

Diplomarbeit

**PHOTODYNAME THERAPHIE (PDT) IM RAHMEN DER
PALLIATIVEN THERAPHIE VON
OESOPHAGUSKARZINOMEN IM DISTALEN DRITTEL
Retrospektive Analyse**

eingereicht von
Alexandra Fegerl

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare
Chirurgie**

unter der Anleitung von
Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner
und
Ass. Dr. Amir Koutp

Graz, am 24.07.2023

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, am 24.07.2023

Alexandra Fegerl eh.

Danksagung

Ein großes Dankeschön gilt vor allem meiner Betreuerin Frau Univ.-Prof. Dr.med.univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, welche mir zu jeder Tages- und Nachtzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und ausführlich auf meine Fragen eingegangen ist.

Weiters möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Josef Smolle bedanken, welcher eine große Unterstützung bei der Auswertung der statistischen Daten war.

Zusätzlich bedanke ich mich auch ganz herzlich bei meiner Familie, die mich nicht nur bei der Diplomarbeit, sondern während der gesamten Studienzeit unterstützt und meinen Weg begleitet hat.

Danke auch an all meine StudienkollegInnen, die sich zu guten FreundInnen entwickelt haben und durch die diese sechs Jahre Studium unvergesslich wurden!

Inhaltverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	2
DANKSAGUNG	3
INHALTVERZEICHNIS	4
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
ABSTRACT	11
ÖSOPHAGUSKARZINOM	13
EPIDEMIOLOGIE	13
RISIKOFAKTOREN	14
SYMPTOMATIK	14
DIAGNOSTIK	15
<i>Basisdiagnostik</i>	15
<i>Endoskopie</i>	15
Chromoendoskopie	16
Virtuelle Chromoendoskopie	17
<i>Staging</i>	18
CT, PET und PET-CT	18
Endoskopischer Ultraschall	19
Laparoskopie	19
PHOTODYNAME THERAPIE	21
WIRKUNGSWEISE	21
TECHNIK DER PHOTODYNAMEN THERAPIE	22
ANWENDUNGSBEREICHE DER PHOTODYNAMEN THERAPIE	23
NEBENWIRKUNGEN	23
PHOTOSENSIBILISATOREN	24
MATERIAL UND METHODEN	26
STUDIENDESIGN	26
PATIENTENKOLLEKTIV	26

RELEVANTE PARAMETER	26
<i>Tumorspezifische Parameter</i>	27
<i>Glasgow Prognostic Score</i>	27
<i>Therapieassoziierte Daten</i>	28
STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG	28
ERGEBNISSE	29
STUDIENPOPULATION	29
RISIKOFAKTOREN	30
TUMORSPEZIFISCHE PARAMETER	31
LABORPARAMETER	33
THERAPIE UND INTERVENTIONEN.....	34
ÜBERLEBENSZEIT	37
UNIVARIABLE ANALYSE DES ÜBERLEBENS	37
<i>Tumorbezogene Parameter und Überleben</i>	37
<i>Laborparameter und Überleben</i>	39
<i>Therapie, Interventionen und Überleben</i>	43
MULTIVARIABLE ANALYSE DES ÜBERLEBENS	48
DISKUSSION	53
LITERATURVERZEICHNIS	56

Glossar und Abkürzungen

Abs.	absolut
ADPE	Adeno- und Plattenepithelkarzinom
BMI	Body Mass Index
Bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of differentiation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EUS	endoskopischer Ultraschall
FICE	Flexible Spectral Imaging Color Enhancement
GPS	Glasgow Prognostic Score
HDTV	high-definition television
HSP	heat-shock-protein
IL	Interleukin
I-Scan	digitale "image enhanced endoscopy" Technologie
Lympho	Lymphozyten
MDCT	Multidetektor-CT
mm	Millimeter
N	Anzahl
Neutro	neutrophile Granulozyten
nm	Nanometer
PDT	photodyname Therapie
PEG(-Sonde)	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Std. dev.	Standardabweichung
TGF	transforming growth factor
TLR	Toll-like-Rezeptoren
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
Vs.	Versus
18F-FDG	2-[18F]Fluor-2-Desoxy-D-Glukose

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Histogramm Alter	29
Abbildung 2 Histogramm BMI	30
Abbildung 3 Überleben gesamt	37
Abbildung 4 Überleben ADPE	38
Abbildung 5 Überleben Grading	39
Abbildung 6 Überleben Neutrophile (abs.)	40
Abbildung 7 Überleben Neutrophile (%)	40
Abbildung 8 Überleben Lymphozyten (%)	41
Abbildung 9 Überleben CRP	42
Abbildung 10 Überleben Albumin	42
Abbildung 11 Überleben GPS	43
Abbildung 12 Überleben Immuntherapie	44
Abbildung 13 Überleben Chemotherapie	45
Abbildung 14 Überleben Bougierung	45
Abbildung 15 Überleben Port-a-cath	46
Abbildung 16 Überleben PDT	47
Abbildung 17 Überleben PDT Anzahl	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Metrische Parameter	30
Tabelle 2 Verteilung Alkohol	31
Tabelle 3 Verteilung Nikotin	31
Tabelle 4 Verteilung Allergien	31
Tabelle 5 Verteilung Karzinom	31
Tabelle 6 Verteilung Tumorspezifische Parameter	32
Tabelle 7 Verteilung Laborparameter	33
Tabelle 8 Verteilung GPS	34
Tabelle 9 Verteilung Therapie/Interventionen.....	34
Tabelle 10 PDT Frequenz	36
Tabelle 11 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP	48
Tabelle 12 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, GPS	49
Tabelle 13 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP, Chemo-, Immuntherapie	49
Tabelle 14 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, GPS, Chemo-, Immuntherapie	50
Tabelle 15 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP, Immuntherapie	50
Tabelle 16 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, GPS, Immuntherapie	50
Tabelle 17 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP, Neutro (abs), Lympho (%)	51
Tabelle 18 Pearson χ^2 Chemotherapie, Komplikation	52
Tabelle 19 Pearson χ^2 Chemotherapie, Immuntherapie	52

Zusammenfassung

Einleitung:

Das Ösophaguskarzinom wird in 2/3 der Fälle erst in einem nicht-resektablen Stadium erkannt. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei diesem Karzinom nicht ganz 25%.

Zur potentiellen Lebensverlängerung der vielen PatientInnen, die unter palliativer Intention therapiert werden müssen, stehen verschiedene Therapien und Interventionen zur Verfügung. Eine relativ wenig genutzte Option ist die photodynamische Therapie (PDT). Der Einfluss der PDT und anderer Methoden der Palliation auf die Überlebenszeit von ÖsophaguskarzinompatientInnen, wird in dieser retrospektiven Analyse thematisiert.

Material und Methoden:

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 44 PatientInnen der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz mit einem Ösophaguskarzinom im distalen Drittel und initial palliativem Setting zwischen 08/2016 und 02/2023 analysiert. Die Hauptzielgröße war die Überlebenszeit. Als Nebenzielgrößen wurden biometrische Daten, Risikofaktoren, tumorspezifische Parameter, Laborparameter, therapieassoziierte Daten und Komplikationen definiert. Die pseudonymisierten Daten wurden mittels STATA 18 statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

90,91% des Kollektivs waren männlich und nur 9,09% weiblich. Das Alter lag zwischen 31 und 89 Jahren (Mittelwert: 67 Jahre; Standardabweichung: +/-11,5). Die 18-Monate-Überlebensrate des Gesamtkollektivs lag bei knapp 50%. Das Adenokarzinom als Subtyp war mit signifikant längerem Überleben verbunden als der plattenepitheliale Subtyp.

Hohe, relative Lymphozytenzahl in % im Initiallabor, sowie ein niedriger Glasgow Prognostic Score hatten einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit.

Auch Chemo- bzw. Immuntherapie, sowie Interventionen wie Bougierung und Port-a-cath-Implantation waren mit signifikantem Überlebensvorteil verbunden.

Einen hoch signifikanten, positiven Einfluss auf die Überlebenszeit hatte die photodynamische Therapie, die fast bei der Hälfte der PatientInnen (47,73%) eingesetzt wurde, wobei die Anzahl der Sitzungen zwischen einer (bei 36,36%), zwei (bei 9,09%) bzw. vier (bei 2,27%) variierte.

Nicht nur in uni- sondern auch in multivariabler Analyse blieb der signifikante Überlebensvorteil nach PDT bestehen.

Conclusio:

In palliativen Behandlungen von Ösophaguskarzinomen führte die photodynamische Therapie im untersuchten Kollektiv sowohl in der uni-, als auch in der multivariablen Analyse zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil.

Abstract

Introduction

Esophageal carcinoma is not detected until a non-resectable stage in 2/3 of cases. The 5-year survival rate for this carcinoma is about 25%.

Various therapies and interventions are available to potentially prolong the lives of the amount of patients who must be treated under palliative intent. One relatively underutilised option is photodynamic therapy (PDT). The impact of PDT and other methods of palliation on survival of esophageal cancer patients, is addressed in this retrospective analysis.

Material and Methods:

In this study, 44 patients of the Clinical Department of Thoracic Surgery and Hyperbaric Surgery of the Medical University of Graz with esophageal carcinoma in the distal third and initial palliative setting between 08/2016 and 02/2023 were analysed. Main outcome measure was survival time. Secondary outcome measures were defined as biometric data, risk factors, tumor-specific parameters, laboratory parameters, therapy-associated data and complications. Pseudonymised data were statistically analysed using STATA 18.

Results:

90.91% of the collective were male and only 9.09% were female. Age ranged from 31 to 89 years (mean: 67 years; standard deviation +/-11.5).

The 18-month survival rate of the overall collective was just about 50%.

Adenocarcinoma subtype was associated with significantly longer survival than squamous subtype.

High, relative lymphocyte count (%) in the initiation laboratory and a low Glasgow Prognostic Score had a positive impact on survival.

Chemotherapy or immunotherapy, as well as interventions such as bougienage and port-a-cath implantation, were also associated with significant survival benefit. A highly significant, positive impact on survival was seen with photodynamic therapy, which was used in almost half of the patients (47.73%), with the number of sessions varying from one (in 36.36%), two (in 9.09%) and four (in 2.27%). Not only in univarious but also in multivarious analysis, the significant survival benefit after PDT remained.

Conclusion:

In palliative treatments of esophageal cancer, photodynamic therapy resulted in a statistically significant survival benefit in the studied collective in both uni- and multivariable analysis.

