

Diplomarbeit

Palliative Therapie des Ösophaguskarzinoms

Analyse von Therapiemodalitäten & Überlebenszeit

eingereicht von

Eva Baumgartner

Mat.Nr.: 0310673

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

und

Ass. Dr. Jörg Lindenmann

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 1. Juli 2009

Eva Baumgartner

Anmerkung

Zur Erleichterung der Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit habe ich mich entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. In dieser Schreibweise sind somit männliche und weibliche Personen eingeschlossen, entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter.

Vorwort

Ever try. Ever fail.

No matter.

Try again. Fail again.

Fail better.

Samuel Beckett

Danksagung

Mein Dank gebührt Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, die mir mit ihrer Erfahrung, Rat und Tat zur Seite stand. Ohne diese ausgezeichnete und zuverlässige Betreuung hätte meine Arbeit mit Sicherheit einen längeren Weg der Entstehung beschritten. Auch bei Dr. Jörg Lindenmann möchte ich mich für die Organisation, Koordination und Beratung bei der Datenerhebung bedanken.

Von ganzem Herzen danken möchte ich den besten Eltern, die ich mir nur wünschen kann. Durch Eure Liebe, Eure Unterstützung und durch all das, was Ihr mir mit auf den Weg gegeben habt, kann ich mit Stolz auf die vergangenen Jahre zurückblicken und sagen: ich hätte nichts anders gemacht.

... und nicht zuletzt möchte ich hier einigen ganz besonderen Menschen danken, die die letzten 6 Jahre für mich zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben. Höhen & Tiefen, turbulente & ruhige Phasen, echte Freundschaft und tiefe Verbundenheit - die unvergleichliche Leichtigkeit des Seins habe ich durch Euch und an Eurer Seite erlebt, und dafür danke ich Euch von Herzen...

Zusammenfassung

Hintergrund Mehr als 50% aller Ösophaguskarzinome werden in einem Stadium diagnostiziert, in dem nur mehr palliative Therapiemethoden angeboten werden können. Wir wollten die einzelnen Modalitäten näher beleuchten und gleichzeitig deren Auswirkung auf die Überlebenszeit der Patienten erheben. Aus diesem Grund wurde diese retrospektive Single-Center Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz durchgeführt.

Methoden Nach Durchsicht aller Endoskopiebücher der Jahre 1999-2009 und Erhebung der Therapieschiene sowie studienrelevanter Parameter aus Medocs[®] und Krankenakten, erfüllten 250 von 640 Patienten das Einschlusskriterium. Diese Datensätze wurden anonymisiert und statistisch ausgewertet.

Resultate Insgesamt unterzogen sich 250 Patienten mit Ösophaguskarzinom einer palliativen Therapie. Darunter waren 37 Frauen (14,9%) und 211 Männer (85,1%). Als Ersttherapie eingesetzt wurden Photodynamische Therapie (PDT) in 118 von 247 Fällen (47,2%), Ösophagealstent in 36 von 247 Fällen (14,4%), Bougierung in 24 von 247 Fällen (9,6%), Chemotherapie in 29 von 247 Fällen (11,7%). Die durchschnittliche Überlebenszeit der an der klinischen Abteilung für Hyperbare- und Thoraxchirurgie behandelten Patienten lag bei 34 Monaten. Die Tumorlokalisation hatte keinen Einfluss auf die Überlebensrate. Obwohl Tumoren im mittleren Ösophagusdrittel eine etwas schlechtere Prognose aufwiesen (mittlere Überlebenszeit 23,2 Monate) als Tumoren im oberen und unteren Ösophagusdrittel (29,6 bzw. 28,8 Monate) war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,638$). Die mittlere Überlebenszeit bei PDT als Ersttherapie betrug 50,9 Monate ($p=0,012$) im Vergleich zur gesamten mittleren Überlebenszeit von 34 Monaten.

Conclusio die Photodynamische Therapie kristallisiert sich in unserer Studie als die einzige Maßnahme heraus, die die mittlere Überlebenszeit signifikant erhöht. Der Einfluss der PDT auf das Immunsystem in sowohl stimulierender als auch supprimierender Form wurde bis jetzt nur an Tiermodellen erklärt – klinische Studien mit reproduzierbaren Ergebnissen sind vorerst nur rudimentär vorhanden. Die Tendenz, in Zukunft mit dieser Therapieentität eine äußerst interessante und vielversprechende Behandlungsmethode in der palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms zur Verfügung zu haben, zeichnet sich jedoch schon mehr als deutlich ab.

Abstract

Background More than 50% of all carcinoma of the esophagus are diagnosed at a stage where only palliative modalities of therapy can be offered. We wanted to have a closer look on those therapies and, at the same time, evaluate their impact on the mean survival time of our patients. Out of this reason, we conducted a single centre study at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the Department of Surgery, Medical University of Graz.

Methods After examination of the endoscopy-books of the years 1999 – 2009, evaluation of the mode of therapy and the parameters relevant for our study by browsing either Medocs[®] or clinical records, 250 out of 640 patients met the inclusion criteria. Those datasets were statistically evaluated after anonymisation.

Results Collectively, there were 250 patients treated by palliative therapy for the reason of esophageal carcinoma. Amongst them were 37 women (14,9%) and 211 men (85,1%). Initially, Photodynamic Therapy (PDT) was applied in 118 out of 247 cases (47,2%), esophageal stenting in 36 out of 247 cases (14,4%), esophageal dilatation in 24 out of 247 cases (9,6%); chemotherapy was applied in 29 out of 247 cases (11,7%) as initial therapy. Mean survival time for patients treated at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the Department of Surgery, Medical University of Graz was set at 34 months. Localisation of the tumour had no impact on survival time. Although tumour growth in the mid third of the esophagus was shown to come along with a poorer prognosis (mean survival time 23,2 months) than tumour growth in the upper and lower third (29,6 respectively 28,8 months), a statistically significant difference could not be found ($p=0,638$). Mean survival time for PDT as initial modality of therapy were 50,9 months ($p=0,012$) in comparison to a total survival time of 34 months.

Conclusio In our study, Photodynamic Therapy emerges to be the only treatment significantly enhancing the mean overall survival. So far, PDT's impact on the immune system, both in a stimulating and suppressive way, was only examined by the use of mice models – clinical trials showing reproducible results are yet carried out scarcely. Nevertheless, the tendency to have a very interesting and promising modality for the palliative treatment of esophageal carcinoma at one's disposal by using the photodynamic therapy can be clearly seen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Danksagung	4
Zusammenfassung	5
Abstract	6
Inhaltsverzeichnis	7
Abkürzungen	9
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
1 Einleitung	15
1.1 Anatomische Grundlagen	15
1.1.1 Aufbau des Ösophagus	15
1.1.2 Funktion und Physiologie	17
1.1.3 Karzinogenese	19
1.1.4 Tumorklassifikation	23
1.1.5 Klinische Symptomatik	26
1.1.6 Diagnostik und weiterführende Untersuchungen	29
1.1.7 Therapiemöglichkeiten	31
2 Patienten und Methoden	47
3 Ergebnisse	50
3.1 Allgemeine Ergebnisse	50
3.2 Initialtherapie	52
3.3 Überlebenszeit und Begleitfaktoren	53
3.4 Überlebenszeit und initiale palliative Therapiemodalitäten	57

4	Diskussion	60
5	Anhang	65
5.1	<i>Curriculum Vitae</i>	65
5.2	<i>Votum der Ethikkommission</i>	68
6	Literaturverzeichnis	70

Abkürzungen

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
APC	antigenpräsentierende Zellen
CD	cluster of differentiation
cm	Zentimeter
Colon 26	murine colon carcinoma
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRE	controlled radial expansion
CT	Computertomographie
DC	dendritische Zellen
EBRT	external beam radiation therapy
EMR	Endoskopische Mucosa-Resektion
EMT 6	murine mammary sarcoma
et al.	et altera
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
GIP	glucose-dependent insulinotropic peptide
Gy	Gray
HDR	high dose rate
HPV	Humanes Papillom Virus
Hsp	Hitzeschockproteine
i. v.	intravenös
IFNg	Interferon gamma
IL	Interleukin
ILBT	Intraluminale Brachytherapie
Ir192	Iridium 192
k. A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KPS	Karnofsky Performance Status
M.	Musculus
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie

N.	Nervus
NF- κ b	Transkriptionsfaktor kappa B
NINS	Niereninsuffizienz
nm	Nanometer
Nn.	Nervi
NSAIDs	non steroidal anti inflammatory drugs
Ö	Ösophagus
O ₂	Sauerstoff
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p. o.	per os
pall.	palliativ
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDT	Photodyname Therapie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPR	pattern recognition receptors
py	packyears
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
s. c.	subcutan
sek.	Sekunden
SEMS	self expanding metal stents
T	Trachea
T-LZ	T-Lymphozyten
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TTS	through the scope
UICC	International Union Against Cancer
VIP	vasoactive intestinal peptide
WHO	World Health Organisation
XRT	(externe) Radiatio

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Plattenepithelkarzinom	21
Abbildung 2 - Plattenepithelkarzinom (Makropräparat)	21
Abbildung 3 - Darstellung der Tumordinfiltration	24
Abbildung 4 - Schluckaktröntgen Ösophaguskarzinom	29
Abbildung 5 - Beispiele für gecoverte Metallstents	39
Abbildung 6 - Stentapplikation am Beispiel des Ultraflex-Stents	40
Abbildung 7 - PDT	43
Abbildung 8 - Strikturen nach PDT	43
Abbildung 9 - Studienablauf	48
Abbildung 10 - Häufigkeitsverteilung der Ersttherapie	53
Abbildung 11 - Überlebenszeit und Dysphagiegrad	55
Abbildung 12 - Überlebenszeit und Tumorlokalisation	56
Abbildung 13 - Überlebenszeit bei PDT als Ersttherapie	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - TNM-Klassifikation nach UICC	23
Tabelle 2 - pTNM-Klassifikation nach UICC	24
Tabelle 3 - Histopathologisches Grading nach UICC	25
Tabelle 4 - Stadiengruppierung nach UICC	25
Tabelle 5 - Einteilung der Dysphagie	27
Tabelle 6 - Stenttypen (Auswahl)	39
Tabelle 7 - Studienparameter	49
Tabelle 8 - palliative Interventionsmöglichkeiten	51
Tabelle 9 - Metastasierung bei Aufnahme und Kontrolle	52
Tabelle 10 - Überlebenszeit und Ersttherapie	57

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

Die Speiseröhre verbindet als 23-26 cm langer muskulärer Schlauch den Pharynx mit dem Magen. An der Speiseröhre unterscheidet man einen Hals-, Brust-, und Bauchteil (Pars cervicalis, thoracica und abdominalis). Weiters weist die Speiseröhre 3 definierte Engen sowie 2 Weiten auf¹.

1.1.1 Aufbau des Ösophagus

Die Pars cervicalis (colli) oesophagi ist ca. 8 cm lang; sie reicht von der Höhe des Ringknorpels des Kehlkopfes bis etwa zum Oberrand des Sternums bzw. bis zum 1. Brustwirbel. Ventral grenzt sie an den membranösen Teil der Trachea, dorsal liegt die Wirbelsäule. In der Pars cervicalis befindet sich auch die 1. Enge, ca. 15 cm ab der Zahnreihe entfernt entspricht sie dem Ösophagumund. Mit 14 mm maximaler Weite ist sie die engste Stelle im gesamten Ösophagus. Der anschließende, in Ruhe quer gestellte Spalt entspricht der 1. Ösophagusweite.

Vom 2. Brustwirbel ab kaudal- und ventralwärts verläuft die Pars thoracica des Ösophagus. Diese wird auf Höhe des 4./5. Brustwirbels vom linken Hauptbronchus überkreuzt und von links her durch den Aortenbogen eingeengt (2. Enge oder Aortenenge, ca. 25 cm ab Zahnreihe). Die kaudal davon befindliche 2. Weite steht unter dem Einfluss des Lungensogs – sie wird durch ihn permanent offen gehalten, es treten jedoch respiratorische Schwankungen auf.

Die Pars thoracica verläuft zunächst etwas rechts der Aorta thoracica, wendet sich dann wieder nach ventral und links und tritt ventral von der Aorta durch den Hiatus oesophageus des Zwerchfells. In unmittelbarer Nachbarschaft befinden sich die Luftröhre und der Herzbeutel.

Der untere Teil der Speiseröhre, die Pars abdominalis, liegt unterhalb des Zwerchfelles und ändert mit der Stellung des Diaphragmas, mit der Körperhaltung, mit der Füllung des Magens und mit dem Kontraktionszustand der Speiseröhrenmuskulatur seine Länge (0-3 cm).

Die Pars abdominalis ist im Hiatus oesophageus verschieblich eingebaut; die Ringmuskulatur in diesem Bereich ist verdickt und bildet bei Kontraktion die 3. oder Zwerchfellenge.

Die gesamte Länge des Ösophagus von der Zahnreihe bis zur Cardia, dem Magenmund, schwankt je nach Rumpflänge des Individuums und beträgt ca. 37 – 41 cm. Der normale Durchmesser seines Lumens beträgt ca. 25mm – sobald dieser einen Wert von 13mm unterschreitet, werden Symptome einer sog. „Dysphagie“ für feste Speisen evident (s. u.).

Im Feinaufbau weist die Ösophaguswand die für den gesamten Intestinaltrakt gültige Schichtung in Tunicae mucosa, submucosa, muscularis und adventitia (bzw. Serosa) auf.

Die Tunica mucosa besteht aus mehrschichtigem, unverhorntem Plattenepithel. Das Ösophagusepithel ist an der Cardia durch eine scharfe, gezackte Linie gegen das Magenepithel abgegrenzt. In der Tela submucosa verlaufen zahlreiche Lymph- und Blutgefäße; außerdem erleichtern die hier gelegenen Schleimdrüsen mit ihrem Sekret das Gleiten der Speisen. Des Weiteren findet sich hier ein vegetativer Plexus (Plexus submucosus, Meißner). Die Muskelschicht, die Tunica muscularis, lässt zwei prinzipielle Konstruktionen erkennen: einerseits verlaufen Muskelbündel von kranial nach kaudal in steilen Touren (Längsmuskulatur) im Uhrzeigersinn, andererseits umkreisen weitere Muskelbündel das Lumen in schraubenförmigen Touren (Ringmuskulatur). Im Schraubensystem überkreuzen sich auf- und absteigende Muskelbündel. Die Längsmuskelzüge sind kranial an der Ringknorpelplatte fixiert, kaudal gehen sie in die Magenmuskulatur über. Die ausgeprägte Längsschicht bedingt eine stärkere Längs- als Ringsspannung des Ösophagus.

Der sich zwischen den Muskelschichten befindliche Plexus myentericus (Auerbach) innerviert die motorische Muskulatur. Eine lockere Bindegewebsschicht, die Tunica adventitia, bildet die äußere Umhüllung des Ösophagus. In diese sind Nerven, Gefäße und glatte Muskulatur eingebettet. Funktionell werden ein oberer und ein unterer Ösophagussphinkter sowie ein Ösophaguskorpus unterschieden.¹

1.1.2 Funktion und Physiologie

Der Schluckakt gliedert sich in eine willkürlich ablaufende orale, sowie eine reflektorisch ablaufende pharyngeale Phase und eine ösophageale Phase.

In der oropharyngealen Phase bewirken verschiedene willkürlich und reflektorisch eingeleitete Mechanismen den korrekten Schluckakt: in der willkürlich gesteuerten ersten Phase des Schluckaktes schiebt die Zungenspitze den Bolus in die Mitte des Zungengrundes und des harten Gaumens. Der weiche Gaumen hebt sich, während der vordere Teil der Zunge die Nahrung nach hinten in den oberen Teil des Rachens (Pharynx) presst. Die kontrahierten palatopharyngealen Muskeln und der weiche Gaumen bilden eine Trennwand zwischen der Mundhöhle und dem Nasen-Rachen-Raum und verschließen ihn.²

Außerdem wird die Stimmritze kurz verschlossen und die Atmung reflektorisch kurz unterbrochen, weiters hebt sich der Kehlkopf und verlegt auf diese Weise den Luftweg. Der nach hinten und unten rutschende Nahrungsbolus biegt die Epiglottis (Kehlkopfdeckel) über den Eingang der Trachea – so wird eine Nahrungsaspiration verhindert. Nachdem sich der obere Ösophagus sphinkter geöffnet hat, gleitet der Bissen nun in die Speiseröhre. Insgesamt sind an dem gesamten reflektorischen Vorgang mehr als 20 Muskeln beteiligt, deren relativ kleine motorische Einheiten feinste Bewegungsabläufe ermöglichen.^{3,4}

Der Schluckreflex ist ein unwillkürlicher Reflexablauf und setzt ein, wenn der Bissen den Pharynx erreicht hat. Dies wird als die pharyngeale Phase bezeichnet. Äste des N. glossopharyngeus und der obere laryngeale Ast des N. Vagus leiten die afferenten Impulse von Mechanosensoren. Die motorischen Neurone, die den Pharynx versorgen, entstammen den motorischen Kernen der Nn. Trigemini, facialis, glossopharyngeus, hypoglossus, dem Nucleus ambiguus des N. vagus sowie den spinalen Segmenten C1-C3.

Nach Umschaltung der afferenten Impulse in der Medulla oblongata läuft der komplexe Schluckvorgang eigengesetzlich und unwillkürlich weiter ab.²

In der ösophagealen Phase passiert der Bissen den oberen Ösophagussphinkter und wird mittels sogenannter primärer Peristaltik (vagal gesteuert) als Fortsetzung des begonnenen Schluckaktes über Kontraktionen, die jeweils ein Areal von ca. 2-4 cm Länge betreffen, nach distal befördert. Eine sekundäre Peristaltik wird durch das enterische Nervensystem koordiniert und wird durch afferente Impulse im Ösophagus selbst generiert. Trigger sind z. B. Reste eines Bissens.

