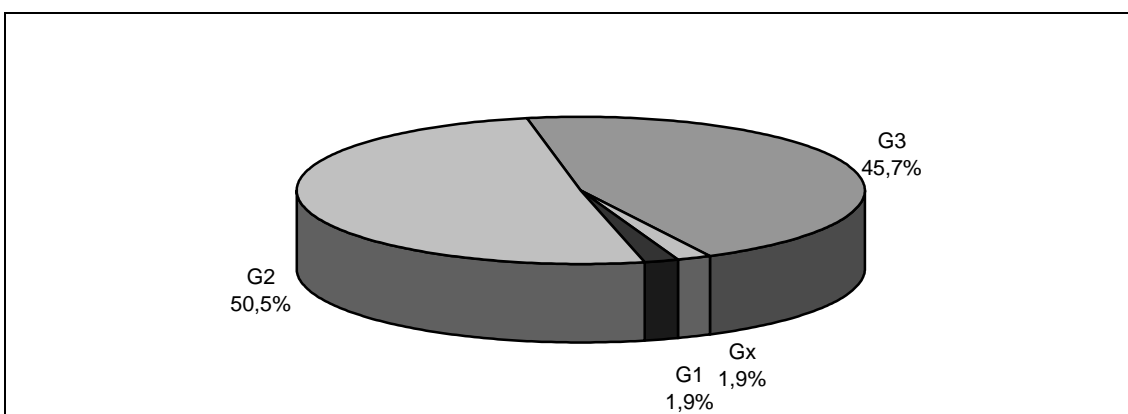


Abbildung 6: Grading- Verteilung im Studienkollektiv

3.1.7. Operationstechnik

3.1.7.1. Art der durchgeführten Operation

Um eine komplette Resektion des Tumors und der drainierenden Lymphwege zu erreichen, wurde mit 70,4% am häufigsten eine transthorakale Ösophagusresektion durchgeführt. 6-mal wurde der Ösophagus transhiatal reseziert. In 23,8% der Fälle wurde eine Gastrektomie mit Ösophagus-teilresektion angewandt. Dies geschah vor allem, um Kardiakarzinome zu resezieren.

3.1.7.2. Art des operativen Zugangs

In den meisten Fällen (70,5%) wurde ein Zwei-Höhlen-Eingriff im Sinne eines abdomino-thorakalen Zugangs durchgeführt. In weiteren 6 Fällen wurde ein cervical mit einem abdominalen Zugang kombiniert. 25 Patienten (23,8%) wurden rein von abdominal operiert.

| Zugangsweg | Abdomino-thorakal | Abdominal | Abdomino-cervical |
|-----------------------|-------------------|-----------|-------------------|
| Anzahl der Patienten | 74 | 25 | 6 |
| Häufigkeit in Prozent | 70,5 | 23,8 | 5,7 |

Tabelle 20: Operativer Zugang– Verteilung im Studienkollektiv

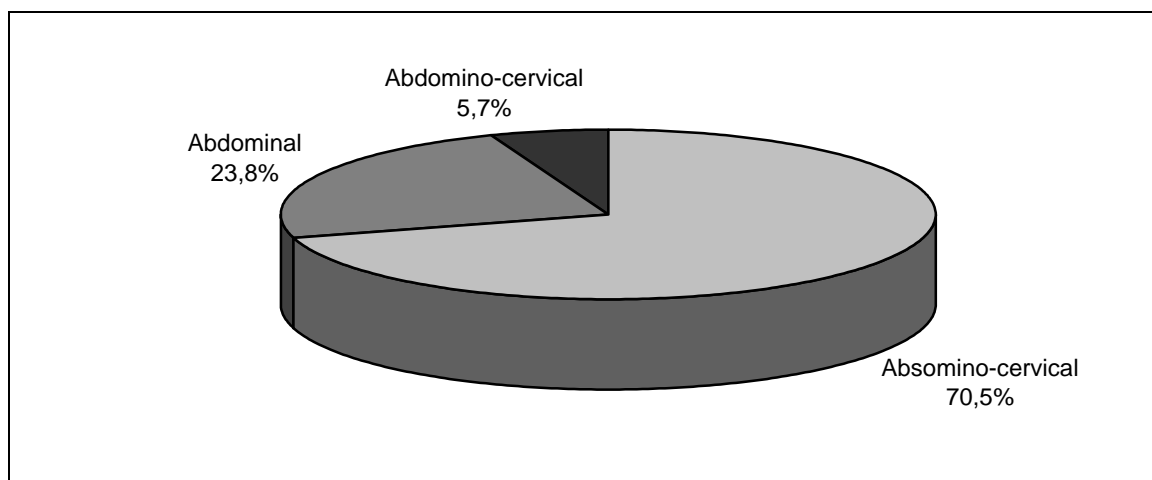


Abbildung 7: Operativer Zugang– Verteilung im Studienkollektiv

3.1.7.3. Art der Rekonstruktion

Der Speiseweg wurde nach erfolgter Ösophagektomie und/ oder Gastrektomie in 70 Fällen (66,7%) durch einen Hochzug des Magens wiederhergestellt. 28-mal (26,7%) wurde zur Rekonstruktion nach Gastrektomie eine Ösophagojejunostomie mittels Roux-Y-Anastomose durchgeführt. In den verbleibenden 7 Fällen wurde ein Interponat eingenäht. Als Interponat wurde 3-mal ein Teil des Colons und 4-mal ein Teil des Jejunums verwendet.

| Stadium | MHZ | Ga.-RY | Interponat |
|--------------------------------|------|--------|------------|
| Häufigkeit im Studienkollektiv | 70 | 28 | 7 |
| Häufigkeit in Prozent | 66,7 | 26,7 | 6,7 |

MHZ= Magenhochzug; Ga.-RY= Gastrektomie mit Roux-Y-Anastomose; Interponat= Einnähen eines Interponats

Tabelle 21: Art der Resektion der Tumoren im Studienkollektiv

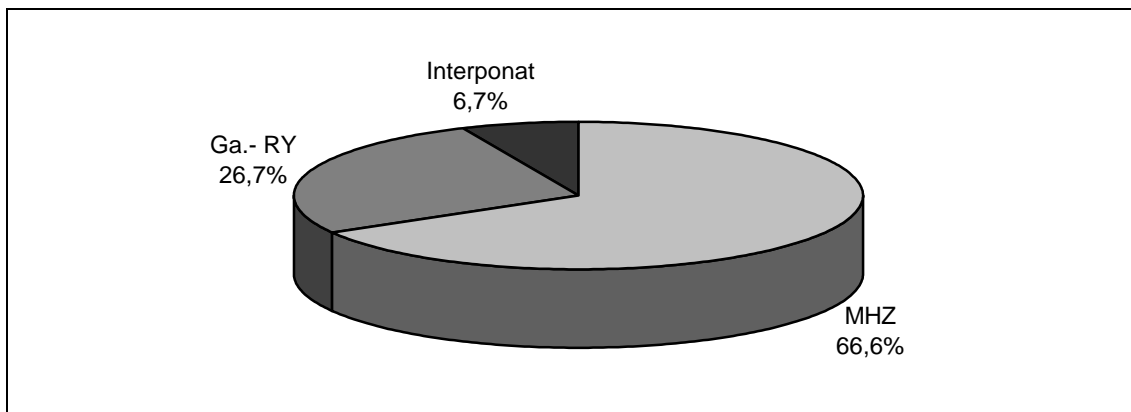


Abbildung 8: Art der Resektion der Tumoren im Studienkollektiv

3.1.8. Suffizienz der Anastomose

Im beobachteten Patientenkollektiv finden sich im postoperativen Verlauf 25 Fälle, bei denen eine Anastomoseninsuffizienz auftrat. Dies entspricht einer Insuffizienzrate von 23,8% (Tabelle 23). In 12 Fällen handelte es sich um kleine Leckagen, die konservativ mittels Antibiose und Nahrungskarenz plus Einlage einer Drainage behandelt werden konnten. Durch die endoskopische Einlage eines Stents konnten 4 Anastomoseninsuffizienzen verschlossen werden. Bei 9 weiteren Anastomoseninsuffizienzen war ein erneuter operativer Eingriff nötig, um die Insuffizienz zu verschließen und eine Drainage einzulegen. Zusätzlich wurde in 6 Fällen zusätzlich ein gecoverter Stent eingebracht. Insgesamt verstarben 5 Patienten an den Folgen der Anastomoseninsuffizienz. Dies entspricht einer Letalität von 20%.

| Stadium | Konser. + Drain. | Stent allein | Revision allein | Revision + Stent |
|--------------------------------|------------------|--------------|-----------------|------------------|
| Häufigkeit im Studienkollektiv | 11 | 4 | 4 | 6 |
| Häufigkeit in Prozent | 44 | 16 | 16 | 24 |

Konser. + Drain.= konservative Behandlung plus Drainage

Tabelle 22: Behandlung der Anastomoseninsuffizienzen

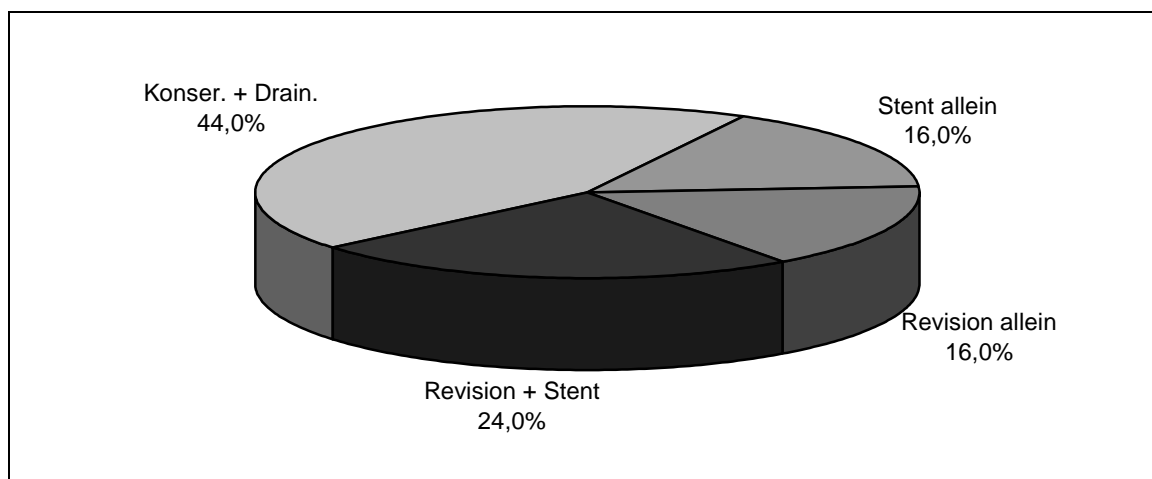


Abbildung 9: Behandlung der Anastomoseninsuffizienzen

3.1.9. Neoadjuvante/ adjuvante Therapie

Von den 105 operierten Patienten wurden 39 (37,1%) mit neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie und/ oder Radiatio behandelt (Tabelle 23). Diese Patienten lassen sich weiter in die Gruppe der neoadjuvant (27 Fälle), der adjuvant (8 Fälle) und kombiniert behandelten Patienten (4 Fälle) untergliedern (Tabelle 24).

| | Neoadjuvant | Adjuvant | Kombination |
|--------------------------------|-------------|----------|-------------|
| Häufigkeit im Studienkollektiv | 27 | 8 | 4 |
| Häufigkeit in Prozent | 69,3 | 20,5 | 10,2 |

Kombination= neoadjuvante + adjuvante Therapie

Tabelle 23: Neoadjuvante/ adjuvante Therapie

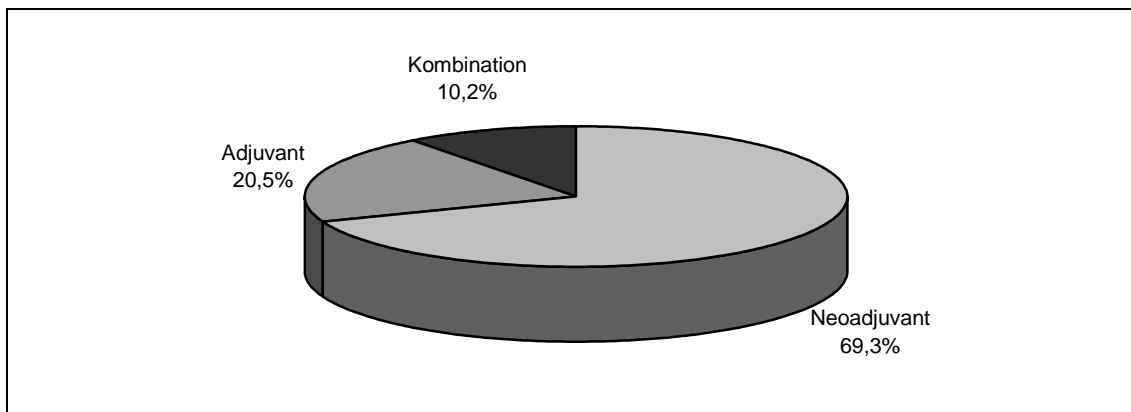


Abbildung 10: Neoadjuvante/ adjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie zum Zweck des Downstaging wurde bei den Plattenepithelkarzinomen meist mit einer Kombination aus Radiatio und Chemotherapie durchgeführt. Die wenig strahlensensiblen Adenokarzinome wurden hingegen in den meisten Fällen nur mittels einer Chemotherapie behandelt. Zur adjuvanten Therapie wurde stets auf Chemotherapieschemata zurückgegriffen. Aus Tabelle 24 ist die genaue Verteilung ersichtlich. Die 4 Fälle, in denen sowohl eine adjuvante als auch eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, sind in den Gruppen Neoadjuvant und Adjuvant jeweils einzeln enthalten und erhöhen daher die Gesamtzahl jeweils um diese 4 Fälle.

| | RTX | CTX | R-/CTX | Gesamt |
|--|-----|-----|--------|--------|
| Neoadjuvant | 2 | 11 | 18 | 31 |
| Adjuvant | 0 | 12 | 0 | 12 |
| RTX= Radiatio; CTX= Chemotherapie; R-/CTX= Radiatio+ Chemotherapie | | | | |

Tabelle 24: Aufteilung der Behandlungsschemata bei R-/CTX

Von den 39 zusätzlich mit R-/CTX behandelten Patienten litten 16 an Plattenepithelkarzinomen und 23 an Adenokarzinomen. In der Gruppe der Plattenepithelkarzinome macht dies einen Anteil von 41,0% der Patienten aus, bei den Adenokarzinomen hingegen nur 34,8%.

Von den 31 neoadjuvant behandelten Patienten konnte in 9 Fällen (29,0%) eine komplette Tumorregression im postoperativen Staging durch den Pathologen festgestellt werden. Diese Patienten werden auch als „complete responder“ bezeichnet.

3.1.10. Tumorrezidiv

Durch die Nachbeobachtung des Südwestdeutschen Tumorzentrums wurde in 32 Fällen ein Tumorrezidiv diagnostiziert. Hieraus ergibt sich eine Rezidivrate von 30,5%.

3.1.11. Klinikletalität

Die 30-Tagesletalität beträgt mit 4 Fällen 3,8% im Studienkollektiv. Weitere 5 Patienten verstarben während der prolongierten postoperativen Behandlung (>30 Tage) auf Grund ihres schlechten Allgemeinzustandes an Komplikationen. Somit ergibt sich eine Gesamtklinikletalität von 8,6%.

3.1.12. Beobachtungszeitraum

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum beträgt für das gesamte Studienkollektiv zwei Jahre (25%- 75% Perzentile: 1 bis 4 Jahre).

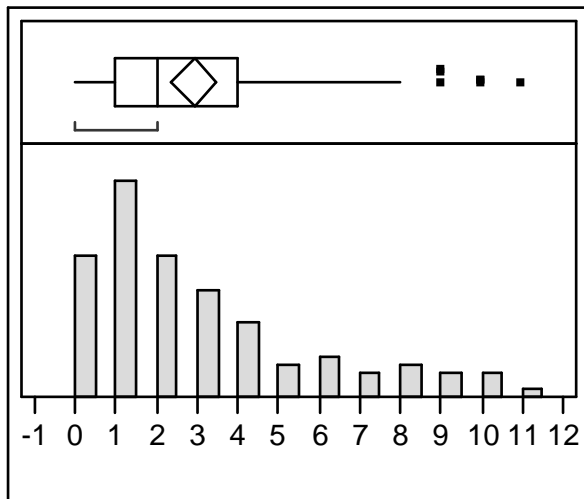


Abbildung 11: Beobachtungszeitraum in Jahren

3.1.13. Medianes-Überleben

Zu Ende des Beobachtungszeitraums am 27.06.2006 waren noch 29 Patienten (27,6%) am Leben. Diese Patienten wurden bis zum Stichtag im Median 5,4 Jahre (25%- 75% Perzentile: 3,75- 8,07) nachgesorgt. Der Mittelwert betrug 5,8 Jahre (SE. 0,45).

Für die bereits verstorbenen 76 Patienten ergibt sich ein medianes Überleben von 1,32 Jahren (25%- 75% Perzentile: 0,58- 2,25; Mittelwert: 1,81, SE: 0,22).

3.2. Überlebensraten in Abhängigkeit der Prognosefaktoren

Zur Schätzung der Überlebensrate des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von den konventionellen Prognosefaktoren wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt (Abschnitt 2.5.). Zur Beurteilung der Signifikanz des Einflusses der einzelnen Prognosefaktoren auf die Überlebensrate wurde der log-rank-Test eingesetzt. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,05$.

Im Weiteren wurde der Einfluss der prognostischen Faktoren: *Histologie, TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung, R-/CTX, Geschlecht, Lokalisation, Grading, Art der Rekonstruktion und Tumorrezidiv* auf das Überleben untersucht.

3.2.1. Überlebensraten des Gesamtkollektivs

Betrachtet man das Gesamtkollektiv vor Ausschluss der 27 Patienten, die die Einschlusskriterien (Abschnitt 2.4.) nicht erfüllen, so ergibt sich ein Gesamtüberleben (over-all-survival) für zwei, fünf und 10 Jahre von 47,9%, 31,5% und 23,4%. Die R0-Resektionsrate beträgt 90,5%.

3.2.2. Überlebensrate des Studienkollektivs

Betrachtet man nun das Überleben des eigentlichen Studienkollektivs von 105 Patienten, so ergibt sich im vorliegenden Zeitraum eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 49,5%. Nach 5 bzw. 10 Jahren sind noch 32,3% bzw. 21,6% der Patienten am Leben. Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten beträgt 23,4 Monate.

