

Überlebenszeit und Überlebensqualität bei palliativer Therapie des Ösophaguskarzinoms

eingereicht von

Hanschitz Hans-Dieter

Mat.Nr.: 0310187

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

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

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 20.12.2009

Hanschitz Hans-Dieter

Anmerkung: Es wurde in dieser Diplomarbeit aufgrund von einer einfacheren Lesbarkeit, auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Die verwendeten maskulinen Begriffe gelten aber für beide Geschlechter.

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich gerne bei Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner für ihre großartige Unterstützung und Zusammenarbeiten bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meiner Mutter Isolde Hanschitz und meiner Großmutter Margaretha Hinteregger bedanken. Ihr habt mir in meiner bisher schwersten Phase meines Lebens weitergeholfen und eure Liebe, eure Unterstützung und euer Glaube an mich, haben mich zu dem werden lassen, was ich jetzt bin. Danke!

Des Weiteren gilt mein Dank meinem verstorbenen Vater Johann Hanschitz.

Zum Schluss möchte ich mich bei all jenen Menschen bedanken, die mir in meinem Leben und in meiner Studienzeit geholfen haben.

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	4
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	6
<i>Tabellenverzeichnis</i>	6
<i>Zusammenfassung</i>	7
<i>Abstract</i>	8
<i>Abkürzungsverzeichnis[19]</i>	9
1. Einleitung	10
1.1. Anatomische topographische Grundlagen	10
1.1.1 Engstellen und Erweiterungen des Ösophagus:.....	11
1.2. Physiologische Grundlagen	13
1.3. Histologie des Ösophagus	15
1.4. Oesophaguskarzinom	16
1.4.1. Epidemiologie des Oesophaguskarzinoms.....	16
1.4.2 Inzidenz.....	16
1.4.3. Mortalität.....	18
1.5. Histologische Subtypen und Ätiopathogenese	21
1.5.1. Histologische Subtypen.....	21
1.5.2. Ätiopathogenese.....	21
1.6. Klinik und Metastasierung und pTNM-Klassifikation	24
1.6.1 Klinik.....	24
1.6.2. Metastasierung.....	24
1.6.3. pTNM –Klassifikation und ihre prognostischen Folgen.....	24
1.7. Diagnose eines Ösophaguskarzinoms	25
1.8. Palliative Therapie beim Ösophaguskarzinom	26
1.8.1. Dilatation.....	26
1.8.2. Stents.....	27
1.8.3. Photodyname Therapie (PDT).....	28
1.8.4. Thermische Laser.....	28
1.8.5. Argonplasmakoagulation.....	29
1.8.6. Intratumorale Injektionsverfahren.....	29
1.8.7. Radiotherapie.....	29
1.8.8. Chemotherapie.....	30
1.8.9. Radiochemotherapie.....	30
1.8.10. Palliative Resektion.....	31
1.8.11. Enterale Ernährungsfistel	31
1.8.12. Totale parenterale Ernährung.....	31
2. Patienten und Methoden	33
3. Ergebnisse	38
3.1. Ko - Morbidität und Risikofaktoren	38
3.2. Symptomatik	39
Dysphagie.....	39
3.3 Erhobene Befunde	40
3.3. Therapie des Ösophaguskarzinoms	43
3.4. Überlebenszeit nach einer palliativen Therapie	45

3.5. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Überlebenszeit.....	46
3.6. Krankenhausaufenthalt (Ambulant/ Stationär).....	47
4. Diskussion.....	48
5. Anhang.....	53
5.1. Curriculum Vitae.....	53

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Der Ösophagus [7].....</i>	<i>11</i>
<i>Abbildung 2: Studienablauf.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 3: Überlebenszeit bei einer Photodynamen Therapie.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 4: Überlebenszeit nach palliativer Therapie.....</i>	<i>46</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Krebsinzidenz in Österreich von 1983 bis 2006 [2]</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2: geschlechterspezifische Inzidenz in Österreich von 1983 bis 2006[2]</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 3: Krebsmortalität in Österreich bei Ösophagus Karzinom[2].....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 4: pTNM- Klassifikation[14].....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 5: Fernmetastasen bei Ösophaguskarzinompatienten.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 6: Weitere Komplikationen.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 7: Therapieformen.....</i>	<i>43</i>

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei einem Großteil der Betroffenen wird die Diagnose Ösophaguskarzinom erst im fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium gestellt, sodass nur mehr eine palliative Therapieoption möglich ist. Das Ösophaguskarzinom tritt bevorzugt beim männlichen Geschlecht in der sechsten bis siebenten Lebenskaskade auf. Ziel der Studie war es, sowohl die Qualität der verschiedenen palliativen Modalitäten hinsichtlich Überlebenszeit zu erfassen, als auch den Einfluss des Geschlechts auf krankheits- und therapie-spezifische Variablen zu analysieren

Methoden: Die Daten wurden im Rahmen einer retrospektiven Erhebung der Daten des an der klinischen Abteilung Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie in den Jahren 1999 – 2009 wegen eines Ösophaguskarzinoms palliativ therapierten Patientenkollektivs erfasst. Die erforderlichen Informationen wurden mit dem Krankenhausinformationssystem Medocs® und auf der Basis von Krankenakten erhoben. Insgesamt wurden 250 Patienten und Patientinnen in die Analyse inkludiert.

Ergebnisse: Auch in unserer Studie überwog epidemiologisch das männliche Geschlecht mit 85% gegenüber 15% Frauen. Alkoholkonsum stellte einen signifikant prädisponierenden Risikofaktor für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms dar. Geschlechtsspezifische, signifikante Unterschiede bestanden weder hinsichtlich der Anamnese, noch der Symptomatik oder der erhobenen Lokalbefunde.

Großteils wurde mehr als eine palliative Therapieoption angewandt, dabei wurden häufig endoluminal-interventionelle mit radiotherapeutischen bzw. chemotherapeutischen Verfahren kombiniert.

Die durchschnittliche Überlebenszeit nach palliativer Therapie betrug für das Gesamtkollektiv rund 34 Monate. Männer lebten dabei trotz fehlender Unterschiede bei den initialen Tumorstadien und fast identer Verteilung der therapeutischen Modalitäten mit 32.8 Monaten um durchschnittlich 7.2 Monate länger als Frauen (25.6 Monate). Der Unterschied ist statistisch knapp nicht signifikant.

Die beste palliative Einzelmodalität des primären Therapieschritts stellte die Photodynamische Therapie dar. Die mediane Überlebensrate beträgt, wenn die Photodynamische Therapie (PDT), als Ersttherapie im Rahmen des multimodalen Settings eingesetzt wird, 50.9 Monate, bei einer 5-Jahres Überlebensrate von 55%. Bei multimodalem Vorgehen ohne PDT beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 17.3 Monate ($p = 0.012$).

Diskussion: Die palliative Therapie des Ösophaguskarzinoms kann unter Ausnutzung unterschiedlicher Modalitäten lange Überlebenszeiten ermöglichen. Die in der Einzelbetrachtung diesbezüglich effizienteste Modalität war die Photodynamische Therapie.

Das weibliche Kollektiv war in der von uns untersuchten Gruppe deutlich kleiner. Anders als bei vielen anderen Malignomen bestand jedoch bei keinem der untersuchten anamnestischen, klinischen, tumorspezifischen, bzw. den Therapieerfolg betreffenden Parameter ein signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied.

Abstract

Background: Esophageal carcinoma is often diagnosed in an advanced tumour stage. In such cases only palliative therapy options can be considered. Carcinoma of the oesophagus is predominantly found in male patients aged between 60 and 80 years. The aim of the study was, to analyze the efficiency of the various therapeutic measures and to assess the influence of gender on various tumor- and/or treatment related parameters.

Methods: We did a retrospective analysis based on the data of patients with esophageal carcinoma treated under palliative intention at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery between 1999 and 2009. The informations were derived from the hospital information System Medocs® and from the patients' data sheets. A total of 250 patients were included into the study.

Results: Our study confirmed the epidemiological prevalence of the male gender in esophageal carcinoma (85% vs. 15%). Alcohol consumption was a significant risk factor. There was no gender-specific statistically significant difference in features of the patients' history, symptoms, clinical findings at the time of admission, tumour type or stage and outcome.

In the majority of patients more than one palliative treatment modality was applied, combining endoluminal interventional procedures with chemo- or radiotherapy.

The median survival time after multimodal palliative treatment of esophageal carcinoma was 34 months. For men it was 32.8 months, which is on average 7.2 months longer than for female patients 25.6 months. The difference is not statistically significant, however.

Considering the impact of the initial treatment modality on survival, photodynamic therapy showed the best results: The median survival rate amounted to 50.9 months at a 5 years survival rate of 55 %, whereas in the multimodal setting without initial PDT the median survival was 17.3 months ($p= 0,012$).

Conclusion: By using a combination of different modalities, the palliative therapy of esophageal carcinoma yields long survival times. Considering the efficacy of the initial treatment modality, photodynamic therapy was the most effective one.

The female collective of patients was much smaller than the male one. In contrast to many other malignancies, there was not any gender-specific statistically significant difference concerning patients' history, symptoms, clinical features, tumour type or stage and outcome.

Abkürzungsverzeichnis^[19]

♂	Mann
♀	Frau
α	Alpha
A.	Ateria
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCK	Cholecystokinin
cm	Zentimeter
E-Fistel	Ernährungsfistel
et al.	et altera
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GIP	glucose-dependent insulin- releasing peptide
Gy	Gray
d.h.	das heißt
ml	Milliliter
mm	Milimeter
N.	Nervus
NCNA	Nicht cholinerg Nicht adrenerg
Nll.	Nodi Lymphatici
NO	Stickstoffmonoxid
sog.	So genannte
PDT	Photodyname Therapie
Per.	Personen
V.	Vena
Vv.	Venae
VIP	vasoactive intestinal peptide
XRT	externe Radiotherapie
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Anatomische topographische Grundlagen

Man kann die Speiseröhre in drei Abschnitte unterteilen: Halsabschnitt (Pars cervicalis), Brustabschnitt (Pars thoracica) und schließlich in einen Bauchabschnitt (Pars abdominalis).

Der oberste Abschnitt des Ösophagus, die Pars cervicalis, liegt ventral der Halswirbelsäule und reicht von der Höhe des Ringknorpels des Kehlkopfes bis zum ersten Brustwirbel. Das entspricht einer Länge von ca. acht Zentimetern. Die ventrale Begrenzung übernimmt der membranöse Teil der Luftröhre. Eine Besonderheit dieses Abschnittes ist, dass der Ösophagus im Halsbereich und im oberen Brustbereich leicht nach links zieht und dadurch teilweise neben der Trachea zu liegen kommt, während sich der Ösophagusmund exakt in der Mittellinie befindet. Zwischen Ösophagus und Trachea verlaufen die Nervi laryngei recurrentes der beiden NN. vagi. [7]

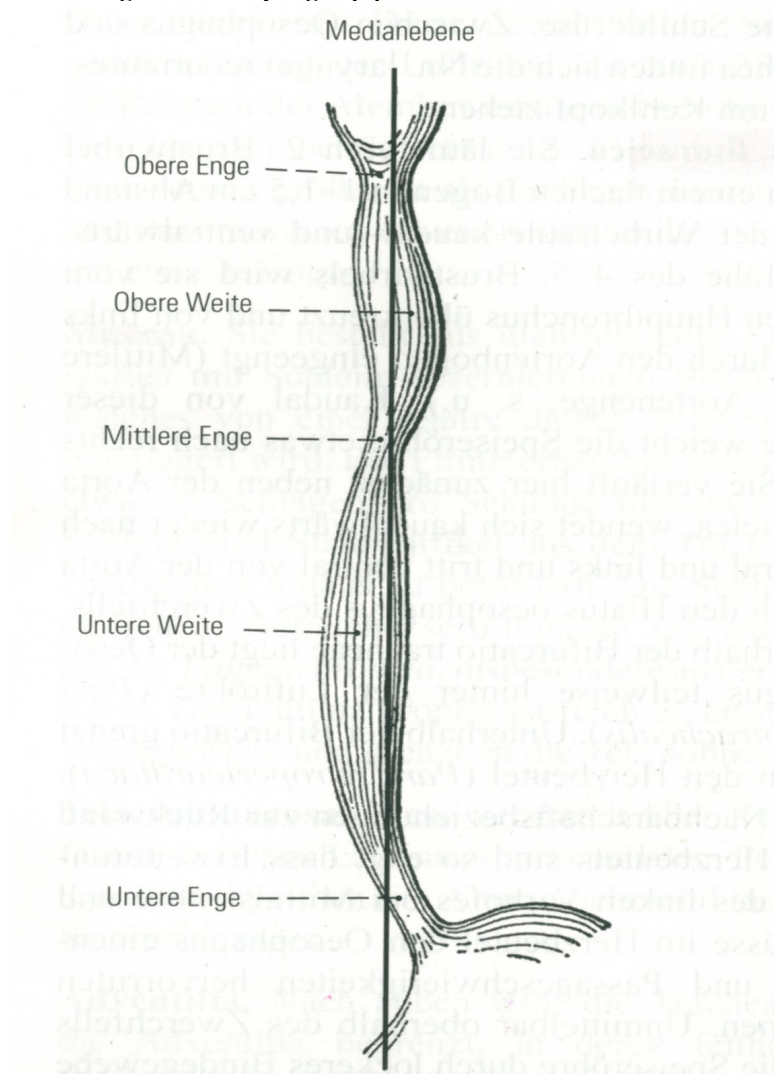
Der mittlere Abschnitt, die Pars thoracica beginnt ab dem zweiten Brustwirbel und zieht vor der Wirbelsäule nach kaudal. In der Höhe des vierten Brustwirbels wird die pars thoracica des Oesophagus vom linken Hauptbronchus überkreuzt. Etwas cranial davon wird die Speiseröhre durch den Aortenbogen leicht von links her eingedellt (sogenannte Aortenenge). Nach dieser Engstelle weicht der Ösophagus ein wenig nach rechts aus und zieht anfänglich rechts an der Aorta thoracica entlang, um dann knapp vor dem Durchtritt durch das Zwerchfell wieder nach ventral und links zu gehen. Der Ösophagus zieht schließlich vor der Aorta durch den Hiatus oesophageus des Zwerchfells in die Bauchhöhle.