Ösophaguskarzinom

Epidemiologie

In Deutschland sind rund 1% aller Malignome im Ösophagus lokalisiert und sind für etwa 2% der Todesfälle durch Krebserkrankungen verantwortlich.(1) Bei der Hälfte der Ösophaguskarzinome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Die Häufigkeit der meist im distalen Ösophagus gelegenen Adenokarzinome ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen und beträgt derzeit etwa 40%, während die der Plattenepithelkarzinome gleich blieb. Dies bedeutet gleichzeitig einen Anstieg der Ösophaguskarzinome im distalen Organdrittel.(2)

Die Zunahme der Inzidenzrate der Adenokarzinome ist zudem auf Männer beschränkt, die seit 2015 mehr Adeno- als Plattenepithelkarzinome entwickelten, während bei den Frauen das Plattenepithelkarzinom weiterhin dominant blieb. Dennoch sind Frauen durchschnittlich seltener vom Ösophaguskarzinom betroffen als Männer und erkranken im höheren Alter. Frauen entwickeln ein Ösophaguskarzinom durchschnittlich mit 72 Jahren, während Männer mit 67 Jahren daran erkranken.(3)

In den letzten 15 Jahren stagnierten die altersstandardisierte Inzidenz- und Sterberate. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg der Fallzahlen, sowie der Sterbefälle. Dies lässt sich durch die allgemein gestiegene Lebenserwartung und die geburtenstarken Jahrgänge, welche nun aufgrund ihres Alters das höchste Risiko für Neuerkrankungen haben, erklären.(1)

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose befinden sich nur ein Drittel der Fälle in einem resektablen Stadium, also UICC I oder II. Rund die Hälfte der PatientInnen überlebt das erste Jahr nach der Diagnosestellung nicht.(1, 2)

Mit einer relativen 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 24% bei Frauen, beziehungsweise 22% bei Männern weist das Ösophaguskarzinom eine eher schlechtere Prognose auf.(2)

Die Prognose der beiden Tumortypen ist dabei unterschiedlich: Beim Plattenepithelkarzinom liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 17%, beim Adenokarzinom bei 29%. In den letzten 10 Jahren zeigte sich dabei ein mittlerer Anstieg der Überlebensrate um 4,1 Prozentpunkte beim Adeno- bzw. 2,0 beim Plattenepithelkarzinom. Frauen weisen generell eine etwas höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf als Männer.(3)

Risikofaktoren

Die Hauptrisikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom stellen der Nikotinabusus und der Alkoholkonsum dar, wobei die Menge und die Kombination der beiden Suchtmittel direkt mit dem Krebsrisiko korrelieren.

Beim Adenokarzinom stehen Übergewicht und Tabakkonsum, aber primär die Metaplasie des distalen Ösophagus in den sogenannten Barrett-Ösophagus, hervorgerufen durch eine gastroösophageale Refluxerkrankung, im Vordergrund.(2)

Der Barrett-Ösophagus ist gekennzeichnet durch intestinale Becherzellen und hat eine steigende Prävalenz im zunehmenden Alter.(4) Bei dieser Zylinderzellmetaplasie kann es über die Metaplasie-Dysplasie Sequenz zu einer malignen Entartung kommen.(5) Aufgrund dessen wird eine regelmäßige endoskopische und histologische Kontrolluntersuchung empfohlen.(4) Bei beiden histologischen Subtypen scheint zudem eine genetische Disposition eine Rolle zu spielen.(2)

Symptomatik

Die Symptomatik tritt bei Ösophaguskarzinomen meist erst in fortgeschrittenen Stadien auf, bei denen das Lumen bereits zu zwei Drittel obliteriert ist bzw. Metastasen zu Beschwerden führen.

Typischerweise treten Dys- und Odynophagie auf,(1) wobei die Dysphagie sich initial auf feste Nahrung beschränkt, sich jedoch mit Fortschreiten der Erkrankung

auch auf Flüssigkeiten ausweiten kann. Odynophagie wird oft erstmals beim Verzehr von trockenen Speisen bemerkt.(6)

Weiters können die PatientInnen an Nausea, rezidivierender Emesis, Appetitlosigkeit, frühem Sättigungsgefühl und Asthenie leiden.(1) Einige PatientInnen geben einen ungewollten Gewichtsverlust von zumindest 10% in den letzten drei bis sechs Monaten an. Zusätzlich kann es zu Dyspepsie,(6) sowie zu Thorakodynien und zu Blutungen des Gastrointestinaltraktes kommen, die eine Anämie zur Folge haben.(1)

Diagnostik

Basisdiagnostik

Die Grundpfeiler der Diagnostik bilden die Anamnese, bei der besonders auf die oben genannten Beschwerden geachtet werden soll, und die körperliche Untersuchung. Dadurch lassen sich häufig andere ösophageale Genesen, wie Hiatushernie, Refluxösophagitis, eosinophile Ösophagitis oder Divertikel, sowie pharyngeale, medikamentöse, pulmonale, neurogene, degenerative, genetische oder psychogene Ursachen von einem Ösophaguskarzinom differenzieren.(7)

Endoskopie

Im Rahmen der Basisdiagnostik sollte bei allen PatientInnen mit der typischen Symptomatik eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden. Die direkte Darstellung auffälliger Bezirke unter Bestimmung derer Größe und Oberflächenbeschaffenheit gibt erste Hinweise auf einen Tumor bzw. das Tumorstadium. Makroskopisch suspektere Areale wie Schleimhautunregelmäßigkeiten, Tumorknoten bzw. Ulcera werden biopsiert.(7, 8)

Bei Neubildungen, welche den Ösophagus hochgradig einengen, werden mitunter kleinkalibrige Spezialendoskope mit einem Außendurchmesser von vier bis sechs

Millimetern eingesetzt, um stenosebedingte Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen zu verhindern. Sollte dennoch eine Passage nicht möglich sein, werden eine Zangenbiopsie der proximalen malignen Läsionsanteile und eventuell dazu eine Bürstenzytologie veranlasst.

Bei Ösophaguskarzinomen im oberen und mittleren Organdrittel muss zudem mittels flexibler Bronchoskopie eine tracheo- bzw. bronchiale Tumordinfiltration ausgeschlossen werden.

Vor allem in Frühstadien bzw. im Rahmen der Surveillance des Barrett-Ösophagus können spezielle Verfahren zur besseren optischen Beurteilung herangezogen werden. Dazu zählen unter anderem die Vergrößerungsendoskopie, HDTV-Auflösung, Chromoendoskopie und die computerbearbeitete virtuelle Chromoendoskopie.(7)

Chromoendoskopie

Zur optimalen Detektion von multizentrischen Plattenepithelkarzinomen kann die Lugol-Chromoendoskopie angewendet werden, die malignen Bezirke als sogenannte Lugol-Voiding-Läsionen, also als nicht anfärbare Bereiche, erkennbar macht.(9) Diese Eigenschaft ergibt sich aus dem geringen Glykogengehalt des Tumors.

Allerdings werden bei diesem Verfahren auch entzündliche Schleimhautveränderungen nicht mit dem Jodalkali angefärbt, wodurch die Spezifität eher gering ausfällt.(7)

Beim Barrett-Ösophagus ergibt die Kontrastfärbung mit Indigokarmin bzw. mit Methylenblau, die in Dysplasiearealen bzw. Tumorzellen selektiv angereichert werden, höhere Treffsicherheit als die Lugol-Lösung. Die Zuhilfenahme eines Vergrößerungsendoskops verbessert die Darstellung der Schleimhautveränderungen.(8)

Ein weiteres Verfahren zur Frühdiagnose maligner Entartung beim Barrett-Ösophagus ist die Essigsäure-Chromoendoskopie, bei der Essigsäure auf das fragliche Areal gesprüht wird. Es entsteht eine reversible chemische Reaktion, bei der es zur Acetylierung der Proteine im Zytoplasma kommt. Dies zeigt sich makroskopisch als sogenanntes „Acetowhitening“. Diese Auffälligkeiten verschwinden in neoplastischen Regionen aufgrund des Mangels dieser Proteine früher als bei gesunden. Die betroffenen Areale erscheinen in der Folge als rote Flecken, während die nicht-veränderten Bereiche länger die weiße Verfärbung beibehalten. Diese Technik ist sehr sensitiv, kostengünstig, einfach, schnell und leicht zu erlernen.

Als Nebenwirkungen können an der Biopsiestelle nach dem Einwirken der Essigsäure Sickerblutungen entstehen, die jedoch meist keine klinische Relevanz besitzen.(10)

Virtuelle Chromoendoskopie

Durch Einsatz der virtuellen Chromoendoskopie kann die Rate an Frühdiagnosen im Vergleich mit Chromoendoskopie allein, insbesondere jedoch verglichen mit Zufallsbiopsien, deutlich erhöht werden. Zudem ist bei dieser Diagnosemethode kein Farbstoff notwendig, der von den PatientInnen mitunter unangenehm empfunden wird und einen Kostenfaktor darstellt.(11)

Zu diesen virtuellen Verfahren zählt unter anderem das Narrow-Band-Imaging, bei welchem zur Beleuchtung zwei verschiedene Wellenlängen von gefiltertem Licht mit 415 und 540 Nanometer eingesetzt werden, die die Struktur bläulich erscheinen lassen. Das blaue Licht mit 415nm kann die oberflächlichen Kapillaren darstellen, während das grüne mit 540nm primär die tiefer gelegenen Gefäße detektiert.(8)

Die Diagnose des Barrett-Ösophagus kann sich aufgrund der Überdeckung der Palisadengefäße durch Entzündungen und die Lage des proximalen Endes der Magenfalte als schwierig gestalten. Um bessere Spektralbilder zu rekonstruieren

und so die Trefferquote zu erhöhen, kommt das FICE-System, Flexible Spectral Imaging Color Enhancement, zum Einsatz, welches gewöhnliche endoskopische Bilder mithilfe von drei Wellenlängen zerlegen kann und durch die sich daraus ergebenden Kontraste bei der Visualisierung der Gefäße, beziehungsweise bei der Differenzierung zur normalen Magenschleimhaut eine entscheidende Rolle trägt.(12)

Ein weiteres System stellt der I-Scan dar, welcher neben einer Standard-Weißlichtuntersuchung auch drei Stufen der Nachbearbeitung zur Optimierung von Kontrast, Oberfläche und Farbton ermöglicht.(8)

Staging

Nach der Primärdiagnose folgt das Staging des Ösophaguskarzinoms. Sowohl die lokale Tumorausdehnung als auch lokoregionale bzw. distante Tumorausbreitung werden abgeklärt. Erst dadurch ist die Wahl der jeweils optimalen Therapie möglich, die von endoskopischer Resektion in Frühstadien bis zur gegebenenfalls noch regionalen Kontrolle reichen kann.

Zu den wichtigsten bildgebenden Verfahren zählen hierbei die Multidetektor-CT (MDCT), endoskopischer Ultraschall (EUS) und Positronen-Emissionstomografie (PET) mit integrierten CT, die optimaler Weise in Kombination zum Einsatz kommen sollten.(13)

CT, PET und PET-CT

Im Rahmen des Staging werden MDCT-Bilder des Thorax, Abdomens und Beckens mittels intravenöser Kontrastmittelgabe angefertigt.