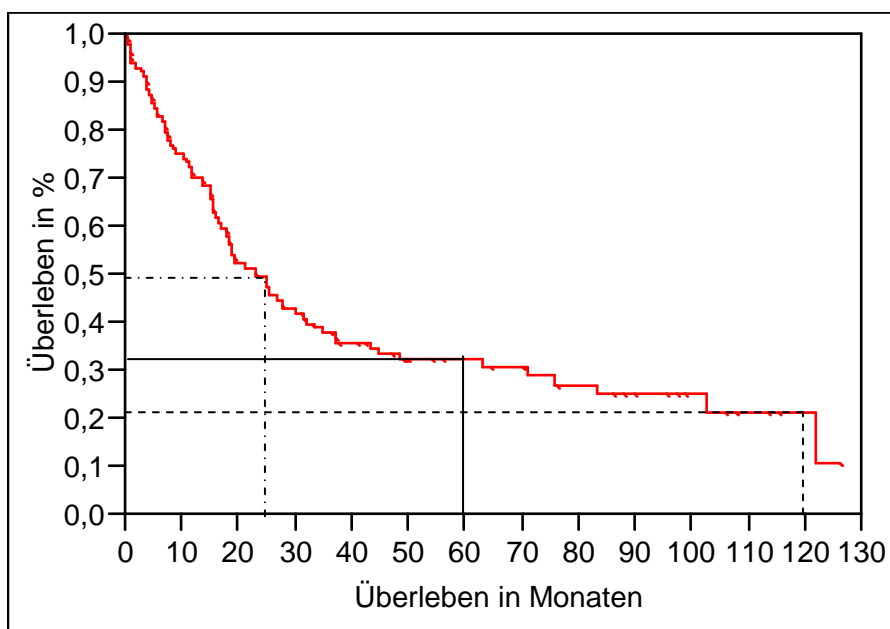


Abbildung 12: Überlebensrate des Studienkollektivs (n= 105)

3.2.3. Einfluss der prognostischen Faktoren

3.2.3.1. Histologie

In der vorliegenden Studie konnte für die Gruppe der Adenokarzinome ein signifikanter Vorteil im Bezug auf das Überleben gezeigt werden ($p=0,048$). Die 5- und 10-Jahresüberlebensrate (JÜR) der Plattenepithelkarzinome (SC) über alle Tumorstadien betrug 20,2% und 12,6% im Gegensatz zu 39,6 und 30,1 bei den Adenokarzinomen (AC).

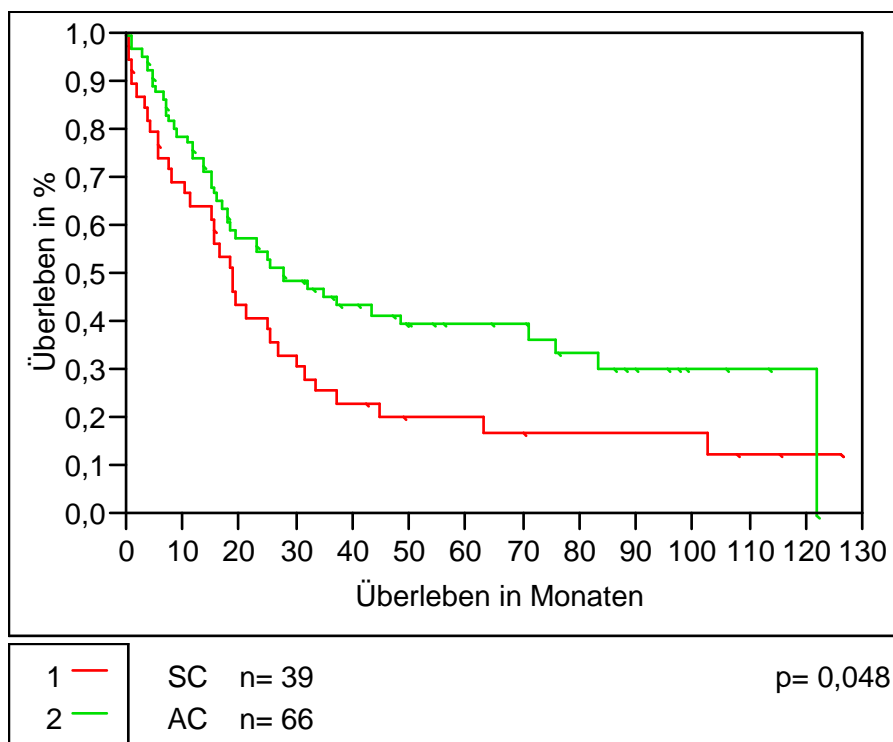


Abbildung 13: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

3.2.3.2. Überlebensraten in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation

3.2.3.2.1. T-Stadium

Die 5-Jahresüberlebensrate ist für die Patienten im Stadium T0 am höchsten und beträgt 62,3%. Sie ist in der Abbildung 14 nicht enthalten, da in dieser Gruppe nur Patienten enthalten sind, die nach erfolgter neoadjuvanter Therapie keinen Tumor mehr aufwiesen und somit eine eigene Klasse bilden und nicht unter die T0-Tumoren im eigentlichen Sinne fallen. Für die Stadien T1 und T2 ließ sich in dieser Studie kein Unterschied zeigen. Sie liegen beide bei einer 5-

Jahresüberlebensrate von 41%. Das T3-Stadium grenzt sich dagegen eindeutig gegen die übrigen Stadien ab und hat die geringste 5-Jahresüberlebensrate mit 14,3%. Die einzelnen Kurven zeigen eine signifikante Differenz von $p= 0,022$. Da sich nur zwei Patienten im Stadium T4 befanden, konnte hier keine Überlebenskurve berechnet werden. Die Patienten verstarben nach 4 und 28 Monaten. In einem Fall wurde wie oben bereits erwähnt ein Carzinoma in situ diagnostiziert; dieser Patient verstarb 8 Jahre und 7 Monate nach der Ösophagusresektion.

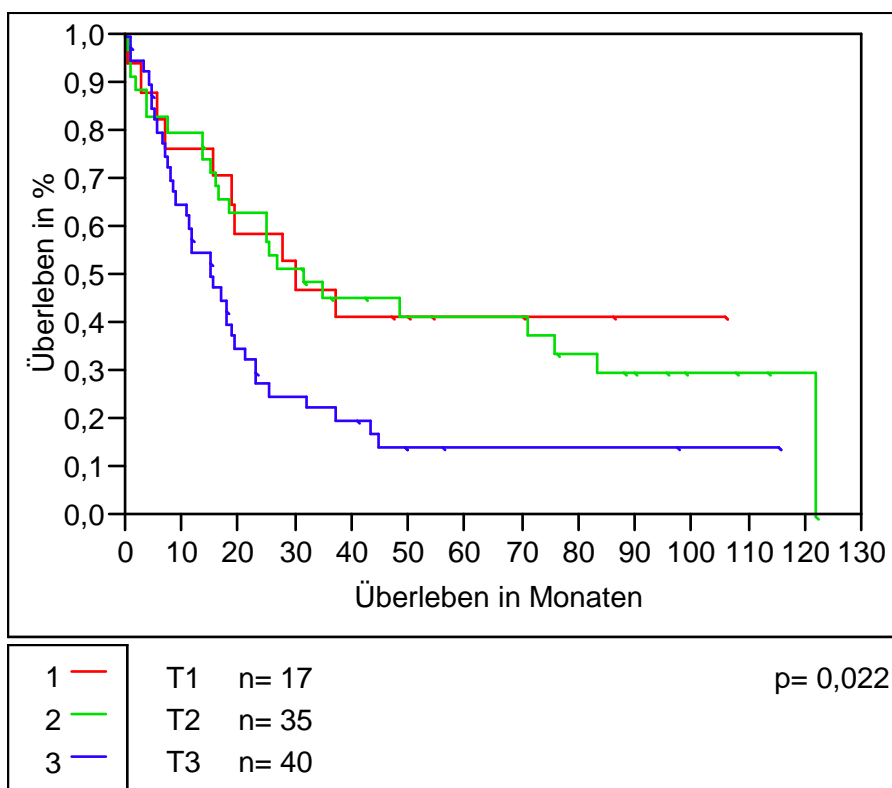


Abbildung 14: Überlebensrate nach T-Stadium

3.2.3.2.2.N-Stadium

Den Einfluss der Lymphknotenmetastasen auf das Überleben verdeutlicht Abbildung 15. Hier zeigt sich ein Überlebensvorteil für die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, der vor allem nach knapp zwei Jahren (625 Tage) für das weitere Überleben von Bedeutung ist. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant mit $p= 0,09$ wenn man ein Signifikanzniveau kleiner 5% ($p< 0,05$) voraussetzt (Abschnitt 2.5.). Es ergeben sich 5-Jahresüberlebensraten von 40,6% ohne Lymphknotenmetastasen und von 22,9% bei Lymphknotenbefall.

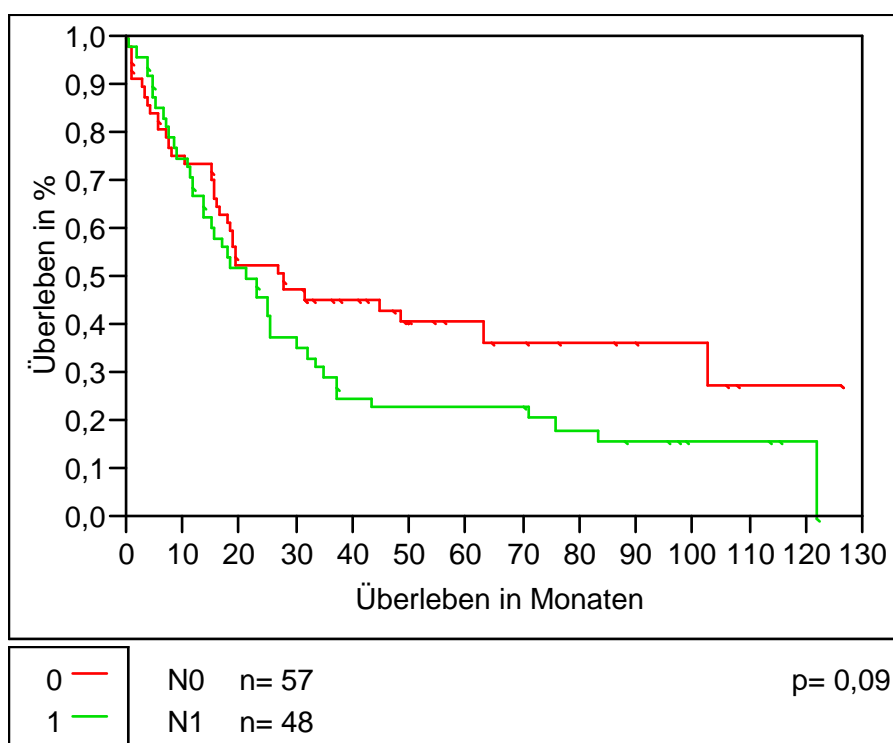


Abbildung 15: Überlebensrate nach N-Stadium

3.2.3.2.3.M-Stadium

Das Vorliegen von Metastasen hat einen entscheidenden Einfluss auf das weitere Überleben. Für Patienten ohne Metastasen konnte in der vorliegenden Studie eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 33,5% ermittelt werden. Bei den Karzinompatienten mit Organmetastasen lebte nach 5 Jahren hingegen nur noch ein Patient. Dies entspricht 14,3%. Der Unterschied war mit $p= 0,018$ signifikant.

3.2.3.3. UICC-Stadien

Das Patientenkollektiv wurde nach Vorgaben der UICC [21] in Stadien eingeteilt. Zur weiteren Auswertung wurden die Stadien 0 und I; IIa und IIb sowie III und IV (Abbildung 16) zusammengefasst, um Gruppen mit ausreichender Größe zu erhalten. Nach der Analyse anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens ergab sich ein deutlicher Überlebensvorteil ($p=0,006$) der Stadien A (5-JÜR 54,6%; 10-JÜR 45,45%) gegenüber den Stadien B (5-JÜR 34,9; 10-JÜR 27,45) und C mit einer 5-JÜR von nur noch 10% (10-JÜR 6,7).

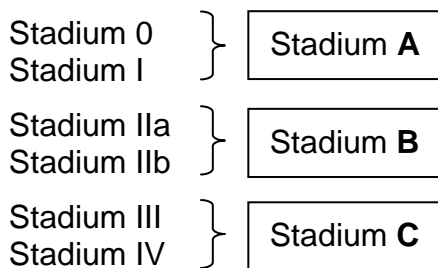


Abbildung 16: Umgruppierung der Stadien

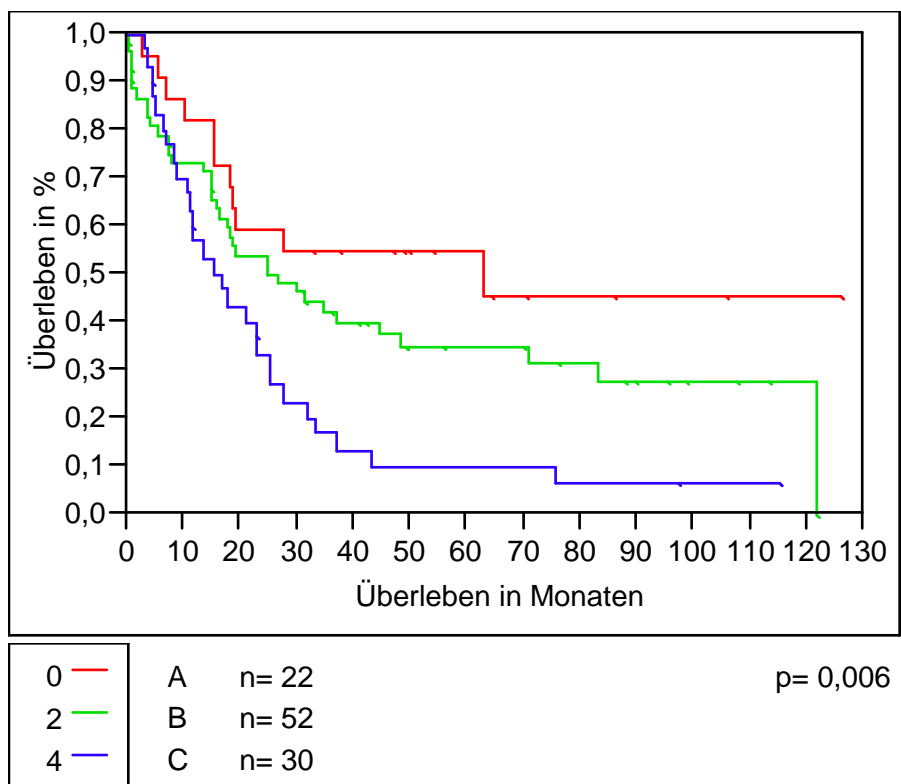


Abbildung 17: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Stadium

3.2.3.4. Einfluss der Radio-Chemotherapie

Analysiert man die vorbehandelten Tumoren im Gegensatz zu den nicht vorbehandelten Tumoren, so erkennt man, dass die Kurven parallel verlaufen und sich nicht signifikant unterscheiden ($p= 0,58$). Somit ergibt sich für beide Gruppen eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 32%.

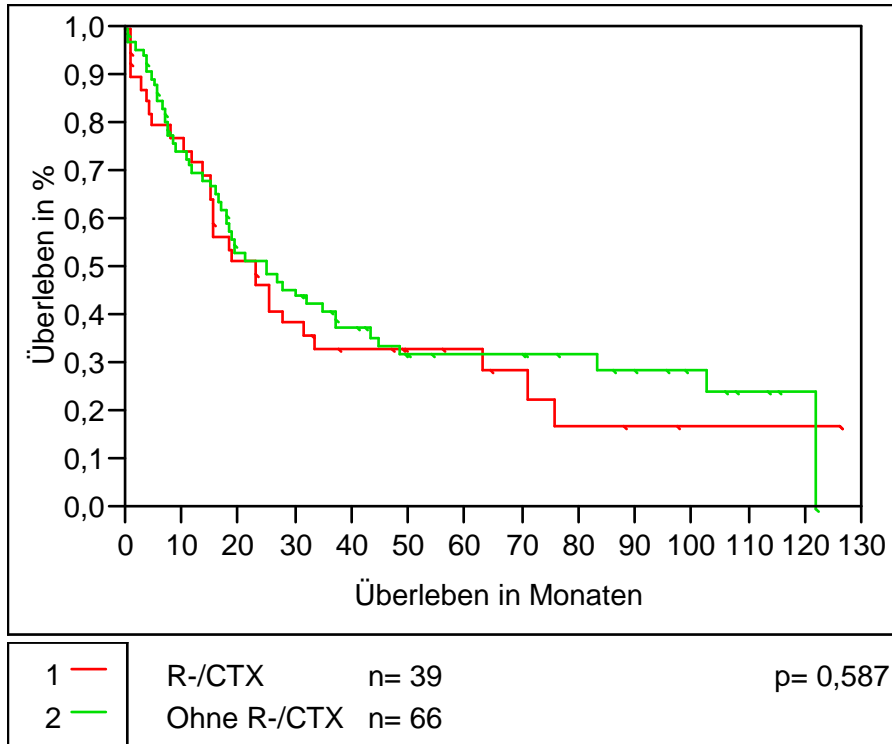


Abbildung 18: Überlebensrate in Abhängigkeit von R-/CTX

3.2.3.5. Weitere Prognosefaktoren

3.2.3.5.1. Geschlecht

Bezüglich des Überlebens konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen gezeigt werden ($p=0,141$). Allerdings deutet der Verlauf der Überlebenskurven auf ein kürzeres Überleben der weiblichen Patienten hin.

3.2.3.5.2. Lokalisation

Im Bezug auf die Lokalisation der Tumoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,166$) zwischen den infrabifurkalen Tumoren und den Kardialkarzinomen. Die suprabifurkalen Tumoren konnten nicht als gesonderte Gruppe untersucht werden, da sie mit nur drei Tumoren zu selten im Studienkollektiv vertreten waren.

3.2.3.5.3. Grading

Für den Malignitätsgrad der Karzinome, das so genannte Grading, wurde das Überleben für die mäßig differenzierten (G2) und die schlecht differenzierten Tumoren (G3) analysiert. Zwar ergab sich nach zwei Jahren ein deutlich verbessertes Überlebenswahrscheinlichkeit für G2-Tumoren, dennoch war diese Differenz mit $p=0,138$ nicht signifikant. Die gut differenzierten Karzinome (G1) mit nur zwei Fällen können hier nur erwähnt werden.

3.2.3.5.4. Art der Rekonstruktion

Die Art der Operation sowie der gewählte Zugangsweg wirkten sich nicht auf das Überleben der Patienten aus ($p=0,321$).