Eine entscheidende Rolle in der Topografie des Ösophagus fällt der Bifurcatio tracheae zu. Oberhalb davon liegt der Ösophagus teilweise hinter der Trachea. Unter der Bifurcatio tracheae befindet sich das Pericard in sehr enger Beziehung zur Speiseröhre. Dies kann z.B. dazu führen, dass bei einer Erweiterung des linken Vorhofes im Rahmen einer Mitralstenose ein funktionelles Passagehindernis des Oesophagus entsteht.

Der distale Abschnitt, die pars abdominalis oesophagi, variiert in seiner Länge. Er beginnt an der Durchtrittsstelle des Organs durch den Hiatus oesophageus. Je nach Stellung des Zwerchfells, je nach Körperhaltung, je nach Füllung des Magens und je nach Kontraktionszustand der Speiseröhrenmuskulatur verändert sich die aktuelle Länge des distalen, an seinem oberen Ende leicht verschieblich im Hiatus fixierten Abschnitts. Die ungefähre Länge beträgt 3 cm. Im Bereich des Hiatus liegt auch der untere Verschlussapparat des Oesophagus mit dem ringförmigen distalen Oesophagussphincter. Die pars abdominalis oesophagi weist als einziger Abschnitt der Speiseröhre einen teilweisen mesothelialen Überzug auf. [6][7]

1.1.1 Engstellen und Erweiterungen des Ösophagus:

Abbildung 1: Der Ösophagus [7]



Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, finden sich im Ösophagus drei Engstellen und zwei erweiterte Bereiche.

Die erste Engstelle, die zugleich auch der engste Bereich im Ösophagus ist, wird vom zirkulären, oberen Oesophagussphincter (sogenannter Ösophagummund) gebildet, der ungefähr 15 cm von der Zahnreihe entfernt ist.

Distal davon befindet sich die erste Ösophagusweite, die in Ruhe als quergestellter Spalt imponiert, da die Vorderwand und die Hinterwand, bedingt durch den Luftdruck und den Druck der Nachbarorgane, aneinander liegen. Caudal wird die erste Weite durch die zweite Engstelle, die Aortenenge begrenzt. Sie wird ventral durch den vorbeiziehenden linken Hauptbronchus, links durch den Aortenbogen begrenzt und liegt 25 cm distal der Zahnreihe. Die zweite Oesophagusweite liegt distal davon und ist, bedingt durch den in diesem Abschnitt an die rechte Pleurahöhle angrenzenden Verlauf, durch den negativen intrapleurale Druck ständig offen. Es gibt hier jedoch eine starke respiratorische Schwankung. Die letzte Engstelle wird auch Zwerchfellenge genannt und befindet sich ca. 40cm von der Zahnreihe und 3cm von der Cardia entfernt. Sie entsteht durch die in diesem Bereich besonders stark ausgeprägte Ringmuskulatur [7].

1.1.2. Gefäß- und Nervenversorgung; Lymphatischer Abstrom

Der obere Oesophagusabschnitt wird durch die A. subclavia, entweder über einen direkten Ast oder indirekt über den Truncus thyrocervicalis, v.a. durch die A. thyroidea inferior versorgt. Die Versorgung des mittleren Abschnitts übernehmen beidseits vier bis fünf Rami oesophagei, die sowohl von der Aorta als auch von den Interkostalarterien gebildet werden. Der distale Abschnitt wird von der A. gastrica sinistra und von der A. phrenica inferior vascularisiert.

Die venöse Drainage des oberen Abschnitts erfolgt über die Vv.thyroideae inferiores, des mittleren Abschnitts über die Vv.azygos und hemiazygos und im unteren Abschnitt über die V.gastrica sinistra zur V.portae.

Wichtige tributäre Lymphknoten sind vor allem die Nll.cervicales profundi, die Nll. tracheales, die Nll. tracheobronchiales, die Nll.mediastrinales posteriores und schließlich noch die Nll.gastrici sinistri.

Die Rami sympathici gelangen über mediastinale Äste an den Oesophagus. Die propulsive Peristaltik wird in erster Linie durch den N. vagus gesteuert, dessen beide Rami in Höhe des Aortenbogens teilweise ein Geflecht um den Oesophagus bilden,

und als Trunci vagales entlang des Oesophagus durch das Zwerchfell treten, wo sie die abdominelle, parasympathische Innervation übernehmen. [7]

1.2. Physiologische Grundlagen

Beide Oesophagussphincteren sind außer während des Schluckvorgangs bzw. während des Erbrechens tonisch kontrahiert. Die dazwischenliegende Ringmuskulatur des Ösophagus ist normalerweise erschlafft.

Die motorische Innervation erfolgt durch den Sympathikus und die somatischen und parasympathischen Efferenzen des X-Hirnnervens, dem N. vagus. Durch das aktiv induzierte Schlucken wird die unwillkürliche motorische Aktivität des Ösophagus in Gang gesetzt. Sobald es zu einer Dehnung der oberen Speiseröhrenwand kommt, setzt die sogenannte primäre Peristaltik ein. Es handelt sich dabei um eine Kontraktionswelle, die sich auf den gesamten Ösophagus ausdehnt und dadurch den oesophagealen Inhalt weiterbefördert. Durch chemische Reize und durch eine Dehnung der unteren Ösophagusabschnitte wird eine sekundäre peristaltische Welle ausgelöst, die solange anhält, bis der Bissen im Magen angekommen ist. Für gewöhnlich sind beide Formen der Peristaltik beim Schluckakt beteiligt.

Bei einer Läsion des N. laryngeus superior bzw. anderer motorischer Nerven kann der Schluckakt nicht mehr willkürlich ausgelöst werden.

Der untere Sphinkter übernimmt eine wichtige Schutzfunktion für den Ösophagus, da er den Reflux des aggressiven Magensekrets verhindert. Refluxhemmende Faktoren, die den Sphinkterdruck erhöhen, sind das Acetylcholin, das vom Plexus myentericus freigesetzt wird, α - adrenerge Agonisten, Hormone (Gastrin, Motilin, Somatostatin, Substanz P), parakrine Einflüsse (Histamin), und proteinreiche Kost. Hoher intraabdomineller Druck verstärkt die Verschlussfunktion nur so lange, als der intraabdominelle Oesophagusabschnitt lang genug ist, und die Sphinkterregion im Abdomen gelegen ist. Falls der Sphinkter infolge von Schrumpfungprozessen jedoch nach intrathoracal verlagert wird, verstärkt ein hoher intraabdomineller Druck den gastrooesophagealen Reflux.

Weitere wichtige Mechanismen, die einen Reflux verhindern, sind ein intaktes Lig. phrenicoösophageale und ein spitzer Ösophaguseinmündungswinkel in den Magen.

Zu den refluxfördernden Substanzen zählen fettreiche Kost, Hormone (Sekretin: Verlangsamt die Magenentleerung durch Hemmung der Magenmuskulatur, CCK: Hemmt die Magenentleerung, GIP: Hemmt die Magenentleerung und Magenmotorik), parakrine Einflüsse (NO, Dopamin) und Transmittersubstanzen (VIP, ATP) der hemmenden NCNA- Neurone des Plexus myentericus.

„Physiologischer“ Reflux tritt bei starkem Füllungszustand des Magens während des Schluckvorgangs auf. Die sogenannte transiente Sphinktereröffnung tritt ebenfalls bei hohem Füllungszustand des Magens auf, und kann bis zu 30 Sekunden anhalten. Sie ist Teil des Aufstoßreflexes, bei dem mitverschluckte Luft und lokal entstandenes Kohlendioxid aufgestoßen werden. Bei all diesen Ereignissen kommt es im distalen Ösophagus zu einem starken Absinken des pH - Wertes.

Nach einem Refluxereignis bewahren den Ösophagus vor einer Schädigung: An erster Stelle steht die sogenannte Volumen-Clearance. Sie entsteht durch den Peristaltikreflex des Ösophagus, der eine rasche Wiederentleerung des Refluxvolumens in den Magen zur Folge hat. So bleibt z.B. ein Refluxvolumen von 15ml normalerweise, bis auf ein kleines Restvolumen, nur 5 bis 10 Sekunden im Ösophagus.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die sog. pH - Clearance. Durch den ständig mitverschluckten Speichel wird jegliches, im Ösophagus befindliches Restvolumen abgepuffert. Die Effizienz dieses Vorgangs ist abhängig von der Menge und der Pufferkapazität des Speichels.

Schließlich besitzt auch das Ösophagusepithel (25 – 30 Zelllagen) eine sehr starke Barriereeigenschaft. Vor allem das Stratum corneum mit seinen ca. 10 Zelllagen spielt eine wichtige Rolle. [5]

1.3. Histologie des Ösophagus

Die oberflächlichste Zellschicht des Ösophagus bildet ein unverhornt geschichtetes Plattenepithel, in dem gelegentlich Keratohyalinkörnchen eingestreut sein können. Außerdem können im Bereich der Cardia mukoide Drüsen und Magenschleimhaut vorhanden sein.

Die nächste Schicht ist die sog. Lamina propria. Sie ist durch zahlreiche, hohe Papillen und hin und wieder auftretende kleine Noduli lymphatici solitarii charakterisiert. Im distalen Oesophagus findet man in der Lamina propria schleimproduzierende Drüsen, die sog. Glandulae cardiacae.

Eine sehr deutlich ausgebildete Schicht ist die Lamina muscularis mucosae, die die Grenze zwischen Lamina propria und Tela submucosa bildet. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der anatomischen Abgrenzung des Ösophagus zu oral angrenzenden Strukturen, die ebenfalls mit einem Plattenepithel ausgekleidet sind, bei denen jedoch die Lamina muscularis mucosae fehlt.

In der bereits erwähnten Tela submucosa liegen die Glandulae oesophageae. Es handelt sich dabei um teils muköse, teils tubulöse Drüsen. Außerdem findet man in der Tela submucosa ein Venengeflecht, welches das oesophageale Blut zum Teil in die systemischen Venen, im mittleren und distalen Abschnitt aber vor allem über die Magenvenen in das Pfortadersystem ableitet. Wenn es aufgrund eines pathologischen Ereignisses (z.B. Leberzirrhose) zu einer Abflussbehinderung im Pfortadersystem kommt, bildet sich über die Ösophagusvenen ein Kollateralkreislauf. Die Venen erweitern sich varikös und wölben sich gegen das Lumen vor. Bei einer Perforation können schwerste Blutungen auftreten.

In der nächsten Schicht, der Tunica muscularis befindet sich sowohl quergestreifte als auch glatte Muskulatur, wobei im oberen Drittel vor allem quergestreiften, im unteren Drittel vor allem glatten Muskulatur und im mittleren Drittel beide Arten vorhanden sind. Generell kann man bei der Tunica muscularis eine innere Ringmuskulatur (Stratum circulare) und eine äußere Längsmuskulatur (Stratum longitudinale) unterscheiden, die jedoch durch ihre Anordnung (flache und steile

Schraubengänge) ein einheitliches System ergeben. Der autonom innervierte Plexus myentericus liegt im Bindegewebe zwischen den beiden Muskelschichten.

Im Ösophagus findet sich nur im Bereich der Pars thoracica ein minimaler und in der Pars abdominalis ein größerer Abschnitt mit Serosaüberzug. Der übrige Oesophagus weist die sogenannte Tunica adventitia auf. In ihr laufen Blutgefäße, Lymphgefäße und die größeren Äste des Nervenfasernetzes. [4]

1.4. Oesophaguskarzinom

1.4. 1. Epidemiologie des Oesophaguskarzinoms

Das Ösophaguskarzinom entspricht vier Prozent der weltweiten Gesamtinzidenz von Karzinomen und ist das achthäufigste Karzinom. Es betrifft bevorzugt das männliche Geschlecht und kommt typischerweise in der sechsten und siebenten Lebensdekade vor. Auffällig ist die Alters- und Geschlechtsverteilung im Nordwesten des Irans, wo das Ösophaguskarzinom vorwiegend bei Frauen um das fünfzigste Lebensjahr auftritt. [1]

1.4.2 Inzidenz

Die höchsten Inzidenzraten finden sich im Osten der Türkei, im Norden von Afghanistan, in Mittel- und Ostasien, sowie in Japan. Da diese Regionen „gürtelförmig“ zusammenhängen, werden sie als „Asian esophageal cancer belt“ bezeichnet. [8]

In Österreich kann man eine Gesamtinzidenz von 2,3 bis 3 pro 100.000 (von 1983 bis 2006) feststellen, wobei die Neuerkrankungsrate der männlichen Bevölkerung (4,0 bis 5,5/ 100.000) im Vergleich zur weiblichen Bevölkerung (0,4 bis 1,2 / 100.000) deutlich überwiegt.