Die so entstehende peristaltische Welle im Ösophagus schreitet mit einer Geschwindigkeit von ca. 2-4 cm/s nach distal fort und erreicht den unteren Ösophagussphinkter nach ca. 9 sek. Der Druck der peristaltischen Welle steigt nach distal an und erreicht im unteren Ösophagus schließlich 30-120 mm Hg. Der untere Ösophagussphinkter öffnet sich für ca. 5-8 sek.^{1,2}

Der Tonus des unteren Ösophagussphinkters wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Erhöhter abdomineller Druck (Bauchpresse), leicht alkalischer Magen-pH und proteinreiche Mahlzeiten steigern ihn. Diverse Genussmittel und Nahrungsbestandteile setzen ihn herab: Fett, Schokolade, Pfefferminzöl, Alkohol, Kaffee, säurehaltige Getränke, Tomatensauce und Nikotin.⁵ Auch gastrointestinale Hormone wie Gastrin, Motilin und Substanz P (Steigerung) sowie Cholezystokinin, Glucagon, GIP, VIP und Progesteron (Senkung) beeinflussen den Tonus.²

Neben dem Sphinkterdruck spielen auch noch die starke Längsspannung, die einen zusätzlichen Verschluss des Ösophagus bewirkt, die etwas gewinkelte Einmündung des Ösophagus in den Magen (His-Winkel) sowie die in der Lamina propria befindlichen Venenplexus, die zusammen mit der Längsverspannung einen angiomuskulären Dehnverschluss bilden, eine Rolle in der Regelung des Schluckakts bzw. der Sphinkteröffnung.¹

Dieser Verschlussmechanismus zum Übergang in den Magen muss also einerseits also fest genug sein um den Übertritt von Mageninhalt (besonders die Magensäure) in die Speiseröhre zu verhindern, andererseits muss er die Passage zeitgerecht und mit ausreichender Lumenweitstellung ermöglichen.

1.1.3 Karzinogenese

Ösophaguskarzinome sind hoch maligne Tumoren, die in etwa 85% vom Plattenepithel und zu etwa 15% von der Barrett-Mukosa ausgehen. Obwohl sie im selben Organ entstehen, weisen sie sowohl eine unterschiedliche Ätiopathogenese als auch eine unterschiedliche Morphologie auf.⁶

1.1.3.1 Plattenepithelkarzinom

In westlichen Ländern macht dieser Tumor 2-5 % aller Malignome aus⁶. Daten für Österreich weisen darauf hin, dass das Ösophaguskarzinom mit 350 Neuerkrankungen pro Jahr als eines der selteneren Malignome gilt. Der Altersgipfel liegt bei ungefähr 55 Jahren.

Bei unterschiedlicher Verteilung in den einzelnen Bundesländern beträgt die durchschnittliche Inzidenz für Österreich im Jahre 1998 bei den Männern 6,5/100.000 Einwohner bei den Frauen 1,6/100.000. Der Eu-weite Durchschnitt liegt bei 6,38/100.000 bzw. 1,4/100.000. Zu den EU-Ländern mit der höchsten Inzidenz zählen Frankreich, Irland und das Vereinigte Königreich (1998). In Asien und Afrika weisen Endemiegebiete extrem hohe Vorkommen auf (Linxian 181/100.000, Zimbabwe-Bulawayo 63,8/100.000). Während beim Plattenepithelkarzinom eine sinkende Inzidenz zu beobachten ist, kommen Adenokarzinome (Barrett-Karzinome) immer häufiger vor, eine Zunahme ist zuletzt auch bei den Frauen zu verzeichnen.^{7,8}

Nikotin und Alkohol spielen die größte Rolle in der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms, zusätzlich potenzieren sich diese Noxen in ihrer Wirkung. Es wird vermutet, dass der Alkohol in dem Sinn kanzerogen wirkt, als dass dessen Genuss eine Hyperregeneration des Epithels induziert. Parallel wirken die zahlreichen beim Rauchen entstehenden Kanzerogene über den Speichel auf ebendieses hyperregeneratorische Epithel ein⁶.

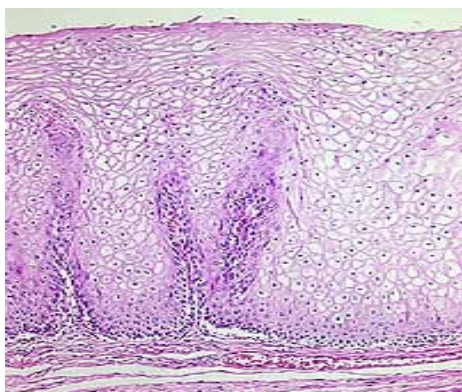
Als weitere alimentäre auslösende Faktoren kommen heiße Getränke und Speisen, Nitrosamine, Aflatoxine („Faulsalat“) und Betelnüsse in Frage. Zusätzlich sind Karzinome bei Zustand nach Radiatio der Speiseröhrenregion (z.B. bei Mamma-

Karzinom), bei Achalasie, bei Infektion mit Papillomaviren (HPV 16) und bei einigen genetischen Konstellationen, z.B. bei der autosomal-dominant vererbten Tylosis palmaris et plantaris, beschrieben.

Die Ergebnisse einiger Studien deuten auf eine genetische Disposition hin, so z.B. durch die Prävalenz des c2 Gens des Genotyp 2E1, bzw. generell durch die Beobachtung familiärer Häufung in großen Patientenkollektiven. Tumorbologische Zusammenhänge mit Wachstums-Faktoren, Onkogenen und Suppressor-Genen insbesondere am Barrett-Ösophagus konnten aufgezeigt werden und legen eine "multistep progression" unter Einwirkung von Ornithin Dekarboxylase, proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, retinoblastoma gene u.a. nahe.⁸

Für maximal 5% aller ösophagealen Plattenepithelkarzinome in Europa verantwortlich sind mechanische oder entzündliche Reizungen des Plattenepithels, wie sie z. B. bei Stenosen nach Verätzungen oder in Divertikeln entstehen können.^{5,6}

Plattenepithelkarzinome des Ösophagus treten bevorzugt im Bereich der 3 physiologischen Engen auf; die Häufigkeitsverteilung sieht wie folgt aus: Oberes (15%) – mittleres (50%) – unteres Drittel (35%). Makroskopisch dominieren ulzerierte (66%) Tumoren, gefolgt von polypösen (23%) Tumoren. Diese können im Verlauf in ulzerierte Tumoren übergehen, da sie oft eine frühe Stufe darstellen. Die schlechteste Prognose haben diffus infiltrierende Tumoren, die in 11% aller Fälle vorkommen und meist ein sehr aggressives Wachstumsverhalten aufweisen. Die meisten Plattenepithelkarzinome weisen mikroskopisch einen mittleren Differenzierungsgrad und eine wechselnd starke Verhornung auf.⁶



**Abbildung 1 - Plattenepithelkarzinom
(histolog. Präparat)**

(Quelle:<http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getthumimg.cfm?id=813>, last accessed 06.08.09)



**Abbildung 2 - Plattenepithelkarzinom
(Makropräparat)**

(Quelle:http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/dm/de/001_b.html, last accessed 06.08.09)

1.1.3.2 Adenokarzinom (Barrett - Karzinom)

Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom kommt dieser Tumor vorwiegend bei Westeuropäern vor; das Adenokarzinom ist epidemiologisch in den letzten 10 Jahren zum Karzinom mit den größten Zuwachsraten geworden, in Analogie zum Barrett-Syndrom.

In der überwiegenden Mehrheit der Fälle erfolgt die Pathogenese als Komplikation einer chronischen ulzerösen Refluxerkrankung. Durch das ständige Einwirken sauren, reizenden Magensaftes kommt es dabei zu einer stammzellvermittelten Entwicklung genetisch instabiler Regeneratschleimhaut mit intestinaler Differenzierung (Barrett-Mukosa). Entsprechend sind Adipositas, Zufuhr hoher Kalorienmengen und Einnahme von den Tonus des unteren Ösophagussphinkters relaxierenden Medikamenten (z.B. Anticholinergika) risikoe erhöhend. Das relative Risiko steigt bei Bestehen eines Barrett-Ösophagus (inkomplette intestinale Metaplasie des Ösophagus) auf das 30-fache.

Als protektiv werden die längere Einnahme von ASS bzw. NSAR sowie die regelmäßige Zufuhr faserreicher Kost und Obst beschrieben.⁸

Die Morphologie des Adenokarzinoms lässt sich im frühen Stadium als flach mit unregelmäßiger Oberfläche beschreiben, mit steigendem Wachstum wird diese polypös und schließlich auch ulzerös. Die Tumoren liegen im unteren Ösophagus, am Rand werden sie von präexistenter Barrett – Schleimhaut umgeben. Im Mikroskop weisen Adenokarzinome eine an Dickdarmkarzinome vom sog. Intestinaltyp erinnernde Morphe (Drüsenbildung und eosinophiles Zytoplasma der Zylinderepithelzellen) auf.

1.1.4 Tumorklassifikation

Die Klassifikation der Ösophaguskarzinome erfolgt nach den Richtlinien der UICC 2002.

TNM: Klinische Klassifikation nach UICC 2002	
	T - Primärtumor
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 Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
	N - Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
	M - Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	Für Tumoren des unteren thorakalen Ösophagus
M1a	Metastase(n) in zöliakalen Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen
	Für Tumoren des oberen thorakalen Ösophagus
M1a	Metastase(n) in zervikalen Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen
	Für Tumoren des mittleren thorakalen Ösophagus
M1a	Nicht anwendbar
M1b	Nicht-regionäre Lymphknoten oder andere Fernmetastasen

Tabelle 1 - TNM-Klassifikation nach UICC⁸

Die (p)TNM-Klassifizierung gilt für beide Tumorarten (Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom) gleichermaßen, ungeachtet der unterschiedlichen Ätiopathogenese und Morphologie.

pTNM: Pathologische Klassifikation	
	Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-,N- und M-Kategorien
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten

Tabelle 2 - pTNM-Klassifikation nach UICC⁸

In westlichen Ländern findet man Plattenepithelkarzinome selten im Stadium (p)T1 (Frühkarzinome), die 5-Jahres-Überlebensrate wäre hierbei relativ günstig (70-100%). Im Gegensatz dazu werden die Barrett-Karzinome aufgrund der Vorsorgeuntersuchungen etc. immer früher entdeckt, sie eignen sich dank der meist gegebenen Metastasenfreiheit für die endoskopische Mukosaresektion (EMR, s. u.). In fortgeschrittenen Stadien, (p)T2 – (p)T4 (siehe Tab. 1 und 2), ist selbst bei gegebener Operabilität nur mehr mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10-20% zu rechnen – leider werden die meisten Ösophaguskarzinome erst in diesen Stadien diagnostiziert.⁶

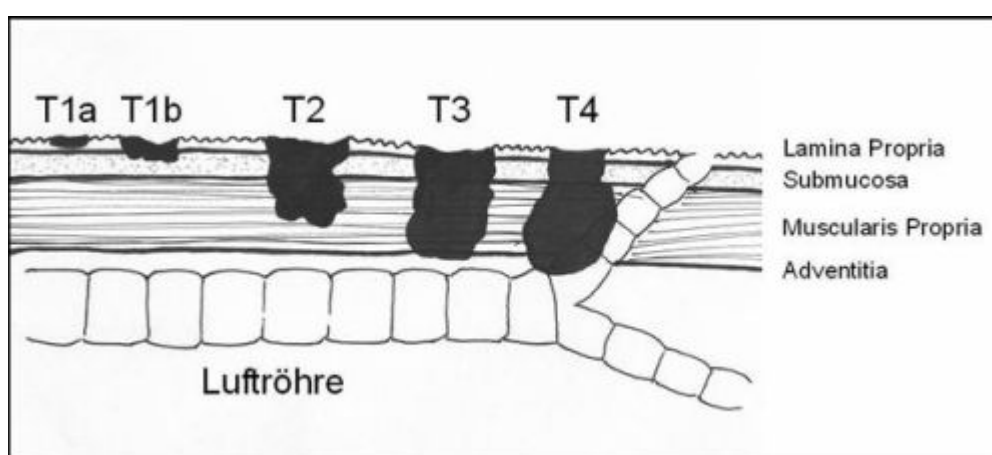


Abbildung 3 - Darstellung der Tumordinfiltration⁹
 (Quelle: http://www.charite.de/avt/medizin/speiserohremagen/speiserohre/indikation_speiserohre.htm, last accessed 06/07/09)

Entsprechend dem Grad der Verhornung, der Menge des Keratins und den Interzellularbrücken bzw. der Kernzellpolymorphie unterscheidet man gut, mäßig, schlecht differenzierte und undifferenzierte Tumore (G1-G4)⁸, siehe Tab. 3.

G – Histopathologisches Grading	
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
R	Residualtumor
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 3 - Histopathologisches Grading nach UICC⁸

Stadiengruppierung UICC			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIa	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium Ib	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium III	T3	N1	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVa	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVb	Jedes T	Jedes N	M1b

Tabelle 4 - Stadiengruppierung nach UICC⁸

Da der zervikale und thorakale Ösophagus im Gegensatz zu anderen inneren Organen keinen Serosaüberzug aufweist, neigen Tumoren in diesem Bereich zu frühzeitiger Infiltration benachbarter Strukturen und früher lymphogener Metastasierung. Aufgrund der Längsausrichtung der Lymphgefäßsysteme kommt es vor allem zur Tumorausbreitung in Längsrichtung und zur Ausbildung lymphogener Schleimhautmetastasen. In über 50% der Fälle bestehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen. Vor allem beim Plattenepithelkarzinom sind häufig auch tumorferne Stationen betroffen.⁸

Als Fernmetastasen werden nach der UICC Klassifikation von 2002 weit entfernt gelegene oder prognostisch ungünstige Lymphknotenmetastasen eingestuft, also generell die zöliakalen Lymphknoten; bei Tumorsitz im oberen thorakalen Ösophagus wird ein Befall der zervikalen Lymphknoten als prognostisch ungünstig gewertet.

Hämatogene Fernmetastasen erfolgen in der Regel relativ spät. Ausbreitungsweg in die Lunge ist hier der Ductus Thoracicus via oberes Hohlvenensystem oder die direkte Invasion thorakaler Venen. Über die portalen Venen können tiefsitzende Tumoren primär in die Leber metastasieren. Weiters neigen Ösophaguskarzinome zur Bildung von Knochenmetastasen.⁶

1.1.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik dieser Tumorerkrankung ist leider sehr uncharakteristisch und tritt meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auf – nicht zuletzt ein Grund, warum mehr als 50% aller Ösophaguskarzinome nur mehr palliativ versorgt werden können. Durch die dehbare Wandstruktur macht sich eine Stenose durch Tumorgewebe erst ab einer Lumeneinengung von > 50% bemerkbar, meist jedoch sind bereits bis zu 80 % des Lumens stenosierte - der Patient leidet an Dysphagie, die das Leitsymptom der Krankheit darstellt.

Ein weiterer Grund warum Dysphagie erst spät als Problem erkannt wird, ist, dass betroffene Patienten dazu neigen, ihre Nahrung langsam an ihr Schluckvermögen anzupassen. Oft geschieht dies unbewusst, sodass die Dringlichkeit dieser Symptomatik nicht eindeutig wird.

Dysphagie kann bis zur vollständigen Aphagie, also einer vollständigen Unfähigkeit, Speichel und flüssige Nahrung zu schlucken, fortschreiten. Gelegentlich tritt auch eine Odynophagie auf – hier besteht ein schmerzhafter Schluckakt, jedoch ohne nennenswertes Passagehindernis für den Nahrungsbolus.

Die Dysphagie kann, je nach Passagehindernis für feste, breiige oder flüssige Nahrung und Speichel, in 5 Grade eingeteilt werden (siehe Tabelle 5).

Dysphagiegrad	Beschreibung
0	Normales Schluckvermögen
1	Probleme beim Schlucken mancher fester Speisen; keine Probleme beim Schlucken breiiger Speisen
2	Schlucken fester Speisen nicht möglich, Schlucken von Flüssigkeit jedoch möglich
3	Probleme beim Schlucken von Flüssigkeit
4	Aphagie bzw. Probleme beim Schlucken von Speichel

Tabelle 5 - Einteilung der Dysphagie¹⁰

Dass Dysphagie einer der wichtigsten, die Lebensqualität von Tumorpatienten im Allgemeinen und Ösophagustumor-Patienten im Besonderen einschränkenden Faktoren ist, lässt sich auch davon ableiten, dass viele Instrumente zur Lebensqualitätserfassung, z.B. der FACT-General (Functional Assessment of Cancer Therapy) – Fragebogen oder der EORTC QLQ – 30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)-Fragebogen, auch die Dysphagie neben anderen Symptomen sehr genau erfassen. Mittlerweile existieren auch speziell auf Ösophaguskarzinompatienten zugeschnittene Fragebögen wie der EORTC QLQ-Oesophageal 24 und der FACT-Esophageal, die sich in der Erfassung der relativen Effizienz, Toxizität und des Einflusses auf die Lebensqualität bei jeder Intervention bezüglich Dysphagie als sehr nützlich erweisen können.^{11,12}

Bei Patienten, die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt sind, hat das Auftreten von Schluckproblemen bzw. Dysphagie meist folgende Ursachen: einerseits wird das Lumen durch vorwachsende, die Öffnung verschließende Tumormassen bzw. durch von außen komprimierende Lymphknotenpakete eingeengt, andererseits wird durch diverse vorangegangene Behandlungen (z. B. Radiatio, Bougierung, thermische Desobliterationsverfahren ...) möglicherweise eine Fibrose induziert, die die Ösophaguselastizität einschränkt. Weitere Gründe für eine Dysphagie können postoperative Anastomosenstenosen oder eine Tumorinfiltration des Plexus myentericus sein, die in einer sogenannten Pseudo-Achalasie resultiert.¹¹

Die Unfähigkeit zu schlucken und lebensnotwendige Nahrung und Flüssigkeit oral zuführen und nicht zuletzt auch genießen zu können, stellt für die meisten Patienten eine immense Einschränkung ihrer Lebensqualität dar.