Die PET nutzt den im Tumor im Vergleich zu gesundem Gewebe unterschiedlichen Stoffwechselmetabolismus durch Gabe von 2-[18F]Fluor-2-

Desoxy-D-Glukose (18F-FDG). Durch Fusion der PET-Bilder mit den integrierten CT-Daten, ist der Tumor topografisch exakt zuordenbar.(13)

Für die Diagnose pathologisch veränderter, lokoregionärer Lymphknoten eignet sich jedoch die Computertomographie besser als die PET, da ein stark speichernder Primärtumor Speicherung in paratumoralen Lymphknoten „überstrahlen“ kann.(13, 14)

Endoskopischer Ultraschall

Die endoskopische Sonographie lässt die Tumoreindringtiefe in die Ösophaguswand erkennen und zeigt pathologische Veränderungen der paraösophagealen bzw. paragastrischen Lymphknotenstrukturen, die zudem gezielt feinnadelbiopsiert werden können. Die EUS stellt somit eine der akkuratesten diagnostischen Methoden zur Bestimmung des T- und N-Stadiums von Ösophaguskarzinomen dar. Allfällige Tumorstenosen müssen vor der Untersuchung vorsichtig auf zumindest 14mm dilatiert werden.(15-17)

Im Rahmen der Detektion von Lymphknotenmetastasen wird besonders auf Merkmale wie hypoechogenen Strukturen, scharf begrenzte Ränder, abgerundete Konturen und eine Größe von zumindest 10mm fokussiert. Beim Nachweis aller vier Parameter können präzise Aussagen über eine potentielle Malignität getätigt werden.(18)

Laparoskopie

Die Laparoskopie wird bei Adenokarzinom im distalen Ösophagusdrittel durchgeführt, und dient primär der makroskopischen Detektion und Biopsie von kleinen Peritoneal- bzw. Lebermetastasen, welche in der Bildgebung nicht erkennbar sind.(19)

Da eine peritoneale Aussaat jedoch nicht immer makroskopisch feststellbar ist, wird in jedem Fall auch eine diagnostische Peritoneallavage zur Gewinnung einer peritonealen Zytologie durchgeführt.(20)

Photodynamische Therapie

Wirkungsweise

Die photodynamische Therapie beruht auf photochemischen und -biologischen Prozessen, in deren Folge der Tumor irreversibel zerstört wird. Dabei wird ein Photosensibilisator als Prodrug verabreicht, der anschließend durch Licht einer bestimmten Wellenlänge aktiviert wird.(21) Die Gabe kann dabei topisch, oral oder intravenös erfolgen.(22)

Der Photosensibilisator reichert sich selektiv im Tumor an.(23) Aufgrund dessen und infolge der gezielten Positionierung der Lichtquelle zum Tumor, werden gesunde Strukturen in der Umgebung geschont.(22) Die Wirkung der photodynamischen Therapie beruht auf dem unmittelbaren Hervorrufen eines zellulären Schadens und sekundärer Beeinträchtigung der vaskulären Versorgung des Tumors.(23)

In der Tumorzelle entsteht der Therapieeffekt durch die Lichtabsorption, welche den Photosensibilisator zunächst in einen angeregten Energiezustand versetzt. Wird in weiterer Folge ein metastabiles Zwischenniveau erreicht, kommt es zur Übertragung der Energie auf molekularen Sauerstoff und damit die Bildung von Radikalen, unter anderem dem sogenannten Singulett-Sauerstoff. Durch Photooxidation zerstören die Radikale die tumoralen Zellmembranen und führen so zu unmittelbarer Nekrose. Die Ausdehnung dieses Primäreffekts wird durch die Eindringtiefe des Lichts bestimmt.(23) Als Sekundäreffekte werden in der Zelle Signaltransduktionswege aktiviert, in deren Folge es zur Apoptose kommt. Gleichzeitig bewirkt der Zelluntergang eine starke, peritumorale Entzündungsreaktion mit erhöhter Proteindurchlässigkeit der Tumorgefäße, wodurch neutrophile Granulozyten und in Folge Mastzellen, Monozyten, beziehungsweise Makrophagen in den Tumor eindringen. Die Alteration der Tumorgefäße führt letztlich zu deren Verschluss, wodurch sich die Tiefenausdehnung des Therapieeffekts deutlich erhöhen kann.(24, 25) Experimentell konnte der Effekt der photodynamischen Therapie moduliert werden. Die Hemmung der Entzündungszellen, beispielsweise durch Inhibition

von IL-1 β und IL-6, reduziert die Wirkung, Blockierung von IL-10 und TGF- β erhöht die Effektivität.(25)

Obwohl der Therapieeffekt, wie bereits erwähnt sehr rasch, das heißt innerhalb von Minuten bis Stunden einsetzen kann, ist dessen Dynamik vom zu behandelnden Zelltyp abhängig.(26)

Zusätzlich zu den lokalen Effekten der photodynamischen Therapie, kann sekundär eine systemische, in erster Linie zellvermittelte Immunantwort gegen Tumorzellen getriggert werden. Durch die therapieinduzierte Reaktion kommt es im Rahmen von Apoptose bzw. Nekrose zur teilweisen immunologischen Demaskierung der Tumorzellen. Dendritische Zellen, die im Rahmen der PDT stimuliert werden, präsentieren die Antigene den tumorspezifischen CD8⁺ T-Zellen. Zusätzlich kommt es aus den geschädigten Tumorzellen zur Freisetzung von Heat-shock-protein 70 (HSP70) bzw. zur Expressieren von Toll-like Rezeptoren (TLR2 bzw. 4), die auch das unspezifische, angeborene Immunsystem stimulieren. Die Wirksamkeit der experimentellen Anti-Tumor-Impfstoffe konnte zusätzlich durch Opsonierung der therapierten Tumorzellen mittels Komplementproteinen gesteigert werden.(25)

Technik der photodynamischen Therapie

Initial erfolgt die intravenöse oder perorale Applikation des Photosensibilisators, welcher, je nach Substanz, nach unterschiedlicher Zeit sein Anreicherungsmaximum erreicht.(27) Anschließend wird unter leichter Narkose die Endoskopie gestartet.(28) Nach Identifikation des Tumors wird über den Biopsiekanal des Endoskops eine Faser mit einem Lichtstreuzyylinder eingeführt, an deren Spitze monochromatisches, hochenergetisches Licht in der zum verwendeten Photosensitizer passenden Wellenlänge emittiert wird.(27, 29, 30) Die Faser wird initial meist am distalen Ende des Tumors platziert und dann nach proximal zurückgezogen um eine Behandlung des gesamten Tumors zu gewährleisten.(31)

Durch die zusätzliche Verwendung zylindrischer Diffusoren bzw. Ballonkathetern kann die Applikation des Lichts optimiert werden.(30)

Die Lichtdosis variiert hierbei zwischen 300 und 400cm².

Am Tag nach der PDT können die Patientin wieder etwas trinken und zwei bis drei Tage danach mit weichen Speisen beginnen.(28)

Anwendungsbereiche der photodynamen Therapie

Der Anwendungsbereich der PDT beschränkt sich nicht nur auf Tumoren des Verdauungstraktes, sondern umfasst auch Malignome im Urogenitaltrakt, im Tracheobronchialbaum und in der Lunge.(21) Bei den gastrointestinalen Tumoren wird sie neben dem Ösophaguskarzinom bei Gallengangstumoren und Kolonkarzinomen eingesetzt. Ein breites Einsatzgebiet betrifft dermatologische Neoplasien, vor allem oberflächliche Basaliome, Morbus Bowen und aktinische Keratosen.(32, 33)

Da die PDT nicht mit anderen onkologischen Therapiemodalitäten interferiert, kann sie jederzeit in Kombination eingesetzt werden. Es kommt auch zu keiner Dosisakkumulation bei Beachtung der „Wash-out“- Phase des Photosensitizers, welche rund 6 Wochen beträgt, wodurch danach gleich die nächste PDT erfolgen kann.(34)

Wird nach Photosensibilisierung das Licht in einer anderen Wellenlänge wieder emittiert, kommt es zur Fluoreszenz, wodurch auf diese Weise der Tumor sehr gut visualisiert werden kann, was die Zielgenauigkeit der PDT weiter verbessert. Dieses Verfahren wird als photodynamische Diagnose bezeichnet.(22)

Nebenwirkungen

Einer der Nachteile der photodynamen Therapie ist die Speicherung des Porphyrinderivats in der Haut, was meist für zumindest einen Monat zu einer erhöhten Lichtempfindlichkeit führt. Zusätzlich muss zwischen der Verabreichung

und der Lichtemission je nach Photosensibilisator bis zu 48 Stunden gewartet werden.

Nach der Therapie können Thorakodynien und Odynphagien, in seltenen Fällen durch den Einsatz von Ballonbestrahlungsgeräten Pleuraergüsse oder Vorhofflimmern auftreten.

Die Toxizität des Medikaments ist vermutlich durch die Dosierung gegeben, wodurch ein System zur Bestimmung der Aktivierung des Prodrugs und die Möglichkeit der Kompensation klar von Nutzen wären.(26)

Photosensibilisatoren

Bisher kamen in der photodynamen Therapie vor allem Porfimer-Natrium (Photofrin®), Metatetrahydroxyphenylchlorin (Foscan®) und 5-Aminolävulinsäure zum Einsatz.(23, 35)

Porfimer-Natrium ist das häufigste eingesetzte Medikament und wird intravenös verabreicht. Infolge der sehr guten Gewebspenetration und tiefreichenden Tumornekroseinduktion sind posttherapeutische Strikturen des Ösophagus häufig, zudem kann eine prolongierte Überempfindlichkeit der Haut auftreten.(36)

Metatetrahydroxyphenylchlorin ist dem Porfimer-Natrium pharmakologisch ähnlich. Obwohl geringere Licht- und Wirkstoffdosen notwendig sind und die kutane Photosensibilisierung nur zwei bis drei Wochen anhält, ist die Therapie jedoch viel schlechter steuerbar, sodass Organperforationen bzw. Fistelbildungen häufiger zu beobachten sind. Es werden auch vermehrt phototoxische Reaktionen auf das Medikament beobachtet.(21, 35)

5-Aminolävulinsäure, kurz 5-ALA wird als Pro-Drug oral verabreicht und regt in Folge die körpereigene Protoporphyrin-IX-Produktion in der Darmschleimhaut an. Aufgrund der limitierten Gewebspenetration der zur Anregung nötigen Wellenlänge von unter 2mm, ist die Substanz nur für sehr oberflächliche Läsionen, wie beispielsweise flache Barrett-Karzinome geeignet. Obwohl es den Vorteil der

kürzeren Lichtempfindlichkeit von etwa ein bis zwei Tagen mit sich bringt, kann es zu erheblichen Nebenwirkungen wie Erhöhung der Leberenzyme, Neuropathie und plötzlicher Tod führen.(36)

Material und Methoden

Studiendesign

In Rahmen der retrospektiven Studie wurden die Daten aller PatientInnen mit einem Ösophaguskarzinom im distalen Organdrittel mit initial palliativem Setting, die an der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz zwischen 08/2016 und 02/2023 behandelt wurden, analysiert. Die entsprechenden Daten wurden pseudonymisiert mittels Excel eingetragen und anschließend ausgewertet.

Patientenkollektiv

In die Studie wurden konsekutive PatientInnen zwischen dem 18. und 90. Lebensjahr eingeschlossen, die im genannten Beobachtungszeitraum an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz palliativ mit (N=21) oder ohne einer photodynamen Therapie (N=23) wegen eines Ösophaguskarzinoms im distalen Organdrittel behandelt wurden.

Relevante Parameter

Hauptzielgröße war die Überlebenszeit, als Nebenzielgrößen wurden biometrische Daten (Körpergröße, Körpergewicht und BMI), Risikofaktoren (Alkohol, Nikotin, Allergien und Sekundärkarzinom), tumorspezifische Parameter (histologischer Typ, Grading und TNM-Klassifikation), Laborparameter (CRP, Albumin, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Glasgow Prognostic Score), sowie therapieassoziierte Daten und Komplikationen analysiert.

Tumorspezifische Parameter

Beim histologischen Typ wurde zwischen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom unterschieden.

Das Grading (Grad 1 gut differenziert, Grad 2 intermediär differenziert, Grad 3 schlecht differenziert) wurde ebenso einbezogen wie das TNM System:

Das T der TNM-Klassifikation (Primärtumor) (T1-4) beschreibt für T1 die Infiltration des Tumors in die Lamina propria oder Muscularis mucosae bzw. Submucosa, für T2 das Einwachsen in die Muscularis propria, für T3 die Infiltration in die Adventitia und im Fall von T4 das Einwachsen in die Nachbarstrukturen (große Gefäße, Perikard, Wirbelkörper oder Tracheobronchialsystem).

Der Lymphknotenfaktor N (N0-3) wird als N0 bei Fehlen pathologisch veränderter Lymphknoten, als N1 bei Tumordinfiltration in 1-2 regionären Knoten, als N2 bei Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten, und als N3 bei Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten zugeteilt.