In Österreich ist ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungsrate zu verzeichnen: Vergleicht man die Daten von 1983 und 2006 zeigt sich eine Zunahme um 50,3%. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Umkehrtrendenz der geschlechtsspezifischen Inzidenz: Bei den Frauen findet sich in diesem Zeitraum ein

Anstieg um 62,5%, bei den Männer jedoch eine Zunahme um lediglich 47%. Betrachtet man nur die Neuerkrankungen des letzten diesbezüglich dokumentierten Zeitraums (2005 – 2006), beträgt der Gesamtanstieg ein Prozent, wobei die Inzidenz bei den Männern um ein Prozent gesunken, bei den Frauen hingegen um 42% gestiegen ist. [2]

Tabelle 1: Krebsinzidenz in Österreich von 1983 bis 2006 [2]

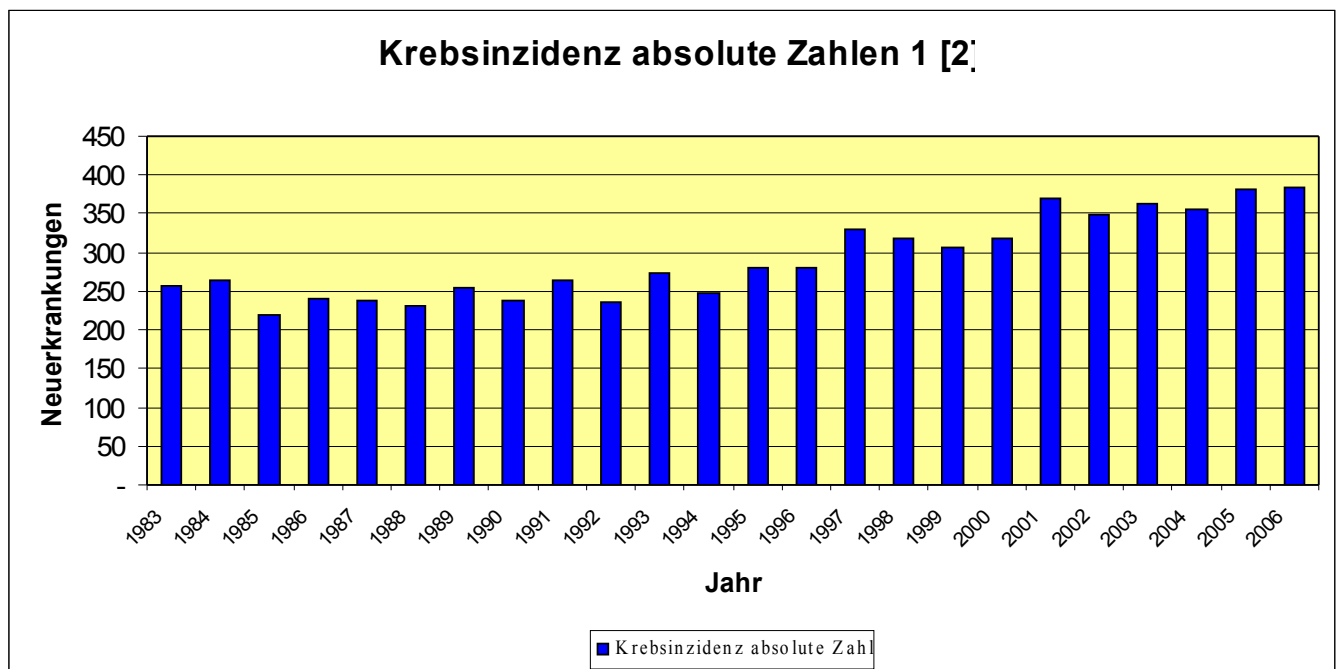
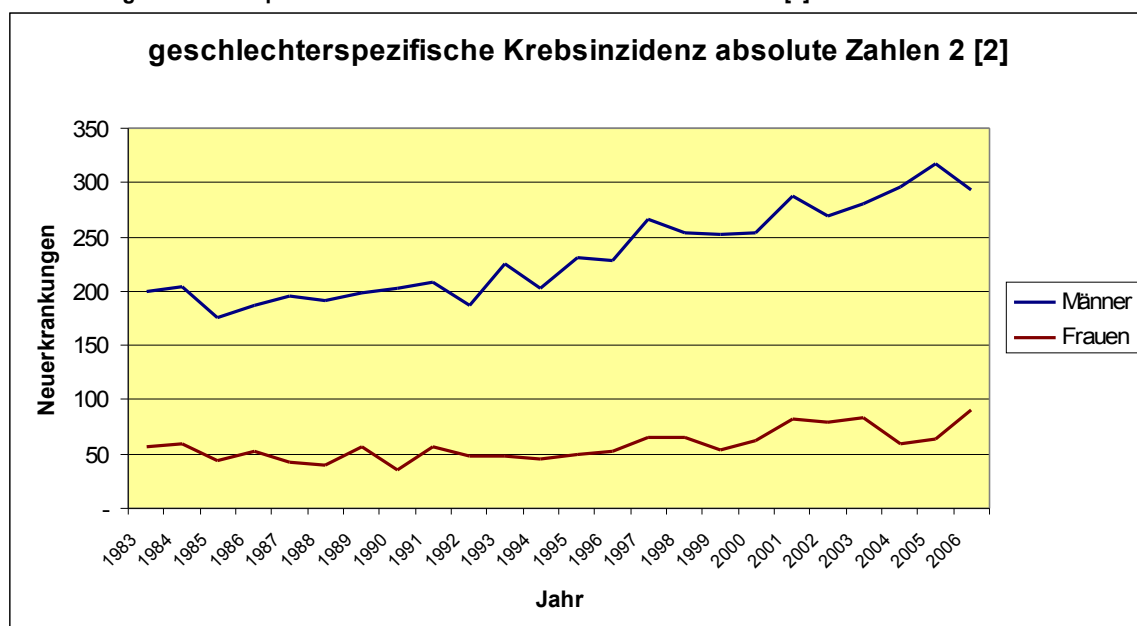


Tabelle 2: geschlechterspezifische Inzidenz in Österreich von 1983 bis 2006[2]



1.4.3. Mortalität

In Europa bestehen geographische und zeitdynamische Unterschiede in den Mortalitätsraten des Ösophaguskarzinoms. Bei Männern in der EU lag die Mortalitätsrate in den 80er und 90er Jahren beinahe konstant bei 6 pro 100.000. Sie ist aber zum Ende des letzten Jahrtausends leicht gefallen und beträgt jetzt 5.4 pro 100.000. Von 1980 bis 1984 hatten Frankreich(13.0/100.000), Schottland (8.3/100.000) und Russland (7.8/100.000) die höchsten und Bulgarien (1.2/100.000) sowie Rumänien (1.6/100.000) die niedrigste Mortalitätsrate. Von 2000 - 2004 führten Schottland (10.9/100.000), England und Wales (8.5/100.000) die Statistik an. Schlusslicht dieser Statistik waren wiederum Bulgarien und dieses mal Griechenland (2/100.000).

Unter den Frauen war die Sterblichkeitsrate nach einem Ösophaguskarzinom in den letzten 2 Jahrzehnten mit 1.1 pro 100.000 konstant. Interessant ist, dass Österreich in den Jahren 1980 bis 1984 mit Rumänien und Bulgarien zu den Ländern mit der niedrigsten Mortalitätsrate bei Frauen (0.5/100.000) gehörte. [3] 2006 lässt die Mortalitätsrate ein leichtes Plus erkennen (0.8/100.000).

Bei der Gesamtmortalitätsrate in Österreich ist 1983 bis 2006 ein Anstieg von 29,10% zu verzeichnen, der sowohl Männer (30%) als auch Frauen (25.5%) betrifft. Betrachtet man den letzten evaluierten Zeitraum 2005-2006 ist der Mortalitätsanstieg bei den Frauen mit 10.3% um 4.3% höher als bei den Männern. [2]

Tabelle 3: Krebsmortalität in Österreich bei Ösophagus Karzinom[2]

Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr) bei ÖsophagusCA, Österreich ab 1983[2]									
Jahr	absolute Zahlen			altersstandardisierte Raten1)			kumulative Raten2)		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	254	203	51	2,3	4,7	0,6	0,2	0,5	0,0
1984	232	183	49	2,1	4,3	0,6	0,2	0,4	0,1
1985	226	186	40	2,1	4,3	0,5	0,2	0,4	0,0
1986	232	175	57	2,1	4,0	0,7	0,2	0,4	0,1
1987	219	180	39	2,0	4,0	0,5	0,2	0,4	0,0
1988	209	175	34	1,9	3,9	0,4	0,2	0,4	0,0
1989	238	196	42	2,1	4,3	0,5	0,2	0,4	0,0
1990	235	191	44	2,1	4,2	0,5	0,2	0,5	0,0
1991	255	212	43	2,3	4,6	0,5	0,2	0,4	0,0
1992	242	193	49	2,1	4,2	0,6	0,2	0,5	0,1
1993	227	186	41	2,0	3,9	0,5	0,2	0,4	0,0
1994	233	189	44	2,0	3,9	0,5	0,2	0,4	0,0
1995	249	211	38	2,2	4,3	0,5	0,2	0,5	0,1
1996	265	209	56	2,3	4,3	0,8	0,3	0,5	0,1
1997	262	212	50	2,2	4,3	0,6	0,2	0,4	0,1
1998	284	221	63	2,3	4,3	0,7	0,2	0,5	0,1
1999	298	240	58	2,4	4,5	0,8	0,3	0,5	0,1
2000	266	207	59	2,2	3,9	0,7	0,2	0,4	0,1
2001	310	243	67	2,4	4,4	0,8	0,3	0,5	0,1
2002	319	256	63	2,5	4,6	0,7	0,3	0,5	0,1
2003	279	222	57	2,2	3,9	0,7	0,2	0,4	0,1
2004	286	230	56	2,2	4,0	0,6	0,3	0,5	0,1
2005	307	249	58	2,2	4,2	0,6	0,3	0,5	0,1
2006	328	264	64	2,4	4,4	0,8	0,3	0,5	0,1

- 1) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. –
 2) Sterberisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

Teilweise spiegelt der Trend der Mortalitätsrate des Ösophaguskarzinoms die Epidemiologie des Alkoholkonsums wieder. So war in Italien und Frankreich in den letzten 2 Dekaden ein Rückgang des Alkoholkonsums von über 50% zu verzeichnen, während in beiden Ländern sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ein deutliches Minus in der Mortalitätsstatistik feststellbar war. In Großbritannien hingegen war der Alkoholkonsum weiter angestiegen. Das spiegelt sich auch in der Mortalitätsstatistik mit einem Plus in der männlichen Bevölkerung von 5.4% in England und Wales, und 4.9% in Schottland wieder. [3]

1.5. Histologische Subtypen und Ätiopathogenese

1.5.1. Histologische Subtypen

Das Plattenepithelkarzinom ist fast generell der dominierende histologische Typ. Dennoch ist in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme des Adenokarzinoms, vor allem in Europa, Nordamerika und Australien zu verzeichnen. [9]

Die geschlechterspezifische Inzidenz der histologischen Subtypen in Europa lässt geographische Unterschiede erkennen. Im Norden von Europa, vor allem in Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden, Schottland aber auch in der Schweiz, ist eine deutliche Zunahme des Adenokarzinoms unter der männlichen Bevölkerung zu verzeichnen. In Dänemark und in Schottland ist infolgedessen die Inzidenz für das Adenokarzinom mittlerweile bereits höher als für das Plattenepithelkarzinom. In Zentral- und Südeuropa ist die Zunahme des Adenokarzinoms bei den Männern viel geringer. Hier ist das Plattenepithelkarzinom nach wie vor der dominierende Typ.

Auch in der weiblichen Bevölkerung nimmt die Inzidenzrate des Adenokarzinoms leicht zu, besonders in Schottland wird dieses Phänomen beobachtet. Viel eindrücklicher ist die Zunahme der Inzidenzrate für das Plattenepithelkarzinom, vor allem in Dänemark, Norwegen und in einem geringeren Ausmaß auch in Frankreich und in der Schweiz. [3]

1.5.2. Ätiopathogenese

Die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms ist multifaktoriell. In der westlichen Welt spielen vor allem Rauchen, Alkohol und in einem geringen Maße auch eine inadäquate Ernährung eine wichtige Rolle. Alkohol- und Nikotinabusus verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung.

Es wird vermutet, dass Alkohol eine Hyperregeneration des Epithels induziert. Über den Speichel gelangen wiederum zahlreiche, durch Tabakkonsum entstandene Karzinogene in den Ösophagus, wo sie auf das hyperregeneratorische Ösophagusepithel einwirken. Fehlen von frischem Gemüse und Obst, Mangel an Vitaminen und Spurenelementen können die Kanzerogenese erleichtern. Große Mengen von Natriumchlorid, tierischen Fetten und Kohlenhydraten dürften ebenfalls zu den wichtigen prädisponierenden Faktoren zählen. Virale Infektionen, aber auch

eine vermehrte Aufnahme von Karzinogenen durch industriell hergestellte Nahrungsmittel können ebenfalls zur Karzinomentwicklung beitragen. 5% aller Plattenepithelkarzinome in Europa entstehen darüberhinaus infolge mechanischer oder entzündlicher, chronischer Veränderung im Bereich von Stenosen (nach Verätzungen oder Achalasie) und Divertikeln. [8,14]

Beim Adenokarzinom steht die gastrooesophageale Refluxerkrankung ätiologisch im Vordergrund. Dabei kann es im Lauf der Zeit zu einer Umwandlung des Plattenepithels in intestinales Zylinderepithel kommen (sog. intestinale Metaplasie), einer Situation, die als Barrett-Oesophagus bezeichnet wird.