Außerdem kann eine bereits bestehende zweit- oder drittgradige Dysphagie rasch progredient werden, sodass ein ehebaldigster Handlungsbedarf besteht – nicht nur, um die nötige Nahrungsaufnahme wieder zu gewährleisten und einer Malnutrition & Dehydratation vorzubeugen, sondern vor allem auch, um eine Aspiration und eine konsekutive Pneumonie möglichst zu verhindern.

Aus diesen verschiedenen oben angeführten Gründen erschließt sich sehr deutlich, warum die suffiziente und bestmögliche (Langzeit -)Behandlung der Dysphagie eine der wichtigsten Maßnahmen in der palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms darstellt.¹¹

Weitere Symptome, durch die sich ein Ösophaguskarzinom bemerkbar machen kann, sind ein etwaiger Gewichtsverlust (bedingt einerseits durch die Dysphagie und die eingeschränkte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, andererseits dadurch, dass ein Ösophaguskarzinom eine konsumierende maligne Erkrankung darstellt) oder Schmerzen retrosternal und im Rücken.⁵

1.1.6 Diagnostik und weiterführende Untersuchungen

Die moderne Medizin bietet ein Arsenal an diagnostischen Möglichkeiten, die je nach Kasuistik und Valenz eingesetzt werden können. Um die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms gegenüber anderen, differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen wie Refluxösophagitis, benigne Stenose, Achalasie, von außen übergreifende Tumore anderer Organe oder anderer Malignome zu sichern, ist die Endoskopie mit Gewebe-Probenentnahme unentbehrlich.

Den momentanen Goldstandard stellt eine Ösophagogastroskopie (ÖGSK) inklusive Histologie von mindestens 10 Biopsien (auch Stufenbiopsien) dar⁵. Leider kann hier die Tumorausdehnung, vor allem bei fortgeschrittenen Stadien, oft nicht genau abgeschätzt werden, da die Passage mit dem Endoskop durch vorwachsende Tumormassen eingeschränkt bzw. nicht mehr gegeben ist. In diesem Fall muss erst eine mechanische Desobliteration (vorsichtige, anterograde Dilatation, retrograde Laserdesobliteration) erfolgen.

Eine weitere, relativ simple Möglichkeit zur Diagnostik bzw. Verifikation der Verdachtsdiagnose ist die Durchführung eines Schluckaktröntgens. Häufig ergibt sich hier der typische Befund der „Apfelbisskonfiguration“¹³ (siehe Abbildung 2).



Barium swallow examination of a patient with inoperable squamous cell carcinoma of the proximal esophagus, extending from 16–28 cm from the incisors. Patient was treated with Nd-YAG laser therapy and definitive chemoradiation therapy. (Quelle: Javle et al. J. Support Oncol 2006)

Abbildung 4 - Schluckaktröntgen Ösophaguskarzinom¹⁰

Bei Karzinomen des oberen Ösophagus sollte der Schluckakt mit wasserlöslichem Kontrastmittel durchgeführt werden, da hier erhöhte Aspirationsgefahr besteht und durch bariumhaltiges Kontrastmittel eine Pneumonitis ausgelöst werden kann.⁵

Die Computertomographie des Thorax und des Abdomens stellt ein weiteres Hilfsmittel zur Abklärung der Verdachtsdiagnose Ösophaguskarzinom dar.

Besonders bei Tumoren, die sich in der Endoskopie sehr ausgedehnt präsentieren bzw. für Tumoren im gastroösophagealen Übergang, wird die CT-Untersuchung, sowohl mit als auch ohne Kontrastmittel, zur exakten Lokalisation des Tumors und zur Darstellung etwaiger pathologischer Lymphknoten und Metastasen eingesetzt. Dies geschieht meist auch schon im Hinblick auf ein onkologisches Staging.

Zusätzlich liefert die Endosonographie Aufschluss über die Größe des Tumors und den mediastinalen Lymphknotenstatus; auch kann eine ultraschallgezielte Punktion von pathologischen Strukturen durchgeführt werden.

Weitere Diagnostik- und Stagingmöglichkeiten (Ausschluss von pathologischen Lymphknotenveränderungen, Metastasenbildung und mögliche andere Primär- und Sekundärmalignome) bieten die Laryngo-/Bronchoskopie, Skelettszintigraphie, Magnetresonanztomographie und die PET-CT.

Besonders die letztere hat sich als besonders wichtige und effiziente Methode im Staging-Algorithmus bei Tumorpatienten herausgestellt. Vor allem jenen Patienten, die unter einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom leiden und noch von einer kurativen Resektion profitieren würden, sollte diese Untersuchung zugetragen werden um eine Metastasierung bestmöglich auszuschließen und so den kurativen Ansatz verifizieren zu können.^{14,15}

1.1.7 Therapiemöglichkeiten

Der Vollständigkeit halber sollen kurative Therapiemethoden bzw. Operationsmethoden hier kurz vorgestellt werden, wenngleich sie nicht Thema dieser Diplomarbeit im eigentlichen Sinn sind. Dennoch möchte ich dieser Behandlungsoption einige Zeilen widmen - auch um das Verständnis, ab wann eine Operation nicht mehr möglich oder sinnvoll ist, zu vertiefen.

1.1.7.1 Operative Maßnahmen beim Plattenepithelkarzinom - Kurativer Ansatz

Im Gegensatz zur Behandlung des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Ösophaguskarzinoms, ist ein lokalisierter Tumor (sowohl Plattenepithel-, als auch Adenokarzinom) sehr wohl unter kurativer Absicht therapierbar. Per definitionem versteht man darunter Tumoren im UICC-Stadium 0 – 2a bzw. AJCC (American Joint Committee on Cancer stages) I – III. ¹¹ (siehe auch Tabelle 4)

Längere Zeit galt die alleinige radikale Ösophagektomie als Goldstandard in der operativen Therapie des Ösophaguskarzinoms, auch für Tumoren nahe dem gastroösophagealen Übergang. Neuere Studien belegen dass eine adjuvante oder neoadjuvante Chemoradiotherapie in einer geringen, jedoch signifikant erhöhten Überlebensrate resultieren. ^{11,16-17}

Eine Resektionsbehandlung beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bedeutet immer die Entfernung des gesamten Organs, da sich – wie oben bereits angeführt – das Tumorwachstum entlang der longitudinal gelegenen Lymphbahnen entwickelt und somit weit vom Ausgangspunkt gelegene Sekundärläsionen setzt. Auch muss akribisch darauf geachtet werden, die tributären Lymphknoten en bloc zu entfernen. Bei gegebener Resektabilität wird simultan mit der Auspräparation des Ösophagus aus seinem Bett und mit der abdominalen Präparation des Ersatzorgans (Magen, Kolon oder Jejunum) begonnen. Bevorzugterweise verwendet man als solches den Magen, da dieser Rekonstruktionstyp in Relation am wenigsten belastend für den Patienten ist und prinzipiell eine sehr gute Funktion bietet. ¹³

1.1.7.2 Operative Maßnahmen beim Adenokarzinom - Kurativer Ansatz

Auch beim Adenokarzinom des Ösophagus bzw. proximalen Cardiakarzinomen gilt die radikale Operation im Sinne einer totalen Gastrektomie und Resektion des angrenzenden Ösophagus mit einem oralen Sicherheitsabstand von mindestens 10 cm als die Methode der Wahl. Eine ausgedehnte Lymphadenektomie paraösophageal, an der kleinen Kurvatur an Truncus coeliacus sowie an der Pankreasoberkante werden routinemäßig angeschlossen. Üblicherweise wird das gesamte Präparat en bloc reseziert und eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung angeschlossen. Eine Jejunumschlinge wird, nach Hochzug durch den Hiatus in den Thorax, etwa in Höhe des Lungenhilus End-zu-Seit mit dem Ösophagus anastomosiert, auch erfolgt die abdominelle Anlage einer Seit-zu-Seit Anastomose nach Roux.

Sowohl die früher praktizierte Methode der proximalen Gastrektomie als auch die jetzt favorisierte sind assoziiert mit postoperativer Malnutrition; jedoch scheint die totale Gastrektomie überlegen in Hinsicht auf Rezidivraten zu sein.^{12,13}

1.1.7.3 Nicht-operative Maßnahmen – kurativer Ansatz

Durch die Fortschritte der endoskopischen Techniken in den letzten Jahren ergeben sich potentielle Möglichkeiten zur nicht-operativen kurativen Sanierung des Ösophaguskarzinomes. Vor allem Patienten mit Barrett-Karzinomen profitieren von diesen Entwicklungen. Die so genannte EMR (endoscopic mucosal resection) kommt bei hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (Carcinoma in situ) und T1N0-Stadien in Frage. Eine geringe Morbidität (1%-3%) und Mortalität (0%) und eine bessere Lebensqualität aufgrund der möglichen Organerhaltung bei dieser Art der Behandlung sprechen eindeutig für die EMR anstelle einer radikal-operativen Sanierung.^{13,18}

Sollte eine EMR in Betracht gezogen werden, ist die sorgfältige Patientenauswahl hinsichtlich Lymphknotenmetastasierung entscheidend. Diese hängt ab von bestimmten Tumorkriterien, so zum Beispiel Tumorgröße, submukosaler,

lymphatischer und vaskulärer Infiltration und vom Differenzierungsgrad des entarteten Gewebes.¹⁹

Die Kombination aus EBRT (external beam radiation therapy; XRT) und paralleler Chemotherapie – konkomittante Radiochemotherapie – hat sich in einer wichtigen Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 85-01 Phase 3 – Studie als effiziente Therapie beim lokalisierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erwiesen und wird seitdem als bedeutende Komponente in der nicht-operativen Therapie vor allem des lokalisierten, aber auch des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms erachtet.²⁰

1.1.7.4 Palliative Maßnahmen beim fortgeschrittenen / inoperablen Ösophaguskarzinom

An dieser Stelle möchte ich einen Exkurs über Palliativmedizin, deren Entstehung und Absicht einfügen, um die Bedeutung für den Patienten und ihre Position im medizinisch-sozialen Netzwerk besser herausarbeiten und verdeutlichen zu können.

1.1.7.4.1 Entwicklung der modernen Palliativmedizin in den USA und Europa

Ein im Lancet Oncology (www.oncology.thelancet.com) erschienener Artikel aus dem Jahr 2007 illustriert sehr gut die Entwicklung der Palliativmedizin und parallel dazu die der Hospizbewegungen in den USA, Europa und anderen Ländern der Welt.

Palliativmedizin und Hospizbewegung haben sich seit ihren Anfängen in den 1960ern schnell entwickelt und in weiten Teilen der Kontinente gut etabliert. Die Arbeiten von einigen Pionieren, vor allem in Großbritannien und den USA, trugen einen nicht unwesentlichen Teil dazu bei. Zu diesem anfänglichen Zeitpunkt existierten nur geringes Interesse und wenig wissenschaftliche Literatur betreffend die Betreuung von Patienten im Terminalstadium einer onkologischen Erkrankung. Der Begriff „palliative care“ bzw. der in unseren Breiten verwendete Begriff der Palliativmedizin war der Öffentlichkeit noch nicht sehr geläufig, die moderne Hospizbewegung war erst im Anlaufen und es gab noch kein öffentlich-politisches Interesse an diesem Aufgabenbereich der Pflege und Medizin.²¹

Einige Namen, die dabei an dieser Stelle erwähnt werden müssen, sind: Dr. Cicely Saunders, ehemalige Krankenschwester und später wissenschaftliche Mitarbeiterin im St. Joseph's Hospice in Hackney London („The Management of Patients in the Terminal Stage“), Margaret Bailey (Brompton and Royal Marsden Hospitals;²²); die Schweizer Psychiaterin Elisabeth Kübler Ross²³, der Allgemeinmediziner Eric Wilkes²⁴ aus Derbyshire, der später das St. Luke's Hospice in Sheffield, GB gründete und nicht zuletzt Präsident Richard Nixon, der 1971 einen „Krieg gegen den Krebs“ ausrief²⁵, dessen Schlüsselkomponenten die Identifikation und Elimination der Ursachen für Krebs und die Entwicklung von Maßnahmen zur Behandlung von Menschen mit Krebsleiden waren.

Zwei Jahrzehnte später erlebte auch die Internationale Zusammenarbeit der Palliativmedizin und Hospizbewegung einen Aufschwung; besonders in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden viele Internationale Netzwerke zu deren Unterstützung und Zusammenarbeit errichtet. Im Jahr 1976 fand der erste internationale „Congress on the Care of the Terminally Ill“ in Montreal, Quebec, statt; im Jahr 1988 wurde die „European Association for Hospice and Palliative Care“ in Mailand, Italien, gegründet. Seitdem folgten zahlreiche Projekte und Gründungen von Gesellschaften, die alle das gleiche Ziel verfolgen: die Etablierung und den Ausbau der Palliativmedizin und Hospizbewegung auf der ganzen Welt.²⁶

Im westlichen Europa ging die Entwicklung der Palliativmedizin vor allem von Großbritannien aus, später breitete sich diese „Bewegung“ auch auf andere Länder, vor allem Schweden, Italien, Deutschland, Spanien, Belgien, Frankreich und die Niederlande. In allen diesen (und natürlich auch anderen Ländern) entwickelte sich die Palliativmedizin vom vereinzelt angebotenen Service einiger „Pioniere“ zu einer relativ flächendeckenden Institution, die in verschiedenen Settings (z.B. ambulant vs. Stationär etc.) für die breite Bevölkerung zugänglich ist. 2003 veröffentlichte der Europarat die „european guidelines on palliative care“, in denen eben diese Versorgung der Bevölkerung mit palliativmedizinischen Einrichtungen als essentiell und quasi als Basisservice genannt wird.²²

Anders als im angloamerikanischen Raum, in dem die Begriffe „Hospice and Palliative Care“ häufig auch synonym verwendet werden, haben sich speziell im

deutschsprachigen Europa, v. a. Deutschland und Österreich, die Hospizbewegung und die Palliativmedizin in gewisser Weise getrennt voneinander entwickelt, auch wenn es beiden in erster Linie um eine bedarfsgerechte Versorgung und Begleitung schwer kranker und sterbender Menschen und ihrer Angehörigen geht.

Dabei wird im Allgemeinen unter dem Begriff der Hospizbewegung der mehr ehrenamtliche Teil, vor allem im ambulanten Sektor, verstanden, während der Begriff „Palliativmedizin“ eher die hauptamtlich professionell Tätigen (Ärzte, Pflegende, Sozialarbeiter, Physiotherapeuten, etc.) beschreibt.²⁷

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat mit ihrer Definition von Palliative Care aus dem Jahr 2002 auch die weltweit anerkannte Beschreibung des Faches geliefert: „Palliativversorgung ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und die Behandlung von Schmerzen sowie anderen Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.“²⁸

Auch hat sich in den letzten Jahren nicht nur in Deutschland und Österreich, sondern auch weltweit der Trend – der übrigens auch in den Entscheidungen des Europarates (s.o.) favorisiert wird - herauskristallisiert, zwischen einer allgemeinen (palliativmedizinische Tätigkeit in primären Versorgungsstrukturen, z.B. Hausärzte, ambulante Pflegedienste, allgemeine Krankenhausabteilungen) und einer spezialisierten Palliativversorgung (Strukturen, „deren Haupttätigkeit in der Bereitstellung von Palliativversorgung besteht“; „Dienste und Einrichtungen“, die „in der Regel Patienten mit komplexen und schwierigen Bedürfnissen“ betreuen²⁹) zu unterscheiden.

Die zukünftigen Anforderungen an die weltweite Palliativmedizinische Versorgung sowie die Hospizbewegungen erschließen sich, wirft man einen Blick auf die aktuelle Situation bezüglich Krebsstatistiken in allen Teilen der Welt: Insgesamt haben nur 115 Länder von allen 234 einen Hospiz- oder Palliativmedizinischen Service innerhalb ihrer Staatsgrenzen etabliert; pro Jahr sterben 56 Millionen Personen an

einer Todesursache, deren Umstände mit einer bestimmten Form der „palliative care“ gemildert oder gebessert werden könnten.^{30,31}

Die Tatsache, dass die Geschichte der Palliativmedizin kaum fünf Dekaden von ihren Kinderschuhen bis zu den jüngsten weltweiten und weit reichenden Entwicklungen abdeckt, und dennoch bereits große Akzeptanz in der „Welt der Onkologie“ erfährt, lässt große Hoffnungen betreffend die Zukunft der Palliativmedizin zu. Nach der flächendeckenden Erreichbarkeit der Palliativmedizinischen Versorgungsstrukturen für Tumorpatienten wartet nun die nächste große Herausforderung: die einfache und breite Zugänglichkeit ebendieser für Patienten mit Nicht-malignen Erkrankungen.

In den folgenden Kapiteln soll nun auf die Möglichkeiten einer solchen (chirurgisch-) palliativen Therapie bei Patienten, die an einem inoperablen Tumor des Ösophagus (Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom) leiden bzw. bei Patienten, bei denen aus anderen Gründen keine primär kurative Operation des Karzinoms möglich ist, eingegangen werden.

1.1.7.4.2 Palliative Therapie des Ösophaguskarzinoms

Die weitaus vorrangige Intention in der palliativen Versorgung und Therapie eines Patienten, der an einem Ösophaguskarzinom erkrankt ist, ist jene der Dysphagiemilderung. Nicht nur stellt die Dysphagie als Hauptsymptom per se eine massive Einschränkung der Lebensqualität dar, auch bringt sie eine in direktem Zusammenhang stehende Malnutrition und somit einen weniger gut „gewappneten“ Patienten, was die Bekämpfung und Toleranz seiner Erkrankung betrifft, mit sich.