Das Fernmetastasenstaging erfolgt entsprechend dem Vorhandensein (M1) oder Fehlen (M0) von distanten Absiedelungen.(1)

Glasgow Prognostic Score

Der Glasgow Prognostic Score ist einer der umfassendsten validierten prognostischen Scores in der Onkologie und basiert auf entzündlichen Epiphänomenen. Die Bewertung erfolgt anhand des CRP- und Albumin-Wertes, wobei generell erhöhtes CRP und erniedrigtes Albumin als prognostisch ungünstig gewertet werden.

In dieser Analyse wurde der modifizierte Score verwendet, da Analysen für das Ösophaguskarzinom gezeigt hatten, dass eine Hypoalbuminämie ohne erhöhte CRP-Werte seltener ist und eine Hypoalbuminämie alleine nicht mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet ist. Der Score kann 0, 1 oder 2 betragen, wobei 0 eine gute und 2 eine schlechte Prognose bedeutet. Bei dem modifizierten Glasgow Prognostic Score werden bei einem CRP ≤ 10 mg/L und

Albumin ≥ 3.5 g/dL 0 Punkte vergeben, bei einem CRP > 10 mg/L 1 Punkt und bei einem CRP > 10 mg/L und Albumin $< 3,5$ g/dL 2 Punkte.(37)

Therapieassoziierte Daten

Die Therapie-assoziierten Daten betrafen Immuntherapie, externe Radiatio, Brachytherapie, Chemotherapie, photodynamische Therapie, sowie ösophageales Stenting, bronchiales Stenting, endoskopische Blutstillung, Bougierung, Implantation einer PEG-Sonde, Anlage einer Witzelfistel, Anlage einer Thoraxdrainage, Durchführung einer Pleurodese, Notwendigkeit einer Tracheotomie bzw. eines Port-a-cath und palliativer resektiver Eingriffe. Die Komplikationen wurden summativ betrachtet.

Bei der photodynamischen Therapie wurde die Anzahl der Einzelapplikationen berücksichtigt.

Statistische Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm STATA 18.0 (Stata Corp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas, USA). Als Basisstatistik-Parameter wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie absolute und relative Häufigkeiten erhoben. Überlebensanalysen erfolgten mit dem Cox Proportional Hazard Modell. Dieses wurde univariabel und multivariabel, letzteres auch schrittweise, angewandt. Die Überlebenskurven wurden mit der Methode nach Kaplan und Meier erfasst. Statistische Zusammenhänge zwischen nominalen Daten wurden mittels Chi²-Test untersucht. $P < 0.05$ wurde als statistische Signifikanzgrenze angenommen. Nachdem es sich um eine explorative Datenanalyse handelt, wurde auf eine Korrektur für multiple Vergleiche verzichtet.

Ergebnisse

Studienpopulation

In die retrospektive Analyse wurden 44 Personen eingeschlossen, davon waren 40 (90,91%) Männer und vier (9,09%) Frauen. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen 31 und 89 Jahren, wobei der Mittelwert bei 67 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,5 Jahren lag (Abb. 1).

Der mittlere BMI der PatientInnen lag bei 25,52 mit einer Standardabweichung von 5,22. Die Streubreite lag zwischen 14,48 und 38,87 (Abb. 2). Die Verteilung der Körpergröße und des Gewichts können aus Tabelle 1 entnommen werden.

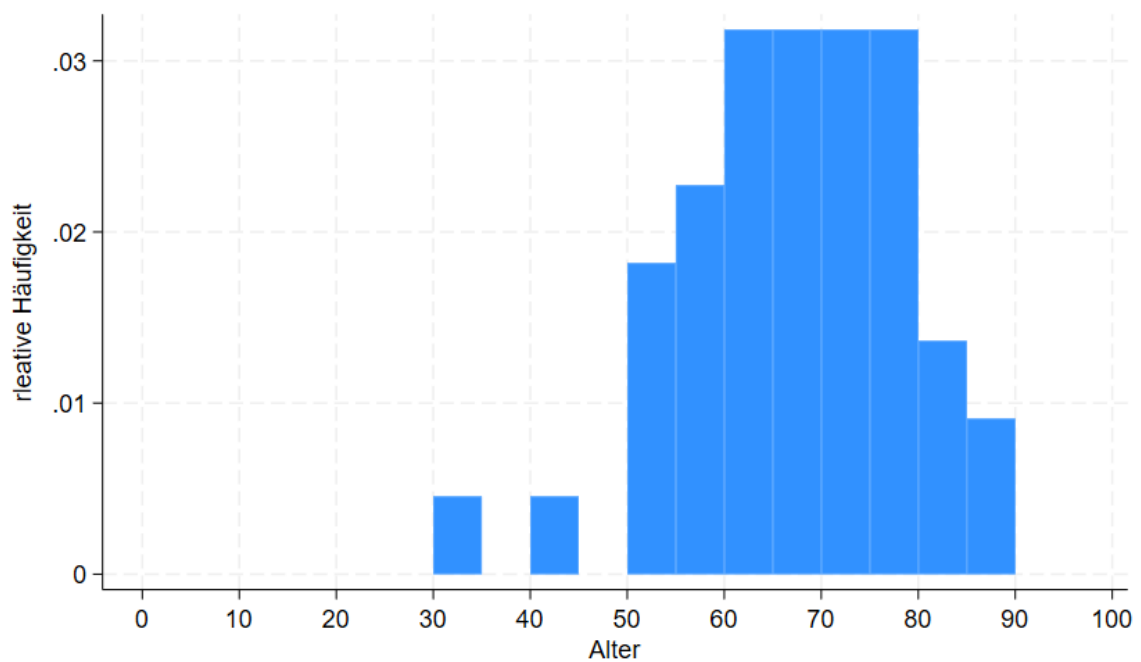


Abbildung 1 Histogramm Alter

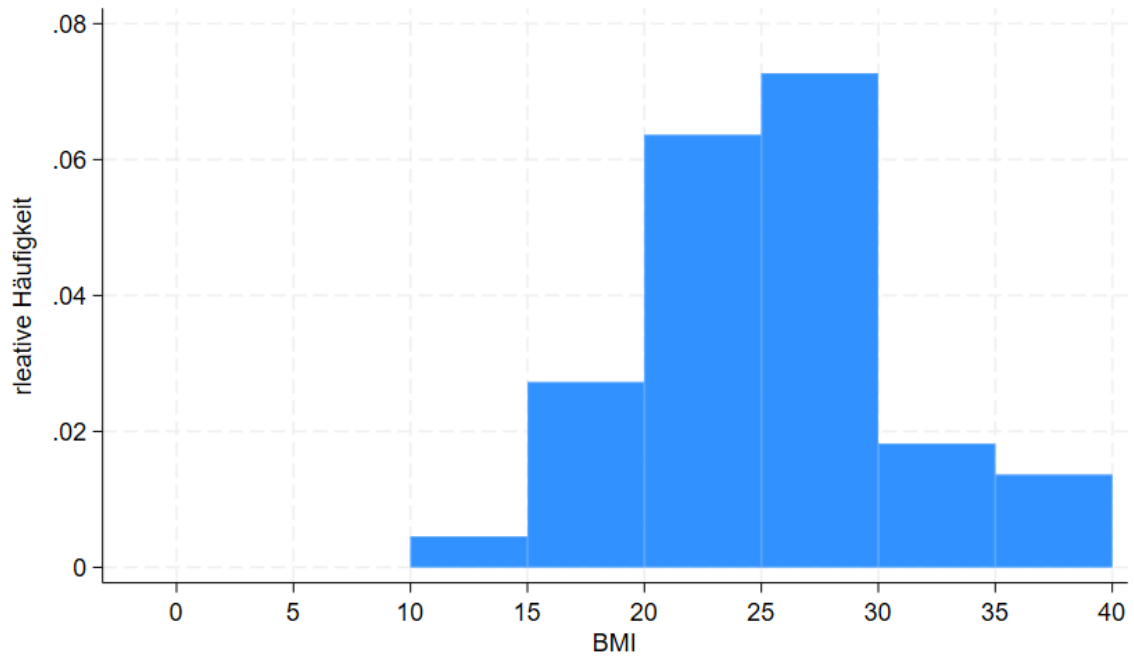


Abbildung 2 Histogramm BMI

Tabelle 1 Metrische Parameter

	Mean	Std. dev.	Minimum	Maximum
Gewicht (kg)	77,41	17,85	38	120
Körpergröße (cm)	173,78	7,14	158	187

Risikofaktoren

Bei der Untersuchung der Parameter „Alkohol“, „Nikotin“, Allergien“ und „Sekundärkarzinom“ zeigten sich die unten angeführten Häufigkeitsverteilungen (Tabelle 2-5). Die meisten PatientInnen verneinten Alkoholkonsum, während sechs anamnestischen oder aktuellen Abusus zugaben. Bei Nikotinabusus war die Rate an aktuellen Abusus bzw. Abstinenz ausgeglichen. Der Großteil der PatientInnen wies weder Allergien noch Sekundär malignome auf.

Tabelle 2 Verteilung Alkohol

Alkohol	Frequenz	Prozent
nein	17	42,50
gelegentlich	12	30,00
häufig	5	12,50
Abusus	2	5,00
ehemals	4	10,00

Tabelle 3 Verteilung Nikotin

Nikotin	Frequenz	Prozent
nein	17	38,64
ja	17	38,64
ehemals	10	22,73

Tabelle 4 Verteilung Allergien

Allergien	Frequenz	Prozent
nein	35	79,55
medikamentös	4	9,09
anderes	5	11,36

Tabelle 5 Verteilung Karzinom

Karzinom	Frequenz	Prozent
Kein Sekundärkarzinom	34	77,27
Sekundärkarzinom	10	22,73

Tumorspezifische Parameter

35 (79,55%) PatientInnen litten an einem Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom war mit neun Betroffenen (20,45%) deutlich seltener.

Am häufigsten wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein höheres Grading festgestellt (Grad 2 bei 21 PatientInnen [48,84%] und Grad 3 bei 18 PatientInnen [41,86%]). Grad 1 wurde bei vier Tumoren (9,30%) detektiert.

Bei den T- bzw. M-Stadien waren erwartungsgemäß T3 (34 PatientInnen; 77,27%) und M1 (35 PatientInnen; 79,55%) am häufigsten (Tabelle 6).

Tabelle 6 Verteilung Tumorspezifische Parameter

Tumorbezogene Parameter		Frequenz	Prozent
Tumortyp			
	Adenokarzinom	35	79,55
	Plattenepithelkarzinom	9	20,45
Grading			
	1	4	9,30
	2	21	48,84
	3	18	41,86
T			
	1	2	4,55
	2	4	9,09
	3	34	77,27
	4	4	9,09
N			
	0	10	22,73
	1	12	27,27
	2	8	18,18
	3	14	31,82
M			
	0	9	20,45
	1	35	79,55

Laborparameter

Bei den Laborparametern wurden CRP, Albumin, sowie neutrophile Granulozyten (Absolut- und Prozentwerte) und Lymphozyten (Absolut- und Prozentwerte) einbezogen.

Das CRP lag bei den PatientInnen zwischen 0,5mg/L und 128mg/L (Mittelwert: 22mg/L; Standardabweichung: 29mg/L). Beim Albumin lag die Verteilung zwischen 2,7g/dL und 4,9g/dL (Mittelwert: 3,93g/dL; Standardabweichung: 0,51g/dL).