Die intestinale Metaplasie ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms verbunden. Der Barrett-Ösophagus hat eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung, besonders bei Patienten mit gastrooesophagealem Reflux (GERD). Seltene Fälle sind asymptomatisch. Die Ätiologie des Barrett-Oesophagus selbst ist unklar, scheint aber nicht genetisch determiniert zu sein.

Sowohl beim Barrett – Ösophagus als auch beim Adenokarzinom des Ösophagus kann man eine enge Beziehung zum Body-Mass-Index, kurz BMI, feststellen. Ein erhöhter BMI geht mit einem erhöhten Risiko für GERD- Symptome, GERD-Komplikationen und auch erosive Ösophagitiden einher. Eine leichte Erhöhung des BMI erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Refluxsymptomen.

Querschnittstudien zeigten auch die Wichtigkeit von zentraler Adipositas auf. So wurde bei Patienten mit einem Barrett – Ösophagus eine enge Beziehung zwischen Barrett – Ösophagus und einem erhöhten Taille- Hüft- Verhältnis entdeckt.

Man kann sich den Zusammenhang zwischen Barrett – Ösophagus und zentraler Adipositas so erklären, dass Patienten mit starkem Übergewicht prädisponiert für die Bildung einer sogenannten Hiatushernie sind. Hierbei kommt es zur Verlagerung des unteren Oesophagus sphincters in den Thorax, wodurch dessen Verschlussfunktion beeinträchtigt wird. Da zusätzlich ein überhöhter intraabdomineller Druck einwirkt, wird die Refluxsituation verstärkt. Einen weiteren wichtigen Faktor stellt die hormonelle Entwicklung bei Übergewichtigen dar. Patienten mit einer zentralen Adipositas weisen eine vermehrte Freisetzung von Insulin und Insulin-like growth factor 1 auf, die wiederum für die Förderung des Zellwachstums und für Alterationen der Zelldifferenzierung verantwortlich sind.

Zentral adipöse Patienten haben auch ein verändertes Adipokin Profil. Dieses Peptid ist bei der Vermittlung der Apoptose und bei Entzündungen wichtig.

Es wird angenommen, dass am Beginn der Entwicklung eines Barrett-Oesophagus eine erosive Refluxepisode steht, bei der das Plattenepithel verschwindet und durch Zylinderepithel ersetzt wird. Bei Hunden konnte man beobachten, dass durch vermehrte Säureproduktion, ausgelöst durch eine wiederholte Gabe von Histamininjektionen eine intestinale Metaplasie induzierbar war.

Klinische Studien haben das Vorhandensein von gastroösophagealem Reflux bei Patienten mit Barrett – Ösophagus bestätigt. Im Allgemeinen haben Patienten bei einem Barrett – Ösophagus einen geringeren Druck am unteren Ösophagussphinkter und mehr assoziierte Motilitätsstörungen als Patienten die nur unter einer erosiven Ösophagitis leiden. Bei 90% der Patienten mit Barrett-Oesophagus finden sich außerdem im distalen Oesophagus abnorm niedrige ph-Werte.

Magensäure allein dürfte nicht in allen Fällen Ursache für die Barrett-Erkrankung sein. Studien haben gezeigt, dass häufig ein Zusammenwirken von saurem und galligem Reflux vorliegt.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist vermutlich eine Infektion mit *Helicobacter pylori*. Die Keime erhöhen den intragastralen ph-Wert durch Produktion von Ammoniak und durch die Induktion einer Corpusgastritis, die wiederum zu einer Zerstörung der parietalen Zellen führt. Eine Infektion mit einem CagA⁺ Stamm des *Helicobacter pylori* geht mit einer hochgradigen Entzündungsreaktion des Magens, mit einer erhöhten Neigung zur Bildung einer Magenatrophie und zur Entwicklung einer intestinalen Metaplasie des Oesophagus einher. [10,11]

1.6. Klinik und Metastasierung und pTNM-Klassifikation

1.6.1 Klinik

Die Symptome des Ösophaguskarzinoms treten meist erst spät auf. Aufgrund der guten Dehnbarkeit der Wandstruktur des Ösophagus kommt es meistens erst bei einer Stenose mit einer Lumeneinengung von über 50% zu einer spürbaren Symptomatik. Die Patienten klagen über Dysphagie und gelegentlich auch über Odynophagie. Zu Beginn ist die Problematik auf feste Speisen beschränkt, betrifft dann breiige Speisen und schließlich auch Flüssigkeiten. Begleitend können Gewichtsverlust, retrosternale Schmerzen sowie Schmerzen im Rücken auftreten. [12,13]

1.6.2. Metstasierung

Aufgrund des fehlenden Serosaüberzugs des Ösophagus im zervikalen und thorakalen Bereich, neigt das Ösophaguskarzinom zu einer frühen Infiltration in benachbarte Strukturen, zu einer frühen lymphogenen Metastasierung und zu einer submucösen Ausbreitung.

Viele Patienten erleben die hämatogene Metastasierung in die Leber, in die Lunge und in die Knochen, da sie relativ spät erfolgt, nicht mehr. [12]

1.6.3. pTNM –Klassifikation und ihre prognostischen Folgen

Tabelle 4: pTNM- Klassifikation[14]

pTNM - Klassifikation[14]	
pTis	Cacinoma in situ
pT1	Tumorinfiltration in Lamina propria oder Submucosa
pT2	Tumorinfiltration in Muscularis propria
pT3	Tumorinfiltration in Adventitia
pT4	Tumorinfiltration in Nachbarstrukturen
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastasen (Ausnahme: zöliakale und zervikale Lymphknoten)
pM1a	Metastasen in zöliakale und zervikale Lymphknoten
pM1b	Hämatogene Metastasen

Die pTNM- Klassifikation gilt sowohl für das Plattenepithelkarzinom und als auch für das Adenokarzinom, unabhängig von ihrer unterschiedlichen Ätiologie und auch Morphologie. Frühkarzinome des Plattenepithels, sog, pT1- Tumore werden in Europa selten diagnostiziert, sind jedoch in Ländern mit hoher Inzidenz infolge der

dort praktizierten Vorsorgeschemata häufiger. Nach Resektion beträgt die 5- Jahres Überlebensrate etwa 70-100%. Andererseits werden in Europa immer häufiger die Barrett- Karzinome in sehr frühen Stadien diagnostiziert. Im T1-Stadium liegen meist keine Metastasen vor.

Im fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose sowohl für das Plattenepithelkarzinom als auch für das Adenokarzinom gleich schlecht.

95% der diagnostizierten ösophagealen Plattenepithelkarzinome befinden sich im fortgeschrittenen Stadium (pT2 – pT4), das meist mit Lymphknotenbefall einhergeht. Die 5- Jahres Überlebensrate beträgt auch bei resektablen Tumoren 10- 20%.

Eine häufige Komplikation bei hochsitzenden pT4- Tumoren kann die Bildung einer Ösophagotrachealfistel sein. [14

1.7. Diagnose eines Ösophaguskarzinoms

Die für die Diagnosesicherung entscheidenden Maßnahmen sind Endoskopie und Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung, wobei mindestens zehn Biopate gewonnen werden sollten.

Mithilfe eines Kontrastmittelschluckakts kann unter Umständen die Verdachtsdiagnose bereits gestellt werden: Veränderung des Faltenreliefs, die sich entweder als Faltenabbrüche oder auch als flache polypöse Füllungsdefekte mit zentralen Ulzerationen darstellen lassen, unregelmäßig konturierte Stenosen, mit oder ohne prästenotische Dilatation, Wandstarre und Achsenknick sind hochgradige Verdachtsmomente. Perforationen mit Fistelbildung in das Tracheobronchialsystem bzw. ins Mediastinum sind ebenfalls durch Kontrastmittelschluck eindeutig feststellbar.

Die Tumorausdehnung in die Umgebung bzw. Lymphknotenbefall können durch Endosonografie und CT eingegrenzt werden. Infiltration des Tracheobronchialbaums wird mittels Bronchoskopie ausgeschlossen. Für den Ausschluß von Fernmetastasen eignet sich am besten die thoraco-abdominelle CT-Untersuchung, unklare Befunde an der Leber bedürfen eventuell zusätzlicher MR-Diagnostik. PET bzw. Knochenszintigrafie sollten ergänzend für die Metastasensuche eingesetzt werden. [12,18,19]

1.8. Palliative Therapie beim Ösophaguskarzinom

In den meisten Fällen liegt bereits infolge von Dysphagie ein hochgradig reduzierter Allgemeinzustand verbunden mit Kachexie vor. Ein Großteil der Patienten leidet an Dysphagie oder Schmerzen. In seltenen Fällen liegen zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits tumorbedingte Komplikationen wie z.B. Fistelbildung vor.

Hauptzielsetzungen bei der palliativen Therapie sind die Wiederherstellung bzw. Erhaltung der Schluckfähigkeit, Beherrschung tumorassoziierter Komplikationen und eine adäquate Schmerztherapie. Eine möglichst rasche Enthospitalisierung, möglichst wenig Erfordernis zu weiteren stationären Aufenthalten und das Erzielen einer guten Lebensqualität im häuslichen Umfeld sind bei Erfüllen der oben genannten Kriterien gegeben.

In fast allen Fällen werden die Therapieziele nicht durch eine einzige, sondern durch eine Reihe von zeitlich versetzten Maßnahmen (sog. multimodale Therapie) erreicht werden können. Die Einzelmodalitäten und deren Sequenz werden individuell an die Patienten angepasst.

1.8.1. Dilatation

Eine zentrale Position in der Palliativtherapie des Oesophaguskarzinoms nehmen die interventionell - endoskopischen Verfahren ein. Sie werden zweckmäßiger Weise in tiefer Sedo-Analgesie oder Intubationsnarkose durchgeführt. Primärer Therapieschritt ist in einem Großteil der Fälle die Dilatation der Tumorstenose, für die am häufigsten die jeweils durchleuchtungsgestützten Verfahren nach Savary- Gillard oder/und pneumatische Ballondilatation angewandt werden.

Das Verfahren nach Savary-Gillard besteht in einer Dilatation durch führungsdraht-geschichte elastische, an der Spitze konische Kunststoffstäbe. Beginnend mit dem kleinsten Stabdurchmesser werden schrittweise immer größere Bougies eingeführt. Vorteil der Methode ist, dass der Endoskopiker während des Bougierungsvorgangs die Länge und Nachgiebigkeit der Stenose genau fühlen kann. Bei zuviel Widerstand im Gewebe kann daher rechtzeitig vor einer Perforation abgebrochen werden.

Die Dilatationsballons werden unter endoskopischer Sicht in die Stenose eingebracht. Sie haben jedoch einen fix vorgegebenen Außendurchmesser, der bei

Aufpumpen des Ballons erreicht wird, ohne dass die Wirkung auf die Stenose genau abgeschätzt werden kann. Perforationen sind daher vergleichsweise häufiger.

Mit beiden Methoden können Stenosen zuverlässig eröffnen werden. In ca. 70% der Fälle kommt es zu einer sofortigen Verbesserung der Dysphagie. Die Komplikationsrate für Bougierungen (Perforation oder Blutung) beträgt zwischen 2,5 – 10 %. Da der Tumor jedoch nur beiseite gedrängt wird, hält der Therapieeffekt nur wenige Tage an. Daher wird die Bougierung fast ausschließlich zur Vorbereitung für weitere interventionell-endoskopische Therapieschritte eingesetzt.

1.8.2. Stents

Eine dieser nachgeschalteten Therapieoptionen sind die Oesophagusstents. Die Methode wurde vor über 50 Jahren entwickelt, konnte sich jedoch erst in den letzten 15 Jahren nach Entwicklung der selbstexpandierenden Gitterstents als fixer Bestandteil der Palliativtherapie etablieren.

Die heute gebräuchlichen, mit einer Kunststoffmembran gecoverten, selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) können ab einem Lumen von 12.5 mm appliziert werden. Somit ist eine rigorose Bougierung mit Perforationsgefahr nicht nötig. Der implantierte Stent expandiert entsprechend seinem Formgedächtnis innerhalb von 24 Stunden auf den vorgegebenen Durchmesser, der je nach Lokalbefund vom Therapeuten gewählt wurde. Die Schluckfähigkeit ist nach der Expansion des Stents wieder gegeben, damit besteht auch eine rasche Enthospitalisierungsmöglichkeit. Perforationen sind selten, sie werden durch den Stent üblicherweise abgedeckt und verlaufen daher subklinisch. Eine häufige Problematik sind Schmerzen während der ersten 24 – 48 Stunden nach Implantation. [15,16,17]. Ist die Tumorstenose zu weich oder ist der Stenosegrad zu gering, kann der Stent nach distal dislozieren, und muss endoskopisch geborgen und gegebenenfalls getauscht werden. Tumorwachstum an den Stenträndern ist im Lauf der Zeit zu beobachten. Dies erfordert das überlappende Setzen eines weiteren Stents (sog. Teleskopstenting) [15].