Dass die palliative Therapie jedoch mehr bedeutet als nur die Behandlung der Dysphagie, sondern auch eine umfassende Betreuung hinsichtlich Schmerztherapie, Ernährungsempfehlungen, psychosoziale Betreuung, psychiatrische Betreuung und nicht zuletzt die hausärztliche Weiterbetreuung erfordert, macht deutlich wie wichtig ein multidisziplinärer Ansatz gerade auf diesem Gebiet ist. Hier sollen dennoch vordergründig die speziellen Maßnahmen, die bei der Behandlung von als inoperabel – aus welchen Gründen auch immer - eingestuft Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Verfügung stehen, beschrieben werden. Dabei spielen als

kurz- wie auch langfristige Ziele die Erleichterung der Dysphagiesymptomatik, die möglichst seltene Re-Interventionsnotwendigkeit und die Reduktion der Hospitalisierungsrate eine Hauptrolle.^{11,32,33}

1.1.7.4.2.1 Dilatation

Dilatation bedeutet die Aufdehnung der (malignen) Stenose im Ösophagus. Diese kann auf zwei Arten erfolgen: entweder über einen Ballon, der unter endoskopischer Kontrolle eingeführt und aufgepumpt wird (sog. Ballondilatation, mittels Through-The-Scope (TTS) Ballondilatator (Controlled Radial Expansion [CRETM]) oder über einen Führungsdraht, der vorher unter endoskopischer Kontrolle platziert wird und anschließendes Bougieren mittels Dilatator. Das gängigste Modell, ein Bougie nach Savary-Gillard, besteht aus einem Satz flexibler, an der Spitze konischer Kunststoffstäbe mit unterschiedlichem Außendurchmesser (von 9 bis 20 mm), die über den Führungsdraht durch die Stenose geschoben werden. Eine röntgendichte Markierung an der „Schulter“ des Bougie ermöglicht die Durchleuchtungskontrolle während der Intervention. Dieser Dilatator übt sowohl einen axialen als auch radialen Druck aus und ist dank seiner Materialeigenschaften flexibel und wieder verwendbar. Das Perforationsrisiko wird als gering beschrieben, außerdem stellt der Savary-Bougie das Modell der Wahl bei „schwierigen“(Tumor-) Stenosen dar.¹⁰

„Blinde“ Dilatationstechniken erfolgen ebenfalls durch Einbringen von Bougierungsstäben. Diese weisen jedoch keine Perforationen für einen Führungsdraht auf, und sind an der Spitze tropfenförmig konfiguriert (z.B. Maloney-Bougies).

Meist erfolgt diese Behandlung als Übergangslösung (Therapieerfolge halten durchschnittlich nur bis zu zwei Wochen an) bis eine definitivere palliative Maßnahme gesetzt (Stent, etc. – s. u.) werden kann. Mit Ballondilatation bzw. Bougierung können die meisten malignen Strikturen ohne Komplikationen bis zu einem Lumendurchmesser von 17mm aufgedehnt werden.³⁴

Komplikationen im Sinne einer Perforation treten laut Hernandez et al.³⁵ am ehesten bei einer blind durchgeführten Dilatation in Maloney-Technik auf, während hingegen

drahtgeführte Dilatation mittels über einen unter endoskopischer Kontrolle gesetzten Bougie oder Ballon als relativ sicher im Hinblick auf die Perforationsgefahr angesehen werden kann.

Prinzipiell hat die korrekt durchgeführte Dilatation ein geringes Komplikationsrisiko. Patienten mit hochgradiger Stenose und rigiden, dichten Strikturen aufgrund einer Tumordinfiltration etc. haben jedoch ein höheres Risiko für eine Perforation und stellen keine geeigneten Kandidaten für dieses Verfahren dar. Ein Versagen der Therapie ist eher auf schlechte Patientenselektion oder unzureichendes Training des Durchführenden denn auf die Methode per se zurückzuführen.³⁶

1.1.7.4.2.2 Stentimplantation

Die heute üblicherweise gebräuchlichen Selbstexpandierenden gecoverten oder ungecoverten Metallstents (SEMS, self-expanding metal stents), wurden in den Neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt, hauptsächlich um die relativ hohe Komplikationsrate der vorher üblichen Silikon- oder Plastikstents zu verringern, die durch ihre dicken, steifen Wände und ihren großen vorgegebenen Durchmesser von 15-20 mm einige Geschicklichkeit und nicht selten Heroismus in der Applikation erforderten und zusätzlich durch ihre Materialeigenschaften oft Schmerzen und unangenehmes Fremdkörpergefühl verursachten. Außerdem waren Stents der älteren Generation mit einer hohen Migrations- (10%-20%) – und Obstruktionsrate (5%-10%) assoziiert.^{11,37}

Aus Studien, u. a. durchgeführt von Ellul et al. und Cowling et al., geht hervor dass SEMS eine signifikante Verbesserung der Dysphagie in bis zu 95% der Patienten bewirken. Weitere Vorteile sind die durch die intraluminale Expansion erleichterte Applikation, das Wegfallen einer drastischen präinterventionellen Dilatationserfordernis, größere Stent-Flexibilität und nicht zuletzt die weniger tiefe Sedierungsnotwendigkeit für Patienten bei der Stentinsertion.^{38,39}

Für die Behandlung der malignen Dysphagie sowie zur Behandlung von ösophagotrachealen Fisteln stellen SEMS die mit einer semipermeablen Membran überzogen sind, sogenannte gecoverte Stents, die Methode der Wahl dar.^{40,41}

Als Beispiele für gecoverte Metallstents siehe Abbildung 5, zur Beschreibung ausgewählter Modelle siehe Tabelle 6.

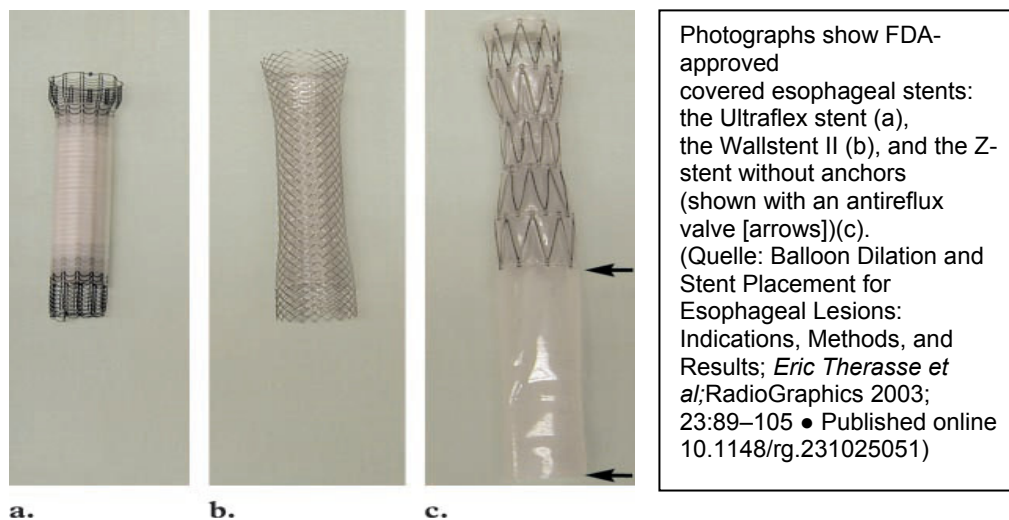


Abbildung 5- Beispiele für gecoverte Metallstents

Characteristics of Covered Metallic Esophageal Stents			
Feature	Ultraflex*	Wallstent II*	Z-Stent†
Deployment	String release	Sheath, pusher rod	pusher rod
Size of delivery system	24-F	18-F	24–31-F
Material	Nitinol	Stainless steel	Stainless steel
Design	Knitted	Mesh	Zigzag
Radial force	Low	High	Moderate
Edges	Uncoated, smooth	Uncoated, sharp	Coated, smooth
Lumen diameter (mm)	18–23	19	18
Length (cm)	10, 12, 15	10, 15	8, 10, 12, 14
Shortening (% of length)	30-40	30	0-10
*Microvasive/Boston Scientific, Natick, Mass. †Wilson-Cook Medical, Winston-Salem, NC.			

Tabelle 6 - Stenttypen (Auswahl)

(Tabelle modifiziert nach: Therasse E et al. Balloon Dilation and Stent Placement for Esophageal Lesions: Indications, Methods, and Results; RadioGraphics 2003; 23:89–105; Published online 10.1148/rg.231025051)

Vor der Stentimplantation sollte die Evaluierung der Striktur bzw. Stenose mittels Schluckaktröntgen erfolgen und der Patient nüchtern gehalten werden. Die Applikation selbst erfolgt über ein spezielles mitgeliefertes System – zur Illustration siehe Abb. 6 als Beispiel für einen sog. Ultraflex-Stent.

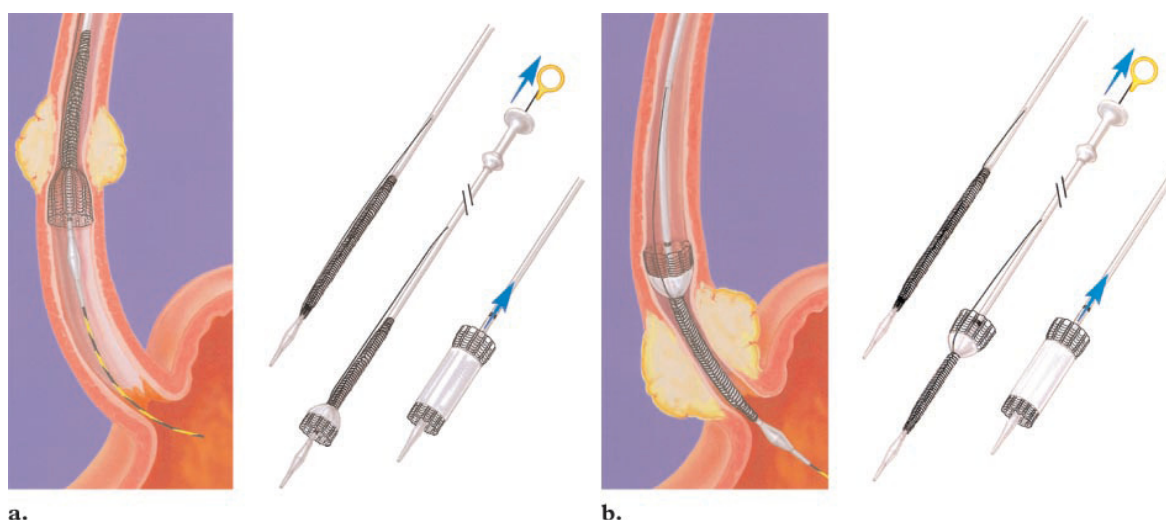


Abbildung 6 - Stentapplikation am Beispiel des Ultraflex-Stents

Drawings illustrate the delivery system of the Ultraflex stent. **(a)** The distal release system allows elimination of proximal foreshortening during deployment and is best suited for stent placement in the middle and upper esophagus. **(b)** The proximal release system allows elimination of distal foreshortening during deployment and is best suited for stent placement in the gastroesophageal junction. Arrows indicate how to release the stent by pulling out the string. (Courtesy of Microvasive/Boston Scientific, Natick, Mass.), (Quelle: Balloon Dilatation and Stent Placement for Esophageal Lesions: Indications, Methods, and Results; Eric Therasse et al; RadioGraphics 2003; 23:89–105; Published online 10.1148/rq.231025051)

Auch hierbei wird primär endoskop- und durchleuchtungsgestützt ein Führungsdraht über die Stenose gelegt, nötigenfalls wird die Stenose auf maximal 12 mm aufbougiert. Durch Aufkleben von Kontraststreifen auf die ventrale Thoraxwand wird die Projektionsebene des Stenosener- bzw. Unterrandes markiert. Danach wird der Stentappikator unter Röntgenkontrolle auf den Führungsdraht geschoben, und mit Hilfe der Kontraststreifen anhand der Markierungen für den Stenosener- bzw. Unterrand in Position gebracht. Dann erfolgt das „Abschießen“ des Stents, dessen Position endoskopisch kontrolliert, und gegebenenfalls noch geringgradig korrigiert wird.

Unmittelbar nach erfolgreicher Platzierung sollten einige Maßnahmen zur Sicherheit des Patienten getroffen werden, unter anderem die regelmäßige Überwachung der Vitalparameter, orale Nahrungskarenz für mindestens vier Stunden nach

Stentimplantation, abschließendes Thoraxröntgen etc. Weiters müssen die Patienten angehalten werden, ihre Diät umzustellen um eine Obstruktion des Stents durch einen Nahrungsbolus möglichst zu verhindern.⁴¹

Neben den oben genannten Vorteilen der selbstexpandierenden Metallstents (und als neueste Entwicklung Modelle aus Plastik, die nach dem selben Prinzip funktionieren, jedoch bei Bedarf auch später noch repositioniert werden können) weisen die SEMS auch einige Nachteile auf: Hohe Kosten, bei ungecoverten Stents das Einwachsen von Tumorgewebe, und ein relativ häufiges Vorkommen von akuten und Langzeitkomplikationen(20%-40% laut einer Studie von Ell und May⁴²), so z. B. Schmerzen im Brustbereich, Stentmigration, Fistelbildung, Luftwegsobstruktion und Blutungen.

Nicht selten müssen daher Stents ausgewechselt bzw. durch „Teleskopstenting“ durch einen zweiten Stent ergänzt werden, wenn erneut Tumorwachstum an den Stenträndern auftritt.

1.1.7.4.2.3 Photodyname Therapie

Das Prinzip der Photodynamen Therapie (PDT)⁴³ basiert auf folgenden Elementen: Einerseits wird ein Medikament, ein sogenannter Photosensitizer, verabreicht. Die Applikation dieses Porfimers, ein Hämatoporphyrinderivat (Photosan[®], Photophrin[®]) geschieht meist intravenös und muss 48 Stunden vor der anschließenden Bestrahlung mit Licht erfolgen. Die oral verabreichte Substanz (5-Aminolävulinsäure / 5 ALA) sollte ca. 4 Stunden vor dem Eingriff eingenommen werden – jedoch ist sie in den USA und auch in Europa nur für die topische Anwendung zugelassen und wird daher kaum oder überhaupt nicht eingesetzt. In jedem Fall reichert sich der Photosensitizer vermehrt in den maligne entarteten Zellen des Ösophagus an. Durch die nachfolgende Bestrahlung mit monochromatischem Licht von 630nm Wellenlänge bewirkt die Aktivierung der Substanz und in Folge dessen die Bildung von O₂-Radikalen – also eine photochemische Reaktion, die in einer Tumornekrose resultiert.⁴⁴

Trotz dieses relativ kompliziert klingenden physikalisch-chemischen Wirkprinzips ist die PDT eine relativ einfach durchzuführende Therapiemethode. Die Applikation von monochromen rotem Licht kann durch jedes Endoskop quasi jeder Faserdicke erfolgen, auch ist die einzelne Bestrahlungsdauer eher kurz und verlangt keine ausschweifenden Bewegungen mit dem Endoskop, was die PDT für die meisten Patienten gut tolerabel macht. Im Gegensatz zu vielen anderen onkologischen Therapieformen besteht bei der PDT auch keine kumulative Toxizität, d.h., die Behandlung kann beliebig oft wiederholt werden. Wird die PDT in spezialisierten Zentren durchgeführt, liegen die Mortalitätsraten laut in den USA durchgeführten Studien bei unter 3%.⁴⁵

Trotz der Einfachheit der Anwendung und der guten Erfolge, ist der Einsatz der Photodynamen Therapie hauptsächlich durch ihre Nebenwirkungen eingeschränkt. Als wichtigste sind postinterventionelle Narbenstrikturen, Schmerzen im Thoraxbereich, stark erhöhte kutane Lichtempfindlichkeit (Licht – und Sonnenschutz für 6 Wochen muss unbedingt eingehalten werden!), Perforationsgefahr und Fistulierung⁴⁷, Übelkeit und Erbrechen. Als seltene Nebenwirkungen wurden Fieber, Pleuraergüsse und Leukozytose beschrieben.^{46,10}

Die Photodynamen Therapie erweist sich jedoch in Summe als eine effiziente palliative Behandlungsmöglichkeit – die sorgfältige Patientenselektion einmal mehr vorausgesetzt.⁴⁷

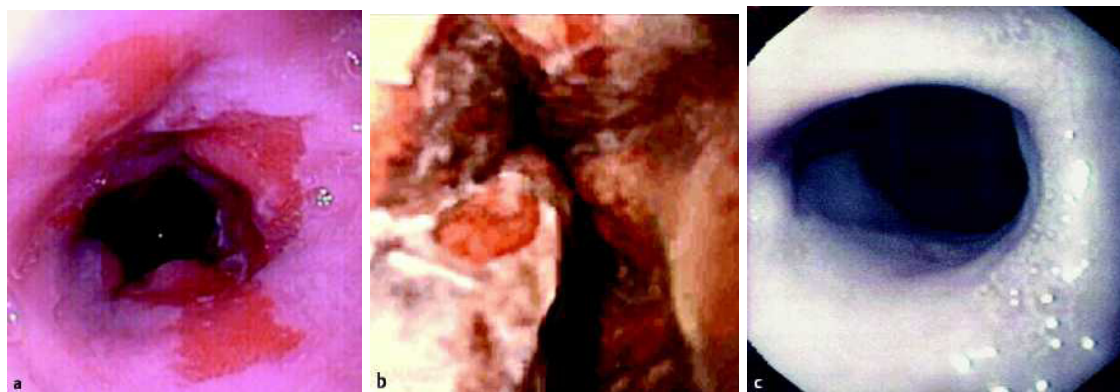
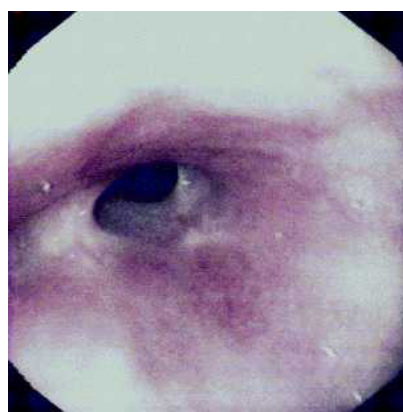


Abbildung 7 - PDT

a) ein Barrett-Karzinom wird mit PDT behandelt. b) nach 48 Stunden ist nekrotisches Gewebe erkennbar c) 3 Monate später: Regeneration, eine fibrotische Striktur kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. (Quelle: Wang KK et al. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: does light still have a role?... Endoscopy 2008; 40: 1021±1025⁴⁴)



Stricture after photodynamic therapy. It is fairly stenotic with extensive fibrosis.