3.2.3.5.5. Tumorrezidiv

Patienten, die ein Tumorrezidiv erlitten, hatten eine stark beeinträchtigte Überlebenswahrscheinlichkeit (5-JÜR= 12,5%). Anfangs laufen die Kurven parallel, nach 16 Monaten schneiden sie sich. Für den weiteren Verlauf konnte mit $p= 0,009$ ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

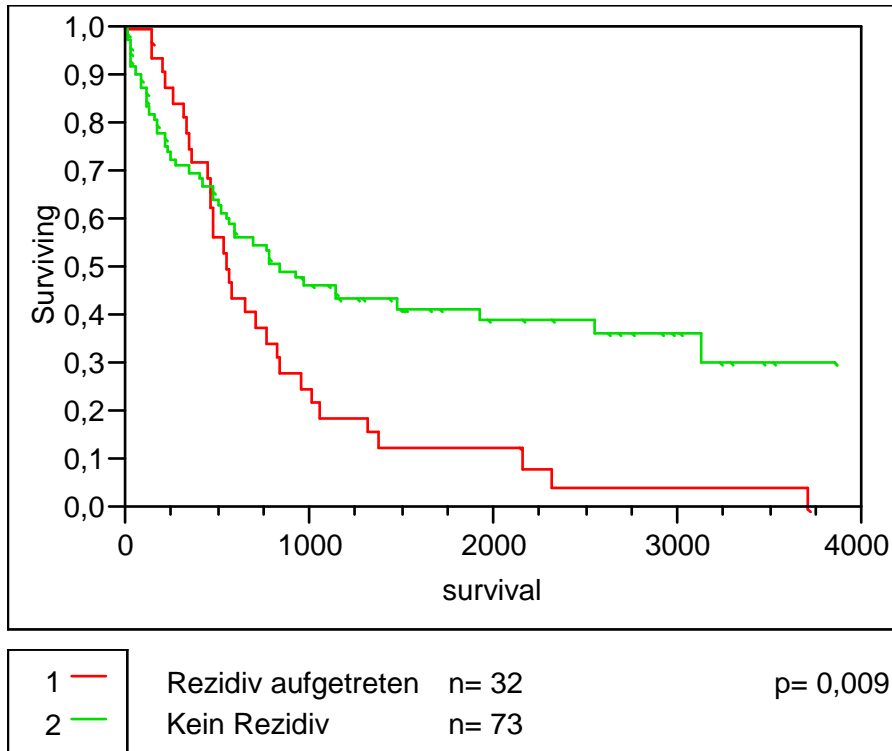


Abbildung 19: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs

3.2.4. N-Stadium getrennt nach Histologie

Unterteilt man die Tumoren in Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome und analysiert diese Untergruppen, so fällt bei Betrachtung der Stadien auf, dass die Adenokarzinome in weiter fortgeschrittenen Stadien operiert wurden als die Plattenepithelkarzinome (Tabelle 25). Das Stadium III hat einen um 10% höheren Anteil bei den Adenokarzinomen. Vor allem in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen zeigt sich mit 33,4% und 53,0% ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

| | Stadium | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | T | | | | | N | | UICC | | | | | |
| Einteil. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 0 | I | Ila | Ilb | III | IV |
| Platte. | 15,8 | 18,4 | 23,7 | 42,1 | ---- | 66,7 | 33,4 | 13,2 | 07,9 | 42,1 | 18,4 | 15,8 | 02,6 |
| Adeno. | 06,1 | 15,2 | 39,4 | 36,4 | 03,0 | 47,0 | 53,0 | 06,1 | 15,2 | 24,2 | 19,7 | 25,8 | 9,1 |
| Diff. | 9,7 | 3,3 | 15,7 | 5,7 | ---- | 19,7 | 19,6 | 7,1 | 7,3 | 17,9 | 1,3 | 10,0 | 6,5 |
| Einteil.= Einteilung; Platte.= Plattenepithelkarzinome; Adeno.= Adenokarzinome; Diff.= Differenz aus Platte. minus Adeno. als Betrag | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 25: Verteilung der TNM-Klassifikation und des Stadiums zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinome

3.2.4.1. Plattenepithelkarzinome

Die nach Histologie getrennte Analyse der Tumoren nach dem metastatischen Befall der Lymphknoten ergibt parallel verlaufende Überlebenskurven für die Plattenepithelkarzinome. Das bedeutet, dass der Lymphknotenbefall keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit für diese Karzinome hat ($p=0,785$).

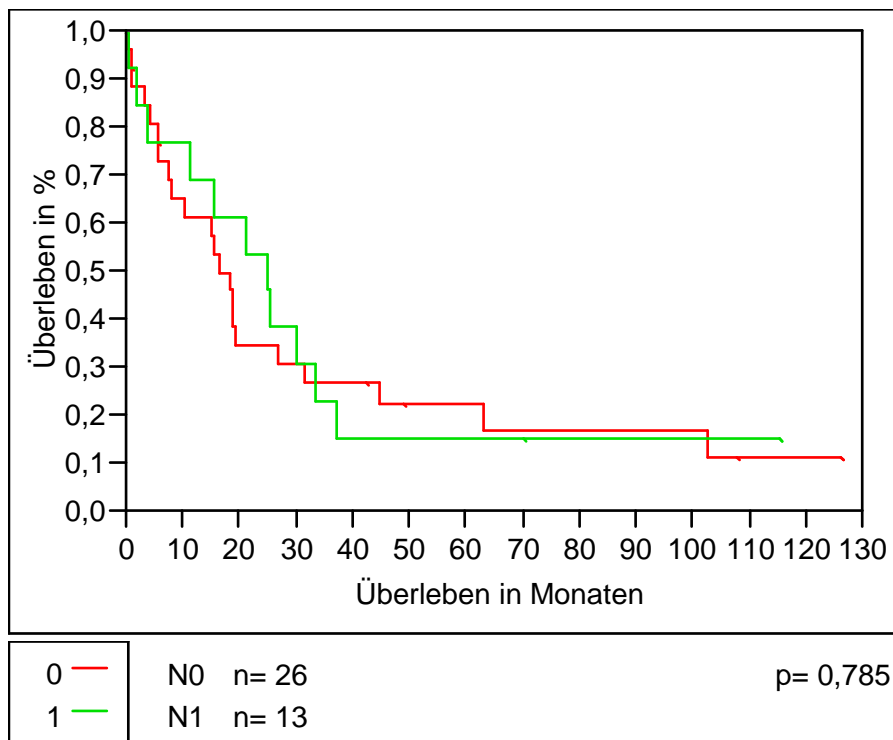


Abbildung 20: Überlebensrate für Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit vom N-Stadium

Hier lag die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei 22,4 % für N0 und 15,2% für N1-Tumoren. Nach 10 Jahren lebten noch 11,2% der Patienten ohne Lymphknotenbefall und 15,2% mit Lymphknotenbefall.

3.2.4.2. Adenokarzinome

Analysiert man in selber Weise die Adenokarzinome, so stellt man fest, dass die Überlebenskurven für Patienten mit bzw. ohne Lymphknotenmetastasen weit auseinander liegen (Abbildung 21). Der Unterschied ist mit $p= 0,009$ statistisch signifikant. Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten ohne Lymphknotenbefall beträgt 56,2%. Für N1-Tumoren lediglich 25,7%.

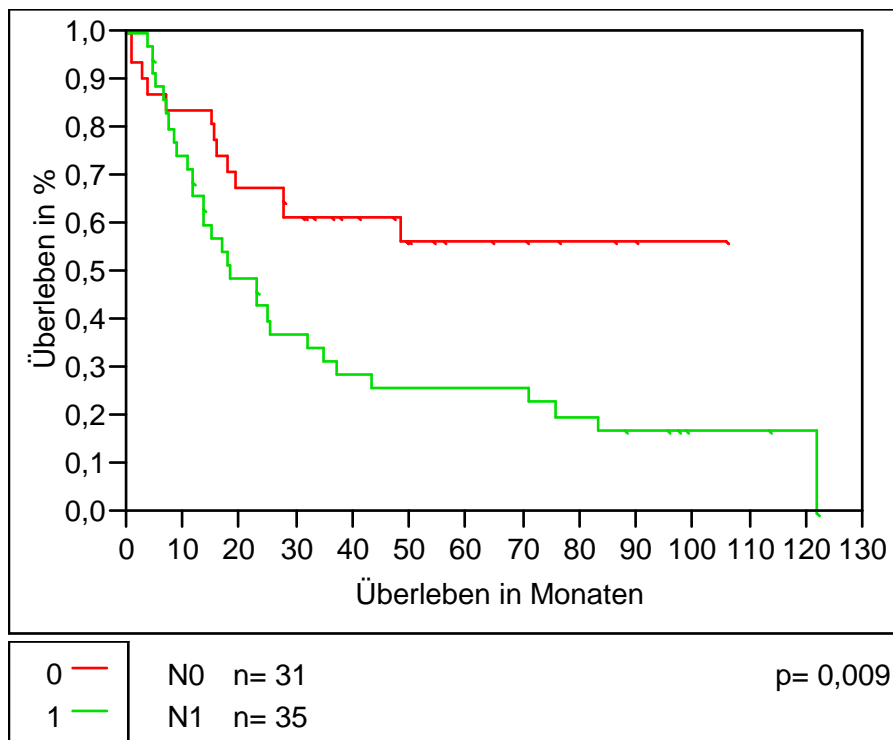


Abbildung 21: Überlebensrate für Adenokarzinome in Abhängigkeit vom N-Stadium

3.2.5. Tumorstadien nach UICC getrennt nach Histologie

Die Analyse der Tumorstadien getrennt nach Histologie ergibt ein ähnliches Bild. Für Plattenepithelkarzinome allein kann kein signifikanter Unterschied im Überleben gezeigt werden. Allerdings sind die einzelnen Gruppen zahlenmäßig unterdimensioniert und lassen eine statistische Auswertung nur schwer zu. Für die Adenokarzinome hingegen lässt sich eine eindeutig Differenz in den Überlebensraten zeigen ($p= 0,0001$). Hier ergeben sich 2-Jahresüberlebensraten von 71% für das Stadium I, 65% für Stadium II und 41% für Stadium III + IV. Die 5 Jahresüberlebensrate liegen bei 65%, 55% und 8% für die einzelnen Stadien.

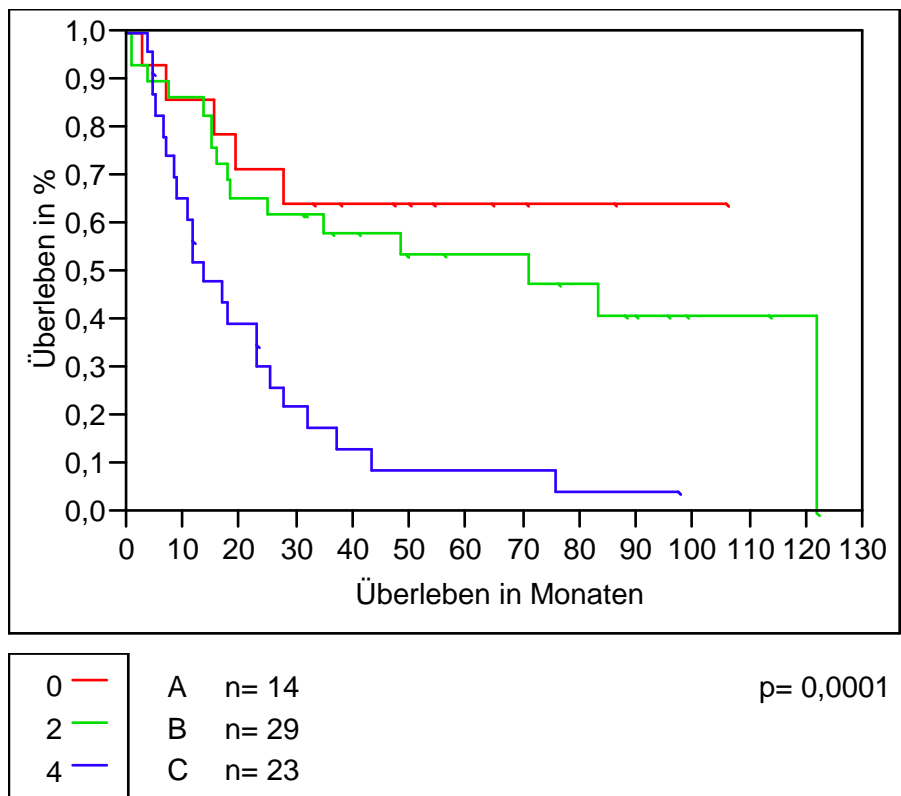


Abbildung 22: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Stadium für Adenokarzinome

3.3. Multivariate Analyse

Im dritten Schritt wurde eine multivariate Analyse der Faktoren T, N, M und Histologie durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass das T- und M-Stadium sowie die Histologie des Tumors ein unabhängiger prognostischer Faktor ist (Tabelle 26). Der metastatische Befall der Lymphknoten konnte in der vorliegenden Studie nicht als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden ($p= 0,486$).

| | Coeff. | SE | Wald χ^2 | P Value | Risk Ratio | 95% CI |
|---------------|---------------|-----------|---------------------------------|----------------|-------------------|---------------|
| T | 0,636 | 0,209 | 10,371 | 0,006 | 1,89 | 1,27 to 2,92 |
| N | 0,087 | 0,125 | 0,484 | 0,486 | 1,09 | 0,85 to 1,40 |
| M | 0,501 | 0,228 | 4,013 | 0,045 | 1,67 | 1,01 to 2,52 |
| Histo. | 0,347 | 0,125 | 7,456 | 0,006 | 1,41 | 1,10 to 1,81 |

Tabelle 26: Ergebnisse der multivariaten Analyse

3.4. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Das Studienkollektiv in der vorliegenden retrospektiven Arbeit bestand aus 105 Patienten, die in kurativem Ansatz einer Resektion des Ösophagus- bzw. des Kardiakarzinoms unterzogen wurden. Mit 87,6% waren die Patienten überwiegend männlich. Das mediane Alter betrug 62 Jahre.

Adenokarzinome traten mit 62,9% häufiger auf als Plattenepithelkarzinome mit nur 37,1%. Die hohe Anzahl der Adenokarzinome hängt zum einen mit der hohen Zahl von Kardiakarzinomen 41,9% zusammen sowie mit der steigenden Inzidenz der Adenokarzinome (Abschnitt 1.1.2. und 3.1.2.).

In der Analyse der Tumorstadien dominieren erwartungsgemäß die weiter fortgeschrittenen Stadien (Abschnitt 3.1.4.). In 38,1% der Fälle lag bereits eine Tumorerkrankung bis in die Adventitia (T3) vor. Weitere 33,3% zeigten ein T2-Stadium. Fast in der Hälfte der Fälle (45,7%) wurden bereits Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass Patienten, die nicht kurativ behandelt werden konnten, aus der Studie

ausgeschlossen wurden und somit die weit fortgeschrittenen Stadien, wie die T4 -Stadien und M1, weitgehend fehlen.

37,1% des Studienkollektivs wurden mit R-/CTX behandelt (Abschnitt 3.1.9.), davon 29,5% neoadjuvant und 11,4% adjuvant. Ein Überlebensvor- bzw. Nachteil konnte für die mit R-/CTX behandelten Patienten jedoch nicht gezeigt werden (Abbildung 18). Dies gestaltet sich in einer retrospektiven Analyse auch schwierig, da sich die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Behandlungsschemata sehr unterschiedlich darstellen.

Bei der Mehrzahl der Patienten (70,5%) wurde mittels eines Zwei-Höhlen-Eingriffs eine Ösophagektomie oder Gastrektomie durchgeführt (Tabelle 21). Die anschließende Rekonstruktion des Speiseweges wurde, wie in Abschnitt 3.1.7. dargestellt, hauptsächlich durch einen Hochzug des Magens (66,7%) nach Ösophagektomie bzw. Roux-Y-Anastomose (26,7%) nach Gastrektomie durchgeführt. Kardiakarzinome wurden meist allein durch einen transhiatalen Zugang entfernt. Die Art des operativen Zugangs und die Art der Rekonstruktion hatten keinen Einfluss auf das weitere Überleben der Patienten (Abschnitt 3.2.3.5.4.).

Bei einem sehr hohen Prozentsatz von 90,5% der Fälle konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Dies gilt als Grundvoraussetzung für eine kurative Tumorresektion.

Postoperativ verstarben in den ersten 30 Tagen 3,8% der Patienten. Dies Klinikletalität entspricht der anderer großer Zentren [28, 86, 88]. Es wurde allerdings bei 23,8% der Patienten eine Anastomosensuffizienz beobachtet, wobei es sich in 12 Fällen (48%) nur um sehr kleine Leckagen handelte, die konservativ behandelt werden konnten (Tabelle 22).

Die Patienten konnten im Durchschnitt zwei Jahre nachbeobachtet werden. Im Rahmen der Nachsorge wurde bei fast einem Drittel (30,5%) der Patienten ein Tumorrezidiv entdeckt. Für diese Patienten war das weitere Überleben deutlich eingeschränkt (Abschnitt 3.2.3.5.5.).

Das mittlere Überleben des Gesamtkollektivs betrug zwei Jahre. Die 5- bzw. 10-jahresüberlebensrate (JÜR) betrug 32,3 und 21,6%. Vor allem für Patienten in fortgeschrittenem T-Stadium ($\geq T3$) und bei Vorliegen von Lymphknoten-

metastasen (N+) oder Organmetastasen (M+) konnte eine deutlich eingeschränkte Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt werden (Abbildung 14, Abbildung 15). Auch die histologische Differenzierung des Tumors konnte in der univariaten Analyse mit $p=0,048$ als prognostischer Faktor identifiziert werden (Abbildung 13). Eine anschließende multivariate Analyse bestätigt diese prognostischen Faktoren (Tabelle 26). Nur der metastatische Lymphknotenbefall konnte in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. Allerdings fiel bei der nach Histologie getrennten Auswertung auf, dass in der Gruppe der Plattenepithelkarzinome der metastatische Lymphknotenbefall keinen Einfluss auf das Überleben zu haben scheint ($p=0,785$ (Abbildung 20)). In der Gruppe der Adenokarzinome hingegen konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil (5-JÜR 56,2% vs. 25,7%) für die Patienten ohne Lymphknotenbefall gezeigt werden (Abbildung 21). Auch die Analyse der Tumorstadien und davon abhängig des Überlebens der Patienten ergab nur für die Untergruppe der Adenokarzinome einen signifikanten Unterschied ($p=0,0001$ (Abbildung 22)). Für die Gruppe der Plattenepithelkarzinome ließ sich kein signifikanter Unterschied zeigen. Allerdings war diese Gruppe mit 39 Patienten wesentlich kleiner als die der Adenokarzinome mit 66. Somit ist eine Analyse nach Tumorstadien auf Grund der kleinen Untergruppen nicht sinnvoll.

Somit besteht ein Zusammenhang zwischen Histologie, Lymphknotenmetastasen und dem Überleben der Patienten, der unter Abschnitt 4.2.7. im Zusammenhang mit anderen Studien diskutiert wird.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Fehlermöglichkeiten

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines definierten Patientenkollektivs in einem Zeitraum von zehn Jahren. Hieraus ergeben sich durch die Art der Studie bedingte Fehlermöglichkeiten. In retrospektiven Studien ist die Datenerfassung bereits seit langem abgeschlossen und der Studienleiter hat keinen Einfluss mehr auf die Güte der Daten. Dies wirft erstens das Problem auf, dass die Daten teilweise unvollständig sind und somit nicht für alle Patienten des Studienkollektivs alle nötigen Daten zur Verfügung stehen. Zweitens wurden die Daten nicht standardisiert erhoben, wie dies in prospektiven Studien möglich ist. Hieraus ergibt sich das Problem, dass einzelne Daten von den subjektiven Bewertungen einzelner Personen abhängen. Ein Beispiel hierfür ist in der vorliegenden Arbeit die Einteilung der Tumoren in distale Ösophagustumoren und Kardiakarzinome. In der Vergangenheit existierte kein Standard für die Einteilung. Grenzfälle wurden je nach Endoskopiker in die eine oder andere Gruppe eingeteilt. Dies wirkt sich vor allem auf das Staging und die pathologische Aufarbeitung aus.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Auswirkungen solcher eventuell abweichender Einteilungen so gering wie möglich zu halten, indem mehrere Quellen zur Auswertung herangezogen wurden, so z.B. Akten der Allgemeinchirurgie, der Endoskopie und der Pathologie (Abschnitt 2.2.1.). Außerdem wurden eigene Standards definiert und die Daten im Nachhinein gemäß diesen Standards eingeteilt, um eine einheitliche Einteilung zu erhalten (Abschnitt 2.3.).

Ausgewertet wurden die Aufzeichnungen eines 10-Jahresintervalls (Abschnitt 2.2.1.). Dies bringt das Problem mit sich, dass sich innerhalb dieses Zeitraums sowohl die diagnostischen Mittel, die Operationstechnik sowie das prä- und postoperative Management verändert haben. Diesen Umstand belegt auch die Studie von Swisher [89], die eine verbesserte Resektionsrate, geringere Operations- und Klinikletalität, geringere Komplikationsraten sowie ein verbessertes Überleben im Verlauf von 23 Jahren belegen konnte. Ellis [38] hingegen konnte eine Verbesserung nur für die R0-Resektionsrate in einem

entsprechendem Zeitraum zeigen. Es bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse immer über den Auswertungszeitraum hinweg gesehen werden müssen und nicht ohne weiteres mit aktuellen Zahlen verglichen werden können.