Oesophago-Tracheo-Bronchiale Fisteln bzw. Tumorperforationen ins Mediastinum sind ein zentrales Einsatzgebiet für Stents. Es gelingt in fast allen Fällen, die Fistel sofort zu verschließen. Bei Fisteln ins Tracheobronchialsystem ist unter Umständen

auch die tracheobronchiale Positionierung eines Stents (sog. „Kissing-Stent“) erforderlich [15].

1.8.3. Photodyname Therapie (PDT)

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird ein Photosensitizer entweder oral oder systemisch appliziert. Die Substanz akkumuliert mit einer gewissen Selektivität im Tumorgewebe, wobei je nach Substanz ein definierter, optimaler Zeitpunkt für die Aktivierung des Sensitizers besteht: Durch Laserlicht einer sensitizer-spezifischen Wellenlänge bilden sich Sauerstoffradikale, die in der Eindringtiefe des Laserlichts eine selektive Zerstörung der Tumorzellen bewirken. Der Grad der Wirkung korreliert mit der optimalen Sensitizerdosis im Tumor, der Dauer der Applikation und der Fluxrate des Laserlichts.

Vorteil der PDT ist der rasch einsetzende, und trotzdem nachhaltige Therapieeffekt: 85% des Patientenkollektives haben nach einer PDT eine Verbesserung der Dysphagie, die Wirkung kann mehrere Monate anhalten, da nach dem Initialeffekt der radikalinduzierten Nekrose sekundäre Apoptose und möglicherweise auch immunologische, antitumorale Effekte einsetzen. Ein weiterer Vorteil ist die beliebig häufige Wiederholbarkeit der Methode, da der Sensitizer nach ca. 6 Wochen völlig abgebaut wird, und somit keine kumulative, toxische Dosis erreicht werden kann. Das Verfahren kann auch problemlos mit allen anderen palliativen Methoden kombiniert werden.

Nachteil der Therapie ist die Photosensibilisierung aller Gewebe im Körper, die bei Sonnenexposition während der ersten 6 Wochen nach Sensitizerapplikation zu phototoxischen Reaktionen führen kann. Das rasche Einsetzen der Nekrose, das oft keine gleichzeitigen bindegewebigen Reparaturprozesse zulässt, bedingt gelegentliche postinterventionelle Komplikationen wie Blutung oder Fistelbildung, v.a. bei wandübergreifenden Prozessen. Die Therapie ist infolge des hohen Preises der Sensitizer relativ kostenintensiv und erfordert für eine sichere Anwendung viel Erfahrung. [15,16]

1.8.4. Thermische Laser

Im Gegensatz zur PDT basiert der Desobliterationseffekt von thermischen Lasern auf Fulguration oder Karbonisation des Tumorgewebes. Für die endoluminale Therapie im Oesophagus eignen sich vor allem die Neodymium – Yttrium – Aluminium – Garnet – Laser (Nd:YAG- Laser) und die Kaliumtitanylphosphat (KTP) - Laser. Besonders gut wirksam ist der YAG- Laser für exophytische, kurzstreckige, nicht zirkumferenzielle Tumore, die sich im mittleren oder im unteren Ösophagusdrittel befinden. Langstreckige und/oder zirkumferentielle Tumoren können zwar ebenfalls desobliteriert werden, der Therapieeffekt ist jedoch weniger nachhaltig.

Generell ist die Besserung der Schluckfähigkeit mit dem thermischen Laser sehr rasch erzielbar, der Effekt hält jedoch nur rund 4 bis 6 Wochen an. Wiederholte Applikationen sind durchaus möglich. Die Komplikationsrate beträgt ungefähr 10-15%, wobei es sich vor allem um Perforationen handelt.[15,16]

1.8.5. Argonplasmakoagulation

Auch bei der Argonplasmakoagulation handelt es sich um ein thermisches Verfahren. Durch Ionisieren von Argongas, das über einen Katheter endoskopisch eingeblasen wird, wird hochfrequenter Strom auf die Tumoroberfläche weitergeleitet. Da die Eindringtiefe dieser Methode lediglich 2 – 3 mm beträgt, hat die Methode für die Desobliteration nur einen untergeordneten Stellenwert. Durch die größerflächige Wirkung ist die Argonplasmakoagulation jedoch bei der Stillung flächiger Tumorblutungen sehr effektiv. [16]

1.8.6. Intratumorale Injektionsverfahren

Eine weitere endoskopische, lokale Palliationsmaßnahme ist die endoskopische Injektionstherapie. Dabei werden antitumoral wirksame Substanzen endoskopgestützt mit einer Hohlnadel direkt in endophytische Tumoranteile injiziert. 100%ige Alkohollösung führt zu Tumornekrosebildung und konsekutiver Besserung von Dysphagie, wobei die Wirkung rund einen Monat anhält. Ulcera bei Diffusion des Alkohols in die umgebende, gesunde Schleimhaut sind die häufigste Komplikation. Rezente Studien beschreiben die endoskopische Injektion von vasokonstriktiven Substanzen und Chemotherapeutika, wobei bisher Epinephrin und Cisplatin appliziert wurden. Besserung der Dysphagie wurde bei 90% der Patienten erzielt. Eine finale Validierung dieser Methode muss allerdings noch erfolgen. [16]

1.8.7. Radiotherapie

Plattenepithel- bzw. Adenokarzinome des Oesophagus sind mäßig strahlensensibel. Bei leicht- bis mittelgradiger Dysphagie bewirkt eine perkutane Radiotherapie mittels Hochvolt-Elektronen mit einer Dosis von 40 – 45 Gy zwar bereits eine Besserung der Beschwerden bei 50 – 75% des Patientenkollektives. Um jedoch eine adäquate örtliche Tumorkontrolle zu erzielen, sind 60 – 66 Gy erforderlich. Infolge der Fraktionierungserfordernis (= Applikation der Gesamtdosis in Einzeldosen von 2 Gy/Tag) ist eine mehrwöchige Therapiedauer erforderlich. Das Ansprechen erfolgt erst allmählich innerhalb von Wochen.

Bei der endoluminalen Brachytherapie wird ein radioaktives Isotop auf einer Trägersonde computergesteuert durch das tumortragende Areal gezogen. Im Oesophagus wird dabei meist das Isotop Iridium ¹⁹² verwendet. Die Strahlendosis fällt proportional zum Quadrat der Entfernung zur Oberfläche des Isotops ab. Dadurch kann beim langsamen Durchziehen durch das Tumorstenoseareal ein zylindrisches Dosisprofil erzeugt werden. Kollaterale Bestrahlungsfolgen können somit minimiert werden. Die applizierte Einzeldosis beträgt 5 Gy in 1 cm Abstand zur Trägersondenoberfläche, die kumulativ mögliche Maximaldosis von 15 bis 20 Gy wird in mehreren Sitzungen von zumindest 1 Woche Abstand verabreicht. Infolge der höheren Einzeldosis tritt auch der Therapieeffekt rascher ein als bei der externen Radiatio.

Sowohl bei externer als auch bei endoluminaler Radiatio hält der Therapieeffekt meist mehrere Monate an.

1.8.8. Chemotherapie

Da das Oesophaguskarzinom nur intermediär chemosensibel ist, zeigt die palliative Chemotherapie meist nur limitierten Erfolg. Zur Anwendung kommen sowohl Mono- als auch Polychemotherapie, wobei vor allem Mitomycin C, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Cisplatin und Paclitaxel eingesetzt werden. Monochemotherapie erzielt Responseraten bis zu 17%, während Polychemotherapieschemata Remissionen in 40 – 60% der Patienten herbeiführen können. Allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum der Kombinationstherapie deutlich größer. [15,16]

1.8.9. Radiochemotherapie

Die Effekte von Radiotherapie und Chemotherapie können durch konkomitante Anwendung potenziert werden. So kann auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren unter palliativer Zielsetzung eine Lebensverlängerung von durchschnittlich 6 – 20 Monaten gegenüber Patienten bewerkstelligt werden, die keine Kombination von systemischer Therapie und Radiatio erhalten. Limitierend ist die hohe Toxizität dieser Therapieform (Toxizitätsgrad 3 bzw. 4 bzw. therapieassoziierte Letalität), weshalb sie nur bei Patienten die sich zum Diagnosezeitpunkt in einem guten Allgemeinzustand befinden angewandt werden kann.

1.8.10. Palliative Resektion

Eine Ösophagektomie unter palliativen Gesichtspunkten erfolgt nur unter hochselektiver Indikationsstellung und wird meist bei therapieresistenten Fisteln eingesetzt. Tumorstadium, Symptomkonstellation, Möglichkeit anderweitiger Beherrschung der aktuellen Problematik, Komorbidität, Patientenwunsch und die zu erwartende chirurgische Ergebnisqualität sind dabei in Betracht zu ziehen. [15]

1.8.11. Enterale Ernährungsfistel

Viele Patienten mit einem Ösophaguskarzinom nehmen aufgrund ihrer Dysphagie zu wenig Nahrung zu sich. Die optimale Ernährung ist die enterale Form, wobei wiederum die orale Nahrungsaufnahme den extraanatomischen Formen vorzuziehen ist. Alle bisher genannten palliativen Therapieoptionen zielen daher auf eine Wiederherstellung der oro-gastralen Passage ab. Ist es jedoch abzusehen, dass der Oesophagus nicht mehr dauerhaft kanalisierbar sein wird, muss rechtzeitig die endoskopgestützte Insertion einer percutanen Ernährungssonde in den Magen erfolgen. Ist eine Endoskoppassage unmöglich, erfolgt die Sondenimplantation über eine kleine Laparotomie. In beiden Fällen kann so eine Enthospitalisierung erzielt werden.

1.8.12. Totale parenterale Ernährung

Obwohl diese Ernährungsform die vergleichsweise schlechteste ist, muss sie dann zum Einsatz kommen, wenn eine wie immer geartete, enterale Ernährung nicht mehr möglich ist. Obwohl der Aufwand für eine totale parenterale Ernährung beachtlich ist, und die Durchführbarkeit außerhalb des Krankenhauses sich schwierig gestaltet, kann sie für eine kleine Gruppe von Patienten eine Verbesserung ihrer Autonomie und ihrer Lebensqualität garantieren. [16]

2. Patienten und Methoden

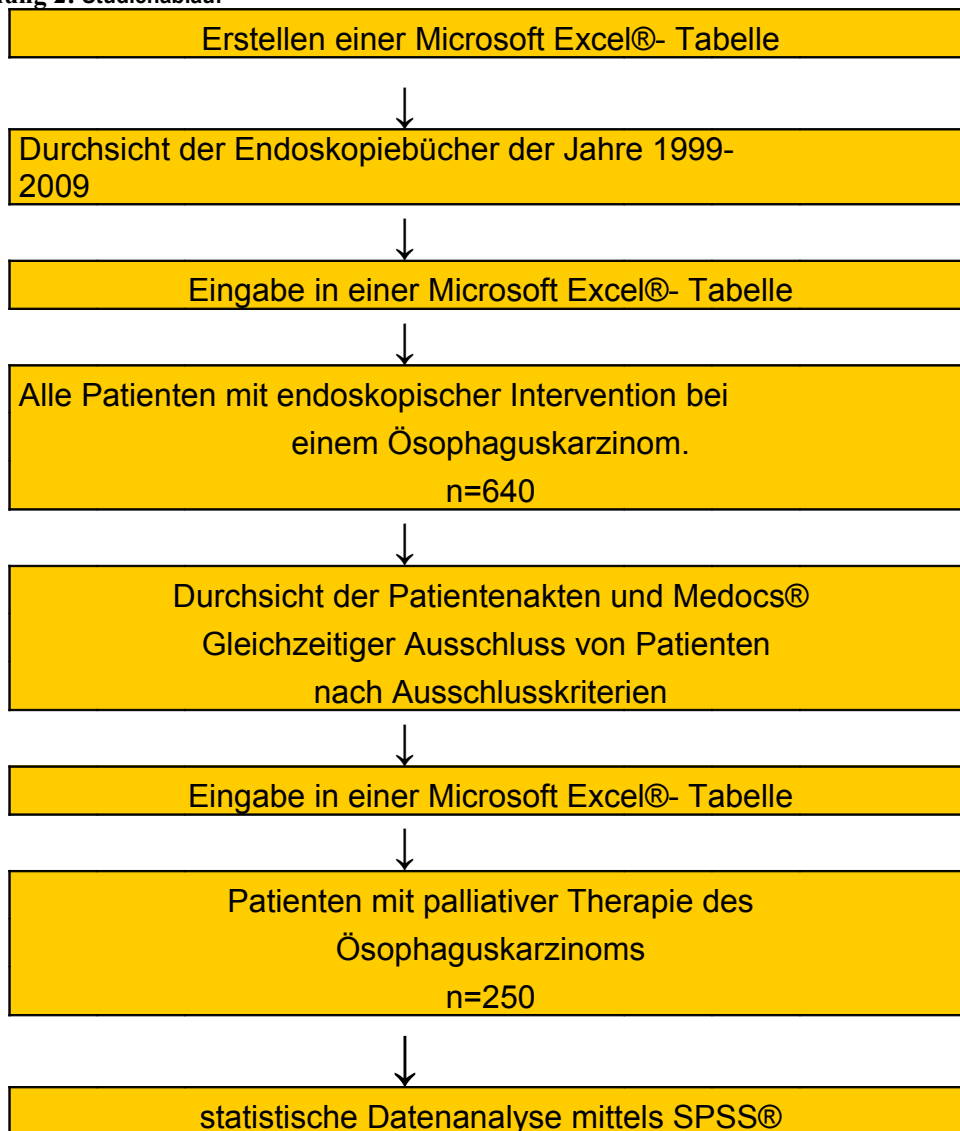
An Patienten der Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie an der Universitätsklinik Graz wurde eine retrospektive Single – Center Studie über die Ergebnisse multimodaler, palliativer Therapie beim Oesophaguskarzinom durchgeführt. Die Studie umfasste einen Zeitraum von zehn Jahren (Jänner 1999 bis Jänner 2009). Nur die unter palliativer Intention behandelten Patienten wurden eingeschlossen. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf geschlechtsspezifischen Unterschieden in den Therapieergebnissen.