(Quelle: Wang KK et al. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: does light still have a role?... Endoscopy 2008; 40: 1021±102)

Abbildung 8 – Striktur nach PDT⁴⁴

1.1.7.4.2.4 Intraluminale Brachytherapie

Die Intraluminale Brachytherapie (ILBT) ermöglicht es, hohe Strahlungsdosen direkt an das nur mittelmäßig strahlensensible Tumorgewebe von Oesophaguskarzinomen (v.a. beim Plattenepithelkarzinom) zu bringen.⁴⁸ Als Strahlungsquelle wird meist Iridium (Ir192) verwendet; dieses kann in verschiedenen Dosen verabreicht werden. Am gebräuchlichsten ist die so genannte high dose rate (HDR)-Brachytherapie, bei der je 5 Gy im Abstand von 1 cm zur Sondenoberfläche über eine Zeit von ca. 20-30

Minuten auf endoskopischem Weg appliziert werden.⁴⁹ Der Hauptvorteil der Methode ist der rasche, mit dem Quadrat der Entfernung von der Sondenoberfläche stattfindende Dosisabfall.

Das Verletzungsrisiko für umliegendes Gewebe ist aufgrund des hohen Dose-falloff gering, außerdem konnten Gewebsveränderungen (Nekrose, Fibrose, Keratinbildung, etc.), die auf die Bestrahlung zurückzuführen waren, in den behandelten Gebieten in allen Wandschichten des Ösophagus binnen 6 Wochen nachgewiesen werden.⁵⁰

In weit fortgeschrittenen Tumorstadien führt dies zu einem schnellen Rückgang der dysphagieverursachenden Tumormassen und somit zu einem schnellen Erreichen des Ziels der Behandlung: das Schluckvermögen des Patienten wieder herzustellen.⁵¹ Sur et al.⁵² erachten die IBRT zwar als alleinige Möglichkeit zur Palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms, jedoch gibt es einige Einschränkungen hinsichtlich Verfügbarkeit und Nebenwirkungsspektrum. Vor allem das relativ häufige Auftreten von postinterventionellen Narbenstrikturen und die vorübergehende Verschlechterung des Schluckvermögens aufgrund eines Gewebsödems schmälern die Anwendbarkeit der Brachytherapie.

Darüber hinaus erreicht die IBRT bei dickeren Tumoren nicht deren Außenbereiche, woraus einerseits eine rasche Wiederentstehung der Stenose, andererseits auch rasch Komplikationen durch Tumordinfiltration in die Umgebung entstehen können. Daher ist es in diesen Fällen ratsam, IBRT mit systemischer Therapie bzw. mit externer Radiotherapie zu verbinden.

1.1.7.4.2.5 Neodymium Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG)-Laser

Der Nd:YAG-Laser ist die ideale Option wenn akkurate, lokalisierte Gewebskoagulation von Tumor- oder anderem abnormen Gewebe von Nöten ist.¹⁰ Man erreicht eine Eindringtiefe von bis zu 6 mm; bei der Laserbehandlung sollte genug malignes Gewebe zerstört werden, um die endoluminale Passage wieder zu gewährleisten. Bei sorgfältiger Patientenselektion, spricht Patienten mit überwiegend

exophytisch Richtung Lumen wachsenden Tumoren, bei denen keine Strikturen vorhanden sind, kann in über 90% der Fälle dieses Ziel erreicht werden.^{53,54,55}

Vor allem kurzstreckiges (>6cm) Tumorwachstum mit Lokalisation im mittleren Ösophagusdrittel ist als Indikation anzusehen⁵⁶. Laut Homs et al ist eine sofortige Verbesserung der Dysphagie zu erwarten, 35%-80% der Patienten können einige Tage postinterventionell bereits wieder feste Nahrung schlucken.⁵⁷ Ein weiteres Plus neben der quasi sofortigen Wirkung ist das Nichtvorhandensein systemischer Nebenwirkungen.

Auf der Kontra-Seite des Nd:YAG-Lasers stehen ganz oben die hohen Kosten für das Equipment, die hohen technischen Anforderungen, vor allem was Tumoren im Bereich des gastroösophagealen Übergangs bzw. im proximalen Bereich des Ösophagus betrifft. Außerdem ist die Re-Stenosierungsrate hoch: in 70%-95% sind mehrere Sitzungen nötig, sodass mit mehreren Re-Interventionen im Abstand von 4-6 Wochen gerechnet werden muss.^{58,59} Komplikationen im Sinne einer Ösophagusperforation, Fistulierung, Blutung oder Sepsis treten in 5%-10% aller Fälle auf.^{60,55}

1.1.7.4.2.6 Chemotherapie

Ilson et al, die einige Phase II Studien auf Cisplatin-Basis⁶¹ durchgeführt haben, kamen zu dem Ergebnis, dass eine systemische Chemotherapie aus einer Kombination von Cisplatin und Irinotecan bei 14 von 20 Patienten (70%) zu einem kompletten Rückgang einer vorbestehenden Dysphagie führen kann. Bei weiteren 4 Patienten (20%) kam es zu einer teilweisen Verbesserung der Dysphagie – median waren diese Ergebnisse nach einem 6-wöchigen Behandlungszyklus evident.⁶²

Weitere Daten, z. B. von Spiridonidis et al.⁶³ bzw. Tebbutt et al.⁶⁴, kommen zu dem Ergebnis, dass systemisch Chemotherapie eine effektive Behandlungsmöglichkeit der malignen Dysphagie darstellt, jedoch immer in Abwägung der definitiv vorhandenen Nebenwirkungen und Chemotoxizität und deren individueller Auswirkungen auf den Patienten eingesetzt werden soll. Als definitiver Minuspunkt muss hier der vergleichsweise langsam einsetzende Behandlungserfolg bezogen auf die Dysphagie - so er überhaupt eintritt - genannt werden.

Zur lokalen Chemotherapie mittels direkten Einbringens der Substanzen (z.B. Cisplatin) in das Tumorbett liegen noch wenige Daten vor. Ein gesicherter Vorteil ist die höhere Substanzkonzentration im Tumorgewebe. Weitere Methoden sind die sog. „elektrochemische Kauterisierung“ mittels Ethanolinjektion und bipolarer Koagulation zum Tumor-Debulking. Diese Methode beinhaltet ein relativ hohes Komplikationsrisiko (Thoraxschmerz, Mediastinitis, Tracheoösophageale Fistelbildung, Perforation), häufige Re-interventionen; bis dato liegen relativ wenig Erfahrungsberichte auf.¹⁰

1.1.7.4.2.7 Radiato - XRT / EBRT (external beam radiation therapy)

Studien, unter anderem auch durchgeführt an der Abteilung für Hyperbare- und Thoraxchirurgie in Graz, AUT, konnten zeigen, dass eine zusätzlich zu anderen oben genannten endoskopischen palliativen Maßnahmen durchgeführte EBRT zwar keinen Einfluss auf die Überlebenszeit, sehr wohl jedoch bei gutem KPS (Karnofsky Performance Status; >80) die bestehende Lebensqualität erhalten werden konnte bzw. keine Verschlechterung derselben eintrat.⁶⁵

EBRT/XRT wird heute meistens als konkomittante Radiochemotherapie durchgeführt, die Strahlendosis beträgt dabei 50,4 Gy. Höhere Dosen haben sich als nachteilig in Punkto Gewebstoxizität herausgestellt und den Effekt nicht verbessern können.⁶⁶

Sowohl Maier et al⁶⁵ als auch Javle et al¹⁰ führen an, dass für Patienten, die mit EBRT behandelt werden ein erhöhtes Risiko für tracheoösophageale Fistelbildung besteht bzw. Patienten mit einer bereits bioptisch nachgewiesenen Fistel nicht mittels Radiato therapiert werden sollten. Auch ab einer Tumorgöße von über 10 cm sollte an ein anderes Therapieregime gedacht werden. Neben strahleninduziertem Erbrechen und Übelkeit treten als weitere Nebenwirkungen strahleninduzierte Oesophagitis und als Spätfolge Fibrosierung und Strikturen auf, die per se eine Dysphagie verursachen und mittels Dilatation behandelt werden können.⁶⁷

1.1.7.4.2.8 Palliative Ösophagusresektion

Prinzipiell stehen zwei Methoden – die transhiatale Ösophagektomie und der „Bypass“ der Stenose mittels sog. Ösophagusexklusion (Blindverschluss an der oberen Thoraxapertur und der Kardia) und retrosternalem Magenhochzug – zur Verfügung.¹³ Da beide Methoden für Patienten mit einer so weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung eine große Belastung darstellen und mit einer ungleich höheren Mortalitätsrate einhergehen, sollten sie nur unter äußerst strenger Indikationsstellung durchgeführt werden.

1.1.7.4.2.9 Jejunumfistel, PEG-Sonde

Lassen Lokal- und Gesamtsituation keine operativen, endoskopischen, chemo- oder radiotherapeutischen Palliationsverfahren mehr zu, kann als Ultima ratio eine Ernährungsfistel zu Magen (Witzel-Fistel) oder Jejunum angelegt werden. Dabei wird ein Ernährungskatheter über einen operativ geformten Kanal (aus Magenvorderwand bzw. Jejunum), der auf einer Seite am Peritoneum fixiert und an der anderen Seite in einer kleinen Gastrotomie mündet, ein Ernährungskatheter eingeführt. Um dem Patienten diese Operation möglichst zu ersparen, sollte frühestmöglich, also solange noch ein Endoskop die Stenose passieren kann, eine PEG-(perkutane endoskopische Gastrostomie)Sonde gelegt werden.¹³

2 Patienten und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer Single-Center-Studie an der Medizinischen Universitätsklinik für Chirurgie / Klinische Abteilung für Hyperbare- und Thoraxchirurgie, Graz. Im Zeitraum von Jänner 1999 bis Jänner 2009 wurden insgesamt 640 Patienten wegen eines Ösophaguskarzinoms stationär oder ambulant behandelt. Alle diese Patienten wurden systematisch erfasst. Von den 640 Patienten erfüllten 250 das Einschlusskriterium „palliative Therapieschiene“. Dies wurde definiert über ein zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inoperables Tumorstadium (siehe Kap 1.1.7) bzw. Inoperabilität aus jeglichen anderen, zumeist funktionellen Gründen. Ausschlusskriterien waren die Durchführung einer primär kurativen Operation bzw. jede andere Therapie mit kurativer Intention.

Die Fallrekrutierung erfolgte über die systematische Durchsicht aller Endoskopiebücher der letzten 11 Jahre; daraufhin wurden die Krankenakten der in Frage kommenden Patienten entweder elektronisch über das Krankenhausinformationssystem Medocs[®] oder in Papierform ausgehoben. Daraus wurden die definitiven Informationen über die Therapieschiene (kurativ vs. palliativ) und, soweit möglich, alle für die Studie relevanten Parameter (siehe Tabelle 7) erfasst.

Nach Abschluss dieser Recherche ergab sich eine Kohorte von 250 Patienten, die in die retrospektive Studie eingeschlossen werden konnten.

Alle erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Excel 2007[®] - Tabelle verwaltet, und nach Abschluss der Erhebung für die Auswertung anonymisiert.

Der Studienablauf ist in Abb.9 tabellarisch aufgeschlüsselt.

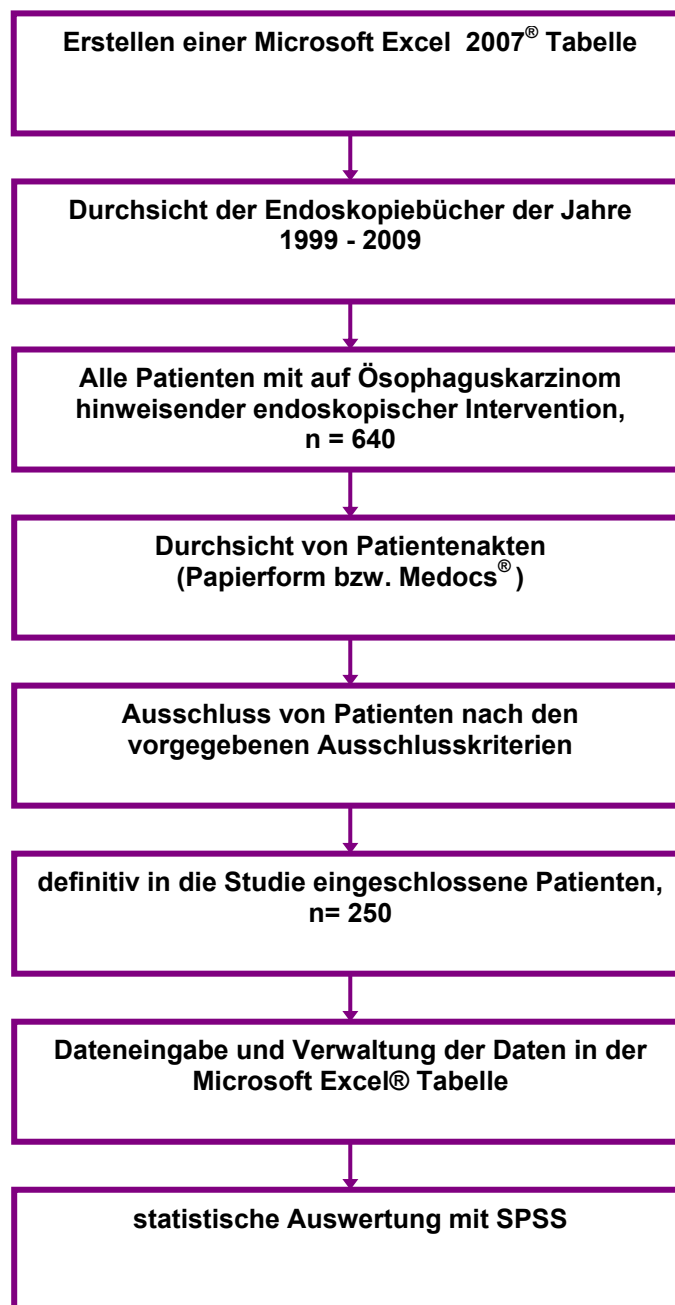


Abbildung 9 - Studienablauf

**Parameter, die im Rahmen der retrospektiven Studie hinsichtlich
„Überlebenszeit und Lebensqualität bei palliativer Therapie des
Ösophaguskarzinoms“ erfasst wurden**

Patientenspezifische Parameter	Infiltration sonstige Strukturen
Name, Vorname	Tumoroberrand
Geburtsdatum	Tumurlänge
Männlich	Zirkuläres Wachstum
Größe in cm	Stenose
Gewicht in kg	Ösophagotrachealfistel
Packyears	Tumorperforation
Alkoholkonsum	Blutung
COPD	
KHK	Interventionen
PaVK	Bougierung
NINS	Photodynamische Therapie
Allergie	Stent ösophageal
ASA	Stent tracheal
	Stententfernung
Tumorspezifische Parameter	Brachytherapie (Ir921)
Zweitcarcinom	PEG-Sonde
Plattenepithelcarcinom	Ernährungsfistel (Jejunumfistel)
Adenocarcinom	Pleurapunktion
Dysphagie	Drainage
Dyspnoe	Pleurodese
Aspiration	Tracheotomie
Pneumonie	Radiatio
Schmerzen	Chemotherapie
	Portimplantation
Erkrankungsfortschritt	Palliative Ösophagusresektion
Lymphknotenmetastasen	
Organmetastasen	Parameter bzgl. des Aufenthaltes
Lebermetastasen	Aufnahmedatum
Knochenmetastasen	Ambulant
Pleurakarzinose	Stationär
Infiltration in umgebende Strukturen	Tage Bettenstation
Infiltration des Herzens	Tage Intensivstation
Infiltration Tracheobronchialsystem	Tage Palliativstation
Infiltration der Aorta	Patient lebt
Infiltration sonstige Strukturen	Letzte erfasste Kontrolle am

Tabelle 7 - Studienparameter

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Im Zeitraum Jänner 1999 bis Jänner 2009 unterzogen sich insgesamt 250 Patienten mit Ösophaguskarzinom (Plattenepithel- oder Adenokarzinom) einer palliativen Therapie. Davon waren 37 Personen (14,9%) weiblichen Geschlechts, 211 Personen (85,1%) männlichen Geschlechts. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 171,5 cm, das Durchschnittsgewicht 71,2 kg. Alkoholkonsum wurde in 161 von 192 erfassten Fällen mit „Ja“ angegeben, das entspricht 83,9%; in 58 Fällen konnten keine Angaben erhoben werden. Die durchschnittliche Dauer des Nikotinabusus lag bei 44,9 packyears, wobei hier allerdings in nur 113 von 250 Fällen Informationen eingeholt werden konnten.