Die Nachbeobachtung und Nachuntersuchung der Patienten durch das Südwestdeutsche Tumorzentrum (Abschnitt 2.3.12.) und die Analyse dieser Daten ist ebenfalls mit den bereits oben genannten Fehlerquellen belastet. Die Nachuntersuchungen und deren Dokumentation verliefen allerdings standardisierter als in der Klinik. Hier ergibt sich aber das Problem, dass nur der Todeszeitpunkt dokumentiert ist, die genaue Todesursache aber nicht näher bekannt ist. Daher kann nicht zwischen tumorbedingten Todesfällen und anderen Ursachen differenziert werden. Dieser Faktor spielt gerade angesichts des durchschnittlichen Patientenalters von 62 Jahren und einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 10 Jahren eine gewichtige Rolle – dies gilt auch für die meisten anderen Studien.

Betrachtet man die Bildung der Subgruppen kritisch so ergeben sich auch hier einige Schwierigkeiten. Für die Hauptauswertung konnten nur 105 Patienten eingeschlossen werden (Abschnitt 2.2.1.). Um eine statistische Auswertung durchführen zu können, dürfen die Subgruppen nicht zu klein geraten. Daher mussten teilweise einzelne Stadien zusammengefasst werden oder sie werden als Einzelfälle beschrieben, gehen aber nicht in die weitere Analyse ein. Es ist zum Beispiel nicht möglich, die mit Chemo- und/ oder Radiotherapie behandelten Patienten getrennt in mit alleiniger Radiotherapie, alleinige Chemotherapie und kombinierte Radio-Chemotherapie sowie neoadjuvant und adjuvant und behandelte Patienten zu unterteilen. Es konnte nur die zwei Obergruppen mit vorbehandelten Patienten versus alleinige chirurgische Therapie gebildet werden. So vermischen sich in dieser Gruppe viele Therapieformen und deren Effekte, so dass einzelne eventuell wirksame Behandlungsschemata nicht herausgearbeitet werden können und ein Vergleich mit Studien, die sich speziell mit dieser Frage beschäftigen, nicht geführt werden kann. So mussten auch bei der Analyse der Stadien Obergruppen erstellt werden. Durch die Zusammenfassung der Stadien 0 und I, IIa und IIb sowie III und IV wurde eine Auswertung erst möglich. Die

Stadieneinteilung per se ist auch in der Literatur umstritten [30, 85, 86, 90] und es wurde von verschiedenen Autoren immer wieder gefordert, einzelne Stadien mit Ihrer Ansicht nach gleicher Prognose zusammenzufassen. Dies entspricht aber nicht dem UICC-Standard und muss daher angemerkt werden.

Zum Schluss sind noch die Fehler zu erwähnen, die sich auf Grund der statistischen Auswertung ergeben können. Das einer Arbeit wie dieser zu Grunde liegende Studienkollektiv ist sehr klein und weitgehend auf den Großraum Stuttgart, Reutlingen, Tübingen beschränkt, so das das lokale Faktoren, wie spezielle Ernährungsgewohnheiten, Umweltfaktoren, das Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung die Ergebnisse beeinflussen können. Zum Beispiel hängt die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen und das Aufsuchen des Arztes bei Beschwerden eng mit dem Bildungsstand der Bevölkerung aber auch der Mentalität einer Region zusammen. Daher können die aus der Untersuchung dieses Kollektiv gezogenen Schlüsse nur unter Vorbehalt auf die Gesamtpopulation in Deutschland übertragen werden. Noch kritischer ist der Vergleich mit Ergebnissen aus anderen Ländern und Kulturen oder großen multizentrischen Studien. Dies gilt gerade dann, wenn die Stichprobe und die einzelnen Untergruppen kleine Fallzahlen aufweisen und daher anfällig für „Ausreißer“ sind. Zudem wird in der statistischen Auswertung mit Wahrscheinlichkeiten gerechnet, die aus diesem Grund immer mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet sind. Da sich Probleme wie diese nicht ausschließen lassen, ist es umso wichtiger, sich ihrer bewusst zu sein und im Einzelfall zu prüfen, ob und wie sich die Ergebnisse einer Studie auf den einzelnen Patienten übertragen lassen.

4.2. Diskussion im Zusammenhang

4.2.1. Diskussion der Basisdaten

Das mediane Alter der an einem Ösophaguskarzinom erkrankten Patienten wird in der Literatur in unterschiedlichen Studien zwischen 61 und 64 Jahren [30, 37, 88, 91] angegeben. In Tübingen betrug es 62 Jahre. Mit 87,6 Prozent war der Großteil der Teilnehmer dieser Studie männlich. Dies entspricht den Erfahrungen anderer Untersuchungen [28, 29, 85, 88] und hängt auch mit der Verteilung der Risikofaktoren wie z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, Adipositas, Reflux, usw. in der Gesellschaft zusammen.

4.2.2. Diskussion der Histologie

In den vergangenen drei Jahrzehnten wurde von mehreren Autoren übereinstimmend ein Anstieg der Adenokarzinome des Ösophagus und der Kardia im Gegensatz zu den Plattenepithelkarzinomen beschrieben [5, 6, 8]. Auch in Tübingen überwogen mit 62,9% der Fälle die Adenokarzinome. Bei genauerer Betrachtung konnte auch ein Anstieg des prozentualen Anteils der Adenokarzinome im Vergleich zu den Plattenepithelkarzinomen im Untersuchungszeitraum (1994 bis 2003) registriert werden (Abschnitt 1.1.2.) Allerdings ist der Anstieg im für diese Arbeit untersuchten Kollektiv nicht kontinuierlich. Im Zeitraum von 1994 bis 1996 stellten mit 55% die Adenokarzinome etwa die Hälfte der Ösophagustumoren. In den andern beiden Zeitspannen (1997 bis 2000; 2001 bis 2003) stieg der Anteil der Adenokarzinome deutlich auf 72% und 69% an. Allerdings erweist sich auch hier als problematisch, dass die Gruppen sehr klein sind, die Zahl der in den einzelnen Jahren operierten Patienten schwankt zwischen 6 und 16. Somit lassen die Fallzahlen eine genauere Analyse nicht zu, trotzdem zeigt sich der Trend für eine Zunahme der Adenokarzinome über den Auswertungszeitraum. Auch in den großen retrospektiven Studien von Ellis [38] und Kost [90] lag der Anteil der Adenokarzinome in diesem Bereich. Für diesen Anstieg werden vor allem die zunehmende Anzahl der Patienten mit Refluxerkrankungen [16, 92] sowie die hierdurch verursachten Barrett-Dysplasien als Vorstufe des Adenokarzinoms angeführt. Außerdem spielt die zunehmende Fettleibigkeit in

der Bevölkerung eine wichtige Rolle [19, 92]. Zahlreiche weitere Faktoren wie Geschlecht, Rasse, Ernährung, Rauchen und Alkoholkonsum wurden identifiziert, weitere wie Medikamente oder Helicobakter-pylori-Infektionen werden diskutiert [92]. Eine abschließende Klärung des Anstiegs konnte allerdings noch nicht erreicht werden.

4.2.3. Diskussion der Operationsarten

Mit einem Anteil von 70,4% wurden die meisten Patienten in Tübingen mittels einer transthorakalen Ösophagektomie behandelt. Bei 26% wurde ein transhiataler und bei 6% ein abdomino-cervikaler Zugangsweg gewählt. Zwischen diesen Operationsarten konnte in unserer Arbeit kein Unterschied im Langzeitüberleben gezeigt werden ($p= 0,321$). Auch in zwei prospektiven randomisierten Studien von Goldminc und Barbier fand sich kein Unterschied zwischen den beiden meistverwendeten Verfahren, der transhiatalen und der transthorakalen Ösophagektomie, in Bezug auf die Operationsletalität, die Komplikationsraten und das Langzeitüberleben [51, 52]. Hulscher registrierte in seiner Arbeit zwar einen Trend hinzu einem verbesserten Überleben nach fünf Jahren für die transthorakale „en bloc Resektion“ (2-Feld-Lymphadenektomie), der allerdings statistisch nicht signifikant war [53]. In der Folgearbeit konnte für das Gesamtüberleben kein Unterschied gezeigt werden. Allerdings ergab eine Subgruppenanalyse, dass ein deutlicher Trend zu einem besseren Überleben für Siewert Typ1 Tumoren besteht (51% vs. 37% $p= 0,33$) die mittels transthorakaler Ösophagektomie behandelt wurden. Gleiches konnte auch für die Gruppe der Patienten mit 1 bis 8 positiven Lymphknoten gezeigt werden [93]. Die Autoren empfehlen daher für Adenokarzinome Typ1 eine transthorakale Ösophagektomie durchzuführen vor allem wenn suspekte Lymphknoten im präoperativen Staging gefunden wurden. Holscher vertritt die Meinung, dass generell alle infrabifurkalen Ösophaguskarzinome (Plattenepithel- und Adenokarzinome) ab dem Stadium T1 (sm) mittels subtotaler „en bloc Ösophagektomie“ mit 2-Feld-Lymphadenektomie und hoch-intrathorakaler-Ösophagostomie [94, 95] reseziert werden sollten.

Ein zervikaler Zugang sollte bei suprabifurkal lokalisierten Tumoren gewählt werden in Kombination mit einer zervikalen Anastomose. Bei T3- oder T4-Tumoren, die prinzipiell resektabel sind, sollte eine neoadjuvante R-/CTX im Rahmen von Studien vorgeschaltet werden, eventuell mit initialer Induktions-Chemotherapie und Restaging (Abschnitt 1.3.1. und 4.2.4.), da die Langzeitergebnisse bei alleiniger chirurgischer Therapie in dieser Gruppe äußerst schlecht sind.

Auch die so genannten Frühkarzinome nehmen eine Sonderstellung ein. Hier ist vor allem ein exaktes Staging mittels Endosonographie, multiplen Biopsien, Chromoendoskopie und Computertomographie wichtig [43, 96]. Diese früher einheitliche Entität der T1-Karzinome sollte heute in die mukosainfiltrierende T1a (mm1-3) und in submukosainfiltrierende T1b (sm1-3) Tumoren unterteilt werden, da sich gezeigt hat, dass die Infiltrationstiefe eng mit der Häufigkeit der Lymphknotenmetastasierung verbunden ist und somit einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt [40-42, 45]. Ist die Submukosa nicht infiltriert und die Ausdehnung kleiner als 2 cm kann nach heutigem Wissensstand eine Resektion mittels endoskopischer Mukosektomie durchgeführt werden [41, 42, 97]. Mit dieser Methode können bei akkuratem Staging 5-JÜR von bis zu 98% erreicht werden, die den Überlebensraten der radikalen Ösophagektomie in diesem Stadium entsprechen. In den in Tabelle 27 [41] genannten Studien konnte gezeigt werden, dass die Histologie auch bei den Frühkarzinomen eine wichtige Rolle spielt. Es wird über Überlebensraten von 55 bis 74% für Plattenepithelkarzinome und 79 bis 100% für Adenokarzinome berichtet, die eine Invasion in die Submukosa zeigen. Die 5 -JÜR liegt bei lediglich die Mukosa infiltrierenden Karzinomen bei 88 bis 100% und bei Adenokarzinomen sogar bei 100%. Anhand dieser Zahlen wird deutlich, dass vor allem die Adenokarzinome, die die muskularis mukosae nicht überschreiten, eigentlich keinen Lymphknotenbefall zeigen und sich daher für wenig invasive Verfahren wie die endoskopische Mukosaresektion eignen [41, 42, 97].

Eine regelmäßige endoskopische Nachsorge ist allerdings immer nötig, um eventuell auftretende lokale Rezidive frühzeitig zu erkennen. Diese können meist mittels endoskopischer Mukosektomie nachreseziert werden [97]. Einen

Mittelweg zwischen Mukosektomie und radikaler „en bloc Resektion“ bildet die Merendino-Operation (Abschnitt 1.3.2.2.1.). Stein [46] vergleicht in einer Arbeit aus dem Jahr 2000 (n= 71) die radikale Ösophagektomie mit der limitierten Ösophagektomie nach Merendino für Ösophagustumoren im Stadium T1a und T1b. Er konnte bei einer Operationsletalität von 0% für die mittels Merendino-Operation behandelten Patienten vs. 6,7% für die radikale Ösophagusektomie und einer geringen Komplikationsrate von 20,8% (vs. 40,0%) sowie sehr guten funktionellen Ergebnissen ein Überleben nach 15 Monaten von 100% vorweisen. Allerdings stehen bislang noch Langzeitergebnisse aus, die dieses ermutigende Ergebnis untermauern. Somit kommt Stein zu dem Schluss, dass die Merendino-Operation auch für die Patienten mit T1b-Tumoren in Frage kommt. Andere Autoren lehnen die Anwendung der Merendino-Operation für T1b-Tumoren auf Grund der hohen Anzahl an Lymphknotenmetastasen und der aus ihrer Sicht unzureichenden Lymphadenektomie für prinzipiell kurable Patienten ab [41-43, 45, 47].

| Plattenepithel-CA (SCC) | mm | sm | Adeno-CA (AC) | mm | sm |
|---|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|
| Sugimachi et al., 1991 | 7% | 33% | Streitz et al., 1991 | 0% | 44% |
| Endo et al., 1993 | 4% | 35% | Paraf et al., 1997 | 0% | 8% |
| Nabeya et al., 1993 | 6% | 37% | Hölscher et al., 1997 | 0% | 16% |
| Yoshinaka et al., 1991 | 0% | 47% | Stein et al., 2000 | 0% | 18% |
| Nishimaki et al., 1991 | 0% | 41% | | | |
| Hölscher et al., 1996 | 0% | 23% | | | |
| Fujita et al., 2001 | 0% | 38% | | | |
| mm= Infiltration ausschließlich in der Mukosa; sm= Infiltration der Submukosa | | | | | |

Tabelle 27: % der Lymphknotenmetastasen bei mm / sm getrennt nach SCC und AC [41]

Unabhängig von der Art der Operation ist für das Erreichen guter Resultate eine Standardisierung der Abläufe aller beteiligten Fachgebiete und der Pflege wichtig. In einer Arbeit von 2004 konnte gezeigt werden, dass eine klare Reduktion der postoperativen Mortalität mit steigender Fallzahl pro Jahr besteht

[36]. Vor allem die Komplikationsrate und die Suffizienz der Behandlung selbiger konnte in Kliniken mit mehr als 20 Eingriffen pro Jahr deutlich verbessert werden. In diesen Zentren (High-Volume-Center) liegt die Krankenhaussterblichkeitsrate unter 5%.

4.2.4. Diskussion der Radiatio und Chemotherapie

29,5% des Studienkollektivs wurde initial neoadjuvant behandelt, um ein Downstaging des Tumors zu erreichen (Abschnitt 3.1.9.). In neun Fällen (29%) konnte nach neoadjuvanter Behandlung kein Tumor mehr nachgewiesen werden. Dies entspricht einer kompletten Remission („complete responder“) nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung bei 29% der Patienten. Diese Gruppe zeigte einen deutlichen Trend zu einem längeren Überleben. Allerdings war die Studie nicht darauf ausgelegt, einen Vergleich zwischen neoadjuvanten Konzepten und der ausschließlich operativen Therapie aufzuzeigen. Die neoadjuvante Behandlung war, was die Chemotherapieschemata betrifft, uneinheitlich und lässt keine differenzierte Analyse der Untergruppen zu. Außerdem macht die Größe des Studienkollektivs die Auswertung dieser Untergruppen aus statistischer Sicht unmöglich. Vergleicht man lediglich die Gruppe der in irgendeiner Form vor- bzw. nachbehandelten Patienten mit der ausschließlich operativen Behandlung, so lässt sich in dieser Arbeit kein Überlebensvor- bzw. Nachteil für die mit R-/CTX behandelten Patienten nachweisen.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf den Nutzen einer Radio-Chemotherapie bei einer Vielzahl von Behandlungsschemata. Primär muss zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Therapieformen differenziert werden. Zweitens unterscheidet man die alleinige Radiotherapie und die alleinigen Chemotherapie sowie die kombinierte Radio-Chemotherapie.

4.2.4.1. Neoadjuvante Radiotherapie

In sechs randomisierten Studien zu diesem Thema konnte von Ansprechraten von ca. 33% berichtet werden. Allerdings zeigte sich nur in der Studie von Nygaard [98] ein Überlebensvorteil der vorbestrahlten Patienten. Dagegen wird in zwei Studien über ein schlechteres Gesamtüberleben dieser Gruppe berichtet. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2000 mit insgesamt 1147 Patienten zeigte die Gruppe der mit RTX neoadjuvant behandelten Teilnehmer nach 2 Jahren ein um 3% und nach fünf Jahren eine um 4% bessere Überlebensrate. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p= 0,062$) [99]. Es liegen also keine harten Daten vor, die eine alleinige neoadjuvante Radiatio rechtfertigen würde. Bis jetzt stehen allerdings lediglich Studien für Plattenepithelkarzinome zur Verfügung. Zudem ist die radiogene Ösophagusstriktur eine für Patient und die behandelnden Ärzte sehr unangenehme Komplikation der RCX.

4.2.4.2. Neoadjuvante Chemotherapie

Mit der neoadjuvanten Chemotherapie beschäftigt sich eine Vielzahl von Studien, in denen meist Cisplatin und 5-FU zur Anwendung kommen. Gerade in neueren Studien werden jedoch innovative Chemotherapeutika verwendet. Die Dosierung der Therapeutika und die Behandlungsprotokolle variieren zusätzlich stark, so dass es schwer möglich ist, die Studien miteinander zu vergleichen. Nur in zwei Arbeitsgruppen wurden auch Adenokarzinome mit berücksichtigt [30, 39]. Es konnten Ansprechraten von 40 bis 60% erreicht werden. Die 12 vorliegenden randomisierten Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen; in einer der beiden wichtigsten Studien konnte Kelsen [30] an 440 Patienten keinen Überlebensvorteil zeigen. In der zweiten großen Studie des British Medical Research Council [39] fand sich ein signifikant ($p= 0,004$) besseres Gesamtüberleben 16,8 vs. 13,3 Monate. Auch die Metaanalysen zu diesem Thema bringen unterschiedliche Ergebnisse. Keinen Vorteil zeigte die Analyse von Urschel [100]. Die beiden aktuellen Arbeiten von Malthaner und Gebski hingegen konnten einen Überlebensvorteil für die CTX-Gruppe nachweisen [35, 101]. In der Analyse der Daten von Gebski fiel auf, dass nur für Adenokarzinome ein Überlebensvorteil durch die neoadjuvante Chemotherapie

erzielt wurde – dies ist sicher ein sehr interessantes Ergebnis. Für die Plattenepithelkarzinome konnte hingegen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Somit lässt sich nach der neuesten Studienlage ein Überlebensvorteil durch neoadjuvante CTX für fortgeschrittene Adenokarzinome erzielen. Für die Plattenepithelkarzinome lässt sich dieser Effekt nicht sicher zeigen. Weitere Studien mit einheitlichen CTX-Protokollen, welche diese zwei histologischen Entitäten getrennt untersuchen, müssen durchgeführt werden, um in diesem Bereich mehr Klarheit zu schaffen. Bei steigender Inzidenz der Adenokarzinome wird dieser Unterschied in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Die initiale Befürchtung, dass durch die Chemotherapie die postoperative Morbidität steigen könnte, wurde widerlegt [102, 103]. Eine signifikante Erhöhung der postoperativen Komplikations- und Todesrate wurde nach neoadjuvanter CTX nicht berichtet. Allerdings treten unter Cisplatin plus 5-FU basierter Chemotherapie schwere Grad-3 oder lebensbedrohliche Grad-4 Toxizitäten in einer Häufigkeit von bis zu 32% auf. In 1,6 bis 2,1% der mit CTX behandelten Patienten kommt es zu therapiebedingten präoperativen Todesfällen [35, 101].