Das Datenmaterial wurde auf der Basis der Eintragungen in den Endoskopieregisterbüchern und im Krankenhausinformationssystem MEDOCS und in den Krankengeschichten akkumuliert, wobei aus dem initialen Kollektiv von 640 Patienten die kurativ therapierten Casus und Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, ausgeschieden wurden. 250 palliative Fälle verblieben. Diese Daten wurden in eine Excel®-Tabelle eingetragen und abschließend für die statistische Auswertung anonymisiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS®.

Der Studienablauf wird in der folgenden Graphik noch einmal bildlich dargestellt.

Abbildung 2: Studienablauf



Die folgenden Kriterien wurden erhoben, und sind in den unten stehenden Tabellen aufgelistet. Sie wurden entweder binär (0 oder 1), als Zahlenwerte oder Datumsfelder eingetragen.

- Patientenstammdaten und Begleiterkrankungen:

- Name
- Vorname
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Packyear
- Alkohol
- COPD
- KHK
- PAVK
- NINS
- Allergie

- Aktuell erhobene Befunde

- ASA
- Zweitkarzinome
- Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom
- Dysphagie
- Dyspnoe
- Aspiration
- Pneumonie
- Schmerzen

- Tumorstaging, Tumorausdehnung und tumorassoziierte Komplikationen

- Lymphknotenmetastasen
- Fernmetastasen (Lunge, Knochen, Leber, Peritonealkarzinose)
- Infiltration (Herz, Trachea, Aorta, Sonstige)
- Tumor Oberrand
- Tumurlänge
- Zirkuläres Wachstum
- Stenose
- Oesophagotrachealfistel
- Tumorperforation
- Blutung

- Therapieformen

- Bougierung
- PDT
- Ösophagusstent
- Tracheobronchialstent
- Explantation eines Stentes
- Iridium 192
- PEG
- E-Fistel
- Pleurapunktion
- Thoraxsaugdrainage
- Pleurodesebehandlung
- Tracheotomie
- XRT
- Chemotherapie
- Anlage eines Port- a- cath
- Palliative Resektion

- Dauer des Aufenthaltes und der Verlauf
 - Aufnahmedatum
 - Ambulante Behandlung
 - Stationäre Behandlung
 - Aufenthaltsdauer auf der Bettenstation (Tage)
 - Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Tage)
 - Aufenthaltsdauer auf der Palliativstation (Tage)
 - bei letztem Kontakt am Leben
 - Letzter Kontakt

3. Ergebnisse

Zwischen Januar 1999 und Januar 2009 wurden 250 Patienten mit histologisch verifiziertem Ösophaguskarzinom unter palliativer Intention behandelt. In diesem Patientenkollektiv befanden sich 37 Frauen (14.8 %) und 211 Männer (84.4 %). Das Durchschnittsalter bei den Frauen war mit 70.3 Jahren höher als das der Männer (65.9 Jahre).

Die Verteilung der beiden histologischen Subtypen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom war mit 126 zu 120 Fällen ausgeglichen. Ebenso ausgeglichen war die Verteilung der histologischen Subtypen bei den beiden Geschlechtern:

Frauen: 18 Adenokarzinome und 19 Plattenepithelkarzinome.

Männer: 101 Adenokarzinome und 108 Plattenepithelkarzinome.

Die Verteilungshäufigkeit in Bezug auf die Tumorlokalisation im Oesophagus war zwar hinsichtlich der Verteilung auf die Oesophagusdrittel unterschiedlich, wies jedoch keine Geschlechterdifferenz auf: 127 Fälle (51.2%) betrafen das mittlere Drittel (108 Männer [51.7%], 19 Frauen [51.4%]), 76 Fälle das obere (64 Männer [30.3%], 12 Frauen [32.4%]), und 45 (18%) das untere Drittel der Speiseröhre (39 Männer [18.5%], 6 Frauen [16.2%]).

3.1. Ko - Morbidität und Risikofaktoren

83 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom gaben einen regelmäßigen Alkoholkonsum an. Mit 87.7% war dieser bei Männern signifikant häufiger als bei Frauen (62.1 %; $p < 0.001$). Der durchschnittliche Nikotinkonsum betrug 44.9 packyears (Männer: 48.1; Frauen: 24.7), wobei infolge hoher Standardabweichung kein statistisch signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden konnte.

Co-Morbidität durch KHK (85.5%), PAVK (85.4%), COPD (85.7%) bzw. renaler Funktionseinschränkung (85.4%) war mit großer Häufigkeit im Gesamtkollektiv

vorhanden, es bestand jedoch für keines der Kriterien eine geschlechtsspezifische Differenz.

Der durchschnittliche BMI betrug 23.7 (Männer: 24.4, Frauen: 22.5) ohne signifikante Geschlechterdifferenz, und ohne signifikante Differenz im Hinblick auf die beiden histologischen Subtypen.

3.2. Symptomatik

Dysphagie

Leitsymptom war die Dysphagie. 195 der 250 Patienten (78%) hatten zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme Schluckbeschwerden unterschiedlicher Ausprägung, bei den restlichen 55 Fällen lag keinerlei Schluckstörung vor.

Dysphagiegrad 1 (Ingestionsschwierigkeit nur bei festen Speisen) wurde in keinem einzigen Fall angegeben.

Dysphagiegrad 2 (Ingestionsschwierigkeit bei breiigen Speisen) lag bei 115 Patienten (46.6%) vor. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung war mit 95 Männern (45.2%) und 20 Frauen (54.1%) statistisch nicht signifikant.

Dysphagiegrad 3 (Ingestionsschwierigkeit bei Flüssigkeiten) fand sich bei 69 Patienten (27.9%). Die geschlechtsspezifische Rate war mit 59 Männern (28.1 %) und 10 Frauen (27 %) fast ident.

Der Dysphagiegrad 4 (völlige Aphagie) wurde lediglich von 11 Patienten (4,5 %; 10 Männer [4.8%] 1 Frau [2,8%]) angegeben. Der geschlechtsspezifische Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Dyspnoe

9.7 % der Patienten (10.5 % der Männer und 5.4 % der Frauen) hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme Dyspnoe.

Aspiration

Bei 2.4% der Patienten bestanden zum Aufnahmezeitpunkt Aspirationsereignisse. Diese Symptomatik wurde bei keiner einzigen Frau festgestellt.

Pneumonie

4% der männlichen Patienten hatten zum initialen Aufnahmezeitpunkt eine Pneumonie. Die Symptomatik war bei keiner Frau vorhanden.

Schmerzen

Bei 28.7 % (28.7 % der Männer/ 27.0 % der Frauen) lagen bei der primären Aufnahme Schmerzen vor.

Im weiteren Verlauf kann man jedoch eine Zunahme an Pneumonien (+3.7 %) und Schmerzen (+16.9 %) erkennen.

3.3 Erhobene Befunde

Locoregionale Metastasen und Fernmetastasen

Bei der initialen Aufnahme wurden bei 75 Patienten (69 Männer /6 Frauen) und im weiteren Verlauf bei insgesamt 103 Patienten (94 Männer / 9Frauen) Lymphknotenmetastasen festgestellt.

Bei 16.1 % (N=34) der Männer und 21.6 % (N=8) der Frauen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Malignoms bereits Fernmetastasen vorhanden. In Tabelle 3 ist die geschlechtsspezifische Verteilung im dem Patientensubkollektiv dargestellt, das zum Aufnahmezeitpunkt bzw. im weiteren Verlauf Leber-, Lungen-, Knochen- und Pleurametastasen aufwies.

Die Dynamik der Zunahme ist deutlich erkennbar, und am stärksten bei den Lebermetastasen nachzuweisen.

Tabelle 5: Fernmetastasen bei Ösophaguskarzinompatienten

Fernmetastasen						
	N gesamt Initial	N initial Männer	N initial Frauen	N gesamt im Verlauf	N im Verlauf Männer	N im Verlauf Frauen
Lebermetastasen	40 Personen(16.2%)	33♂(15.7%)	7♀(18.9%)	59Per.(23.8%)	51♂(24.2%)	8♀(21.6%)
Lungenmetastasen	32Personen(13%)	31♂(14.8%)	1♀(2.7%)	45Per.(18.1%)	44♂(20.9%)	1♀(2.7%)
Knochenmetastasen	8Personen(3.2%)	7♂(3.3%)	1♀(2.7%)	16Per.(6.5%)	14♂(6.6%)	2♀(5.4%)
Pleurametastasen	6 Personen(2.4%)	6♂(2.9%)	0♀(0%)	13Per.(5.2%)	11♂(5.2%)	2♀(5.4%)

Oesophagusstenose

166 (66.9%) Karzinompatienten entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Oesophagusstenose. Differenziert nach dem endoskopisch erhebbaren Stenosegrad ergibt sich dabei folgende Geschlechtsverteilung:

Stenosegrad 1 (Tumor im Wandniveau):
 Männer 4.7 % (N=10)
 Frauen 8.1 % (N=3)

Stenosegrad 2: (Tumorstenose für Endoskop passierbar):
 Männer 27.5 % (N=58)
 Frauen 32.4% (N=12)

Stenosegrad 3: (Tumorstenose für Endoskop nicht passierbar):
 Männer 28.4 % (N=60)
 Frauen 29.7 % (N=11)

Stenosegrad 4: (Kein Lumen mehr sichtbar):
 Männer 5.2 % (N=11)
 Frauen 2.7 % (N=1)

-

Tumurlängsausdehnung

Die mittlere Tumurlänge betrug bei den Männern 8. 2(+/- 5.6) cm, bei den Frauen 8.4 (+/- 5.3) cm, es besteht kein signifikanter Unterschied.

Tumorbedingte Komplikationen

-

Typische, tumorbedingte Komplikationen sind Ösophagotrachelfistel, Tumorperforation ins Mediastinum oder in die Pleura- bzw. Bauchhöhle bzw. schwere Tumorblutung. Diese Situationen entwickeln sich meist in fortgeschrittenen Stadien.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestand bei 2% (5 Männer) der Patienten eine Ösophagotrachelfistel, bei 4.5% (N=11) (9 Männer, 2 Frauen) eine Tumorperforation und bei 4.9% (N=12) (11 Männer, 1 Frau) eine Tumorblutung.

Mit Fortschreiten der Erkrankung nehmen die tumorassoziierten Komplikationen zu.

Tabelle 6: Weitere Komplikationen

Tumorassoziierte Komplikationen						
	Bei Erstdiagnose N(%)	Männer N (%)	Frauen N (%)	im Verlauf N (%)	Männer N (%)	Frauen N (%)
Ösophagotrachelfistel	5 Personen(2.0%)	5♀(2.4%)	0♂(0%)	27Per.(10.9%)	25♂(11.8%)	2♀(5.4%)
Tumorperforation	11Personen(4.5%)	9♀(4.3%)	2♀(5.6%)	26Per.(10.5%)	22♂(10.4%)	4♀(10.8%)
Blutung	12Personen(4.9%)	11♂(5.2%)	1♀(2.8%)	25Per.(10.1%)	23♂(10.9%)	2♀(5.4%)

3.3. Therapie des Ösophaguskarzinoms

Tabelle 7: Therapieformen

Palliative Therapieoptionen mit geschlechtsspezifischer Aufteilung			
Therapieoption	Gesamt	Männer	Frauen
Bougierung	24 Fälle(9.7%)	19♂ (19%)	5♀ (13.5%)
PDT	118 Fälle(47.8%)	102♂ (48.6%)	16♀ (43.2%)
Ösophagusstent	36 Fälle(14.6%)	29♂ (13.8%)	7♀ (18.9%)
Tracheobronchilaer Stent	2 Fälle(0.8%)	2♂ (1%)	0♀ (0%)
Stententfernung	3 Fälle(1.2%)	2♂ (1%)	1♀ (2.7%)
Iridium 921	20 Fälle (8.1%)	17♂ (8.1%)	3♀ (8.1%)
PEG	14 Fälle (5.7%)	12♂ (5.7%)	2♀ (5.4%)
E-Fistel	0 Fälle (0%)	0♂ (0%)	0♀ (0%)
Pleurapunktion	3 Fälle (1.2%)	3♂ (1.4%)	0♀ (0%)
Drain	9 Fälle (3.6%)	9♂ (4.3%)	0♀ (0%)
Dese	2 Fälle(0.8%)	2♂ (1%)	0♀ (0%)
Tracheotomie	4 Fälle (1.6%)	4♂ (1.9%)	0♀ (0%)
XRT	23 Fälle (9.3%)	22♂ (10.5%)	1♀ (2.7%)
Chemotherapie	29 Fälle (11.7%)	25♂ (11.9%)	4♀ (10.8%)
Port-a-cath	18 Fälle (7.3%)	15♂ (7.1%)	3♀ (8.1%)
palliative Resektion	3 Fälle (1.2%)	3♂ (1.4%)	0♀ (0%)

Häufigkeit des Einsatzes der unterschiedlichen Therapieoptionen

Beim Großteil der Patienten kamen mehr als eine Therapieoption zum Einsatz, d.h. es erfolgte nach Möglichkeit ein multimodales Vorgehen. Bougierungen der Tumorstenose (s. Tabelle) wurden dabei fast ausschließlich zur Vorbereitung weiterer Maßnahmen vorgenommen.