Die niedrigsten neutrophilen Granulozyten-Werte lagen bei 55% beziehungsweise $3 \cdot 10^9/L$, die höchsten bei 90% bzw. $13,3 \cdot 10^9/L$, bei den Lymphozyten lagen die Werte bei 3% bzw. $0,4 \cdot 10^9/L$ und 34% bzw. $3,2 \cdot 10^9/L$ (Tabelle 7).

Der Glasgow Prognostic Score betrug bei mehr als der Hälfte der PatientInnen (53,49%) 0, 34,88% hatten einen Score von 1 und nur 11,63% wiesen einen Score von 2 auf (Tabelle 8).

Tabelle 7 Verteilung Laborparameter

Laborparameter	Mean	Std. dev.	Minimum	Maximum
CRP (mg/L)	22,03	29,05	0,5	128
Albumin (g/dL)	3,93	0,51	2,7	4,9
Neutrophile Granulozyten (%)	73,79	8,23	55	90
Neutrophile Granulozyten ($10^9/L$)	6,29	2,45	3	13,3
Lymphozyten (%)	16,12	6,81	3	34
Lymphozyten ($10^9/L$)	1,29	0,56	0,4	3,2

Tabelle 8 Verteilung GPS

Glasgow Prognostic Score	Frequenz	Prozent
0	23	53,49
1	15	34,88
2	5	11,63

Therapie und Interventionen

Es zeigte sich, dass im untersuchten Kollektiv vor allem Chemotherapie (54,55%), photodynamische Therapie (47,73%), Brachytherapie (38,64%), Immuntherapie (36,36%) und externe Radiotherapie (25,00%) zum Einsatz kamen. Zusätzliche Interventionen waren vor allem Port-a-cath Implantation (61,36%), aber auch ösophageales Stenting (43,18%) und Bougierung (36,36%). Weitere Interventionstypen waren deutlich seltener. Trotz der hohen Tumorstadien waren in keinem Fall Tracheotomie bzw. bronchiales Stenting erforderlich (Tabelle 9). Die photodynamische Therapie wurde zwischen 0 und 4 Mal bei den PatientInnen eingesetzt. 23 Personen (52,27%) erhielten keine PDT, 16 (36,36%) einmal, 4 (9,09%) zweimal, keine Person dreimal und eine (2,27%) viermal (Tabelle 10).

Komplikationen traten in Summe bei genau der Hälfte der PatientInnen auf. Keine davon war jedoch durch die photodynamische Therapie bedingt.

Tabelle 9 Verteilung Therapie/Interventionen

Therapie/Intervention		Frequenz	Prozent
Port-a-cath	nein	17	38,64
	ja	27	61,36
Chemotherapie	nein	20	45,45
	ja	24	54,55

PDT			
	nein	23	52,27
	ja	21	47,73
Stent ösophageal			
	nein	25	56,82
	ja	19	43,18
Brachytherapie			
	nein	27	61,36
	ja	17	38,64
Bougierung			
	nein	28	63,64
	ja	16	36,36
Immuntherapie			
	nein	28	63,64
	ja	16	36,36
Externe Radiatio			
	nein	33	75,00
	ja	11	25,00
PEG			
	nein	39	88,64
	ja	5	11,36
Thoraxdrainage			
	nein	40	90,91
	ja	4	9,09
Endoskopische Blutstillung			
	nein	41	93,18
	ja	3	6,82
Witzelfistel			
	nein	43	97,73
	ja	1	2,27
Gastrektomie			

	nein	43	97,73
	ja	1	2,27
Pleurodese			
	nein	43	97,73
	ja	1	2,27
Stent bronchial			
	nein	44	100
Tracheotomie			
	nein	44	100

Tabelle 10 PDT Frequenz

Anzahl PDT	Frequenz	Prozent
0	23	52,27
1	16	36,36
2	4	9,09
3	0	0,00
4	1	2,27

Überlebenszeit

Univariable Analyse des Überlebens

Während der Beobachtungszeit verstarben 21 der 44 PatientInnen (47,73%). Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier ergab eine 12 Monate Gesamt-Überlebensrate von rund 50%, bei 24 Monaten betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 47% und bei 36 Monaten 25% (Abb. 3).

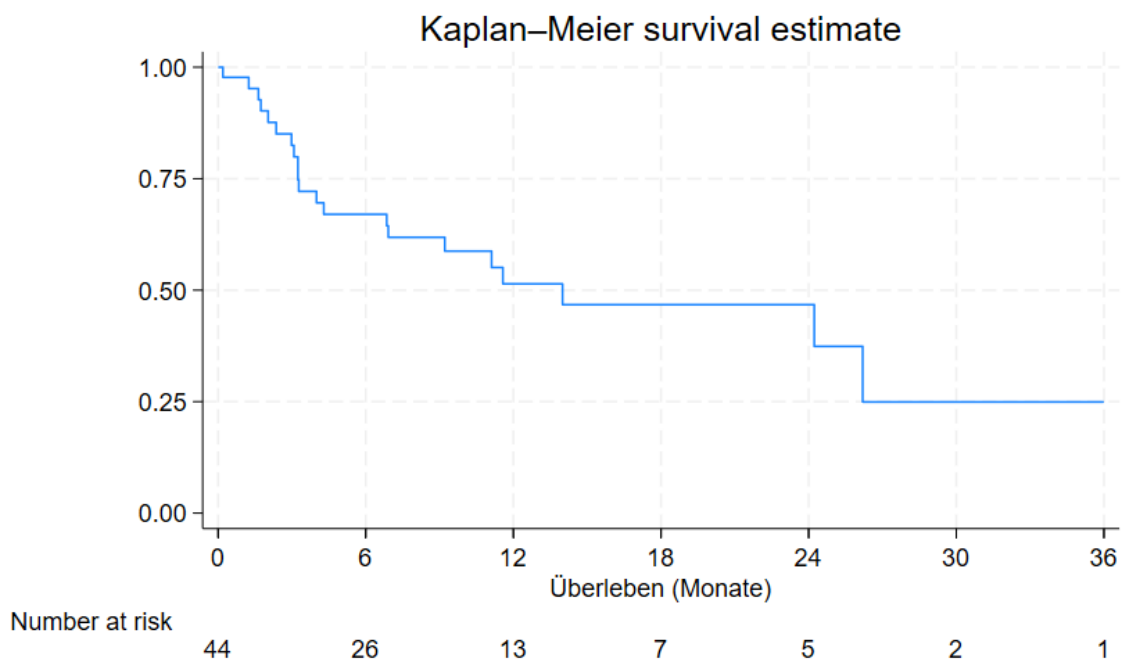


Abbildung 3 Überleben gesamt

Tumorbezogene Parameter und Überleben

Die Überlebensanalyse zeigte für den histologischen Subtyp und das Grading einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

PatientInnen mit Adenokarzinom überlebten signifikant länger als jene mit plattenepithelialelem Subtyp ($z=3,15$ $p=0,002$). Bereits nach circa 11 Monaten

waren alle PatientInnen mit einem Plattenepithelkarzinom verstorben, während beim Adenokarzinom auch nach 36 Monaten noch circa 30% am Leben waren (Abb. 4).

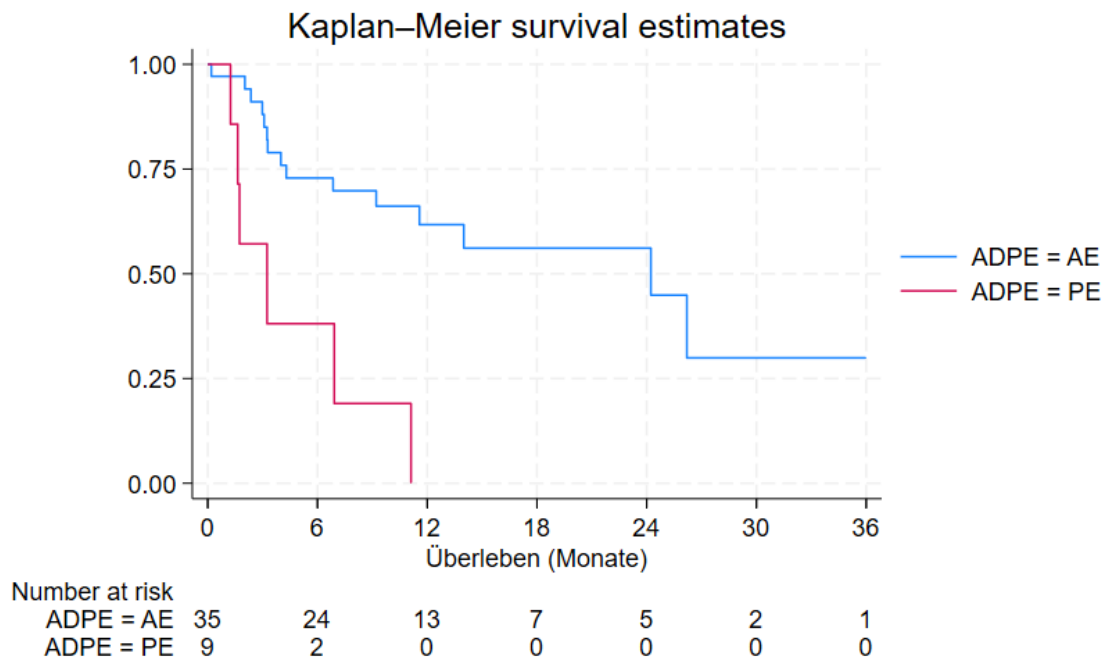


Abbildung 4 Überleben ADPE

Je niedriger das Grading, desto länger war die Überlebenszeit. Der Unterschied war statistisch signifikant ($z=2,26$, $p=0,024$) (Abb. 5). Die Faktoren T ($p= 0,357$), N ($p= 0,271$) bzw. M ($p=0,284$) hatten dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

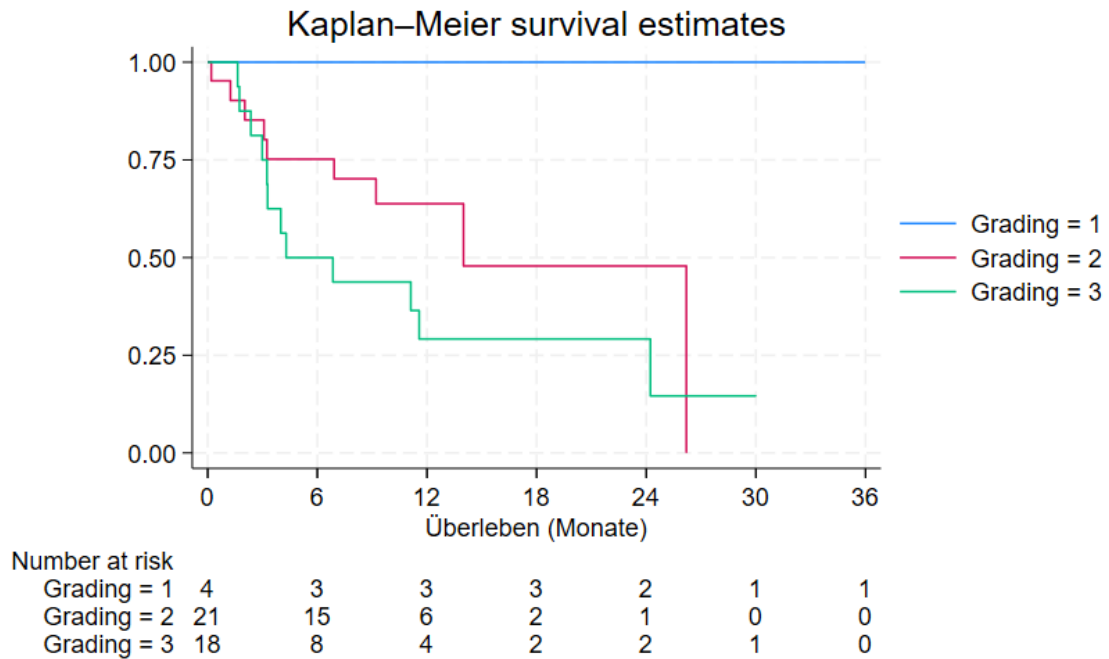


Abbildung 5 Überleben Grading

Laborparameter und Überleben

Bei den Laborparametern fiel eine hohe statistische Signifikanz des Werts der neutrophilen Granulozyten (sowohl Absolut- [z=3,72, p=0,000] [Abb. 6], als auch Prozentualwerte [z=3,17, p=0,002] [Abb. 7]) auf das Überleben auf. Dabei zeigte sich eine geringere Überlebensrate bei PatientInnen mit höheren Werten der neutrophilen Granulozyten.