4.2.4.3. Neoadjuvante Radio-Chemotherapie

Die neoadjuvante Radio-Chemotherapie gehört zu den am häufigsten untersuchten Behandlungsverfahren. Man setzt hier auf den synergistischen Effekt der Einzeltherapien sowie die strahlensensibilisierende Wirkung der Chemotherapeutika. Es wurden acht randomisierte Studien publiziert, zwei dieser Arbeiten untersuchen sowohl Plattenepithelkarzinome als auch Adenokarzinome [37, 88], eine Studie umfasst nur Adenokarzinome [32]. Die restlichen beschäftigen sich ausschließlich mit Plattenepithelkarzinomen [28, 31, 98, 104]. Walsh [32] konnte in seiner 1996 veröffentlichten Studie, die nur Adenokarzinome umfasst, einen signifikanten Überlebensvorteil (32% vs. 6% $p=0,01$) sowie ein längeres rezidivfreies Überleben für die neoadjuvant behandelten Patienten zeigen. Alle anderen Studien hingegen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen [28, 31, 37, 88, 98, 104]. Die Ergebnisse von Walsh müssen kritisch betrachtet werden, da nur Adenokarzinome untersucht wurden

und hierfür keine Vergleichsdaten vorliegen und da die Patientenzahl mit 113 Patienten sehr gering ist. Außerdem schnitten die Patienten, die allein mittels Chirurgie therapierten wurden mit einer Überlebensrate nach drei Jahren von nur 3% extrem schlecht ab im Vergleich zu anderen Studien, die in dieser Gruppe ca. 26% Überlebende aufweisen.

In neueren Studien kristallisiert sich aber immer mehr heraus, dass fortgeschrittene Tumorstadien von der neoadjuvanten multimodalen Behandlung profitieren [20, 33, 34]. 2007 publizierte GebSKI eine Metaanalyse 10 randomisierter Studien, die insgesamt 1209 Patienten einschloss [35]. Hier konnte ein Überlebensvorteil von 13% ($p=0,002$) nach zwei Jahren für die mit R-/CTX behandelten Patienten gezeigt werden. Viele Autoren empfehlen auf Grund der Metaanalyse von GebSKI, Patienten im Tumorstadium T3 mittels einer neoadjuvanten kombinierten Radio-Chemotherapie zu behandeln. Hier gilt es zu bedenken, dass der Vorteil dieser Therapie lediglich in einer Metaanalyse begründet ist, die auf zehn kleinen Studien basiert, die mit sehr unterschiedlichem Studiendesign und, unterschiedlichen Staging-Methoden, Operationsverfahren usw. gearbeitet haben. Es ist daher dringend nötig, große Phase III Studien aufzustellen, die dieses Ergebnis überprüfen und es auf ein solides Fundament stellen.

Bei der kombinierten R-/CTX konnte im Gegensatz zu der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie kein Unterschied zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen in Bezug auf das Ansprechen und das Überleben festgestellt werden [35]. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass das Plattenepithel strahlensensibler ist und zudem früher und diffus metastasiert, was bedeutet, dass von diesem Karzinom betroffene Patienten mehr von der zusätzlichen Bestrahlung profitieren als Patienten mit Adenokarzinomen und das schlechtere Ansprechen auf die Chemotherapie somit ausgeglichen wird. Unklar bleibt zum jetzigen Zeitpunkt, ob Adenokarzinome überhaupt zusätzlich bestrahlt werden sollten oder eine alleinige CTX den gleichen Effekt bringt. Diese Frage muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Weiterhin stellt sich die Frage in wie weit eine neoadjuvante Therapie den Patienten durch Ihre Nebenwirkungen zusätzlich schädigt und ob sie das Operationsergebnis

negativ beeinträchtigt. Drei Metaanalysen berichten über erhöhte postoperative Komplikations- und Todesraten nach erfolgter R-/CTX [100, 105, 106]. Allerdings ist die postoperative Sterblichkeit nicht mehr signifikant, wenn die Therapieschemata mit Einzeldosen von mehr als 2Gy unberücksichtigt bleiben. Die therapieassoziierte präoperative Letalität wird von Greer mit 1,1% angegeben [106]. Die Lebensqualität sinkt deutlich bei Patienten, die mit R-/CTX neoadjuvant behandelt werden. Allerdings steigt sie bis zum Operationstermin wieder auf den Wert der nicht neoadjuvant behandelten Patienten an. Nach Ösophagektomie sinkt die Lebensqualität zwar operationsbedingt ab, eine zuvor durchgeführte R-/CTX beeinflusst jedoch weder die Lebensqualität noch die Zeit bis zur Erholung postoperativ, wie Blazeby zeigen konnte [107]. Über die zusätzlichen Risiken und Belastungen muss der Patient vor Therapiebeginn aufgeklärt werden, damit im Sinne eines „informed consent“ die Wahl des Vorgehens nicht nur auf ihn und seinen Gesundheitszustand, sondern auch mit ihm abgestimmt werden kann.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass das histologische Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie ein unabhängiger prognostischer Parameter ist [108-112]. Unklar ist hingegen noch, welche Konsequenzen sich hieraus für die weitere Behandlung dieser Gruppen (Responder vs. Non-Responder) ergeben. Sind es gerade die Responder, die von einer zusätzlichen chirurgischen Resektion profitieren oder wird gerade in dieser Gruppe nur die therapieassoziierte Mortalität erhöht? Sollten die mit einer schlechten Prognose behafteten Non-Responder operiert werden, um ihnen eine kurative Therapie zu ermöglichen oder sollten sie einer rein palliativen Behandlung zugeführt werden, um sie nicht weiter zu belasten? Hierzu gibt es grundsätzlich unterschiedliche Ansichten und dieses Feld ist Gegenstand intensiver Forschung [108, 113].

Besonderes Augenmerk wird auch auf die frühzeitige und sichere Identifizierung der Responder zu legen sein, vor allem dann, wenn diese Klassifikation in Zukunft die Art der weiteren Behandlung bestimmen sollte. Die FDG-PET scheint zum jetzigen Zeitpunkt am besten geeignet, diese Aufgabe zu übernehmen [114-116].

4.2.4.4. Alleinige Radiochemotherapie vs. Resektion

Immer wieder taucht in der Literatur die Frage auf, ob eine chirurgische Resektion bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen gegenüber einer alleinigen/ definitiven Radio-Chemotherapie überhaupt Vorteile für die Patienten bringt. Die hierzu vorliegenden Studien werden in einer aktuellen Arbeit von Lordick [113] diskutiert. Der Autor kommt zu dem Ergebnis, dass bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre die chirurgische Resektion der definitiven R-/CTX im Bezug auf das Überleben nicht sicher überlegen ist. Eine deutsche Multicenter-Studie [108] konnte bei 172 Patienten nach sechs Jahren keinen Unterschied im Gesamtüberleben zeigen. Allerdings war die therapieassoziierte Mortalität in der Chirurgie-Gruppe mit 12,8% vs. 3,5% ($p= 0,03$) deutlich höher. Ein weiterer Unterschied konnte in dem Verhalten der auf die CTX ansprechenden (Responder) Patienten im Vergleich zu den Non-Respondern festgestellt werden. Erstgenannte zeigten eine 3-Jahresüberlebensrate von über 50% vs. 17,9%. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle beobachteten allerdings alle Studien einen signifikanten Vorteil der chirurgischen Therapie [108, 113]. Es wird auf Grund der noch unklaren Studienlage bis jetzt empfohlen, allen Patienten mit potentiell resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus die chirurgische Resektion nahe zu legen. Für Adenokarzinome liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur spärliche Daten zur definitiven Radiochemotherapie vor, Vergleichsstudien zwischen alleiniger R-/CTX vs. Chirurgie existieren nicht. Somit bleibt die chirurgische Resektion die Standardtherapie, zumindest bis sich die Studienlage geändert hat.

4.2.4.5. Adjuvante Radio- oder Chemotherapie

Durch eine postoperative Radiatio soll die Rezidivrate gesenkt und die lokale Tumorkontrolle verbessert werden. Nach derzeitiger Studienlage besteht keine Indikation für ein postoperative Bestrahlung, da kein Überlebensvorteil für diese Behandlungsform gezeigt werden konnte [34, 39, 55, 56]. Lediglich bei nicht freien Resektionsrändern (R1/ R2) kann eine Verringerung der lokalen Rezidivrate erreicht werden. Das Gesamtüberleben bleibt allerdings unbeeinflusst [55]. Gleiches gilt für die postoperative Chemotherapie. Somit ist dieser Behandlungsansatz vor allem in der palliativen Behandlung von

Bedeutung, wenn eine kurative Resektion nicht mehr möglich ist [57, 61, 62, 77, 117].

4.2.4.6. Palliative Radio-Chemotherapie

Vor Beginn einer palliativen Radio- oder Chemotherapie ist zu bedenken, dass sich die Behandlung meist über viele Wochen erstreckt und auch die Behandlungserfolge sind erst nach Wochen bis Monaten sichtbar werden. Außerdem kommt es während der Therapiezyklen durch die (Neben-) Wirkungen der Chemotherapie oft zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und somit auch zu einer Abnahme der Lebensqualität. Bei Patienten mit einer mittleren Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten spielen diese Punkte eine wichtige Rolle. Daher kommt eine palliative Chemotherapie nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand (WHO-Performance-Score 0 bis 2) in Frage [62]. Die mit der CTX angestrebten Ziele sollten ebenso im Vorfeld geklärt werden wie die Frage, ob diese Ziele nicht mit weniger belastenden Verfahren erreicht werden können. Wie bei allen palliativen Therapien sollte die Lebensqualität und nicht die Dauer des Überlebens im Vordergrund stehen.

Die meisten Chemotherapieschemata enthalten Cisplatin als Basistherapeutikum und eine weiteres zur Kombination (z.B. 5-FU, Paclitaxel, Etoposid usw.). Hiermit können Ansprechraten von 35 bis 50% erreicht werden [72-75]. Da die betreffenden Studien alle keinen Vergleich in Bezug auf die Lebensqualität und das Überleben zu einer maximalen supportiven Therapie führen, kann ein Benefit für die Patienten nicht postuliert werden. Gerade diese Frage muss dringend Gegenstand weiterer Studien werden. Bis dato kann eine Chemotherapie als Palliativverfahren beim Ösophaguskarzinom nur für relativ gesunde, jüngere Patienten mit hoher Motivation und im Rahmen von Studienprotokollen empfohlen werden [57, 62].

Eine Ausnahme bildet jedoch die Studie von Ross [78]. Hier konnte für die Kombination Epirubicin plus Cisplatin und 5-Fu eine Ansprechrate von 42% und ein Medianes Überleben von 9,4 Monaten gezeigt werden sowie bei akzeptabler Toxizität eine verbesserte Lebensqualität, daher wird dieses

Regime oft als Standard-Chemotherapie in der palliativen Behandlung empfohlen [76-78].

Die bis heute vorliegenden Studien sind noch in einem weiteren Punkt problembehaftet: Die Differenzierung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen darf häufig als unzureichend bezeichnet werden. In älteren Studien wurden alle Karzinome zwischen Larynx und Kardia als Ösophagustumoren eingestuft und ohne Rücksicht auf die unterschiedliche Histologie und das biologische Verhalten in derselben Weise behandelt. In jüngeren Studien wurde dann vermutet, das Plattenepithel sei stärker chemosensibel als das Zylinderepithel der Adenokarzinome. In einer Arbeit von Enzinger [72] konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die Ansprechrate für Platten- und Adenokarzinome nicht unterscheidet.

Die alleinige Radiatio in palliativer Intension mit 40 bis 45 Gy bringt zwar in 50 bis 75% eine Verbesserung der Dysphagie, allerdings nur bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Dysphagie [79]. Eine gute lokale Tumorkontrolle kann in der Regel erst mit einer Herddosis von 60 bis 66 Gy erreicht werden. Mit der Strahlendosis steigen natürlich auch die strahlenbedingten Nebenwirkungen wie Ösophagitis, Ulzera, Fisteln und Strikturen, so dass die Strahlentherapie eigentlich nur in Kombination mit anderen endoskopischen Verfahren empfohlen werden kann, die für eine schnelle Besserung der Dysphagie sorgen. Die RTX kann dann für eine längerfristige Tumorkontrolle sorgen und muss nicht hochdosiert appliziert werden. Auch hier kommen nur Patienten in gutem Allgemeinzustand und längerer Lebenserwartung in Frage.

Bei der kombinierten Radio-Chemotherapie wird versucht, den strahlensensibilisierenden Effekt der Chemotherapeutika sowie die Einzeleffekte für die RTX zu nutzen. Es gibt eine Vielzahl solcher kombinierter Schemata, mit denen mittlere Ansprechraten des Tumors von 63% mit mittleren Überlebenszeiten von 6 bis 20 Monaten erreicht werden können. Allerdings wird vermehrt von WHO-Grad-3 bis 4 Toxizitäten und auch therapiebedingten Todesfälle berichtet [79, 80]. In zwei Studien konnte eine Überlegenheit der kombinierten R-/CTX gegenüber der alleinigen Bestrahlung gezeigt werden [118, 119]. Allerdings stiegen auch die toxischen Effekte deutlich an, so dass hier die gleichen

Einschränkungen wie für die alleinige CTX gelten. Solange nicht Therapieschemata entwickelt werden, die bei geringer Toxizität eine schnelle Verbesserung der Lebensqualität und ggf. ein prolongiertes Überleben ermöglichen, ist diese Therapieform für eine palliative Situation nicht generell zu empfehlen.

4.2.5. Diskussion der allgemeinen Palliativen Therapie

Die palliative (pallium v. lateinisch= Mantel) Behandlung beruht auf der Voraussetzung, dass die Erkrankung des Patienten nicht mehr vollkommen geheilt werden kann. Dementsprechend dient die palliative Behandlung vorwiegend dazu, die Symptome zu lindern, nicht aber die Krankheit selbst zu heilen. Aus diesem Grund ist die palliative Behandlung eindeutig von der kurativen Behandlungsmethode zu trennen, die sich darum bemüht, die Ursache der Erkrankung zu beheben. Daraus ergibt sich folgerichtig, dass es nicht primäres Ziel palliativer Methoden sein kann, das Leben betroffener Patienten zu verlängern. Das Haupt-Augengengmerk sollte daher auf der Linderung der Symptome sowie der Berücksichtigung des physischen und psychischen Zustandes des Patienten liegen.

Der Nutzen der verschiedenen Therapieformen für den einzelnen Patienten kann nur schwer mit randomisierten doppelblinden Studien belegt werden, da die einzelnen Patienten sehr unterschiedliche Bedürfnisse haben und sich die Ausprägung der Erkrankung bzw. der Symptome bei den jeweiligen Patienten stark unterscheidet. Somit lassen sich auch nur schwerlich evidenzbasierte Leitlinien aufstellen. In künftigen Studien sollte daher vor allem untersucht werden, ob die Verfahren zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen [57], statt wie bisher nur das durchschnittliche Überleben als Maßstab anzulegen. Die Lebensqualität lässt sich zu diesem Zweck sehr gut mit dem speziell für Patienten mit Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes entwickelten EORTC-QLQ-C30 Test erfassen [120]. In der Praxis muss von Fall zu Fall in einem multimodalen Setting ein auf den Patienten und dessen Krankheitsverlauf/ -Stadium abgestimmter Therapieplan erstellt werden, der dem Erhalt der Lebensqualität oberste Priorität einräumt.

Für Patienten, die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt sind und auf Grund der Tumorausdehnung, des Vorliegens von Metastasen oder des schlechten Allgemeinzustandes (Multimorbidität) nicht für eine Tumorsektion mit kurativem Ansatz in Frage kommen, gibt es verschiedene palliative Therapieoptionen. Die häufigsten Symptome, die zu einer Reduktion der Lebensqualität führen, sind Dysphagie, Appetitlosigkeit, Schmerzen, Fisteln und die allgemeine Tumorkachexie. Aber auch psychosoziale Faktoren beeinflussen die Lebensqualität und dadurch auch, TNM-Stadium unabhängig, den Krankheitsverlauf, wie Mc Kernan in einer Studie mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 an 157 Patienten zeigen konnte [59]. Die Dysphagie nimmt hier eine besondere Stellung ein, da sie die Lebensqualität der Patienten in besonderem Maße einschränkt und zu vielfältigen Komplikationen wie Aspiration oder Malnutrition führt [57, 61-63]. Sie steht daher im Fokus der palliativen therapeutischen Bemühungen. Zur Verbesserung der Symptomatik stehen die in Abschnitt 1.3.4. genannten Verfahren zur Verfügung.

Die Stentimplantation gehört dabei zu den am weitesten verbreiteten Therapieverfahren [62]. Sie ermöglicht eine schnelle und sichere Behandlung der Dysphagie [62-65]. Von Seiten der Kritiker werden immer wieder die hohen Kosten der Stents und die häufigen Spätkomplikationen durch Tumor-In- und Overgrowth genannt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die schnelle und ambulante Implantation insgesamt weniger Geld ausgegeben werden muss als für andere Therapieoptionen, die mit einer Hospitalisierung des Patienten verbunden sind [121]. Die durch den Tumor-In- und Overgrowth entstehende erneute Dysphagie lässt sich durch APC-Koagulation und die Einlage eines zweiten Stents in den bereits vorhandenen meist leicht und ohne große Belastung des Patienten beheben. Ein weiterer Nachteil der SEMS ist, dass sie im Fall von Schmerzen oder einer Stentdislokation nur schwer wieder entfernt werden können. In vielen Fällen lässt sich der Stent jedoch nach Freilegung durch APC nach innen zum Stentlumen hin einstülpen und so extrahieren. Neue selbstexpandierende Plastikstents (SEPS) werden dies Vorgehen eventuell sogar noch erleichtern. Den bei SEMS am ösophagogastralen

Übergang häufig auftretenden gastroösophagealen Reflux könnten Neuentwicklungen mit Anti-Reflux-Mechanismen verringern [122].

Mittlerweile stehen eine Vielzahl von verschiedenen Stents zur Verfügung [62]. Unterschieden werden muss vor allem zwischen den Metal-Stents und den Plastik-Stents sowie zwischen Stents mit und ohne Ummantelung (mit cover/gecoated). Die Frage, wann welcher Stent zum Einsatz kommen sollte, wird in der Literatur intensiv diskutiert und ist stark von den Präferenzen des Endoskopeurs abhängig. Generell sind Stents mit Cover für Tumorstenosen zu bevorzugen, da sich der Tumor-In- und Overgrowth langsamer entwickelt und so weniger Re-Interventionen nötig sind [66]. In einer Studie von Siersema [123] konnte gezeigt werden, dass zwischen den gängigen gecoverten Stents in Bezug auf Besserung der Dysphagie, auf die Komplikationsraten sowie das Auftreten erneuter Dysphagie keine wesentlich Unterschiede bestehen. Daher sollte die Wahl des Stents auf der Lokalisation und der Beschaffenheit der Stenose basieren [62].