Die Photodynamische Therapie mit 118 (47.8 %) Anwendungen und das Setzen eines Ösophagusstents mit 36 Fällen (14.6 %) wurden im Rahmen der Multimodalität am häufigsten eingesetzt. Prozentuell betraf der Einsatz der PDT 48.6% der Männer und 43.2% der Frauen, bei den Stents waren 13.8% der Patienten Männer, und 18.9% Frauen.

11.9 % (N= 25) der Männer und 10.8 % (N=4) der Frauen erhielten eine palliative Chemotherapie und 10.5 % (N=22) der Männer sowie 2.7 % (N=1) der Frauen wurden unter palliativer Intention extern bestrahlt.

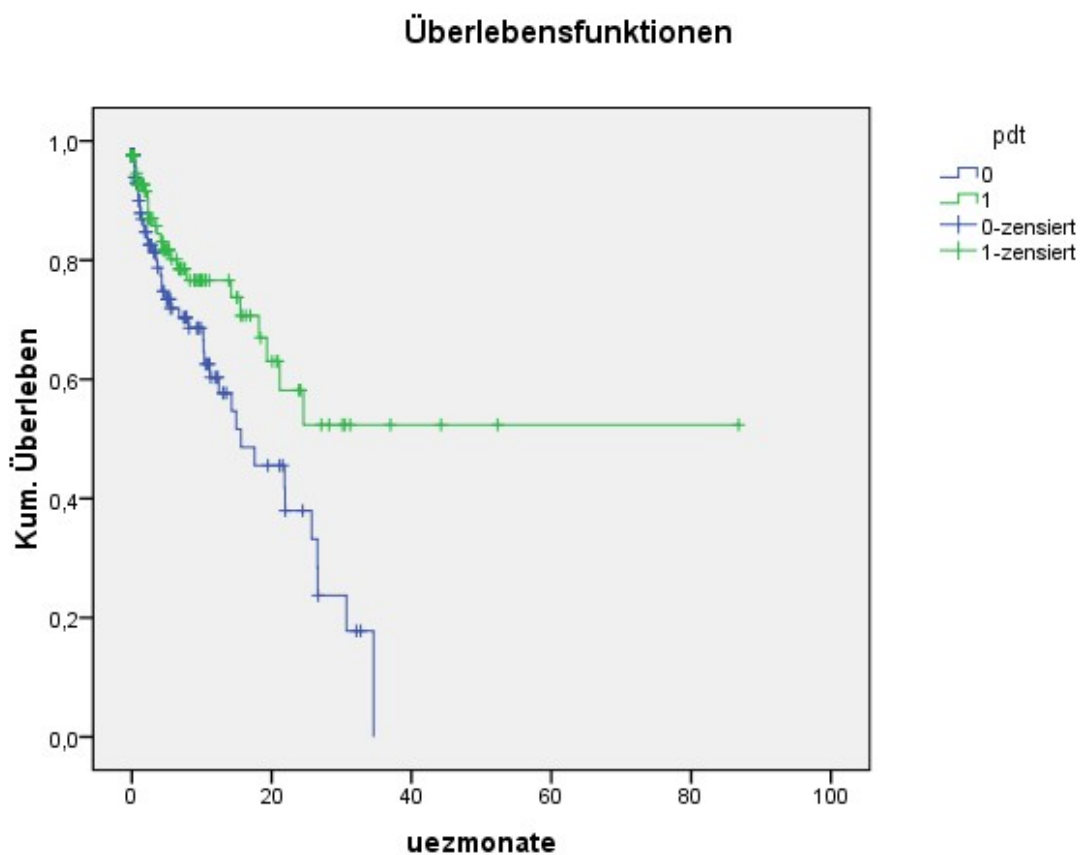
In einem Prozentsatz von 5.7% bzw. 5.4% war bei männlichen (N=14) bzw. weiblichen Patienten (N= 2) das Setzen einer percutan-endoskopischen Gastrostomie (PEG) erforderlich).

Andere palliative Therapieformen wurden aufgrund ihrer speziellen Indikation nur in Einzelfällen eingesetzt.

3.4. Überlebenszeit nach einer palliativen Therapie

Die mediane Überlebenszeit beträgt, wenn die Photodynamische Therapie (PDT), als Ersttherapie im Rahmen des multimodalen Settings eingesetzt wird, 50.9 Monate, bei einer 5-Jahres Überlebensrate von 55%. Bei multimodalem Vorgehen ohne PDT beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 17.3 Monate ($p = 0.012$).

Abbildung 3: Überlebenszeit bei einer Photodynamischen Therapie



Nach dem Setzen eines Ösophagusstents beträgt die mediane Überlebenszeit 12.5 Monate.

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten, die eine externe Radiatio erhalten haben beträgt 22.9, die von chemotherapierten Patienten 19.8 Monate.

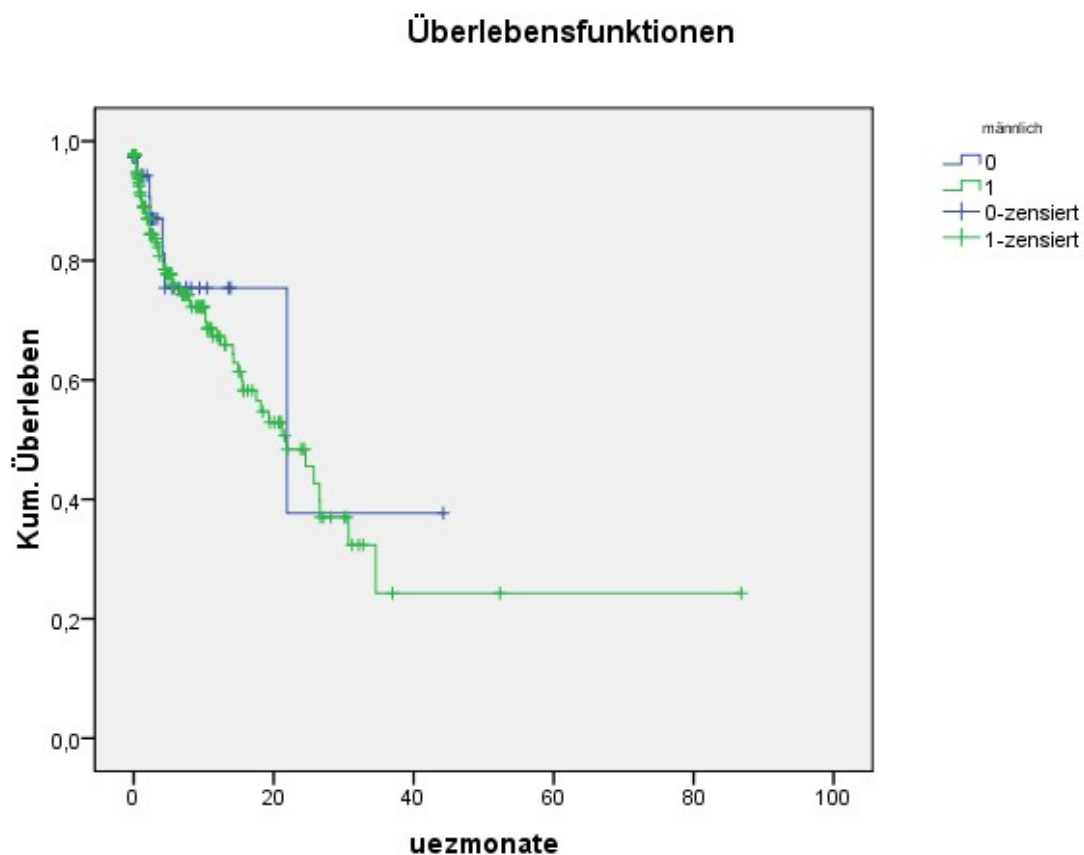
3.5. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Überlebenszeit

Die durchschnittliche Überlebenszeit des Gesamtkollektivs der Patientinnen und Patienten die sich in einem palliativen Therapiekonzept unterzogen haben, beträgt rund 34 Monate.

Bei Frauen beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 25.6 Monate.

Bei den Männern liegt die durchschnittliche Überlebenszeit bei 32.8 Monaten. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Abbildung 4: Überlebenszeit nach palliativer Therapie



3.6.Krankenhausaufenthalt (Ambulant/ Stationär)

Stationäre Aufenthalte

Die durchschnittliche, kumulative Anzahl an stationären Tagen pro Patient betrug 27.9. Die maximal erzielte Aufenthaltsdauer lag bei 161 stationären Tagen.

Aufteilung:

- Kumulierte Tage auf der Normalstation/Patient 26,6 Tage
(Männer: 26.5 +/- 19.4; Frauen: 26.9 +/- 24.9; nicht signifikant)
Maximalwert 131 Tage.
- Kumulierte Tage auf der Intensivstation/Patient 0.71 Tage
(Männer: 0.6 +/- 3.1; Frauen: 1.1 +/-5; nicht signifikant)
Maximalwert 38 Tage
- Kumulierte Tage auf der Palliativstation/Patient 0.60 Tage
(Männer: 0.5 +/- 2.8; Frauen: 0.8 +/- 4.4; nicht signifikant)
Maximalwert 28 Tage

Der Großteil der Patientinnen und Patienten benötigte in diesem Rahmen zumindest eine stationäre Kontrolle (N=59; 23.6%). Eine zweite Kontrolle benötigten 18 % (N=45), eine dritte 15.6 % (N=39), und eine vierte Kontrolle 12.4 % (N=31). Auch hier bestand keinerlei geschlechtsspezifische Differenz.

Ambulante Therapien

24% der Patientinnen und Patienten (N=60) wurden ambulant weiterversorgt. Bei 140 Patienten und Patientinnen wurde keine ambulante Therapie vorgenommen.

4. Diskussion

Die zentrale Fragestellung der Untersuchung war, inwieweit für die palliative Behandlung von Oesophaguskarzinomen der Genderaspekt eine Rolle spielt. Hierzu liegen in der Literatur bisher kaum Daten vor.

Das Oesophaguskarzinom ist nach wie vor eine Erkrankung des höheren Lebensalters und betrifft Männer häufiger als Frauen. Voutilainen [1] beschreibt das Ösophaguskarzinom als typische Erkrankung von Männern zwischen dem 65 – 74 Lebensjahr, wobei Alkohol- und Nikotinabusus die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms darstellen. Das Risiko an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken ist bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern sechs Mal höher. Ähnliches gilt auch für die Entstehung eines Adenokarzinoms, wobei das Risiko jedoch nur um das dreifache erhöht ist.

Alkoholkonsum ist ein ebenso wichtiger, ätiopathogenetisch wichtiger Faktor. Vioque [24] fand das Oesophaguskarzinomrisiko, namentlich das der Plattenepithelkarzinome, bei ausgeprägtem Alkoholkonsum von mehr als 75 g Aethanoläquivalent pro Tag um das 7.5 – fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Ein geringer Alkoholkonsum von etwa einem Glas Wein oder Bier pro Tag erhöhte in dem untersuchten Kollektiv das Risiko dagegen nicht.

Diese Daten korrelieren gut mit denen in unserer Studie: 87.7 % der Männer aber auch 62.1 % der Frauen gaben an, Alkohol regelmäßig und in großen Mengen zu konsumieren. Die histologischen Subtypen der Tumoren waren dabei durchaus nicht auf das Plattenepithelkarziom beschränkt. In der vorliegenden Studie waren Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome fast gleich häufig vertreten. Somit scheint auch beim Adenokarzinom der Alkoholkonsum eine wichtige Rolle zu spielen. Obwohl die Rate an Alkoholabhängigkeit bei Frauen nur halb so hoch angegeben wird als bei Männern [25], ist offenbar im Kollektiv der Patienten und Patientinnen mit Oesophaguskarzinom der Unterschied im Alkoholkonsum zwischen den Geschlechtern deutlich geringer ausgeprägt. Im Unterschied zu Vioque [24], der vor allem für das Plattenepithelkarzinom eine Korrelation mit Alkoholkonsum herstellen, fanden wir eine positive Alkoholanamnese in nahezu gleicher Häufigkeit beim Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom.

Shaheen [10] betont in ihrer Studie über die Entstehung eines Adenokarzinoms die zentrale Rolle eines hohen BMI. Wir konnten diese Befunde in unserem Kollektiv nicht nachvollziehen.

Die Risikofaktoren Alkohol und Nikotin sind gerade in Österreich derzeit für den Lebensstil prägend, wobei tendenziell leider weitere Steigerungsraten zu verzeichnen sind. Die rezente Tabakgesetzgebung zeigt keinerlei Tendenz der Politik hier modifizierend einzugreifen, obwohl die Vorbildwirkung von Rauchern auf Jugendliche evident ist. Auch der Jugendschutz im Hinblick auf Alkohol wird trotz wiederkehrender Anläufe lax gehandhabt. Die diesbezügliche Entwicklung bei den Jugendlichen lässt hinsichtlich der epidemiologischen Prognose des Oesophaguskarzinoms wenig positive Entwicklung erkennen. Voutilainen [1] sieht in seiner Studie eine ähnliche Problematik.