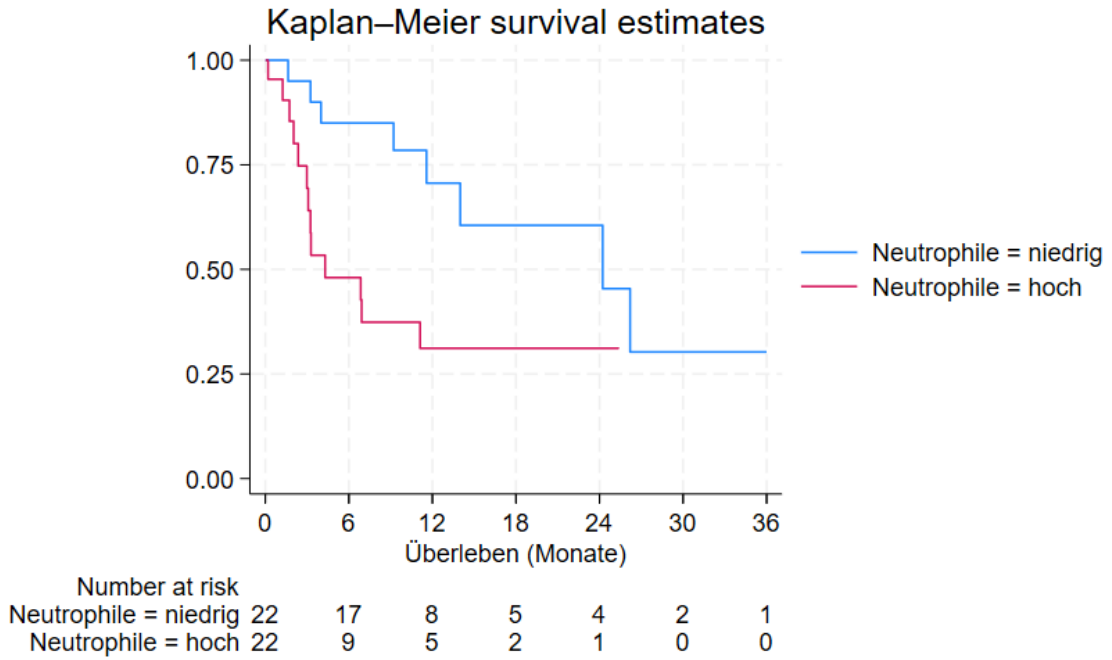


Abbildung 6 Überleben Neutrophile (abs.)

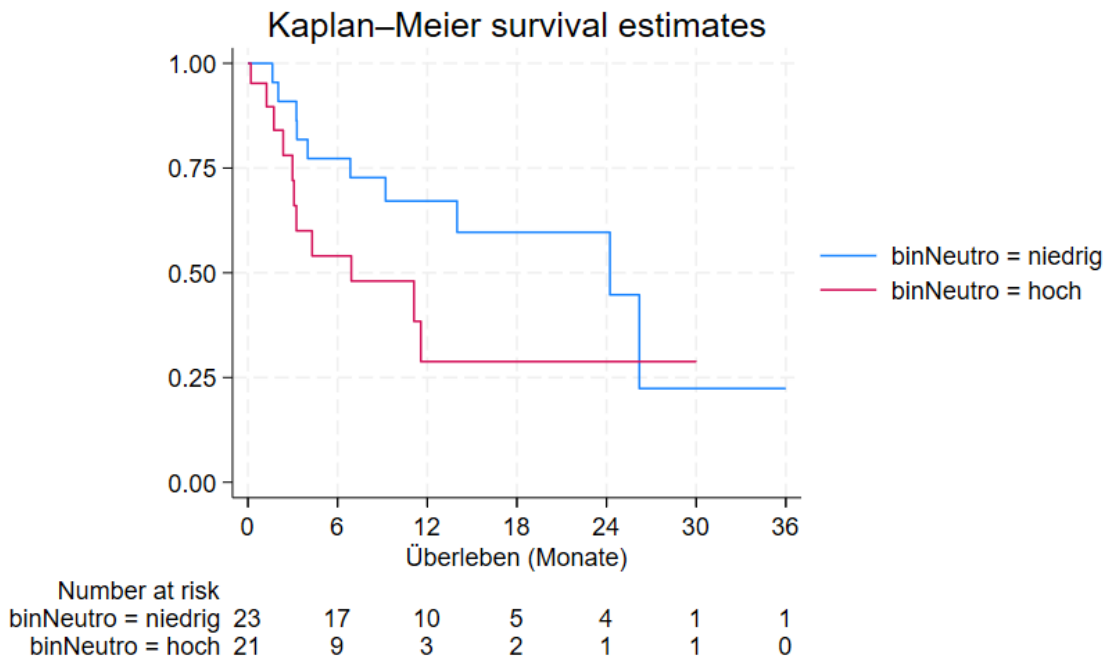


Abbildung 7 Überleben Neutrophile (%)

Bei den Lymphozyten fand sich eine signifikante Korrelation nur bei den Prozentualwerten ($z=-2,74$, $p=0,006$) (Abb. 8), nicht jedoch bei den Absolutwerten ($z=-1,26$, $p=0,208$). Eine hohe Lymphozytenrate war mit längerem Überleben verbunden.

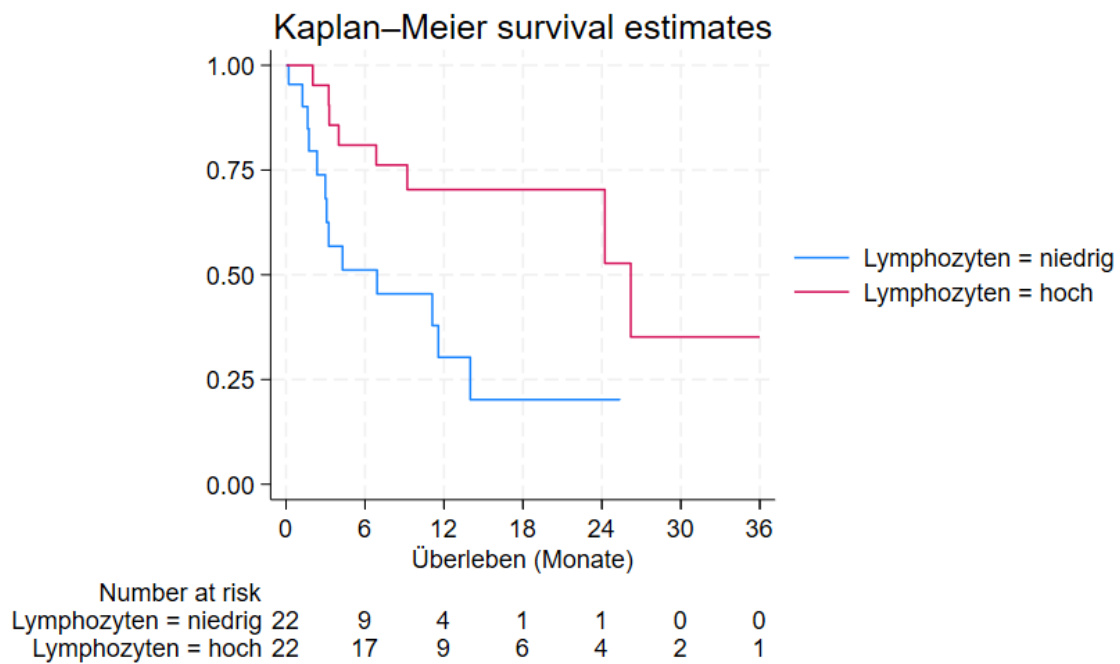


Abbildung 8 Überleben Lymphozyten (%)

Für die CRP- und Albumin-Werte war der Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit hoch signifikant. Niedriges CRP ($p= 0,000$; $z=3,58$) (Abb. 9) und hohes Albumin ($p= 0,002$; $z=-3,11$) (Abb. 10) waren mit längerem Überleben verbunden.