In vier Studien konnte gezeigt werden, dass Stent-Komplikationen nach vorangegangener Radiatio zunehmen. Diese Ergebnisse konnten allerdings von weiteren fünf Studien widerlegt werden ([62] (Tabelle 3)), so dass zurzeit kein Grund besteht, nach vorausgegangener RTX auf eine Stentimplantation zu verzichten. Außerdem benötigen gerade Patienten, die mit dieser Therapieform behandelt wurden, häufig auf Grund von Strahlenstenosen oder Fisteln eine Stenteinlage.

Ein mit den SEMS konkurrierendes Verfahren ist die Intraluminale-Brachytherapie. Hier werden mit einer Strahlendosis von 12 Gy im „high dose rate“ –Verfahren in einer Sitzung von 20 bis 30 Minuten Dauer gute Ergebnisse erzielt [57, 71] (Abschnitt 1.3.4.2.6.). Neuere Studien zeigen längere rezidivfreie Intervalle bei geringen Nebenwirkungen bei einer Applikation von 16 Gy in zwei oder 18 Gy in drei Sitzungen [124]. Nachteile dieser Therapie: Die Dysphagie erfährt erst nach einigen Tagen Besserung, der technischer Aufwand ist hoch und Strikturen, Fisteln und Ulzera können auftreten.

Eine randomisierte Studie von Homs [125] mit 209 Patienten hat die Brachytherapie mit der Stentimplantation verglichen. Es zeigte sich, dass bei

einer einmaligen Bestrahlung mit 12 Gy Komplikationen in etwa ebenso häufig auftreten wie in der Stent-Gruppe. Die Verbesserung der Dysphagie hielt bei den bestrahlten Patienten allerdings länger an. Außerdem war die Lebensqualität dieser Patienten bei gleicher Überlebensdauer höher. Die Stents waren lediglich in Bezug auf die Geschwindigkeit der Symptombesserung überlegen. In einer Folgestudie von Steyerberg und Homs [126] wurden die Patienten zuerst nach einem eigens entwickelten Bewertungssystem, das den Gesundheitszustand und das Krankheitsstadium berücksichtigte, in Gruppen eingeteilt und dann einer Behandlung mittels Stent oder Brachytherapie zugewiesen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass nur die relativ „gesunden“ Patienten (Score <3,5) von der Brachytherapie profitierten. In der mittleren Gruppe (Score 3,5 bis 5) zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmöglichkeiten, wohingegen in der Gruppe der Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand (Score >5) sich die Stent-Gruppe deutlich überlegen zeigte. Die Autoren empfehlen daher Patienten in gutem Allgemeinzustand mittels Brachytherapie zu behandeln und Patienten mit kurzer Lebenserwartung und schlechtem Allgemeinzustand mit einem Stent zu versorgen.

4.2.6. Diskussion des postoperativen Verlaufs

Im Verlauf der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie verstarben postoperativ in den ersten 30 Tagen 3,8% der Patienten. Diese 30-Tagesletalität entspricht der anderer großer Zentren [28, 86, 88]. Nur Siewert [9] und Ellis [38] berichten von einer Klinikletalität von ca. 2%. Hier wurde aber präoperativ eine starke Selektion der Patienten in Bezug auf Vorerkrankungen, Alter und Allgemeinzustand vorgenommen.

Bei 23,8% der Patienten trat allerdings eine Insuffizienz der Anastomose auf. Hier sollte beachtet werden, dass nur in 10 Fällen (10,5%) eine erneute Re thorakotomie mit Revision der Anastomose nötig wurde. Die übrigen Patienten konnten mit einem Stent und einer Drainage oder konservativer Strategie (Antibiotikatherapie plus Nahrungskarenz) suffizient behandelt werden. Moon [127] und Hölscher [128] berichten von ähnlich hohen

Insuffizienzraten, wohingegen in der Mehrzahl der übrigen Arbeiten [5, 37, 38, 85, 88, 91] von Insuffizienzraten von 8 bis 9,4 %, also der Hälfte, berichtet wird. Von den Patienten mit Anastomoseninsuffizienz verstarben fünf (20%) an den Folgen der Insuffizienz. Hieraus lässt sich ein gutes Management der Leckagen ableiten, da die Sterblichkeitsrate mit 20% als günstig zu bewerten ist.

4.2.7. Diskussion des Überlebens

Das mittlere Überleben des Gesamtkollektivs (133 Patienten) betrug 21,5 Monate. Die 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) betrug 47,9 und 31,5 Prozent. Vergleichbare Studien weisen 2-JÜR von 37 bis 47% und 5-JÜR von 13 bis 29% auf [30, 37, 91] (Tabelle 28). Im Vergleich zu diesen Studien sind die Ergebnisse in der Universitätsklinik Tübingen gleichwertig. Es muss allerdings bemerkt werden, dass die R0-Resektionsraten dieser Studien zwischen 54 und 59% variieren. In Tübingen wurde hingegen eine Resektionsrate von 90,8% erreicht. Somit ist der Anteil der prognostisch sehr viel günstigeren R0 resezierten Patienten in unserem Gesamtkollektiv höher. In der wegweisenden Basisstudie von Ellis [38] wurden 408 Patienten mit Ösophaguskarzinomen retrospektiv analysiert. Auch hier wurden sowohl Adenokarzinome wie auch Plattenepithelkarzinome in die Studie aufgenommen und die in rein kurativer Intention behandelten Ösophaguskarzinompatienten analysiert. Vergleicht man die Langzeitergebnisse dieser Studie mit der vorgelegten Arbeit, so stellt man fest, dass sich die Resultate sehr ähneln (Tabelle 28). Ellis erreichte in einem Zeitraum von 24 Jahren eine 5-JÜR für Adenokarzinome von 25,2% (10-JÜR 23,0%) vs. 20,7% für Plattenepithelkarzinome. Betrachtet man in der Arbeit von Ellis nur die letzten 8 Jahren (1986 bis 1994) des Studienzeitraums, so beträgt die 5-JÜR für R0-resezierte Ösophaguskarzinome 33,7% und ist somit identisch zu unserer 5-JÜR (32,3%). Die Ergebnisse der Studien von Hölscher [128] und Siewert [9] hingegen, die beide eine großes Patientenkollektiv untersucht haben, zeigen mit 5-JÜR von 37,4% für Plattenepithelkarzinome und mit 41,4 bis 46,8% für Adenokarzinome eine etwas längere 5-JÜR. Es muss allerdings beachtet werden, dass in beiden Arbeiten der Anteil der T1-Tumoren mit 23% im Vergleich zu 16% in unserer

Arbeit höher ist und die Überlebensraten vor allem in dieser Gruppe sehr hoch sind. In der Arbeit von Hölscher wurden außerdem nur Adenokarzinome untersucht, diese scheinen per se eine bessere Prognose zu haben. Vergleicht man die 5-JÜR mit den Ergebnissen für Adenokarzinome der vorliegenden Arbeit so gleichen sich die 5-JÜR mit 39,6% vs. 41,4% nahezu an. In der Arbeit von Siewert fällt vor allem die hohe Rate der T1-Tumoren (34,8%) auf und hier der hohe Anteil an T1a (14%) Tumoren, die nur die Mukosa infiltrieren, daher keine Lymphknotenbeteiligung zeigen und deshalb eine sehr günstige Prognose aufweisen [40-42, 45]. Siewert konnte auch einen Vorteil im Überleben für die Adenokarzinome zeigen. Dieses Ergebnis muss mit Vorsicht betrachtet werden. Erstens sind die beiden Gruppen nicht homogen, da bei den Adenokarzinomen deutlich mehr T1 (insbesondere T1a 14%) als in der Gruppe der Plattenepithelkarzinome (T1 26,8%; T1a 7,0%) vertreten sind. Außerdem wurden in der Adenokarzinom-Gruppe mehr R0-Resektionen erreicht, die 30-Tagesletalität war niedriger und die operativen Eingriffe waren weniger invasiv. Ebenfalls zu berücksichtigen ist die Zunahme der Adenokarzinome im Beobachtungszeitraum bei gleichzeitiger Reduzierung der postoperativen Komplikationen und der Mortalität. Der Grund hierfür dürfte in der verbesserten Operationstechnik sowie dem Fortschritt in der Intensivmedizin und der präoperativen Vorbereitung/ Selektion zu suchen sein. Diese Faktoren könnten in der Gruppe der Adenokarzinome zu einem besseren Überleben beigetragen haben.

| Autor | Anzahl | Histologie | R0 | 2-JÜR | 5-JÜR | 10-JÜR |
|-----------------------|--------|------------|-------------|-------|-------|-------------|
| Eigene Arbeit | 105 | SCC+AC | 90,5 | 49,5 | 32,3 | 21,3 |
| | 66 | AC | 91,9 | 56,1 | 39,6 | 30,1 |
| | 39 | SCC | 88,7 | 41,0 | 20,2 | 12,6 |
| Ellis [38] | 408 | SCC+AC | 83,0 | 47,0 | 29,2 | 23,0 |
| | 181 | AC | keine Daten | 42,0 | 25,2 | 23,0 |
| | 134 | SCC | keine Daten | 37,0 | 20,7 | 15,0 |
| Hölscher [128] | 165 | AC | 83,0 | 60,0 | 41,4 | keine Daten |
| Siewert [9] | 407 | AC | 82,1 | 62,0 | 46,8 | 40,0 |
| | 652 | SCC | 78,0 | 58,0 | 37,4 | 24,0 |

Tabelle 28: Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Studien

Analysiert man das Überleben anhand des T-Stadiums, so fällt auf, dass in der vorliegenden Studie die Patienten mit T1-Tumoren dieselben Überlebensraten zeigen (41%) wie die Patienten mit als T2 klassifizierten Tumoren (Abschnitt 3.2.3.2.). In vergleichbaren Studien fielen die Langzeitergebnisse für T1-Tumoren dagegen deutlich besser aus; die 5-JÜR für diese Gruppe lag zwischen 70 und 85% [38, 86, 128]. In der vorliegenden Arbeit weisen bereits 23,5% der Patienten im Stadium T1 Lymphknotenmetastasen auf; dies spricht dafür, dass vor allem T1b-Tumoren vorliegen. In dieser Gruppe (T1b) treten in vergleichbaren Studien zwischen 18 und 47% Lymphknotenmetastasen auf (Tabelle 27 [41]). Allerdings zeigen sich Unterschiede zwischen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen. Bei erstgenannten finden sich bei infiltrierter Submukosa in 8 bis 18% der Karzinome Lymphknotenmetastasen. Lediglich Streiz konnte eine Infiltrationsrate von 44% nachweisen. In der Gruppe der Plattenepithelkarzinome sind bereits 23 bis 47% der Tumoren in die Lymphknoten metastasiert (Tabelle 27). In unserer Arbeit finden sich bei den Adenokarzinomen im Stadium T1 keine (0%) Lymphknotenmetastasen. Bei den Plattenepithelkarzinomen waren hingegen in 4 Fällen (57%) bereits die Lymphknoten beteiligt. Zudem ist die Gruppe der T1-Tumoren mit 17 Patienten nicht sehr groß, was sie für Ausreißer anfällig macht, die das Ergebnis stark verfälschen können. Vier Patienten, das entspricht 23,5% in dieser Gruppe der

von T1-Tumoren betroffenen Patienten, zeigten ein Überleben kleiner 12 Monate und damit ein für das Tumorstadium 1 sehr schlechtes Outcome.

Eine weitere Auffälligkeit in der vorliegenden Arbeit ist, dass der Lymphknotenbefall in der univariaten Analyse zwar einen deutlichen Trend für ein verlängertes Überleben zeigt, aber mit $p=0,09$ keine statistische Signifikanz erreicht. Aus der multivariaten Analyse geht er nicht als unabhängiger prognostischer Faktor hervor. Untersucht man Platten- und Adenokarzinome jedoch getrennt, ergibt sich ein ganz anderes Bild. In der Gruppe der Adenokarzinome ist das Überleben der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen mit einer 2-JÜR von 67,7% und einer 5-JÜR von 56,1% dem Überleben der Patienten mit bereits in die Lymphknoten metastasierten (N1) Karzinomen eindeutig überlegen; sie kommen auf eine 5-JÜR 42,8% bzw. 10-JÜR von 25,7% ($p=0,009$). Das entspricht der Erfahrung anderer Autoren [9, 38, 128].

Bei Plattenepithelkarzinomen konnte in unserer Arbeit kein Vorteil im Überleben für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen gegenüber den Patienten mit Lymphknotenbefall gezeigt werden (22,4% vs. 15,3%). Zwar konnte ein Trend für ein verbessertes Überleben der Patienten ohne Infiltration der Lymphknoten gezeigt werden, der aber mit $p=0,785$ keine statistische Signifikanz erreicht. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Ergebnisse, die unsere Erkenntnisse belegen oder erklären würden. Lediglich in der Studie von Urba [88] wird darauf hingewiesen, dass kein signifikanter Unterschied im Überleben für den N-Status gefunden wurde. In dieser Studie wird allerdings nicht zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen differenziert, so dass sich nicht feststellen lässt, ob Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen vorhanden sind. Die 5-JÜR ist in der Arbeit von Urba mit 16% sehr niedrig und entspricht mit 20,2% in etwa der Überlebensrate bei Plattenepithelkarzinomen in unserer Studie (Abbildung 20).

Möglicherweise liegt dieses Ergebnis der vorliegenden Studie in einem statistischen Phänomen begründet: Die Gruppe der Plattenepithelkarzinome ist mit 39 Patienten nicht sehr groß und teilt sich noch einmal in die Subgruppen N0 mit 26 Fällen und N1 mit 13 Fällen. In diesen kleinen Gruppen reichen

bereits wenige Sonderfälle, so genannte Ausreißer, aus, um das Überleben der ganzen Gruppe in der Statistik zu verfälschen. In der Kategorie N0 befinden sich 8 Patienten (36,4%) mit einem postoperativem Überleben von unter einem Jahr. 22,7% (5 Patienten) verstarben sogar innerhalb des ersten halben Jahres nach Operation.

Eine zweite oder ergänzende Erklärung könnte sein, dass das in dieser Studie verwendete TNM-Staging ein rein postoperatives ist und das Staging vor neoadjuvanter Therapie deswegen nicht ausgewertet werden konnte. Für eine Erfassung des präoperativen bzw. prä-neoadjuvanten Stagings war die Dokumentation zu schlecht, zudem waren die Untersuchungsmethoden sehr uneinheitlich, was eine Auswertung unmöglich machte. Daraus folgt das Problem, dass initial höhergradige Tumoren vor allem im Stadium T3/ N1, da diese bevorzugt einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden – nun nach erfolgtem Downstaging in die Stadien T1/ N0 überführt wurden. Ihre Prognose entspricht aber nicht der Prognose der Tumoren, für die bereits initial ein T1/ N0 Stadium diagnostiziert wurde, da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Micrometastasen oder bereits stattgefundenener Metastasierung in dieser Gruppe viel höher ist. Dieser Fehler tritt in der Gruppe der Plattenepithelkarzinome verstärkt auf, da hier 38,5% der Patienten neoadjuvant behandelt wurden im Gegensatz zu 24,2% bei den Adenokarzinomen.

Die Stadieneinteilung nach UICC [21] hat den Vorteil, dass sie nicht nur das T-Stadium, sondern auch das N- und M-Stadium der Patienten mitberücksichtigt. Hier ergab sich zwischen den Stadien I, II und III ein deutlicher Unterschied im Überleben ($p=0,006$), der mit den Ergebnissen in der Literatur vergleichbar ist [20, 38]. Doch auch hier fällt auf, dass für das Stadium I, das die T1-, N0- und M0-Tumoren enthält, die Ergebnisse unter dem durchschnittlichen Überleben vergleichbarer Arbeiten liegen. Das hat seine Ursache in dem schlechten Langzeitüberleben der Patienten mit T1/ N0 Tumoren und Plattenepithelkarzinomen.

Die Histologie stellte sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als eigenständiger prognostischer Faktor dar. Es konnte ein Überlebensvorteil für die Gruppe der Adenokarzinome nach fünf Jahren von

39,6% vs. 20,2% für Plattenepithelkarzinome gezeigt werden ($p= 0,048$). Die beiden Gruppen zeigen in Bezug auf die Verteilung des T- und N-Stadiums Unterschiede. Ein durchschnittlich höheres Tumorstadium und eine höhere Anzahl von Lymphknotenmetastasen wurden für die Adenokarzinome registriert (Tabelle 25). Trotz des höheren und damit prognostisch schlechteren TNM-Stadiums schneiden die Adenokarzinome im Langzeitüberleben besser ab. Eine mögliche Erklärung ist die unterschiedliche Tumorbiologie [129]. Plattenepithelkarzinome treten häufiger multifokal auf und metastasieren früh in das obere und untere Mediastinum sowie in die abdominellen Lymphknotenstationen. Die Adenokarzinome zeigen eine geringere submukosale Ausbreitung und metastasieren meist weniger diffus. Da aufgrund der embryologischen Abstammung des unteren Ösophagus der primäre Lymphabfluss nach distal verläuft [130] treten Lymphknotenmetastasen meist im hinteren unteren Mediastinum sowie entlang der kleinen Kurvatur des Magens auf und nur selten im mittleren oder unteren Mediastinum. Daher sind sie in der Regel sicherer und vollständiger zu entfernen [9, 128, 129]. Auch Siewert [9], Urba [88] und Stein [131] haben die Tumorhistologie als unabhängigen prognostischen Faktor beschrieben und konnten ein verbessertes Überleben für die Subgruppe der Adenokarzinome zeigen [9, 83, 88]. Nicht endgültig geklärt ist, ob das bessere Überleben aus dem histologischen Zelltyp selbst oder der unterschiedlichen Ätiologie sowie dem unterschiedlichen Verhalten der Tumorausbreitung und des Lymphabflusses resultiert [3, 132]. Es muss allerdings erwähnt werden, dass ein verbessertes Überleben für Adenokarzinome in anderen Studien nicht gezeigt werden konnte [30, 38, 133]. In einer großen Studie in Japan hat Tachimori [134] im Gegenteil einen Überlebensvorteil für die Gruppe der Plattenepithelkarzinome nachgewiesen. Es hat allerdings den Anschein, dass die Ösophaguskarzinome in Asien, vor allem in Japan und China, eine andere Epidemiologie und Tumorbiologie aufweisen und daher nicht ohne weiteres mit Studien aus Europa und den USA verglichen werden können [135, 136]. Die Ursache hierfür ist bis heute nicht ganz geklärt. Entscheidende Faktoren dürften aber neben den genetischen Unterschieden, die Ernährung und der Anteil der übergewichtigen Menschen in

der Bevölkerung sein. Diese Faktoren wiederum begünstigen das Auftreten von gastroösophagealem Reflux und Barrett-Mukosa und hierdurch die Entstehung von Adenokarzinomen ([92] (Tabelle 1 und 2)). Wenn man die Inzidenz des Adenokarzinoms bei Asiaten analysiert, die in die USA ausgewandert sind, so zeigt sich auch hier ein Anstieg der Inzidenz, der allerdings nicht ganz dem der weißen Bevölkerung der USA entspricht [137]. Somit dürften, wie oben beschrieben, mehrere Faktoren für die Entstehung der Adenokarzinome verantwortlich sein.