Obwohl derzeit die Hauptinzidenz des Oesophaguskarzinoms in der 6. und 7. Dekade liegt, besteht ein eindeutiger Trend zum Auftreten bei jüngeren Patienten [20]. In Österreich ist die Inzidenz bei den Männern derzeit ca. fünfmal höher als bei den Frauen, was sich auch in unserer Studie mit einem Frauenanteil von 17.5% widerspiegelt. Trotzdem ist angesichts der inzwischen geänderten Rauchgewohnheiten der Frauen und des zunehmenden Alkoholkonsums beim weiblichen Geschlecht leider ein Ansteigen der Inzidenz zu erwarten.

Auf der Homepage der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie [20] werden für das Bundesgebiet zahlreiche Ansätze dargelegt, um eine Senkung der Karzinomfälle bzw. einer Erhöhung der Rate an Frühdiagnosen zu erzielen. Zur primären Prävention wird vorgeschlagen, den Zusammenhang zwischen der Karzinomentstehung und den Risikofaktoren für die Bevölkerung aufzuzeigen. Zusätzlich werden Nahrungsmittel bzw. Substanzen empfohlen, die möglicherweise eine protektive Wirkung haben. Als solche werden Milch, Karotten, Spurenelemente, die Vitamine C und E, Retinoide und NSAIDs angesehen. Die sekundären Präventivmaßnahmen zielen darauf ab, Hochrisikopatienten zu entdecken und zu überwachen. So sollen Patienten mit Barrett-Oesophagus, einer Anamnese von Speiseröhrenverätzungen oder eines Karzinoms im oberen Verdauungs- bzw.

Respirationstrakt und Patienten mit positiver Familienanamnese in ein Screening-Programm aufgenommen werden. Auch Strahlenexposition, Zöliakie, Plummer-Vinson-Syndrom und Tylose gehören in die Gruppe des erhöhten Risikos.

Problematisch wird das Screening, wenn – wie von der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie vorgeschlagen – auch Patienten mit „ausgeprägter Alkohol- und Nikotinsucht“ in Screeningprogramme aufgenommen werden sollen. Abgesehen von der Problematik von Definition und Compliance ist die Frage der Finanzierbarkeit offen: Da beim Screening in regelmäßigen Abständen Serienbiopsate durchgeführt werden müssten und das zu erwartende Kollektiv relativ groß wäre, fielen auch erhebliche Kosten an.

Trotzdem ist die möglichst frühe Diagnosestellung beim Oesophaguskarzinom eine *conditio sine qua non* für die kurative Therapie. Wenn bereits deutliche Symptome vorliegen, ist der Tumor häufig schon fortgeschritten.

Ziel der palliativen Therapie sind die rasche Wiederherstellung der meist beeinträchtigten Schluckfähigkeit, eine optimale Schmerzbehandlung und die Prophylaxe bzw. Therapie von sekundären, tumorbedingten Symptomen wie Aspiration, Pneumonie, Fistelbildung, Pleuraerguss oder Blutung. Kann der primär hochsymptomatische Patient oder die Patientin möglichst rasch und in relativem Wohlbefinden wieder nach Hause entlassen werden, ist eine optimale Palliation erfolgt [17].

Im untersuchten, unter palliativer Intention behandelten Kollektiv war Dysphagie das Leitsymptom, und bei 78% der Patientinnen und Patienten vorhanden. Weder hinsichtlich der Gesamtinzidenz noch bei Aufsplitten in die Dysphagiegrade 1- 4 fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Schmerzen bestanden bei rund einem Drittel, wiederum ohne geschlechtsspezifische Differenz. Obwohl schwere, tumorassoziierte Symptome wie Aspiration, Pneumonie oder Dyspnoe vermehrt bei Männern zu beobachten waren, ist auch hier keine statistische Signifikanz gegeben.

Konkordant dazu bestand auch kein geschlechtsspezifisch signifikanter Unterschied zwischen den endoskopisch erhobenen Stenosegraden zum Zeitpunkt der ersten Endoskopie.

Die palliative Therapie wurde in einem multimodalen Setting durchgeführt, d.h. die meisten Patienten erhielten abhängig von der funktionellen und onkologischen Ausgangslage mehr als eine palliative Therapieoption, wobei die Einzelmodalitäten unterschiedliche Intensität bzw. Belastung für den Patienten beinhalteten. In 3 Fällen wurden in diesem Zusammenhang sogar palliative Resektionen durchgeführt.

Für Patienten mit einem ausreichenden guten Allgemeinzustand wurden interventionelle Desobliterationsverfahren mit Radio- bzw. Radiochemotherapie kombiniert, bei sehr schlechter funktioneller Ausgangssituation bzw. wenn ein hochgradig fortgeschrittenes Tumorleiden vorlag, wurde versucht in einem einzigen endoskopisch-interventionellen, palliativen Therapieschritt eine optimale Versorgung zu erzielen. Üblicherweise wurden dabei ein oder mehrere Stents placiert. Nur als letzte therapeutische Option bei nicht mehr rekanalisierbarer Stenose erfolgte die Anlage einer percutanen Ernährungsfistel.

Für keine einzige der angewandten Therapiemodalitäten bestand in der Häufigkeit der Anwendung ein geschlechtsspezifischer Unterschied, was indirekt die bei beiden Geschlechtern ähnlichen Ausgangskonstellationen und den ähnlichen Krankheitsverlauf widerspiegelt.

Auch in Bezug auf die Länge bzw. Pflegeintensität der erforderlichen stationären Aufenthalte ließ sich kein signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied feststellen.

Bemerkenswert war die generell signifikant verlängerte Überlebenszeit, wenn photodynamische Therapie als initiale, palliative Therapieoption gewählt wurde. Ursache für dieses Phänomen könnte die Induktion einer tumorspezifischen Immunantwort durch die PDT sein. Erste tierexperimentelle Daten weisen in diese Richtung [26]. Wurde PDT nicht, bzw. nicht als primäre Option eingesetzt, war die Überlebenszeit signifikant kürzer.

Obwohl die mediane Überlebenszeit der männlichen Patienten in der vorliegenden Studie mit 32 Monaten 7 Monate länger war als die der weiblichen mit 25 Monaten, ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Conclusio:

Die palliative Therapie des Oesophaguskarzinoms kann unter Ausnutzung unterschiedlicher Modalitäten lange Überlebenszeiten bei vergleichsweise geringem Bedarf an stationärer Pflege ermöglichen. Die in der Einzelbetrachtung diesbezüglich effizienteste Modalität war die photodynamische Therapie.

Obwohl das weibliche Kollektiv in der von uns untersuchten Gruppe palliativ therapierter Oesophaguskarzinome mit 15% gegenüber 85% Männern deutlich kleiner war, steht zu befürchten, dass infolge des zunehmenden Zigarettenkonsums in der weiblichen Bevölkerung auch eine Zunahme der Inzidenz von Oesophaguskarzinomen zu verzeichnen sein wird.

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnte mit Ausnahme des bei den Männern signifikant häufigeren Alkoholabusus als causaler Risikofaktor, für keinen der untersuchten Parameter der Anamnese, Symptomatik, Diagnostik, Therapie bzw. deren Resultate ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Anders als bei anderen Malignomen besteht hier offenbar keine genderspezifische Differenz.

5.Anhang

5.1. Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Hanschitz Hans-Dieter

geb. am 06.08.1985 in Wolfsberg

ledig, österr. Staatsbürgerschaft, röm.-kath.

Bildungsgang:

1991-1995	Volksschule St.Andrä
1995-2003	Stiftsgymnasium der Benediktiner zu St.Paul
2003	Reifeprüfung
Seit September 2004	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
2005	Abschluss des ersten Studienabschnittes
2009	Abschluss des zweiten Studienabschnittes
April 2010	voraussichtlicher Abschluss des Studiums

Spezielle Studienmodule:

- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Bindegewebserkrankungen, Diagnose und Therapie
- Molekulare Humangenetik – Forschung und Diagnostik
- Erkrankungen des Knochens und der Gelenke
- Cased - beased Learning in Klinik und Praxis

Famulaturen:

- Februar 2006: Arzt für Allgemeinmedizin
 MR. Dr. Benno Hinteregger – 3 Wochen
- Juli 2006: Landeskrankenhaus Wolfsberg
 Abteilung für Allgemeinchirurgie – 2 Wochen
- Februar 2007: Landeskrankenhaus – Universitätsklinikum Graz
 Klinische Abteilung f. Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie -
 2Wochen
- September 2007: Landeskrankenhaus Wolfsberg
 Abteilung für Akutgeriatrie und Remobilisation - 2 Wochen
- Februar 2008: Klinikum Kreuzschwestern Wels
 Abteilung für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie -2Wochen
- August 2008: Arzt für Allgemeinmedizin
 MR. Dr. Benno Hinteregger 2 – Wochen
- September 2008: Landeskrankenhaus Wolfsberg
 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe – 3 Wochen

Quellenverzeichnis

- [1] Epidemiological trends in oesophageal cancer in the Nordic countries;
Voutilainen M; Scandinavian Journal of Gastroenterology. 43(3)(pp 323-327), 2008. Date of Publication: 2008
- [2] STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 24.02.2009). Erstellt am: 13.03.2009. Österreichische Todesursachenstatistik. Erstellt am: 13.03.2009
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/speiseroehre/
- [3] Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe;
Bosetti C. Levi F. Ferlay J. Garavello W. Lucchini F. Bertuccio P. Negri E. La Vecchia C.;
International Journal of Cancer. 122(5)(pp 1118-1129), 2008. Date of Publication: 01 Mar 2008.
- [4] Otto Bucher/Hubert Wartenberg; Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen; 12., vollständig überarbeitete Auflage; Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle;1997
- [5] Rainer Klinke und Stefan Silbernagel; Lehrbuch der Physiologie, 4.korrigierte Auflage;1994/2003, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York
- [6] Heinz Feneis fortgeführt von Wolfgang Dauber; Anatomisches Bilderwörterbuch, der internationalen Nomenklatur; 8. neu strukturierte Auflage; Gerorg Thieme Verlag Stuttgart, New York,1998;
- [7] J. Fanghänel ; F. Pera, F. Anderhuber ; R. Nitsch; Waldeyer Anatomie des Menschen. 17. Auflage; Walter de Gruyter Berlin, New York, 2003;
- [8] Epidemiology and risk factors of the esophageal squamous cell carcinoma,
Szumilo J.;Pol Merkur Lekarski. 2009 Jan;26(151):82-5. Review. Polish.
- [9] Alcohol Drinking and the Risk of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma;
Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC; Australian Cancer Study.
Gastroenterology. 2009 Apr;136(4):1215-24, e1-2. Epub 2008 Dec 27

[10] Taschenatlas der Pathophysiologie; Stefan Silbernagl, Florian Lang; 2. korrigierte Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York; 2005;

[11] Barrett's oesophagus. Shaheen NJ, Richter JE, ; Lancet. 2009 Mar 7; 373(9666):850-61. Review.

[12] Innere Medizin, Gerd Herold und Mitarbeiter; 2007 Gerd Herold, Köln;

[13] Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie; KH. Tscheliessnigg, S. Uranüs, G. Pierer; 3. Auflage; Verlag Wilhelm Maudrich Wien-München-Bern, 2005;

[14] Pathologie; Böcker, Denk, Heitz; 3. Auflage, URBAN & FISCHER München, Jena, 2004;

[15] Palliative options for esophageal carcinoma; Hagenmüller F.; Chirurg. 2005 Nov; 76(11):1044-52 German. Allgemeines Krankenhaus Altona Hamburg.

[16] Palliative treatment options for esophageal and gastric cancer; Eickhoff A, Jakobs R, Riemann JF.; Internist (Berl). 2004 Jul; 45(7):756-68. Review German

[17] Palliative treatment of esophageal cancer; May A.; Chirurgische Gastroenterologie Interdisziplinär. 24(1)(pp 34-39), 2008. Date of Publication: Apr 2008

[18] Radiologie; Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus; 2. Auflage, Georg Thieme Verlag KG 2006;

[19] Pschyrembel, klinisches Wörterbuch, 259. Auflage. ; de Gruyter; Walter de Gruyter Verlag Berlin - New York 2002

[20] <http://www.aco-asso.at/manual/aktuell/oesoph/kap05.html#51>

[21] <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/OEsophaguskarzinom.4401.0.html>

[22] Photodynamic therapy of dysplasias and early carcinomas in Barrett esophagus with a diode laser system--a pilot study; Zöpf T, Rosenbaum A, Apel D, Jakobs R, Arnold JC, Riemann JF.; Med Klin (Munich). 2001 Apr 15; 96(4):212-6. German

[23] [Photodynamic therapy of Barrett's esophagus: ablation of Barrett's mucosa and reduction in p53 protein expression after treatment.](#) Panjehpour M, Coppola D, Overholt BF, Vo-Dinh T, Overholt S.; *Anticancer Res.* 2008 Jan-Feb;28(1B):485-9.

[24] Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: A case-control study in Spain. Vioque J., Barber X., Bolumar F., Porta M., Santibanez M., de la Hera M., Moreno-Osset E. *BMC Cancer.* 8, 2008. Article Number: 221

[25] Alcohol dependence in women. Albrecht S. *U.S. Pharmacist.* 33(9), 2008.

[26] Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR, *Nature Reviews Cancer* 6, 535-545, 2006