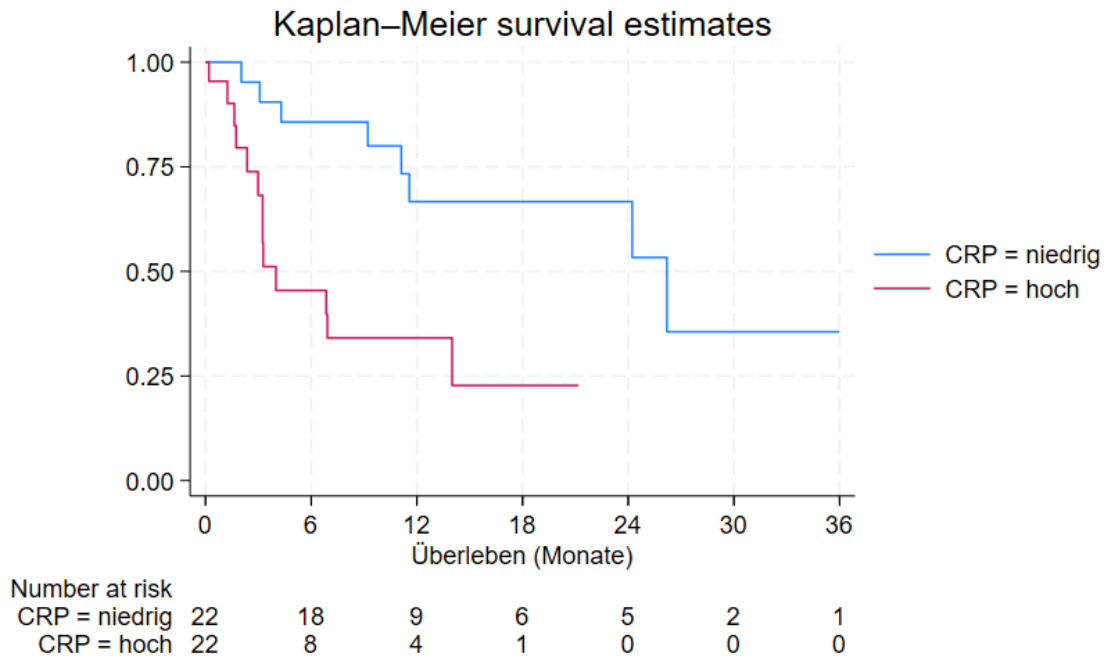


Abbildung 9 Überleben CRP

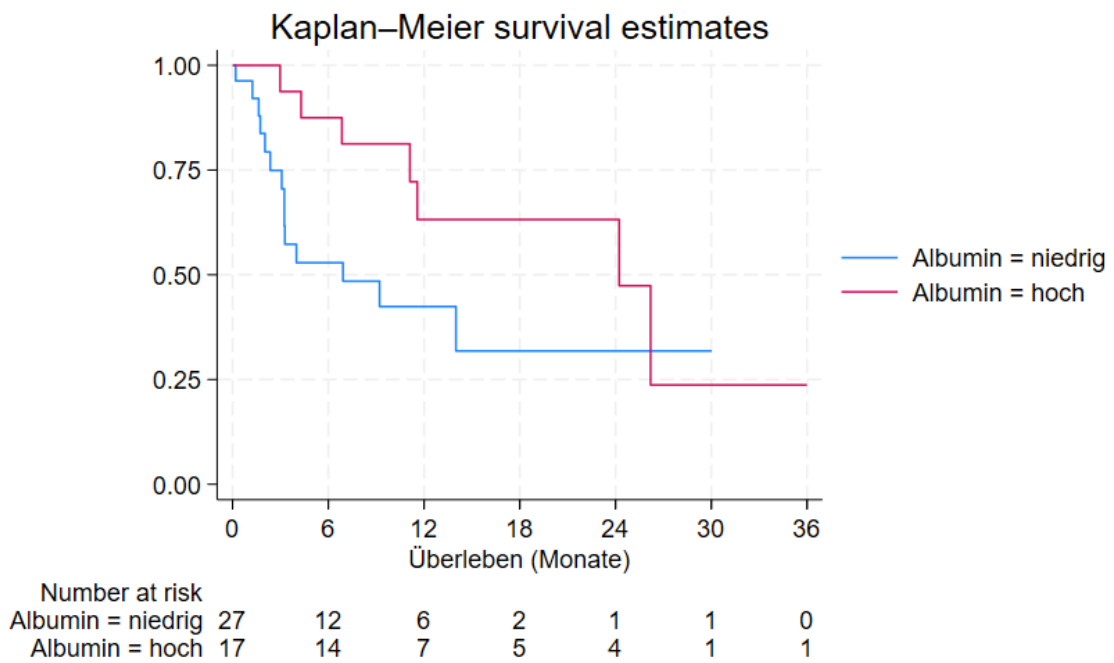


Abbildung 10 Überleben Albumin

Für den Glasgow Prognostic Score ergab sich für niedrige Werte eine statistisch signifikante höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,003$; $z=2,96$), als für hohe Werte (Abb. 11).

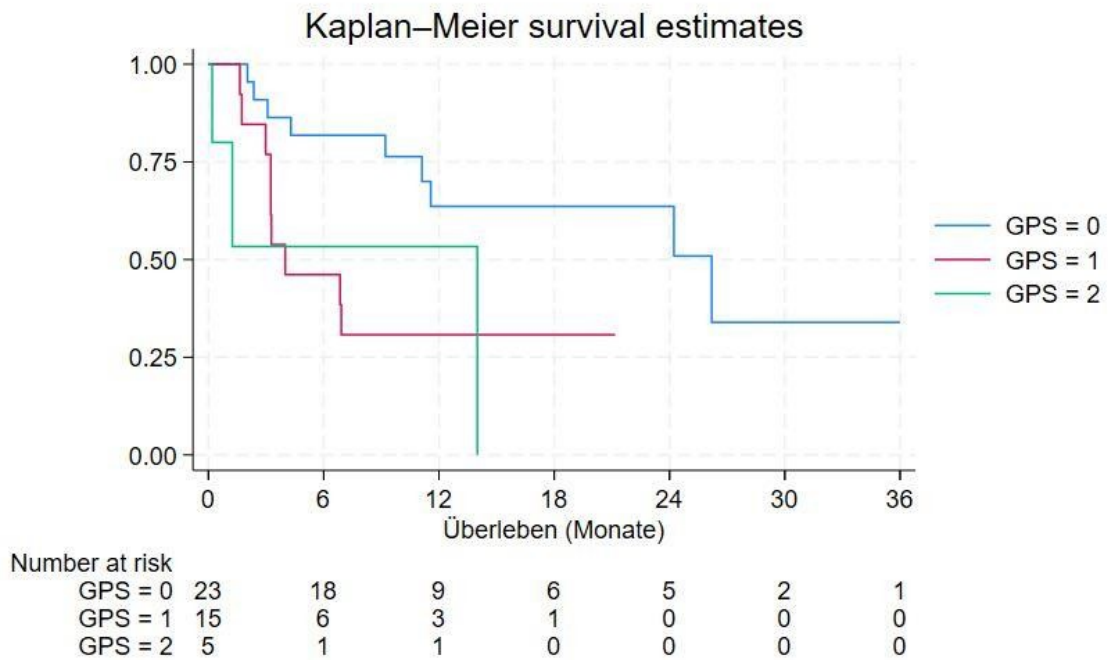


Abbildung 11 Überleben GPS

Therapie, Interventionen und Überleben

Die Anwendung von Immuntherapie war mit einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate verbunden ($z=-2,61$, $p=0,009$) (Abb. 12).

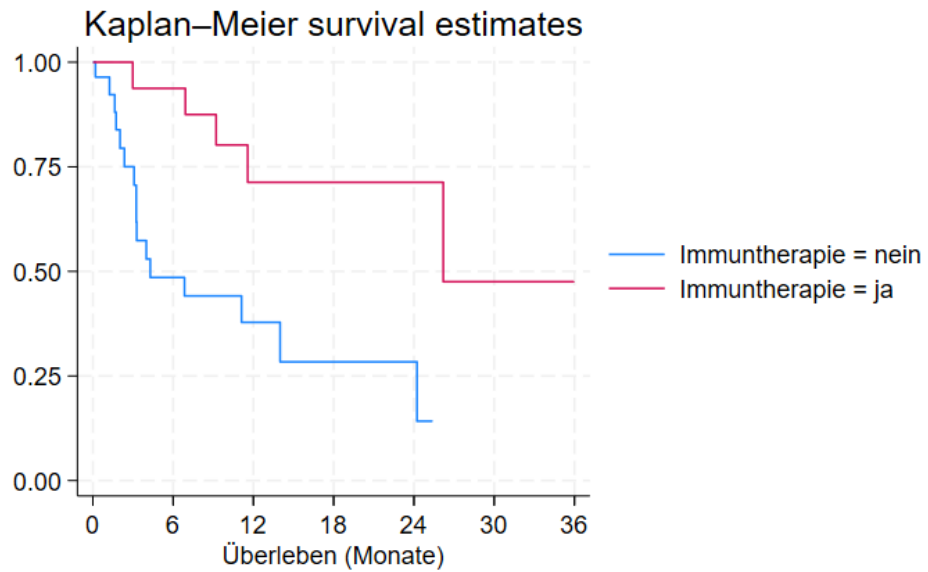


Abbildung 12 Überleben Immuntherapie

Auch der Einsatz von palliativer Chemotherapie führte zu signifikant längerem Überleben ($z=-3,50$, $p=0,000$) (Abb. 13).

Dagegen hatten weder die endoluminale Brachytherapie ($z= -1.62$; $p= 0.105$), noch die externe Radiatio ($z= 0.62$; $p= 0.537$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

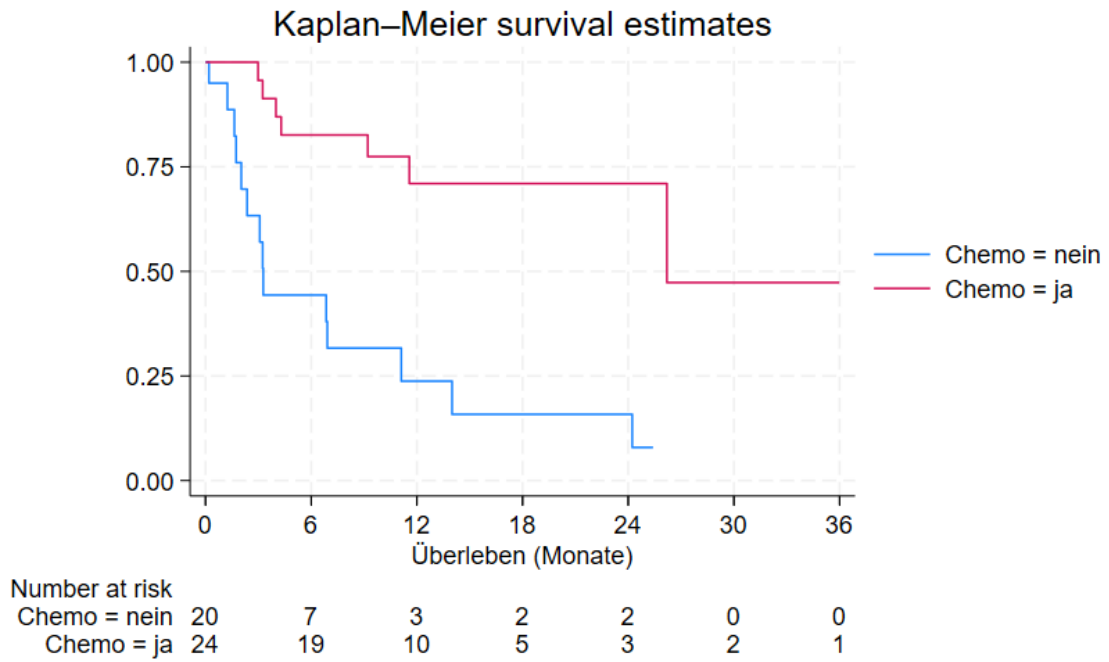


Abbildung 13 Überleben Chemotherapie

PatientInnen, bei denen Bougierung zur Anwendung kam, überlebten signifikant länger als jene, bei denen diese Intervention nicht erfolgte ($z=-2,35$, $p=0,019$) (Abb. 14).

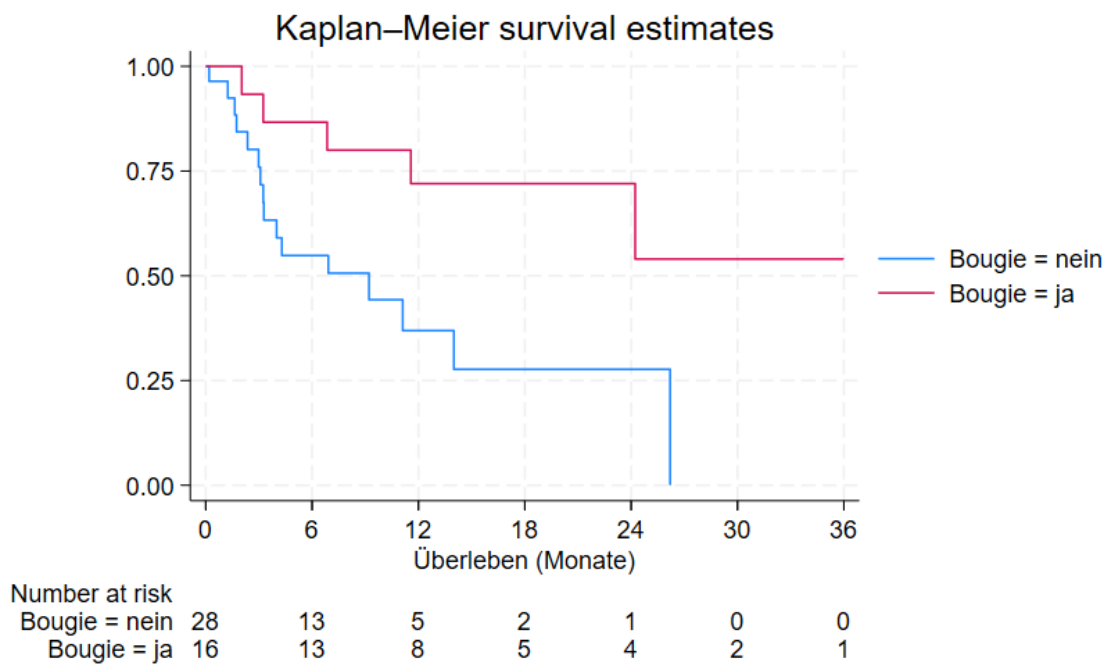


Abbildung 14 Überleben Bougierung

Auch die Implantation eines Port-a-caths war mit signifikant längerem Überleben verbunden ($z=-2,13$, $p=0,033$) (Abb. 15).