Bezüglich internistischer Begleiterkrankungen ergaben sich folgende Resultate: Häufigste Begleiterkrankung war die KHK in 87 Fällen (39,4%, keine Angaben in 29 Fällen), gefolgt von COPD in 78 Fällen (35%, k. Angaben in 27 Fällen). Weiters lagen in 23 Fällen (11,3%, k. A. 47 Fälle) Allergien, in 19 Fällen (8,7%, fehlend 31 Fälle) PAVK und in 18 Fällen (8,2%, fehlend 31 Fälle) kompensierte oder dekompenzierte Niereninsuffizienz vor.

Die Zahl der Interventionen, die bei jedem einzelnen Patienten durchgeführt wurden, weist erwartungsgemäß eine große Bandbreite auf: bei 40 (16,1%) bzw. 42 (16,9%) Patienten wurden je 1 bzw. 2 Interventionen – egal welcher Art – durchgeführt, bei je einem Patienten (0,4% der Fälle) sogar 15 bzw. 16 Interventionen. Die Gesamtanzahl aller durchgeführten Einzelinterventionen beträgt 984. Zu den möglichen Interventionen siehe Tabelle 8.

Palliative Interventionsmöglichkeiten

Bougierung	Pleurapunktion
Photodyname Therapie (PDT)	Thoraxdrain
Stentimplantation (ösophageal)	Pleurodese
Stentimplantation (tracheobronchial)	Tracheotomie
Stententfernung	Radiatio
Brachytherapie mit Ir921	Chemotherapie
PEG-Sonde	Portacath-Implantation
Jejunumsonde	Palliative Resektion

Tabelle 8 - palliative Interventionsmöglichkeiten

Die Dysphagie als wichtiger Parameter hinsichtlich Therapie- und Lebensqualität, eingeteilt in Grad 0 – 4 (siehe Kap. 1.1.5), konnte fast vollständig erfasst werden (fehlende Angaben bei 3 Patienten). Bei Aufnahme wiesen 115 Patienten (46,6%) eine Dysphagie Grad 2 (Dysphagie für feste Speisen) auf, 69 (27,9%) Grad 3 (Dysphagie für breiige Speisen), 52 (21,1%) Grad 0 (keine Dysphagie) und 11 (4,5%) Grad 4, also eine vollständige Aphagie auf.

Resultate bezüglich des Tumors an sich waren wie folgt: die Verteilung von Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom war entgegen den Angaben der Literatur annähernd gleich: 126 Fälle (51,9%) waren an einem Plattenepithelkarzinom, 120 Fälle (49,4%) an einem Adenokarzinom erkrankt. Die durchschnittliche Tumurlänge betrug 8,21 cm; die häufigste Lokalisation war mit 127 Fällen (51,2%) das mittlere Ösophagusdrittel, gefolgt vom oberen (76 Fälle bzw. 30,6%) und unteren Drittel (45 Fälle bzw. 18,1%).

Insgesamt wurden bei 103 Patienten (41,5%) im Lauf der Erkrankung Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Falls bei Aufnahme bereits Organmetastasen nachgewiesen wurden, so trat bei jedem Metastasierungsmuster (Leber, Lunge, Knochen, Pleura) eine Progression ein: im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt (Lebermetastasen: 40 Fälle bzw. 16,2% / 3 k. A.; Lungenmetastasen: 32 Fälle bzw. 13% / 3 k. A.; Knochenmetastasen: 8 Fälle bzw. 3,2% / 3 k.A.; Pleurametastasen: 6 Fälle bzw. 2,4%/ 3 k. A.) wiesen bei den nachfolgenden Kontrollen jeweils mehr Patienten Organmetastasen auf

(Lebermetastasen: 59 Fälle bzw. 23,8% / 2 k. A.; Lungenmetastasen: 45 Fälle bzw. 18,1% / 2 k. A.; Knochenmetastasen: 16 Fälle bzw. 6,5% / 2 k. A.; Pleurametastasen: 13 Fälle bzw. 5,2% / 2 k. A.), siehe Tabelle 9.

Schwere Komplikationen im Sinn einer Tumorperforation oder starker Blutungen waren relativ selten zu verzeichnen. Bei Aufnahme litten 11 Patienten (4,5%, 4 fehlende) an einer Tumorperforation, in 12 Fällen (4,9%, 4 fehlende) wurde über Blutungen berichtet.

Metastasierung bei Aufnahme und Kontrolle	Aufnahme	Kontrolle
	Lebermetastasen	40 Fälle von 247 erfassten / 16,2%
Lungenmetastasen	32 Fälle von 247 erfassten / 13%	45 Fälle von 248 erfassten / 18,1%
Knochenmetastasen	8 Fälle von 247 erfassten / 3,2%	16 Fälle von 247 erfassten / 6,5%
Pleurametastasen	6 Fälle von 247 erfassten / 2,4%	13 Fälle von 248 erfassten / 5,2%

Tabelle 9 - Metastasierung bei Aufnahme und Kontrolle

3.2 Initialtherapie

Von den oben (siehe Tabelle 8) genannten Therapieformen wurden die folgenden am Häufigsten als Ersttherapie eingesetzt: Photodynamische Therapie (PDT) in 118 von 247 Fällen (47,2%), darauf folgten der Ösophagealstent in 36 von 247 Fällen (14,4%) und die Bougierung in 24 von 247 Fällen (9,6%), wobei angemerkt werden muss, dass die alleinige Bougierung meist keine Definitivmaßnahme darstellt und oft von einer zweiten Therapiemöglichkeit gefolgt wird. An vierter Stelle lag die Chemotherapie mit 29 von 247 Fällen (11,7%). Externe Radiatio, meist in Kombination mit Chemotherapie angeboten, wurde in 23 von 247 Fällen (9,3%) als Ersttherapie angewendet. Die Häufigkeitsverteilung der restlichen Interventionen ist in Abbildung 9 aufgeschlüsselt.

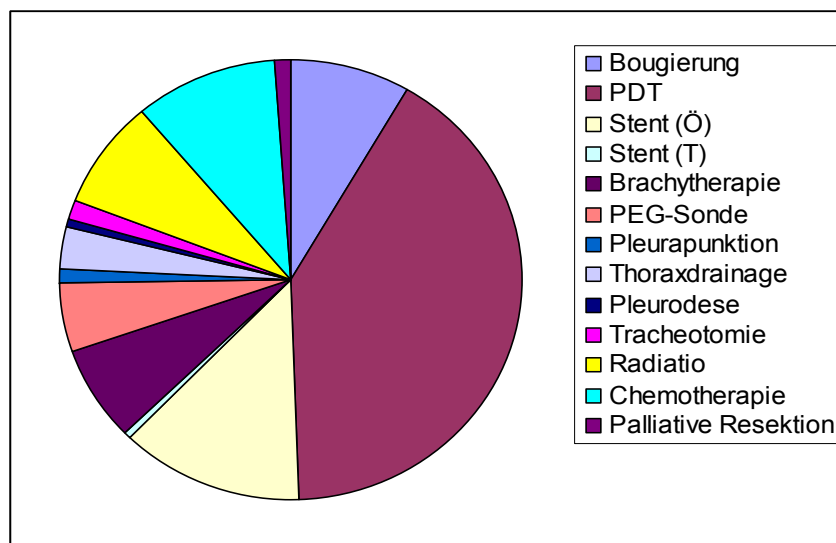


Abbildung 10 - Häufigkeitsverteilung der Ersttherapie

3.3 Überlebenszeit und Begleitfaktoren

Die statistische Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten konnte zeigen, dass in den letzten 10 Jahren die durchschnittlich Überlebenszeit der an der klinischen Abteilung für Hyperbare- und Thoraxchirurgie bei 34 Monaten lag, was verglichen mit Angaben in der internationalen Literatur sehr lange ist. Die untere Grenze lag bei 24,3 Monaten, die Obergrenze bei 43,9 Monaten (95%-Konfidenzintervall). Interessanterweise war die mittlere Überlebenszeit bezogen auf den Karzinomtyp (Plattenepithel- oder Adenokarzinom) annähernd gleich: im Mittel 34,4 Monate beim Plattenepithelkarzinom, 27,4 Monate beim Adenokarzinom, Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,124$).

Ein signifikanter (Signifikanzlevel $p < 0,05$) Einfluss von erhobenen Begleiterkrankungen wie Alkoholkonsum, COPD, KHK, NINS, PAVK konnte wider Erwarten nicht festgestellt werden, sehr wohl scheint jedoch das Vorhandensein einer Allergie einen Einfluss auf die Überlebenszeit zu haben. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug bei Vorhandensein einer Allergie 27,3 Monate, wohingegen das Überleben im Mittel um 3 Monate länger war, wenn keine Allergie vorlag ($p = 0,053$).

Nikotinabusus bei schon an Ösophaguskarzinom erkrankten Patienten wirkte sich zumindest nicht maßgeblich negativ auf die Überlebenszeit aus (Mittelwert 30,4 Monate bei Rauchern, $p = 0,793$ – statistisch nicht signifikant), die gewichtige Rolle des Rauchens in der Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms gilt jedoch als bewiesen und sollte keinesfalls außer Acht gelassen werden.

Größe und Gewicht der Patienten wiesen zwar keine statistische Signifikanz auf, das Gewicht schien jedoch eine gewisse Rolle zu spielen – „schwerere“ Patienten hatten im Mittel eine um 13,8 Monate längere Überlebenszeit als „leichtere“ Patienten ($p = 0,754$).

Die Schwere der Dysphagie korrelierte erwartungsgemäß mit der Überlebensdauer. Patienten mit Dysphagiegrad 0 oder 2 wiesen eine mittlere Überlebenszeit von 31,6 bzw. 37,5 Monaten auf, bei Dysphagie Grad 3 oder 4 sank die Überlebenszeit auf 12,5 bzw. 9,3 Monate.

Dyspnoe, Aspiration, Pneumonie und Schmerzen zum Zeitpunkt der Aufnahme waren allesamt mit hoher Signifikanz prognostisch schlechte Faktoren, insbesondere da sie teilweise Hand in Hand gehen – so verursacht Aspiration in vielen Fällen eine konsekutive Pneumonie, die wesentlich zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten beiträgt. Aspiration bei Aufnahme verkürzte die mittlere Überlebenszeit von 34,5 Monaten (ohne Aspiration) auf 3,3 Monate ($p = 0,004$), Pneumonie bei Aufnahme von 34,4 Monaten auf 9,6 Monate ($p = 0,006$).

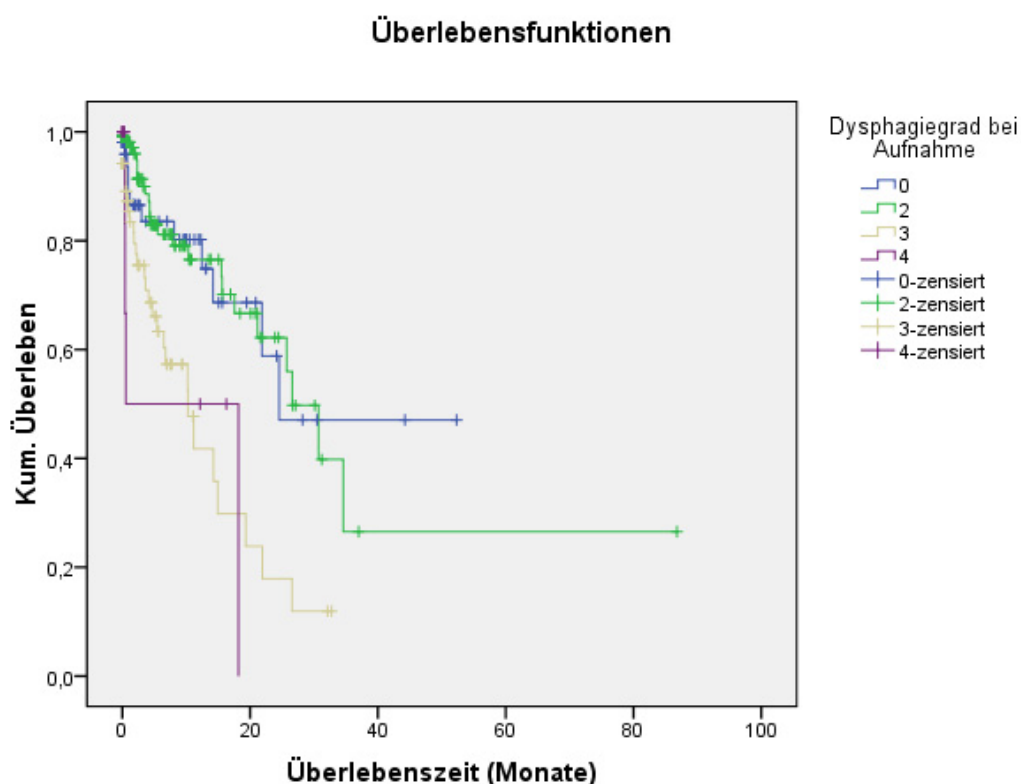


Abbildung 11 - Überlebenszeit und Dysphagiegrad

Hinsichtlich der Metastasierungsmuster ergaben sich folgende Resultate: bei Bestehen von Lymphknotenmetastasen betrug der Mittelwert für die Überlebenszeit 16,5 Monate im Vergleich zu Fehlen von Lymphknotenmetastasen ($p=0,04$); Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Aufnahme verkürzte im Vergleich zu anderen Organmetastasen (Leber, Lunge, Pleura) die Überlebenszeit numerisch am meisten: Im Vergleich zu 34,3 Monaten Überlebenszeit ohne Knochenmetastasen bei Aufnahme betrug das Überleben dann nur mehr 6,2 Monate. Dieses Ergebnis war mit $p=0,126$ zwar nicht signifikant, man könnte jedoch davon ausgehen, dass Knochenmetastasen im Vergleich zu anderen Metastasierungslokalisationen relativ spät im Verlauf der Erkrankung auftreten und deshalb die Überlebenszeit scheinbar verkürzt wird.

Interessante Ergebnisse ergaben sich hinsichtlich der Tumorlokalisation. Es stellte sich im Gegensatz zur Literatur heraus, dass die Lokalisation offenbar keinen Einfluss auf die Überlebensrate hatte. Obwohl Tumoren im mittleren Ösophagusdrittel eine etwas schlechtere Prognose aufwiesen (mittlere Überlebenszeit 23,2 Monate) als Tumoren im oberen und unteren Ösophagusdrittel (29,6 bzw. 28,8 Monate) war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,638$), siehe Abbildung 10.

Weitere Faktoren, die laut Angaben in Literatur und auch durch klinische Erfahrung als generell ungünstig erachtet werden, so auch Komplikationen im Sinne einer Ösophagotrachealfistel, Tumorperforation oder Blutung, stellten sich wie erwartet auch in unserer Studie als limitierend heraus. Als Beispiel die Tumorperforation: sie verkürzte die mittlere Überlebenszeit um 22,7 Monate (von 34,1 ohne Perforation auf 11,4 Monate bei aufgetretener Perforation; $p=0,220$).

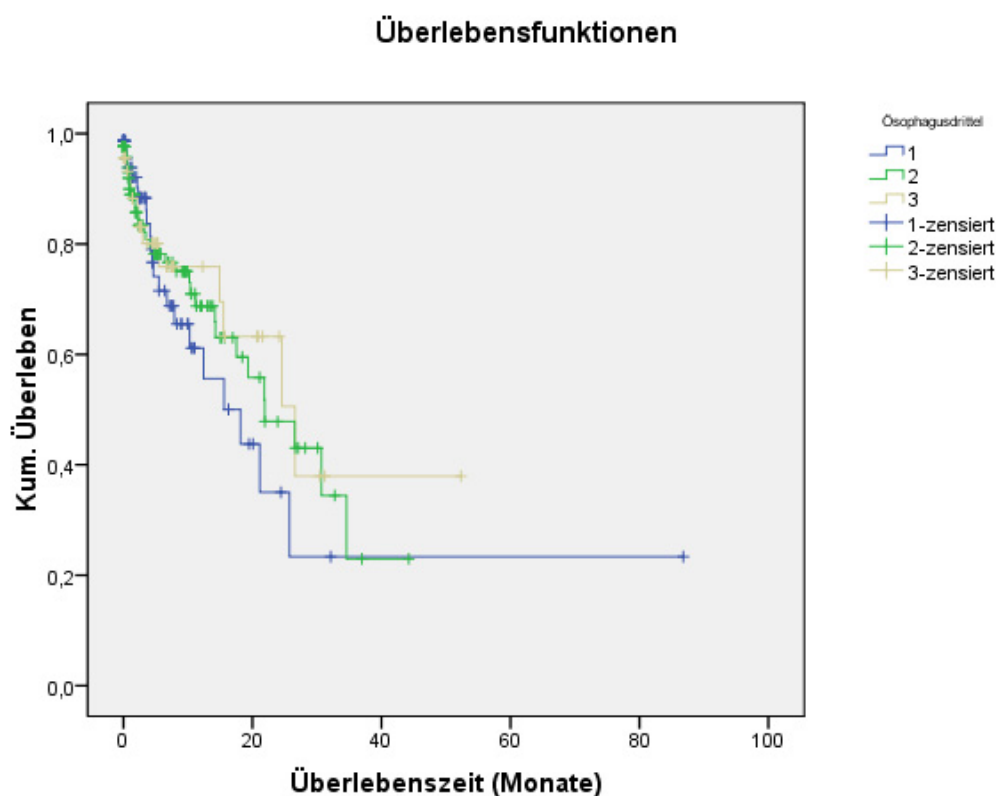


Abbildung 12 - Überlebenszeit und Tumorlokalisation

3.4 Überlebenszeit und initiale palliative Therapiemodalitäten

Ausgewertet wurden die mittlere und mediane Überlebenszeit bei den jeweiligen, bereits oben beschriebenen palliativen Interventionen, und zwar jeweils bei Durchführung als Ersttherapie nach der stationären Aufnahme. Tabelle 10 zeigt, dass ein Ergebnis – photodynamische Therapie als Initialtherapie – statistisch höchst signifikant war und zusätzlich in dieser Deutlichkeit überraschende Resultate brachte. Die mittlere Überlebenszeit bei PDT als Ersttherapie betrug 50,9 Monate ($p=0,012$) im Vergleich zur gesamten mittleren Überlebenszeit von 34 Monaten. Zu möglichen Hintergründen und Erklärungsansätzen, die diese Ergebnisse untermauern, siehe Kapitel 4 – Diskussion.