In unserer Studie muss aber, wie bereits diskutiert, das allgemein schlechte Abschneiden der Plattenepithelkarzinome für frühe Tumorstadien (T1 u. 2) und für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen berücksichtigt werden. Es stellt sich nun die Frage, ob der Zelltyp (Plattenepithel) und die Zellbiologie für das schlechte Langzeitüberleben in dieser Gruppe verantwortlich sind; oder ob die im Vergleich zur Literatur geringe Überlebensrate der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen auf Grund eines zufälligen schlechten individuellen Verlaufs der Erkrankung, unabhängig vom Zelltyp, ein scheinbarer prognostischer Unterscheid für die Tumorphistologie generiert wird.

4.3. Abschließende Betrachtungen

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie abschließend, so lässt sich feststellen, dass die epidemiologischen Daten denen anderer europäischer Zentren entsprechen. Auch wir konnten einen Anstieg der Adenokarzinome in den vergangenen Jahren feststellen. Deren Anzahl übertraf die der Plattenepithelkarzinome in unserem Studienkollektiv. Somit ist auch die Behandlung der Adenokarzinome im chirurgischen Alltag in den Vordergrund gerückt und dürfte in den folgenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen.

Als prognostische Faktoren konnten wir die Infiltrationstiefe der Tumoren, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, die Histologie des Tumors sowie die komplette (R0) Resektion des Tumors identifizieren. Somit ist ein möglichst genaues Staging der Patienten von entscheidender Bedeutung, um die exakte Tumorausbreitung zu erfassen und die für den Patienten nötige Ausdehnung des chirurgischen Eingriffs zu bestimmen oder eine adäquate palliative Therapie durchzuführen.

Das N-Stadium stellte sich in unserer Studie nur als prognostischer Faktor für die Subgruppe der Adenokarzinome dar und muss als Besonderheit dieser Studie weiter untersucht werden, da es keine definitive Erklärung für dieses Phänomen gibt.

Da die Histologie der Tumoren eine entscheidende Rolle für das Überleben, aber auch für die Art und das Ausmaß der durchzuführenden Operation spielt, muss dringend empfohlen werden, in folgenden Studien diese beiden Tumorformen getrennt zu untersuchen. Es ergeben sich sonst zu viele Vermischungen, die die Ergebnisse verfälschen und somit eventuelle leichte Überlebensvorteile für neue Behandlungsformen verschleiern können.

Die Überlebensraten der Patienten sind mit 32,3% nach fünf Jahren mit denen anderer Zentren vergleichbar. Es sterben aber immer noch mehr als 2/3 der Patienten an ihrem Tumorleiden. Dieses Ergebnis ist nicht zufrieden stellend und erfordert weitere Anstrengungen im Kampf gegen diese Erkrankung. Die operativen Möglichkeiten, ein verbessertes Überleben zu erreichen, ohne dabei die Operationsletalität und Komplikationsrate zu steigern, scheinen allerdings ausgeschöpft. Daher wird in Zukunft verstärkt an multidisziplinären

Therapieformen geforscht werden müssen. Hierbei kommt vor allem der neoadjuvanten und adjuvanten Radio-Chemotherapie mit neuen Medikamenten und Behandlungsregimen eine bedeutende Rolle zu.

Um die Wirksamkeit neuer Behandlungsformen überprüfen zu können, ist es wichtig, die prognostischen Faktoren der Erkrankung genau zu kennen und ein adäquates, am Überleben orientiertes Staging zur Verfügung zu haben. Außerdem muss das chirurgische Verfahren je nach Tumorentität und Ausbreitung gewählt werden. Alle angewandten Operationsverfahren sollten nach den aktuellen Standards der Fachgesellschaften und in ausreichender Zahl durchgeführt werden, um das bestmögliche Ergebnis zu erreichen. Die durchgeführten Operationen und der weitere postinterventionelle Verlauf sowie die Lebensqualität der Patienten sollten dokumentiert und hausintern evaluiert werden, um mögliche Schwachstellen aufzudecken. Mit diesen chirurgischen Ergebnissen müssen neue Behandlungskonzepte verglichen werden. Nur so kann überprüft werden, ob neue Therapieformen eine wirkliche Verbesserung für das Überleben und die Lebensqualität der Patienten bringen und ob ein eventuell aggressiveres und belastenderes Vorgehen gerechtfertigt ist. Hierbei können die Daten dieser Arbeit, die die Ergebnisse eines einzelnen Zentrums innerhalb eines Jahrzehnts widerspiegeln, einen Beitrag leisten.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Die Ösophagustumoren sind in Deutschland bei Männern für 1,7% und bei den Frauen für 0,5% aller malignen Neuerkrankungen verantwortlich. Mit einer mittleren 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) von 19 bis 27% gehören sie zu den Tumoren mit einer äußerst schlechten Prognose und sind daher auch für 4% aller Krebstoten in Deutschland verantwortlich. Trotz des medizinischen Fortschritts der vergangenen 20 Jahre konnte das Gesamtüberleben nur leicht verbessert werden. Da über die Behandlung der einzelnen Tumorstadien und Entitäten noch lange kein Konsens besteht, macht es sich die vorliegende Arbeit zur Aufgabe, die an der Universität Tübingen operierten Ösophaguskarzinome zu erfassen und das Überleben in Abhängigkeit von den prognostischen Faktoren zu untersuchen. Im Ergebnis bietet die Studie Daten, an Hand derer neue Behandlungsansätze auf ihre Überlegenheit hin überprüft werden können.

Einteilung und Histologie: Histologisch werden Ösophaguskarzinome in Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome unterschieden sowie nach ihrer Lokalisation in cervicale, suprabifurkale und infrabifurkale sowie in Kardiakarzinome. In den vergangenen Jahren hat die Histologie immer mehr an Bedeutung gewonnen, da für die unterschiedlichen Entitäten verschiedene Behandlungsschemata und OP-Verfahren etabliert wurden.

Epidemiologie: Ösophagustumoren treten gehäuft vor allem in den westlichen Staaten sowie in Japan und China auf. Allerdings unterscheiden sich die Tumoren hinsichtlich ihrer Inzidenz selbst innerhalb der einzelnen Regionen der Länder deutlich. Auch Histologie und Tumorbilogie variieren teilweise deutlich; Beispiel hierfür sei das gehäufte Auftreten von Adenokarzinomen in Europa und den USA sowie das Übergewicht der Plattenepithelkarzinome in Japan und China genannt.

Ätiologie: Für das Auftreten von Ösophaguskarzinomen werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht, die sich für Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome unterscheiden. Bei Erstgenannten gelten Nikotinabusus sowie der Genuss von Alkohol und heißen und sehr scharfen Nahrungsmitteln als Risikofaktoren, zudem sind Männer häufiger betroffen. Adenokarzinome werden

durch Nikotinabusus, Fettleibigkeit, gastroösophagealen Reflux sowie die hieraus resultierende Barrett-Mukosa begünstigt.

Behandlung: Die Behandlung der Ösophaguskarzinome richtet sich nach der Tumordinfiltrationstiefe, dem Lymphknotenbefall und dem Vorliegen von Fernmetastasen. Ist die Submukosa noch nicht infiltriert, kommt eine endoskopische Mukosaresektion oder eine Merendino-Operation in Frage. Ist die Submukosa betroffen, sollte eine komplette chirurgische Resektion mit den entsprechenden Lymphknotenstationen durchgeführt werden. Die Wahl des Operationsverfahrens richtet sich vor allem nach der Lokalisation des Tumors und bedingt nach der Tumorphistologie. Ab dem Stadium T3 und oder N1 werden heute im Rahmen von Studien neoadjuvante Behandlungsstrategien angewandt. Bei T4-Tumoren oder dem Auftreten von Fernmetastasen ist eine kurative Therapie nicht mehr möglich, so dass palliative Behandlungskonzepte zum Einsatz kommen.

Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten der Universitätsklinik Tübingen in einem 10-Jahreszeitraum (1994 bis 2004) untersucht, die aufgrund eines Ösophaguskarzinoms einer mit kurativer Intention durchgeführten Tumorresektion unterzogen wurden. Das Gesamtkollektiv bestand nach Auswertung der OP-Bücher aus dem Studienzeitraum aus 133 Patienten. 28 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden daher ausgeschlossen. Somit besteht das untersuchte Kollektiv aus 105 Patienten. Es wurden Daten der Allgemein Chirurgie, des Pathologischen Institutes und des Südwestdeutschen Tumorzentrums verwendet.

Ergebnisse: Die Mehrheit der 105 Patienten, nämlich 87% war männlich. Das mediane Alter vor Operation betrug 62 Jahre. 62,9% der Tumoren waren Adenokarzinome und 37,1% Plattenepithelkarzinome. Es konnte ein Anstieg der Adenokarzinome über den Auswertungszeitraum gezeigt werden. Die Tumorstadien verteilten sich wie folgt: T0=9,5%; T1=17,2%; T2=33,2%; T3=38,1%; T4=1,9%. Etwa die Hälfte der Patienten zeigte bereits einen Befall der lokalen Lymphknoten (45,7%). Bei 6,7% wurden intraoperativ Organmetastasen gefunden. 37,1% wurden mit Radio- und/ oder Chemotherapie behandelt.

Die Mehrzahl der Patienten (70,5%) wurde einer thorako-abdominalen Ösophagusresektion unterzogen. Ein rein abdominaler Zugang wurde bei 23,8% der Patienten, vor allem bei Kardiakarzinomen, gewählt. Bei der Rekonstruktion des Speisewegs überwog mit 66,7% der Magenhochzug vor der Rekonstruktion mittels Roux-Y-Anastomose (26,7%). Lediglich in 7 Fällen (6,7%) wurde ein Jejunum-/ Colon-Interponat verwendet. Bei nahezu allen Patienten (90,5%) konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Postoperativ verstarben 3,8% innerhalb von 30 Tagen. Anastomoseninsuffizienzen traten postoperativ in 23, 8% der Fälle auf. Während der Nachbeobachtung (im Mittel 2 Jahre) trat bei 30,5% ein Tumorrezidiv auf.

Das Gesamtüberleben betrug post OP im Mittel zwei Jahre. Die 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate betrug 32,3% und 21,6%. Aus der univariaten Analyse gingen das TNM-Stadium (T1/2 gegen T3), das Vorliegen von Organmetastasen, die R0-Resektion, die UICC-Stadieneinteilung sowie die Histologie als prognostische Faktoren hervor. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen hatte nur in der Gruppe der Adenokarzinome einen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Die multivariate Analyse identifizierte das T-Stadium, das Vorliegen von Organmetastasen sowie die Histologie als unabhängige prognostische Faktoren.

Diskussion: Auch in dieser Arbeit konnte eine Zunahme der Adenokarzinome gezeigt werden, die mit 62,9% häufiger als die Plattenepithelkarzinome auftraten. Dies entspricht der Erfahrung anderer Autoren in den westlichen Ländern. Als Ursache werden die Zunahme der Adipositas in der Bevölkerung sowie Lebens- und Ernährungsgewohnheiten diskutiert. Hier zeigen sich große Unterschiede in den einzelnen Ländern.

Die meisten Patienten (70,4%) wurden in unserer Studie mittels einer transthorakalen Ösophagusresektion behandelt und die Rekonstruktion fand überwiegend (66,7%) mittels Magenhochzug statt. Ein Überlebensvorteil für eines der chirurgischen Resektionsverfahren konnte nicht gezeigt werden. Dies entspricht den Erfahrungen anderer Arbeiten. Allerdings gab es in den vergangenen Jahren Hinweise, dass Subgruppen von einer subtotalen en bloc Ösophagektomie mit 2-Feld-Lymphadenektomie und hoch-intrathorakaler-

Ösophagogastrotomie profitieren. Bei Tumoren im Stadium T1a (m1) kann eine endoskopische Mukosaresektion oder eine Merendino-Operation in Betracht gezogen werden.

Ein weiterer strittiger Punkt ist die adjuvante Radio-Chemotherapie. In dieser Arbeit konnten die einzelnen Therapieschemata aufgrund der kleinen Fallzahl und der Vielzahl der Therapieregime nicht miteinander verglichen werden. Es wurden daher lediglich Patienten, die mit R-/CTX vor- bzw. nachbehandelt wurden, mit den rein chirurgisch behandelten Patienten verglichen. Hier konnte kein Überlebensvorteil für die R-/CTX gezeigt werden. Auch in den großen randomisierten Studien konnte kein Vorteil für die adjuvante R-/CTX gezeigt werden. Für Tumoren im Stadium T3 zeigt sich ein Überlebensvorteil für die mittels R-/CTX behandelten Patienten. Auch gibt es Hinweise, dass zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen im Hinblick auf die Therapie unterschieden werden muss. Adenokarzinome profitieren nicht von einer zusätzlichen Radiatio, wohingegen Patienten mit Plattenepithelkarzinome gerade von der zusätzlichen Bestrahlung profitieren. Allerdings ist dieses Gebiet Ziel intensiver Forschung, es werden ständig neue Therapieformen und Schemata getestet, so dass noch keine endgültigen Empfehlungen abgegeben werden können.

Das Gesamtüberleben lag in unsere Studie nach 5 Jahren bei 31,5%. Dies entspricht einer mittleren Überlebenszeit von 21 Monaten. Andere Zentren berichten über ähnliche 5-JÜR. In unserer Arbeit fällt allerdings eine im Vergleich zu anderen Studien niedrige 5-JÜR (41%) für T1 Tumoren auf. In dieser Gruppe berichten andere Autoren über 5-JÜR von 70 bis 85%. Eine mögliche Erklärung sind die kleinen Fallzahlen in dieser Gruppe, die sie für so genannte Ausreißer anfällig machen. Weiter ist die hohe Zahl an mit R-/CTX vorbehandelten Patienten in dieser Gruppe zu berücksichtigen, die sich vor der zusätzlichen R-/CTX in einem höheren präoperativen Stadium befanden. Auch ist die Rate der T1b-Tumoren im Vergleich zu anderen Arbeiten höher, in denen vor allem T1a-Karzinome in dieser Gruppe auftreten, die aufgrund ihrer geringeren Lymphknotenmetastasierung eine deutlich bessere Prognose haben.

Eine weitere Auffälligkeit der vorliegenden Studie besteht darin, dass nur bei Adenokarzinomen ein verbessertes Überleben für Tumoren ohne Lymphknotenbeteiligung gezeigt werden konnte. Für die Plattenepithelkarzinome stellte der Lymphknotenbefall keinen prognostischen Faktor dar. Für dieses Phänomen finden sich keine vergleichbaren Ergebnisse in der Literatur. Als Ursachen muss neben der kleinen Fallzahl noch die höhere Anzahl der mittels R-/CTX behandelten Patienten diskutiert werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse größtenteils mit denen anderer westlicher Zentren vergleichbar sind. Bei einem Gesamtüberleben von 31,5% sind aber weitere Anstrengungen nötig, um den betroffenen Patienten eine bessere Prognose zu ermöglichen. Hier müssen vor allem die steigende Zahl der Adenokarzinome sowie die unterschiedlichen Eigenschaften der Plattenepithel- und Adenokarzinome berücksichtigt werden.

6. Referenzen

1. Bertz J., G.K., Haberland J., Hentschel S., Kaatsch P., Katalinic A., Stabenow R., Stegmaier C., Ziegler H., Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends. 2006, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
2. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(1): p. 10-30.
3. Siewert, J.R. and H.J. Stein, Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 1998. 85(11): p. 1457-9.
4. Siewert, J.R., et al., [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg*, 1987. 58(1): p. 25-32.
5. Daly, J.M., et al., Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*, 2000. 190(5): p. 562-72; discussion 572-3.
6. Devesa, S.S., W.J. Blot, and J.F. Fraumeni, Jr., Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*, 1998. 83(10): p. 2049-53.
7. Bareiss, D., et al., [Current epidemiology of carcinoma of the esophagus and cardia in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2002. 127(25-26): p. 1367-74.
8. Hesketh, P.J., et al., The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer*, 1989. 64(2): p. 526-30.
9. Siewert, J.R., et al., Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*, 2001. 234(3): p. 360-7; discussion 368-9.
10. Poon, R.T., et al., Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications. *Ann Thorac Surg*, 1998. 65(6): p. 1529-34.
11. Shibuya, H., et al., The relation between an esophageal cancer and associated cancers in adjacent organs. *Cancer*, 1995. 76(1): p. 101-5.
12. Watanabe, A., et al., Head and neck cancer associated with esophageal cancer. *Auris Nasus Larynx*, 2007. 34(2): p. 207-11.
13. Blot, W.J., Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol*, 1994. 21(4): p. 403-10.
14. Blot, W.J. and J.K. McLaughlin, The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol*, 1999. 26(5 Suppl 15): p. 2-8.
15. Doll, R., et al., Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj*, 1994. 309(6959): p. 901-11.
16. Lagergren, J., et al., Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999. 340(11): p. 825-31.
17. Chow, W.H., et al., The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Jama*, 1995. 274(6): p. 474-7.
18. Shaheen, N. and D.F. Ransohoff, Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *Jama*, 2002. 287(15): p. 1972-81.
19. Lagergren, J., R. Bergstrom, and O. Nyren, Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med*, 1999. 130(11): p. 883-90.
20. Enzinger, P.C. and R.J. Mayer, Esophageal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(23): p. 2241-52.

21. Hermanek P., S.L., TNM classification of malignant tumors. International Union against cancer (UICC). 4. ed. 1987, Berlin: Springer - Verlag.
22. Greene FL., P.D., Fleming ID. et al., AJCC Cancer Staging Manual. 6. ed. 2002, New York: Springer. 1- 294.
23. Rösch, T., Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 1995. 5(3): p. 537-47.
24. Kelly, S., et al., A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*, 2001. 49(4): p. 534-9.
25. Van Dam, J., Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer. *Chest*, 1997. 112(4 Suppl): p. 184S-190S.
26. Kole, A.C., et al., Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J Cancer*, 1998. 78(4): p. 521-7.
27. Kato, H., et al., Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer*, 2002. 94(4): p. 921-8.
28. Bosset, J.F., et al., Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 1997. 337(3): p. 161-7.
29. Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(1): p. 11-20.
30. Kelsen, D.P., et al., Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339(27): p. 1979-84.
31. Le Prise, E., et al., A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 1994. 73(7): p. 1779-84.
32. Walsh, T.N., et al., A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1996. 335(7): p. 462-7.
33. Koshy, M., et al., Multiple management modalities in esophageal cancer: combined modality management approaches. *Oncologist*, 2004. 9(2): p. 147-59.
34. Muhr-Wilkenshoff, F., et al., [Current diagnosis and therapy of esophageal carcinoma]. *Z Gastroenterol*, 2004. 42(7): p. 615-21.
35. Gebski, V., et al., Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007. 8(3): p. 226-34.
36. Hölscher, A.H., et al., High-volume centers--effect of case load on outcome in cancer surgery. *Onkologie*, 2004. 27(4): p. 412-6.
37. Burmeister, B.H., et al., Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*, 2005. 6(9): p. 659-68.
38. Ellis, F.H., Jr., et al., Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals with improved staging criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. 113(5): p. 836-46; discussion 846-8.
39. Group, M.R.C.O.C.W., Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1727-33.