Ersttherapie	Ja (Überlebenszeit in Monaten)	Nein (Überlebenszeit in Monaten)	p (Statistische Signifikanz wenn $p<0,05$)
Bougierung	27,3	31,9	0,037
Photodynamische Therapie	50,9	17,3	0,012
Stent (Ösophagus)	12,6	36,5	0,012
Brachytherapie Ir921	16,1	35,1	0,995
(Thorax-)Drainage	9,7	34,9	0,048
Radiatio	22,9	38	0,527
Chemotherapie	19,8	39	0,876
Palliative Resektion	5,1	34,1	0,555

Tabelle 10 - Überlebenszeit und Ersttherapie

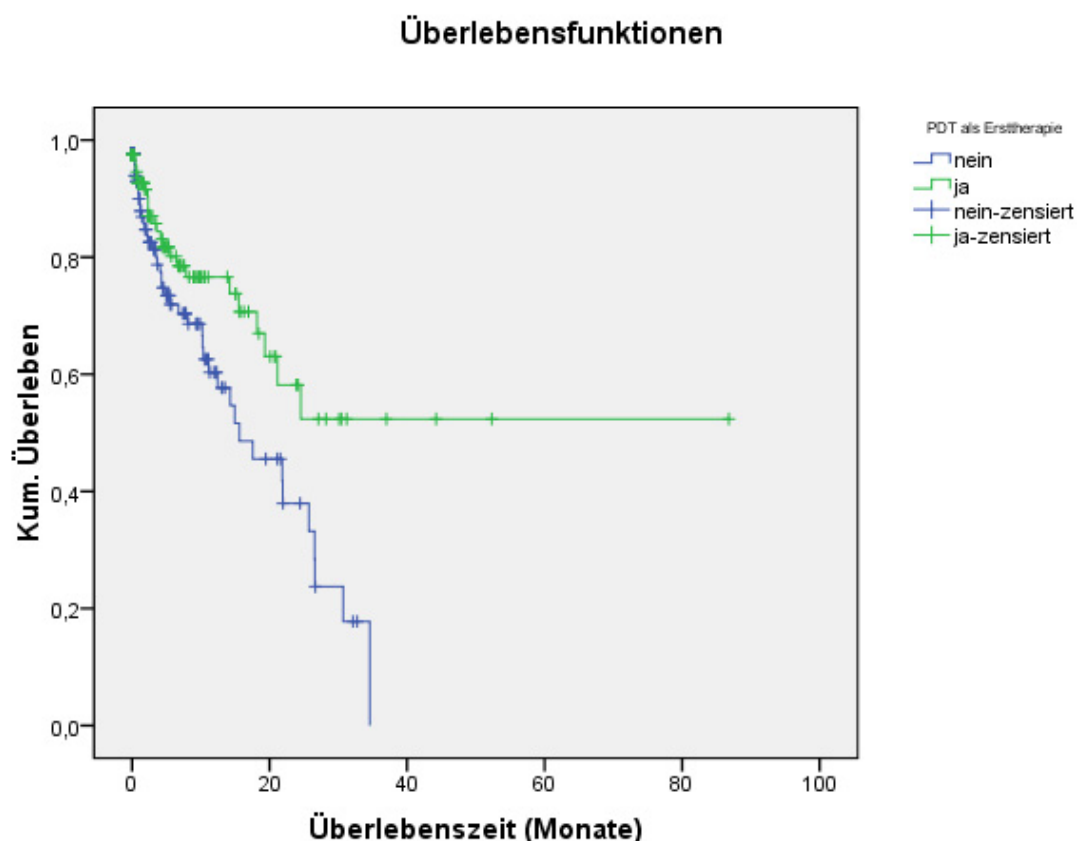


Abbildung 13 - Überlebenszeit bei PDT als Ersttherapie

Dass die Bougierung mit einer mittleren Überlebenszeit von 27,3 Monaten im vorderen Feld rangiert, kann – wie oben bereits erwähnt - dadurch erklärt werden, dass die Bougierung alleine keine endgültige Therapiemodalität darstellt und meist noch durch weitere kumulativ wirksame Maßnahmen ergänzt wird.

Weiters kann durch die speziellen Indikationen für Stentimplantation, Thoraxdrainage und palliative Resektion deren eher schlechteres Abschneiden bezüglich der Überlebenszeit erklärt werden. Maligne Pleuraergüsse, die mittels Thoraxdrainagen behandelt werden, sind meist Hinweis auf eine Pleurakarzinose, diese tritt tendenziell in fortgeschrittenen Tumorstadien mit dadurch begrenzter Überlebensdauer auf. Die Implantation eines Ösophagusstents stellt ebenso eine Therapieoption dar, die in eher späteren, durch expansives endoluminales Tumorstadium gekennzeichneten Phasen der Erkrankung oder bei Fistelbildung zur Anwendung kommt. Wie eingangs erwähnt, stellt die palliative Resektion des

Ösophagus eine Ultima Ratio dar und wird äußerst selten, unter strenger Indikationsstellung, angewendet – in diesem Fall war das Ergebnis allerdings statistisch nicht signifikant.

Brachytherapie, Radiatio und Chemotherapie lagen im Outcome bzgl. mittlerer Überlebenszeit im Mittelfeld, aber auch hier waren die Ergebnisse im Vergleich der Modalitäten nicht signifikant different (siehe Tabelle 10).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Patientengut aus dieser Studie den internationalen Erkenntnissen, was Geschlechterverteilung, Alkohol- und Nikotinabusus betrifft, entspricht. Die Patienten waren großteils männlichen Geschlechts, Alkohol- und Zigarettenkonsum waren in der Kohorte relativ hoch.

Internistische Begleiterkrankungen spielten insgesamt weniger Rolle als man das nach subjektivem Dafürhalten und klinischen Erfahrungswerten einschätzen würde. Dafür scheint sich der Dysphagiegrad einmal mehr als ausgezeichneter Prognoseparameter zu bestätigen.

Bezüglich der Therapiemodalitäten kristallisiert sich die photodynamische Therapie in unserer Studie als die einzige Maßnahme heraus, die die mittlere Überlebenszeit signifikant erhöht. Somit kann diese Therapieentität eine für die Zukunft äußerst interessante und vielversprechende Behandlungsmethode in der palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms darstellen.

4 Diskussion

Die Verteilung von Plattenepithel- und Adenokarzinom bei unserer Kohorte war – entgegen den Angaben internationaler Literatur – annähernd gleich (126 Fälle (51,9%) vs. 120 Fälle (49,4%). Eine erklärende Hypothese für diese Tatsache wären die Auswirkungen der Ernährungs- und Lifestylegewohnheiten des Patientenkollektivs, das sich maßgeblich aus „Durchschnittssteirern“ und „-österreichern“ zusammensetzt. Wie in Kapitel 1 ausgeführt, gelten bestimmte Risikofaktoren (Stichwort Wohlstandserkrankungen) als Auslöser für die Gastroösophageale Refluxerkrankung – und diese sind auch in diesem Kollektiv in hoher Zahl vorhanden.

Trotzdem kann man davon ausgehen, dass ein Großteil der an Ösophaguskarzinom Erkrankten, hier allerdings eher Patienten mit Plattenepithelkarzinom, malnutriert sind. Vor allem Vitamine und Spurenelemente werden – durch die zum Teil alkoholisch bedingte Verlagerung der alimentären Prioritäten – nicht in genügender Menge zugeführt. Andererseits bedingt auch die Dysphagie, die fast immer das Hauptsymptom der Tumorerkrankung darstellt, eine Mangelernährung. Dieser Mangel hat neben einer Verschlechterung der gesamten immunologischen Situation auch, etwas nonchalant ausgedrückt, eine verminderte „Reserve für schlechte Zeiten“ zur Folge. In Korrelation dazu stehen auch unsere Ergebnisse bezüglich Dysphagie und Überlebenszeit: Patienten mit geringgradiger Dysphagie (Grad 0-2) wiesen im Mittel eine Überlebenszeit von >30 Monaten auf, während bei höhergradiger Dysphagie bzw. Aphagie (Grad 3 und 4) die Überlebenszeit auf unter 12,5 Monate sank (siehe Abb. 12).

Die Änderung der Lebensgewohnheiten bezüglich Nikotin und Alkohol ist im Zusammenhang gesundheitspolitischer Kampagnen auch bezüglich des Ösophaguskarzinomes anzustreben. Die regelmäßige Einnahme folgender Nahrungsmittel hat präventive Wirkung: Milch, Gemüse (v.a. Karotten), Früchte (Zitrusfrüchte), Vitamine (Beta-Carotene, Vitamin C, E), Spurenelemente. In einigen Studien konnte ein präventiver Effekt bestimmter Substanzen, nämlich NSAIDs und Retinoide, nahegelegt werden.⁸

Verschiedene Erkrankungen gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms einher: GERD, Barrett-Ösophagus, Speiseröhren-Verätzung, positive Familienanamnese, Karzinome des Respirationstraktes (Larynx, Trachea und Bronchien, Lunge) oder des oberen Verdauungstraktes (Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus) sowie seltene andere Erkrankungen (Zöliakie, Plummer-Vinson, Tylose) oder Strahlenexposition. Mit dem Ziel der Frühdiagnose müssen diese Hochrisikogruppen erfasst und überwacht werden. Patienten mit ausgeprägtem Alkohol- und Zigarettenkonsum oder dergleichen wären eine Zielgruppe nicht nur der primären sondern auch der sekundären Prävention. Patienten, die einen oder mehrere der genannten Risikofaktoren aufweisen, sollten sich einer regelmäßigen Endoskopiekontrolle mit Biopsieprobenentnahme unterziehen – die Abstände der Untersuchung sollten je nach individueller Fallkonstellation und Risikoeinschätzung ausgewählt werden.⁸

Die an der Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie, Graz, angewandten palliativen Therapiemöglichkeiten beim Ösophaguskarzinom weisen folgende Häufigkeitsverteilung auf: Photodynamie Therapie – 47,2%, ösophagealer Stent – 14,4%, Chemotherapie – 11,7%, Bougierung – 9,6%. Diese Häufigkeitsverteilung entspricht in etwa den Angaben internationaler Literatur, obwohl es scheint, dass im Allgemeinen mehr Gewichtung auf die chemotherapeutische bzw. radiochemotherapeutische Therapie gelegt wird.

Entgegen der Tendenz, die bei der genauen Durchsicht verschiedener hochrangiger Quellen evident wird, die Photodynamie Therapie nicht als favorisierte Ersttherapie bei der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms einzusetzen, wird diese an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie sehr wohl in einer großen Prozentzahl – s. o. – als erste Modalität angewendet. Die erzielten Erfolge waren überraschend: die Überlebenszeit der Patienten, die palliativ mit PDT behandelt wurden, verlängert sich im Mittel um 50,9 % gegenüber der in unserer Studie durchschnittlichen Überlebenszeit von 34 Monaten. Mit $p=0,012$ ist dieses Ergebnis als statistisch höchst signifikant anzusehen. Dies ist umso erstaunlicher, als es sich bei den palliativ therapierten Patienten fast durchwegs um solche mit fortgeschrittenen, großen Tumoren handelte, bei denen durch die bloße lokale

Einwirkung des Laserlichts, dessen Eindringtiefe nur wenige mm beträgt, keine derartige Wirkung zu erwarten war.

Neuere experimentelle Daten zur PDT geben aber Hinweise auf einen zusätzlichen Wirkmechanismus der PDT, der offenbar über den rein lokalen hinausgeht. Gollnick et al. konnten an Maus-Modellen mit EMT6 bzw. Colo 26 Tumoren demonstrieren, dass Photodynamische Therapie mit Photofrin als Sensitizer die Anti-Tumor-Immunität des Wirtes zu erhöhen scheint. Die genauen Mechanismen konnten bis jetzt nur im Ansatz aufgeklärt werden, doch scheint unter anderem die Aktivierung der Antigen-Präsentierenden Zellen (APC) durch Gewebsverletzung, Tumorpartikel, etc. eine tragende Rolle in der Stimulation des Immunsystems durch PDT zu spielen.⁶⁸ Auch durch andere Faktoren (s. u.) bewirkt eine Immunostimulation eine Erweiterung bzw. Verbesserung des therapeutischen Effektes sowohl auf den Primärtumor als auch auf mögliche Metastasen.^{69,70,71,72}

Weitere Studien lassen die Hypothese zu, dass die durch Photodynamische Therapie hervorgerufene starke lokale Entzündungsreaktion und zelluläre Reaktion ein auslösender Faktor in der Aktivierung des Immunsystems des „Wirts“ sein kann.⁷³ Die Rekrutierung von Dendritischen Zellen (dendritic cells, DC), Neutrophilen Granulozyten, Mastzellen, Monozyten und Makrophagen erfolgt während und nach der PDT über pro-inflammatorische Kaskaden, hervorgerufen durch die Gewebszerstörung (Apoptose und Nekrose) in Zellmembranen und Gefäßwänden.

Korbelik⁷⁴ schreibt der angeborenen zellulären Immunabwehr eine Schlüsselrolle in der Initialphase der PDT zu: über unterschiedlich aktivierte Signalkaskaden, wie oben teilweise beschrieben, werden Moleküle an der Oberfläche immunkompetenter Zellen wie z. B. APCs ausgebildet. Hitzeschock-Proteine, besonders Hsp70, aber auch andere Moleküle der Signaltransduktion werden nachgewiesenerweise nach PDT an die Zelloberfläche transloziert und von bestrahlten Zellen exprimiert.⁷⁵ Bestimmte Rezeptoren, sog. pattern-recognition receptors (PRRs) erkennen diese Expressionsmuster (Hsp70 bindet an Rezeptoren der PRR-Gruppe) und triggern so unter anderem über die Aktivierung von NF- κ B (nukleärer Transkriptionsfaktor) die Expression von diversen (Entzündungs-) Mediatoren, die in Folge für die

Immunantwort des Wirts verantwortlich sind. Die wichtigsten bekannten hierfür sind Tumornekrosefaktor α (TNF α) und Proteine des Komplementsystems.⁷⁶

All diese Komponenten der Entzündungskaskade bewirken eine massive Rekrutierung von T-Lymphozyten (CD4+, CD8+, CD68+) in das bestrahlte (Tumor-) Gewebe.^{77,78} PDT kann auch die Produktion einiger Zytokine und Chemokine wie IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , G-CSF und, wie oben beschrieben, TNF α induzieren. Eine rezente klinische Studie, durchgeführt von Yom et al.⁷⁹, zeigte erhöhte Serumparameter ebendieser Entzündungsmediatoren nach durchgeführter adjuvanter PDT.

Korbelik et al.⁸⁰ und Hendrzak-Henion et al.⁸¹ konnten in ihren Tierversuchsreihen die Wichtigkeit von T-Zellen in der Unterdrückung des Tumorwachstums zeigen. Bei Mäusen mit EMT6-Tumoren, die eine minimale T-Zell-Population und normale B-Zell-Populationen aufweisen, konnten das Tumorwachstum nicht unterdrückt werden. Weitere Studien demonstrierten, dass eine Depletion von CD4+/CD8+T-LZ von vormals immunkompetenten Tieren in einem erhöhten Tumorwachstum resultiert.⁸²

Die eigentliche Immunantwort wird über ebendiese massive lokale Reaktion auf die PDT generiert, die das adaptive Immunsystem befähigt, den Tumor über Memoryzellen als definitives Target zu erkennen.^{83,84} Unterstützt wird die Ausbildung der Immunantwort auch durch die große Masse an nekrotischem und apoptotischem Gewebe, die bei einer PDT anfällt. Massive Rekrutierung von Makrophagen und anderen phagozytierenden Zellen, z. B. APCs, in den geschädigten Bereich findet statt – und eine große Menge an intrazellulären Antigenen „überlebt“ die Phagozytose, um auf sehr effektive Weise („cross-presenting“) den T-Zellen präsentiert zu werden.^{85,86}

Die beschriebene tumor-spezifische Immunantwort beeinflusst zwar nicht die akute Tumorablation, hat aber möglicherweise einen großen Effekt auf das Langzeitoutcome in der Tumorthherapie, da sie eine Regression des Tumors verlängern bzw. die Neuentstehung oder Vermehrung von Tumorzellen unterdrücken kann.⁸⁷ Da bis jetzt die überwiegende Zahl an Studien nur an Tiermodellen durchgeführt wurde,

bleibt abzuwarten, ob sich diese vielversprechenden Erkenntnisse auch in der Realität, am Menschen – und hier insbesondere bei Patienten mit Ösophaguskarzinom – bestätigen. Die vorliegende Studie ist einer der ersten Hinweise auf eine klinische Relevanz dieser Beobachtungen. Weiterführende klinische Studien sind dringend erforderlich.

Weil der Hoffnungsschimmer am Horizont dieser Patienten ohnehin nur blass aufscheint, kann jede neue – positive – Erkenntnis diesbezüglich einen überaus großen Schritt nach Vorne in der Therapie des Ösophaguskarzinoms bedeuten.

Conclusio. Zwei Punkte, die sich an den genau entgegengesetzten Enden der Achse „Ösophaguskarzinom: Ursache – Auswirkung“ befinden, kristallisieren sich mehr oder weniger als die wichtigsten in Bezug auf diese Erkrankung heraus: Die Prävention derselben einerseits und relativ neue vielversprechende Entwicklungen auf der Basis einer endoluminalen Therapieentität andererseits.

Auch in Hinsicht auf die PDT, die, wie oben beschrieben, als Voraussetzung zur systemischen Generierung einer potenten Immunabwehr ein funktionierendes Immunsystem benötigt, wäre es wünschenswert, einerseits die Malnutrition adäquat therapieren und andererseits eine tiefgreifende Bewusstseinsbildung beim Patienten initiieren zu können – multimodale Konzepte unter verstärkter Einbeziehung des Chirurgen, Diätologen, Internisten, Palliativmediziners und nicht zuletzt des Allgemeinmediziners, der in vielen Fällen die Langzeitbetreuung und adäquate Fortführung der Therapie der Malnutrition durchführen kann/soll, könnten ein erster Schritt auf dem Weg dorthin sein.

5 Anhang

5.1 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name Eva Baumgartner
Geburtsdatum 15. September 1984



Schulische Ausbildung

1995 – 2003 Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium Rohrbach
12. Juni 2003 Reifeprüfung (ausgezeichneter Erfolg)

Praktika

August 2001 Praxis Dr. Baumgartner, Haslach
und Betreuung des Empfangsbereiches, Assistenz bei ärztlichen und
August 2002 medizintechnischen Tätigkeiten

Universitäre Ausbildung

Seit Oktober 2003 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
1. Studienabschnitt : Abschluss im September 2004
2. Studienabschnitt : Abschluss im Oktober 2008
3. Studienabschnitt : seit Oktober 2008, voraussichtlicher Abschluss
mit Ende Sommersemester 08/09

Zusätzlich spez. Track „Kommunikation, Supervision, Reflexion“
(entspricht „Psy-I“ Diplom im alten Curriculum)

Sonographie-Kurs Innere Medizin

Spezielle Studienmodule

- Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- Medizinische Molekularbiologie
- Case-based learning in Klinik und Praxis
- Neuro- und Gastrointestinalpharmakologie
- Klinische Ernährungsmedizin
- Klinische Endokrinologie – Interdisziplinär

Famulaturen

August 2005	Landeskrankenhaus Rohrbach, OÖ Unfallchirurgisches Departement – 4 Wochen
Juli 2006	Landeskrankenhaus Rohrbach, OÖ Abteilung für Innere Medizin – 4 Wochen
Juli 2007	Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz, OÖ Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie – 4 Wochen
April 2008	Landeskrankenhaus Rohrbach, OÖ Abteilung für Innere Medizin – 2 Wochen
Juli 2008	Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz, OÖ Abteilung für Innere Medizin I: Hämatologie und Onkologie – 4 Wochen
August 2008	Landeskrankenhaus Rohrbach, OÖ Abteilung für Chirurgie – 2 Wochen

Praktisches Studienjahr (11. und 12. Semester)

Neurologische Ambulanz

Universitätsklinik für Neurologie, LKH Graz - 10 Wochen

Abteilung Pulmonologie und Allergologie

Universitätskinderklinik, LKH Graz - 5 Wochen

Allgemeinmedizinische Praxis

Dr. Helmut Baumgartner, Haslach - 5 Wochen

Klinische Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie

Universitätsklinik für Chirurgie, LKH Graz - 10 Wochen

Besondere Kenntnisse

Englisch	fließend in Sprache und Schrift
Spanisch	fließend in Sprache und Schrift
Französisch	fließend in Sprache und Schrift
EDV	sehr gute MS-Office-Kenntnisse ECDL

5.2 Votum der Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

ethikkommission@medunigraz.at

Tel.: +43 / 316 / 385-3928

Fax: +43 / 316 / 385-4348

VOTUM

gültig bis 26.06.2010

EK-Nummer: 20-391 ex 08/09
Studientitel: Überlebenszeit und Lebensqualität bei palliativer Therapie des Oesophaguskarzinoms unter spezieller Bezugnahme auf Effizienz endoskopischer und chirurgischer Eingriffe
Prüfer: *) Prof.Dr. F.M. Smolle-Jüttner
 Univ.Klinik für Chirurgie
Sponsor: (Prüfer)
CRO: -

*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 26.06.2009 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Zur Beurteilung eingereichte Dokumente:

Dokumente eingegangen am 10.06.2009, begutachtet im 'expedited Review' am 26.06.2009

✓ Antragsformular mit Kurzfassung	09.06.2009
✓ Protokoll	26.05.2009

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich weder um eine klinische Prüfung nach AMG noch nach MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig

EK-Nummer: 20-391 ex 08/09

Votum

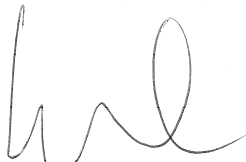
Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 26. Juni 2009



Univ. Prof. DI Dr. Peter H. Rehak
Vorsitzender



Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

6 Literaturverzeichnis

- ¹ Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, (2003). *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 17. Auflage. Berlin. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG.
- ² Schmidt RF, Thews G, Lang F. *Schmidt-Thews-Lang (2000): Physiologie des Menschen*. 28., korrigierte und aktualisierte Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer.
- ³ Davenport, HW. (1982): *Physiology of the digestive tract*. 5. Auflage. Chicago: Year Book Medical Publisher.
- ⁴ Granger DN, Barrowman JA, Dvietys PR (1985): *Clinical gastrointestinal physiology*. Philadelphia: Saunders.
- ⁵ Herold G et al (2006): *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*.
- ⁶ Böcker W, Denk H, Heitz PhU, (2004): *Pathologie*. 3., völlig überarbeitete Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.
- ⁷ *Statistik Austria, Gesundheitsjahrbuch 2003, S.432*.
- ⁸ Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie; <http://www.aco-asso.at/manual/aktuell/oesoph/kap03.html>.
- ⁹ http://www.charite.de/avt/medizin/speiseroehremagen/speiseroehre/indikation_speiseroehre.htm.
- ¹⁰ Milind Javle, MD, Sikander Ailawadhi, MD, et al. Palliation of malignant Dysphagia in Esophageal Cancer: A literature-based review. *J Support Oncol* 2006;4:365–373,379.
- ¹¹ Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, et al. Swallowing function and weight change observed in a phase I/II study of external-beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 9207). *Cancer J* 2001;7:388–394.
- ¹² Blazeby JM, Vickery CW. Quality of life in patients with cancers of the upper gastrointestinal tract. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:269–276.
- ¹³ Tscheliessnigg KH, Uranüs S, Pierer G (2005): *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie*. 3. Aufl. Wien: Maudrich.
- ¹⁴ Moehler M, Lyros O, Gockel I, Galle PR, Lang H. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. *World J Gastroenterol* 2008 June 28; 14(24): 3773-3780.
- ¹⁵ Lordick F, Ott K, Krause BJ, 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: 797-805.
- ¹⁶ Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–730.
- ¹⁷ Gamliel Z, Krasna MJ. Multimodality treatment of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2005;85:621–630.
- ¹⁸ Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Endoscopic resection of early oesophageal cancer. *Gut* 2007; 56: 1625-1634.

-
- ¹⁹ Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, Chen J, Choi SH, Noh SH. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004; 85: 181-185; discussion 186
- ²⁰ Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623–1627.
- ²¹ <http://oncology.thelancet.com> Vol 8 May 2007.
- ²² Bailey M. A survey of the social needs of patients with incurable lung cancer. *The Almoner* 1959; 11: 379–97.
- ²³ Kubler Ross E. *On Death and Dying*. London: Tavistock, 1969.
- ²⁴ Wilkes E. Cancer outside hospital. *Lancet* 1964; 18: 1379–81.; Wilkes E. Terminal cancer at home. *Lancet* 1965; 1: 799–801.
- ²⁵ Grob GN. *The deadly truth. A history of disease in America*. Cambridge, MA; Harvard University Press, 2002.
- ²⁶ Stjernsward J, Clark D. Palliative care – a global perspective. In: Hanks G, Doyle D, Calman C, Cherny N, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- ²⁷ Schinder T. Zur palliativmedizinischen Versorgung in Deutschland; Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2006 · 49:1077–1086, DOI 10.1007/s00103-006-0068-7 Online publiziert: 30. Oktober 2006 © Springer Medizin Verlag 2006.
- ²⁸ World Health Organisation (WHO) (2002) Definition of palliative care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/print.html>.
- ²⁹ Europarat (2003) Empfehlung Rec 24 des Ministerkomitees an die Mitgliedsstaaten zur Strukturierung der palliativmedizinischen und –pflegerischen Versorgung. Verabschiedet durch das Ministerkomitee am 12. November 2003 bei der 860. Versammlung der Ständigen Vertreter der Außenminister. (Deutsche Übersetzung).
- ³⁰ Mapping levels of palliative care development: a global view. http://www.eolc-observatory.net/information/presentations/fl_ash/mwright_250107.swf (accessed March 28, 2007).
- ³¹ Sloan F, Gelband H, eds. *Cancer control opportunities in low- and middle-income countries*. Washington, USA: The National Academies Press, 2007.
- ³² Tate H. *The Palliation of Dysphagia in Oesophageal Malignant Obstructions Using Endoprotheses: A Review of the Literature*. Newcastle upon Tyne: Priory Lodge Education Ltd, 2007.
- ³³ Conigliaro R, Battaglia G, Repici A, De Pretis G, Ghezzi L, Bittinger M, Messmann H, Demarquay JF, Togni M, Bianchi S, Filiberti R, Conio M. Polyflex stents for malignant oesophageal and oesophagogastric stricture: a prospective, multicentric study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:195-203.
- ³⁴ Heit HA, Johnson LF, Siegel SR, Boyce HW, Jr. Palliative dilation for dysphagia in esophageal carcinoma. *Ann Intern Med* 1978;89:629–631.
- ³⁵ Hernandez LV, Jacobson JW, Harris MS. Comparison among the perforation rates of Maloney, balloon, and Savary dilation of esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2000;51:460–462.
- ³⁶ Boyce HW, Jr. Palliation of dysphagia of esophageal cancer by endoscopic lumen restoration techniques. *Cancer Control* 1999;6:73–83.

-
- ³⁷ Tytgat GN. Endoscopic therapy of esophageal cancer: possibilities and limitations. *Endoscopy* 1990;22:263–267.
- ³⁸ Ellul JP, Watkinson A, Khan RJ, Adam A, Mason RC. Self-expanding metal stents for the palliation of dysphagia due to inoperable oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1995;82:1678–1681.
- ³⁹ Cowling MG, Hale H, Grundy A. Management of malignant oesophageal obstruction with self-expanding metallic stents. *Br J Surg* 1998;85:264–266.
- ⁴⁰ Therasse E et al. Balloon Dilation and Stent Placement for Esophageal Lesions: Indications, Methods, and Results. *RadioGraphics* 2003; 23:89–105 • Published online 10.1148/rg.231025051.
- ⁴¹ Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant dysphagia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:731–738.
- ⁴² Ell C, May A. Self-expanding metal stents for palliation of stenosing tumors of the esophagus and cardia: a critical review. *Endoscopy* 1997;29:392–398.
- ⁴³ Wilson BC, Patterson MS, Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 2008;53: 61±R109.
- ⁴⁴ Wang KK et al. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: does light still have a role?... *Endoscopy* 2008; 40: 1021±1025.
- ⁴⁵ Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117±2127.
- ⁴⁶ Siersema PD. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: not yet ready for the premier league of endoscopic interventions. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62: 503±507.
- ⁴⁷ Maier A, Tomaselli F, Gebhard F et al. Palliation of advanced Esophageal Carcinoma by Photodynamic Therapy and Irradiation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1006-9.
- ⁴⁸ Berry B, Miller RR, Luoama A, et al. Pathological findings in total esophagectomy specimens after intracavitary and external beam radiotherapy. *Cancer* 1989;64:1833–1837.
- ⁴⁹ Nickers P, Kunkler I, Scalliet P: Modern brachytherapy: Current state and future prospects. *Eur J Cancer* 1997;33:1747–1751.
- ⁵⁰ Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:269–276.
- ⁵¹ Sur RK, Levin VC, Donde B, 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002;53,1127–133.
- ⁵² Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:447–453.
- ⁵³ Buset M, Dunham F, Baize M, de Toeuf J, Cremer M. Nd-YAG laser, a new palliative alternative in the management of esophageal cancer. *Endoscopy* 1983;15:353–356.
- ⁵⁴ Alexander GL, Wang KK, Ahlquist DA, et al. Does performance status influence the outcome of Nd:YAG laser therapy of proximal esophageal tumors? *Gastrointest Endosc* 1994;40:451–454.

-
- ⁵⁵ Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant dysphagia. *Mayo Clin Proc* 2001;76:731–738.
- ⁵⁶ Homs MYV, Kuipers EJ, Siersema PD. Palliative Therapy. *Journal of Surgical Oncology* 2005; 92:246–256.
- ⁵⁷ Carter R, Smith JS, Anderson JR: Palliation of malignant dysphagia using the Nd:YAG laser. *World J Surg* 1993;17:608–613; discussion 614.
- ⁵⁸ Carazzone A, Bonavina L, Segalin A, et al.: Endoscopic palliation of oesophageal cancer: Results of a prospective comparison of Nd:YAG laser and ethanol injection. *Eur J Surg* 1999;165:351–356.
- ⁵⁹ Dallal HJ, Smith GD, Grieve DC, et al.: A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;54:549–557.
- ⁶⁰ Mellow MH, Pinkas H. Endoscopic therapy for esophageal carcinoma with Nd:YAG laser: prospective evaluation of efficacy, complications, and survival. *Gastrointest Endosc* 1984;30:334–339.
- ⁶¹ Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270–3275.
- ⁶² Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316–323.
- ⁶³ Spiridonidis CH, Laufman LR, Jones J, et al. Phase I study of docetaxel dose escalation in combination with fixed weekly gemcitabine in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:3866–3873.
- ⁶⁴ Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1568–1575.
- ⁶⁵ Maier A, Anegg U, Lunzer R, Prettenhofer U, Rehak P, Sankin O, Fell B, Pinter H, Smolle-Jüttner FM. The effect of external beam irradiation after endoscopic palliation of esophageal carcinoma. *Oncol Rep* 2000;7:0-00.
- ⁶⁶ Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167–1174.
- ⁶⁷ O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, GebSKI V, Langlands AO. Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1988;61:2022–2026.
- ⁶⁸ Gollnick S O, Owczarczak B, Maier P. Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immunity. *Lasers in Surgery and Medicine* 2006;38:509–515.
- ⁶⁹ Chen W, Huang Z. Biophotonics and immune responses—Highlights from a new SPIE photonics west conference (BIOS 2006). *Photodiagn Photodyn Ther* 2006;3:184–189.
- ⁷⁰ Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2006;6:535–545.
- ⁷¹ Kabingu E, Vaughan L, Owczarczak B, Ramsey KD, Gollnick SO. CD8+ T cell-mediated control of

distant tumours following local photodynamic therapy is independent of CD4+ T cells and dependent on natural killer cells. *Br J Cancer* 2007;96:1839–1848.

⁷² Chen WR, Huang Z, Korbelik M, Nordquist NE, Liu H. Photoimmunotherapy for cancer treatment. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;25:281–291.

⁷³ Qiang YG, Yow CMN, Huang Z. Combination of Photodynamic Therapy and Immunomodulation: Current Status and Future Trends. *Medicinal Research Reviews*, 2008;28:632-644. Published online 27 December 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/med.20121; last accessed 09/06/22.

⁷⁴ Korbelik M. PDT-Associated Host Response and its Role in the Therapy Outcome. *Lasers in Surgery and Medicine* 2006; 38:500–508.

⁷⁵ Korbelik M, Sun J, Cecic I. Photodynamic therapy-induced cell surface expression and release of heat shock proteins: Relevance for tumor response. *Cancer Res* 2005;65:1018–1026.

⁷⁶ Cecic I, Sun J, Korbelik M. Role of complement anaphylatoxin C3a in photodynamic therapy-elicited engagement of host neutrophils and other immune cells. *Photochem Photobiol.* (in press).

⁷⁷ Fransson J, Ros AM. Clinical and immunohistochemical evaluation of psoriatic plaques treated with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21:326–332.

⁷⁸ Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, Kitchener HC, Hampson IN. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res* 2001;61:192–196.

⁷⁹ Yom SS, Busch TM, Friedberg JS, Wileyto EP, Smith D, Glatstein E, Hahn SM. Elevated serum cytokine levels in mesothelioma patients who have undergone pleurectomy or extrapleural pneumonectomy and adjuvant intraoperative photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2003;78:75–81.

⁸⁰ Korbelik M, Krosi G, Krosi J, Dougherty GJ. The role of host lymphoid populations in the response of mouse EMT6 tumor to photodynamic therapy. *Cancer Res* 1996;56:5647–5652.

⁸¹ Hendrzak-Henion JA, Knisely TL, Cincotta L, Cincotta E, Cincotta AH. Role of the immune system in mediating the antitumor effect of benzophenothiazine photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1999;69:575–581.

⁸² Korbelik M, Cecic I. Contribution of myeloid and lymphoid host cells to the curative outcome of mouse sarcoma treatment by photodynamic therapy. *Cancer Lett* 1999;137: 91–98.

⁸³ Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:889–905.

⁸⁴ Korbelik M, Dougherty GJ. Photodynamic therapy-mediated immune response against subcutaneous mouse tumors. *Cancer Res* 1999;59:1941–1946.

⁸⁵ Hoffmann TK, Meidenbauer N, Dworacki G, Kanaya H, Whiteside TL. Generation of tumor-specific T-lymphocytes by cross-priming with human dendritic cells ingesting apoptotic tumor cells. *Cancer Res* 2000;60:3542–3549.

⁸⁶ Larsson M, Fonteneau JF, Bhardwaj N. Dendritic cells resurrect antigens from dead cells. *Trends Immunol* 2001; 22:141–148.

⁸⁷ Canti G, De Simone A, Korbelik M. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology. *Photochem Photobiol Sci* 2002;1:79–80.