40. Liu, L., et al., Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(8): p. 1079-85.
41. Schroder, W., C.A. Gutschow, and A.H. Hölscher, Limited resection for early esophageal cancer? *Langenbecks Arch Surg*, 2003. 388(2): p. 88-94.
42. Westerterp, M., et al., Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch*, 2005. 446(5): p. 497-504.
43. Ell, C., et al., Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2000. 118(4): p. 670-7.
44. Pathirana, A. and G.J. Poston, Lessons from Japan--endoscopic management of early gastric and oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2001. 27(1): p. 9-16.
45. Bollschweiler, E., et al., High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. *Endoscopy*, 2006. 38(2): p. 149-56.
46. Stein, H.J., et al., Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg*, 2000. 232(6): p. 733-42.
47. Gutschow, C.A., et al., [Merendino procedure with preservation of the vagus for early carcinoma of the gastroesophageal junction]. *Zentralbl Chir*, 2004. 129(4): p. 276-81.
48. Altorki, N.K., L. Girardi, and D.B. Skinner, En bloc esophagectomy improves survival for stage III esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. 114(6): p. 948-55; discussion 955-6.
49. Skinner, D.B., En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983. 85(1): p. 59-71.
50. Orringer, M.B., B. Marshall, and M.C. Stirling, Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. 105(2): p. 265-76; discussion 276-7.
51. Barbier, P.A., et al., Quality of life and patterns of recurrence following transhiatal esophagectomy for cancer: results of a prospective follow-up in 50 patients. *World J Surg*, 1988. 12(2): p. 270-6.
52. Goldminc, M., et al., Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg*, 1993. 80(3): p. 367-70.
53. Hulscher, J.B., et al., Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*, 2002. 347(21): p. 1662-9.
54. Pommier, R.F., et al., Relationships between operative approaches and outcomes in esophageal cancer. *Am J Surg*, 1998. 175(5): p. 422-5.
55. Fok, M., et al., Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery*, 1993. 113(2): p. 138-47.
56. Teniere, P., et al., 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. *French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet*, 1991. 173(2): p. 123-30.
57. Homs, M.Y., E.J. Kuipers, and P.D. Siersema, Palliative therapy. *J Surg Oncol*, 2005. 92(3): p. 246-56.
58. Wong, R. and R. Malthaner, Esophageal cancer: a systematic review. *Curr Probl Cancer*, 2000. 24(6): p. 297-373.

59. McKernan, M., et al., The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 2008. 98(5): p. 888-93.
60. Loizou, L.A., et al., A prospective assessment of quality of life after endoscopic intubation and laser therapy for malignant dysphagia. *Cancer*, 1992. 70(2): p. 386-91.
61. Eickhoff, A., R. Jakobs, and J.F. Riemann, [Palliative treatment options for esophageal and gastric cancer]. *Internist (Berl)*, 2004. 45(7): p. 756-68.
62. Siersema, P.D., New developments in palliative therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006. 20(5): p. 959-78.
63. Leiper, K. and A.I. Morris, Treatment of oesophago-gastric tumours. *Endoscopy*, 2002. 34(2): p. 139-45.
64. Christie, N.A., et al., Results of expandable metal stents for malignant esophageal obstruction in 100 patients: short-term and long-term follow-up. *Ann Thorac Surg*, 2001. 71(6): p. 1797-801; discussion 1801-2.
65. Bartelsman, J.F., et al., Palliation of patients with esophagogastric neoplasms by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis: experiences in 153 patients. *Gastrointest Endosc*, 2000. 51(2): p. 134-8.
66. Vakil, N., et al., A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(6): p. 1791-6.
67. May, A., E.G. Hahn, and C. Ell, Self-expanding metal stents for palliation of malignant obstruction in the upper gastrointestinal tract. Comparative assessment of three stent types implemented in 96 implantations. *J Clin Gastroenterol*, 1996. 22(4): p. 261-6.
68. Morgan, R.A., et al., Malignant esophageal fistulas and perforations: management with plastic-covered metallic endoprostheses. *Radiology*, 1997. 204(2): p. 527-32.
69. Heindorff, H., et al., Endoscopic palliation of inoperable cancer of the oesophagus or cardia by argon electrocoagulation. *Scand J Gastroenterol*, 1998. 33(1): p. 21-3.
70. Heier, S.K., et al., Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology*, 1995. 109(1): p. 63-72.
71. Nickers, P., I. Kunkler, and P. Scalliet, Modern brachytherapy: current state and future prospects. *Eur J Cancer*, 1997. 33(11): p. 1747-51.
72. Enzinger, P.C., D.H. Ilson, and D.P. Kelsen, Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol*, 1999. 26(5 Suppl 15): p. 12-20.
73. Ilson, D.H., et al., Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 1999. 17(10): p. 3270-5.
74. Polee, M.B., et al., Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 2002. 86(5): p. 669-73.
75. Lokich, J.J., et al., Combined paclitaxel, cisplatin, and etoposide for patients with previously untreated esophageal and gastroesophageal carcinomas. *Cancer*, 1999. 85(11): p. 2347-51.
76. Findlay, M., et al., A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*, 1994. 5(7): p. 609-16.
77. Mackay, S. and G. Stefanou, Management of oesophageal carcinoma. *Aust Fam Physician*, 2006. 35(4): p. 202-6.

78. Ross, P., et al., Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, 2002. 20(8): p. 1996-2004.
79. Albertsson, M., Chemoradiotherapy of esophageal cancer. *Acta Oncol*, 2002. 41(2): p. 118-23.
80. Fritz, P., et al., [Concurrent chemotherapy and radiation therapy for unresectable locally advanced carcinoma of the esophagus. Phase II study and clinical review on literature]. *Strahlenther Onkol*, 2003. 179(5): p. 328-36.
81. Margolis, M., et al., Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 2003. 76(5): p. 1694-7; discussion 1697-8.
82. Jass, J.R., L.H. Sobin, and H. Watanabe, The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*, 1990. 66(10): p. 2162-7.
83. Stein, H.J., M. Feith, and J.R. Siewert, Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol*, 2000. 9(1): p. 35-41.
84. (UICC), I.U.a.c., TNM classification of malignant tumors. 5 ed. 1997, Berlin: Springer.
85. Steup, W.H., et al., Tumors of the esophagogastric junction. Long-term survival in relation to the pattern of lymph node metastasis and a critical analysis of the accuracy or inaccuracy of pTNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 111(1): p. 85-94; discussion 94-5.
86. Wijnhoven, B.P., et al., Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Br J Surg*, 1999. 86(4): p. 529-35.
87. Kaplan EL., M.P., Nonparametric estimations from incomplete observation. *J Am Stat Ass*, 1958. 53: p. 457- 481.
88. Urba, S.G., et al., Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001. 19(2): p. 305-13.
89. Swisher, S.G., et al., Changes in the surgical management of esophageal cancer from 1970 to 1993. *Am J Surg*, 1995. 169(6): p. 609-14.
90. Korst, R.J., et al., Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. 115(3): p. 660-69; discussion 669-70.
91. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1727-33.
92. Wei, J.T. and N. Shaheen, The changing epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis*, 2003. 14(3): p. 112-27.
93. Omloo, J.M., et al., Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*, 2007. 246(6): p. 992-1000; discussion 1000-1.
94. Hölscher, A.H., et al., Laparoscopic ischemic conditioning of the stomach for esophageal replacement. *Ann Surg*, 2007. 245(2): p. 241-6.
95. Hölscher, A.H., et al., [How safe is high intrathoracic esophagogastrostomy?]. *Chirurg*, 2003. 74(8): p. 726-33.
96. Japanese Gastric Cancer, A., Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer*, 1998. 1(1): p. 10-24.

97. Ell, C., et al., Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*, 2007. 65(1): p. 3-10.
98. Nygaard, K., et al., Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg*, 1992. 16(6): p. 1104-9; discussion 1110.
99. Arnott, S.J., et al., Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. CD001799.
100. Urschel, J.D., H. Vasan, and C.J. Blewett, A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*, 2002. 183(3): p. 274-9.
101. Malthaner, R. and D. Fenlon, Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): p. CD001556.
102. Tabira, Y., et al., Does neoadjuvant chemotherapy for carcinoma in the thoracic esophagus increase postoperative morbidity? *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. 47(8): p. 361-7.
103. Roth, J.A., et al., Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988. 96(2): p. 242-8.
104. Apinop, C., P. Puttisak, and N. Preecha, A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*, 1994. 41(4): p. 391-3.
105. Fiorica, F., et al., Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2004. 53(7): p. 925-30.
106. Greer, S.E., et al., Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Surgery*, 2005. 137(2): p. 172-7.
107. Blazeby, J.M., et al., Health-related quality of life during neoadjuvant treatment and surgery for localized esophageal carcinoma. *Cancer*, 2005. 103(9): p. 1791-9.
108. 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.
109. Berger, A.C., et al., Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol*, 2005. 23(19): p. 4330-7.
110. Brücher, B.L., et al., The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer*, 2006. 106(10): p. 2119-27.
111. Rizk, N.P., et al., American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25(5): p. 507-12.
112. Swisher, S.G., et al., Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann Surg*, 2005. 241(5): p. 810-7; discussion 817-20.
113. Lordick, F., M. Ebert, and H.J. Stein, Current treatment approach to locally advanced esophageal cancer: is resection mandatory? *Future Oncol*, 2006. 2(6): p. 717-21.
114. Lordick, F., et al., PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*, 2007. 8(9): p. 797-805.

115. Ott, K., et al., Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, 2006. 24(29): p. 4692-8.
116. Weber, W.A., et al., Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol*, 2001. 19(12): p. 3058-65.
117. Neuhaus, H., et al., [Progress in palliative treatment of esophageal cancer]. *Internist (Berl)*, 1990. 31(2): p. 143-8.
118. 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.
119. Wong, R. and R. Malthaner, Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD002092.
120. Aaronson, N.K., et al., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(5): p. 365-76.
121. Siersema, P.D., J. Dees, and M. van Blankenstein, Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer. Rotterdam Oesophageal Tumor Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1998. 225: p. 75-84.
122. Dua, K.S., et al., Self-expanding metal esophageal stent with anti-reflux mechanism. *Gastrointest Endosc*, 2001. 53(6): p. 603-13.
123. Siersema, P.D., et al., A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc*, 2001. 54(2): p. 145-53.
124. Sur, R.K., et al., Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 53(1): p. 127-33.
125. Homs, M.Y., et al., Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2004. 364(9444): p. 1497-504.
126. Steyerberg, E.W., et al., Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. *Gastrointest Endosc*, 2005. 62(3): p. 333-40.
127. Moon, M.R., et al., Transhiatal and transthoracic esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus. *Arch Surg*, 1992. 127(8): p. 951-5.
128. Hölscher, A.H., et al., Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery*, 1995. 118(5): p. 845-55.
129. Bollschweiler, E., et al., Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*, 2000. 87(8): p. 1106-10.
130. Pissas, A., et al., [The lymphatic drainage of the stomach (author's transl)]. *J Chir (Paris)*, 1979. 116(10): p. 583-90.
131. Stein, H.J., et al., Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am*, 2000. 80(2): p. 659-82; discussions 683-6.
132. Feith, M., H.J. Stein, and J.R. Siewert, Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg*, 2003. 27(9): p. 1052-7.

133. Lerut, T., et al., Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg*, 1992. 216(5): p. 583-90.
134. Tachimori, Y., et al., Difference between carcinoma of the lower esophagus and the cardia. *World J Surg*, 1996. 20(4): p. 507-10 discussion 511.
135. Chang, S.S., et al., Unchanging trend of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in Taiwan: a 15-year experience in a single center. *Dig Dis Sci*, 2002. 47(4): p. 735-40.
136. Blaser, M.J. and D. Saito, Trends in reported adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002. 14(2): p. 107-13.
137. Corley, D.A. and P.A. Buffler, Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol*, 2001. 30(6): p. 1415-25.

7. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Generierung des Patientenkollektivs _____ | 21 |
| Abbildung 2: Altersverteilung im Patientenkollektiv _____ | 34 |
| Abbildung 3: Verteilung der Lokalisation der Tumoren im Studienkollektiv _____ | 35 |
| Abbildung 4: T-Stadienverteilung im Studienkollektiv _____ | 36 |
| Abbildung 5: Verteilung der UICC-Stadien im Studienkollektiv _____ | 38 |
| Abbildung 6: Grading- Verteilung im Studienkollektiv _____ | 38 |
| Abbildung 7: Operativer Zugang- Verteilung im Studienkollektiv _____ | 39 |
| Abbildung 8: Art der Resektion der Tumoren im Studienkollektiv _____ | 40 |
| Abbildung 9: Behandlung der Anastomosensuffizienzen _____ | 41 |
| Abbildung 10: Neoadjuvante/ adjuvante Therapie _____ | 42 |
| Abbildung 11: Beobachtungszeitraum in Jahren _____ | 44 |
| Abbildung 12: Überlebensrate des Studienkollektivs (n= 105) _____ | 45 |
| Abbildung 13: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorhistologie _____ | 46 |
| Abbildung 14: Überlebensrate nach T-Stadium _____ | 47 |
| Abbildung 15: Überlebensrate nach N-Stadium _____ | 48 |
| Abbildung 16: Umgruppierung der Stadien _____ | 49 |
| Abbildung 17: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Stadium _____ | 49 |
| Abbildung 18: Überlebensrate in Abhängigkeit von R-/CTX _____ | 50 |
| Abbildung 19: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs _____ | 52 |
| Abbildung 20: Überlebensrate für Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit vom N-Stadium _____ | 54 |
| Abbildung 21: Überlebensrate für Adenokarzinome in Abhängigkeit vom N-Stadium _____ | 55 |
| Abbildung 22: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Stadium für Adenokarzinome _____ | 56 |

8. Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1: | Risikofaktoren für das Auftreten von Ösophaguskarzinomen [20] | 5 |
| Tabelle 2: | Therapieoptionen bei inoperablen Ösophaguskarzinomen [61] | 13 |
| Tabelle 3: | Häufigkeit von Residualtumor | 22 |
| Tabelle 4: | Histologische Typisierung | 23 |
| Tabelle 5: | Siewert-Klassifikation [3, 4] | 25 |
| Tabelle 6: | T-Stadium (Ausdehnung des Primärtumors) | 26 |
| Tabelle 7: | N-Stadium (Regionäre Lymphknoten) | 26 |
| Tabelle 8: | M-Stadium (Fernmetastasen) | 26 |
| Tabelle 9: | Regionäre und ferne Lymphknotenstationen | 27 |
| Tabelle 10: | Stadieneinteilung nach UICC | 28 |
| Tabelle 11: | Grading | 28 |
| Tabelle 12: | Residualtumor | 29 |
| Tabelle 13: | Nachsorgeplan des Süddeutschen Tumorzentrums | 31 |
| Tabelle 14: | Anteil der Adenokarzinome im Beobachtungszeitraum | 34 |
| Tabelle 15: | T-Stadienverteilung im Studienkollektiv | 36 |
| Tabelle 16: | Zusammenhang zwischen T-Stadium und N-Stadium | 36 |
| Tabelle 17: | N- und M-Stadienverteilung im Studienkollektiv | 37 |
| Tabelle 18: | Verteilung der UICC-Stadien im Studienkollektiv | 37 |
| Tabelle 19: | Grading- Verteilung im Studienkollektiv | 38 |
| Tabelle 20: | Operativer Zugang- Verteilung im Studienkollektiv | 39 |
| Tabelle 21: | Art der Resektion der Tumoren im Studienkollektiv | 40 |
| Tabelle 22: | Behandlung der Anastomoseninsuffizienzen | 41 |
| Tabelle 23: | Neoadjuvante/ adjuvante Therapie | 42 |
| Tabelle 24: | Aufteilung der Behandlungsschemata bei R-/CTX | 43 |
| Tabelle 25: | Verteilung der TNM-Klassifikation und des Stadiums zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinome | 53 |
| Tabelle 26: | Ergebnisse der multivariaten Analyse | 57 |
| Tabelle 27: | % der Lymphknotenmetastasen bei mm / sm getrennt nach SCC und AC [41] | 66 |
| Tabelle 28: | Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Studien | 81 |

9. Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ACC | Adenokarzinom |
| APC | Argon-Plasma-Koagulation |
| CT | Computertomographie |
| CTX | Chemotherapie |
| EORTC | The European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| EPJ | endoskopische perkutane Jejunostomie |
| FDG-PET | Positronen emissions Tomographie |
| G | Grading |
| Ga.-RY | Gastrektomie mit Rou-Y-Anastomose |
| Histo | Histologie |
| JÜR | Jahresüberlebensrate |
| LK | Lymphknoten |
| M | Metastase |
| MHZ | Magenhochzug |
| Mm | Nur die Mukosa infiltrierende Karzinome |
| N | Node= Lymphknotenbefall |
| Nd:YAG-Laser | Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser |
| OP | Operation |
| PEG | Perkutane endoskopische Gastrostomie |
| R | Residualtumor |
| R-/CTX | Radio-Chemotherapie |
| RTX | Radiotherapie |
| SCC | Plattenepithelkarzinom |
| SE | Standard Error |
| SEMS | Self expanding metal stent |
| SEPS | Self expanding plastic stent |
| Sm | Bis in die Submukosa infiltrierende Karzinome |
| T | Tumor |
| TPN | Total parenteral nutrition |

Danksagung

Besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. med. K.-E. Grund Danken für die Betreuung und die Überlassung des Themas sowie ebenfalls Herrn PD Dr. med. G. Maier der großen Anteil an der konkreten Themengestaltung, Ausarbeitung und weiteren Betreuung hatte.

Für die tatkräftige Unterstützung und Beratung in allen Aspekten der Statistik gilt mein Dank Herrn C. Meisner und Fr. Guénon vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung.

Mein weiter Dank gilt allen Mitarbeitern der endoskopischen Chirurgie und des CETEX auf deren Hilfe ich immer wieder angewiesen war; sowie allen weiteren Instituten und deren Mitarbeiter ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Hier wären besonders hervorzuheben: die Mitarbeiter des Archivs, des pathologischen Institutes, der Tumornachsorge der Crona-Kliniken sowie des Südwestdeutschen Tumorzentrums Tübingen.

Besonders zu erwähnen wäre noch meine ehemalige Mitbewohnerin und gute Freundin Patricia Gebhard, welche durch mehrfaches Korrekturlesen mir einen großen Dienst erwiesen hat sowie Sabine Mohn für die Hilfe beim Layout.

Zuletzt gilt mein ganz spezieller Dank meinen Eltern, welchen diese Arbeit gewidmet ist, da sie mich während meiner ganzen Studienzzeit unterstützt haben und die liebe zur Medizin in mir geweckten.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Fuchs
Vorname: Christoph Reinhart
Geburtsdatum: 25.04.1979
Geburtsort: Ulm
Eltern: Dr. med. Reinhart Fuchs, Facharzt für Allgemeinmedizin
Heidemarie Fuchs, Fachkrankenschwester für Intensivmedizin
Geschwister: Matthias Fuchs, Medizinstudent
Stephan Fuchs, Medizinstudent

Schulbildung:

1986 - 1990 Grundschule Schelklingen
1990 - 1999 Gymnasium Blaubeuren mit Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

Wehrdienst:

07/1999 - 04/2000 Panzerartilleriebataillon 285 (Münsingen)

Hochschulbildung:

04/2000 - 11/2006 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
03/2002 Ärztliche Vorprüfung
03/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15/11/2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

10/2005 - 04/2006 Hospital Universitario Gaffree Guinle, Rio de Janeiro, Brasilien
Klinik für Allgemein Chirurgie (4 Monate)
Klinik für Anästhesiologie (2 Monate)
04/2006 - 06/2006 Marienhospital Stuttgart, Anästhesie
06/2006 - 10/2006 Marienhospital Stuttgart, Innere Medizin

Beruf:

Seit 01.02.2007 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Biberach
Abteilung: Innere Medizin (PD. Dr. med. v. Tirpitz; Dr. med. Isbary)