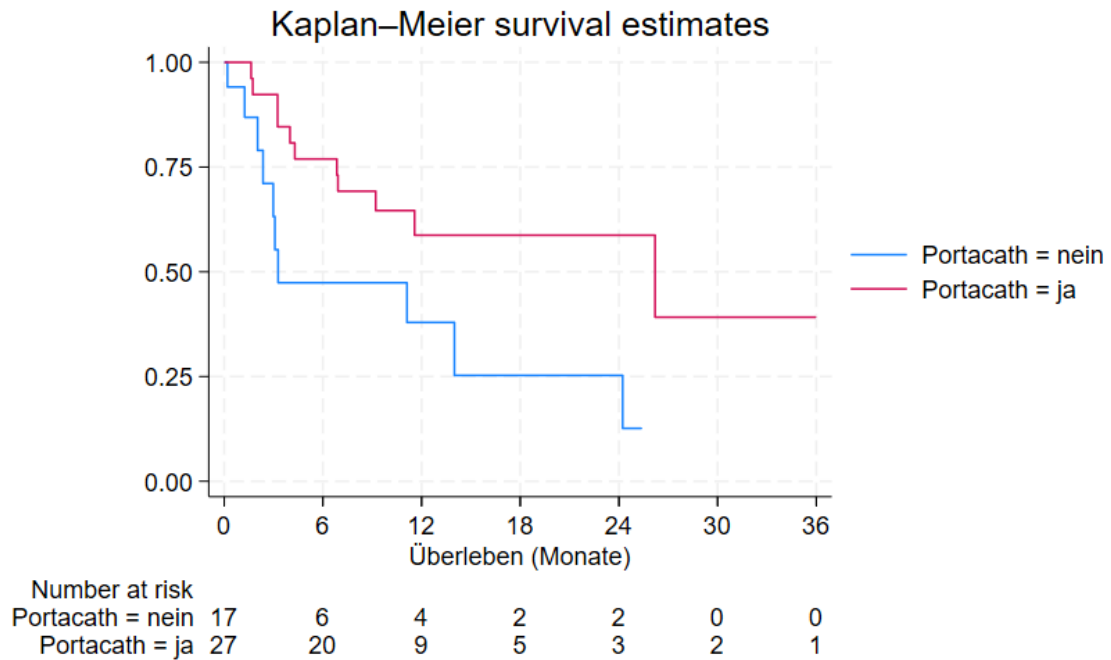


Abbildung 15 Überleben Port-a-cath

Der Überlebensunterschied zugunsten der PatientInnen, die photodynamische Therapie erhalten hatten, war hoch signifikant ($z=-2,98$, $p=0,003$) mit einer Überlebensrate von 70% vs. 29% bei 12 Monaten, 59% vs. 17% bei 24 und 59% vs. 0% bei 36 Monaten (Abb. 16).

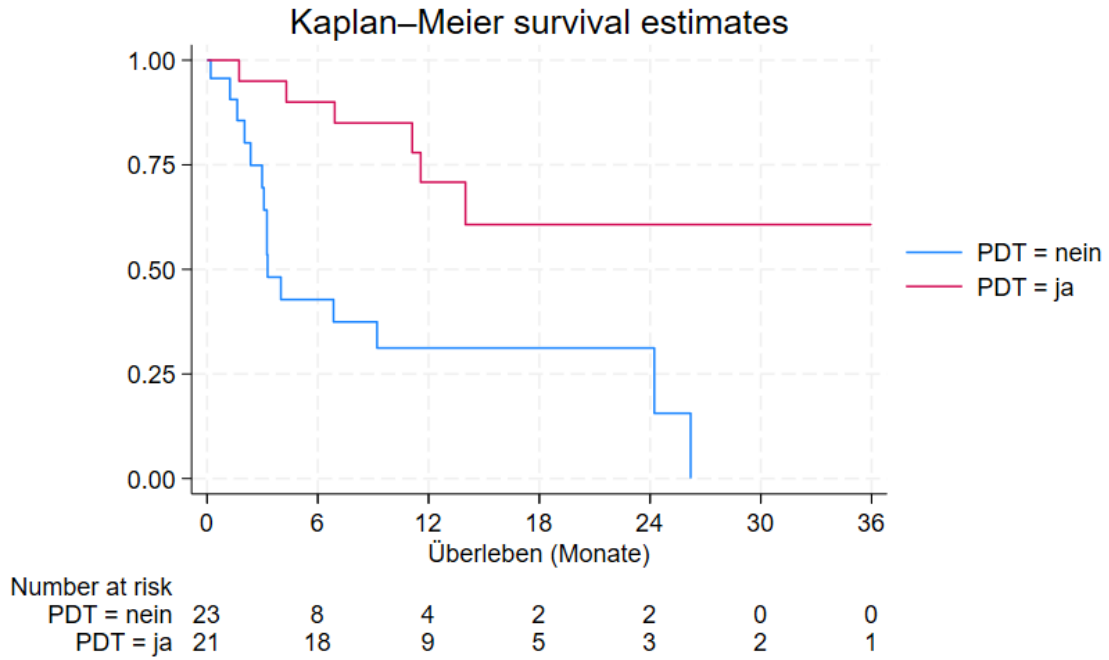


Abbildung 16 Überleben PDT

Dabei hatte auch die kumulative Zahl der PDT-Therapien einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($z=-2,97$, $p=0,003$) (Abb. 17).

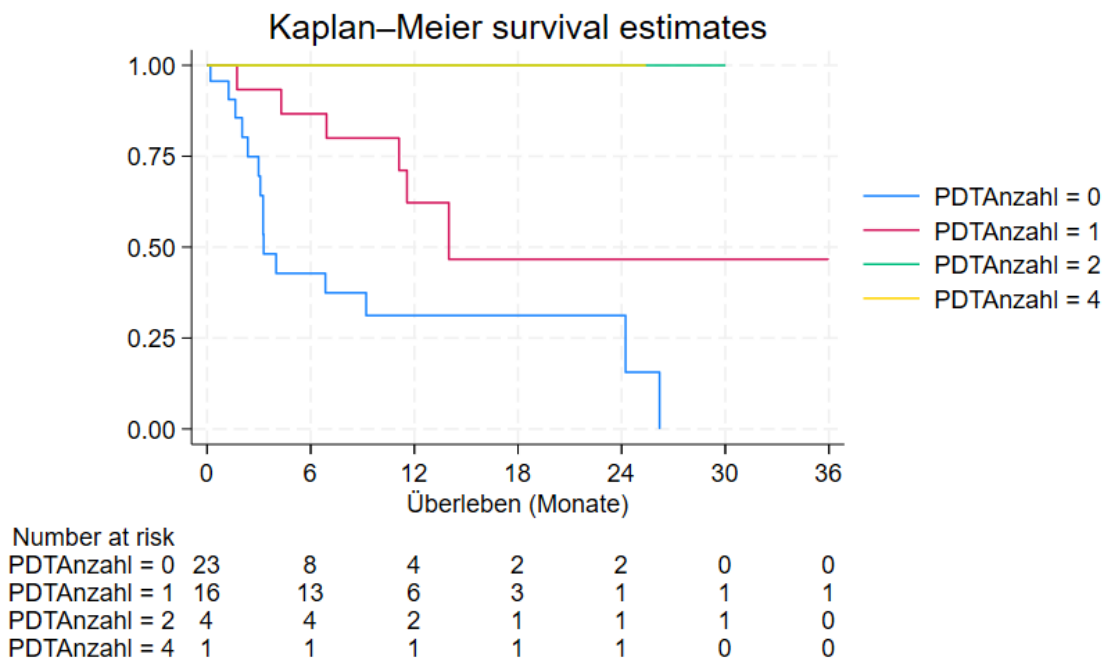


Abbildung 17 Überleben PDT Anzahl

Überraschenderweise war auch das Auftreten von Komplikationen mit einer statistisch signifikant höheren Überlebensrate verbunden ($z=-2,75$, $p=0,006$).

Multivariable Analyse des Überlebens

In der multivariablen Analyse wurden zusätzlich zu der photodynamen Therapie weitere Einflussgrößen berücksichtigt, die in der univariablen Analyse signifikant waren, und auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

Als erster Schritt wurden die Parameter Adeno- bzw.- Plattenepithelkarzinom, Grading und CRP einbezogen. Dabei persistierten der signifikante Einfluss des histologischen Typs und der photodynamen Therapie (Tabelle 11).

Tabelle 11 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP

Cox regression	Hazard Ratio	z	p
multivariabel			
PDT	0,23+-0,13	-2,54	0,011
ADPE	4,82+-3,05	2,48	0,013
Grading	1,14+-0,51	0,29	0,773
CRP	1,01+-0,01	1,48	0,139
multivariabel schrittweise			
PDT	0,17+-0,09	-3,47	0,001
ADPE	7,46+-4,12	3,64	0,000

Wenn statt des CRP-Werts der Glasgow Prognostic Score in das Modell aufgenommen wurde, zeigte dieser zusätzlich zur photodynamen Therapie und dem Tumortyp einen signifikanten Einfluss (Tabelle 12).

Tabelle 12 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, GPS

Cox regression	Hazard Ratio	z	p
multivariabel			
PDT	0,21+-0,12	-2,70	0,007
ADPE	5,13+-2,97	2,83	0,005
Grading	1,25+-0,60	0,47	0,641
GPS	2,70+-1,10	2,44	0,015
multivariabel schrittweise			
PDT	0,18+-0,92	-3,36	0,001
ADPE	5,43+-3,10	2,97	0,003
GPS	2,69+-1,09	2,44	0,015

Bei der nächsten Analyse wurde zu den bereits oben angeführten Variablen zusätzlich noch die Chemo- und Immuntherapie untersucht (Tabelle 13, 14), wobei in einer zweiten Analyse der Fokus auf der Immuntherapie ohne Chemotherapie mit (Tabelle 16) und ohne (Tabelle 15) Beachtung des Glasgow Prognostic Scores lag, welche ebenfalls statistische Signifikanzen zeigten.

Tabelle 13 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP, Chemo-, Immuntherapie

Cox regression	Hazard Ratio	z	p
multivariabel			
PDT	0,18+-0,12	-2,67	0,007
ADPE	4,29+-2,87	2,18	0,029
Grading	0,91+-0,42	-0,21	0,833
CRP	1,02+-0,01	1,75	0,080
Chemotherapie	0,29+-0,18	-1,96	0,050
Immuntherapie	0,58+-0,43	-0,74	0,460
multivariabel schrittweise			
PDT	0,14+-0,08	-3,47	0,001
ADPE	6,33+-3,81	3,07	0,002
Chemotherapie	0,25+-0,12	-2,79	0,005

Tabelle 14 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, GPS, Chemo-, Immuntherapie

Cox regression	Hazard Ratio	z	p
multivariabel			
PDT	0,15+-0,10	-2,92	0,003
ADPE	5,51+-3,37	2,79	0,005
Grading	1,10+-0,51	0,03	0,978
GPS	2,23+-0,85	2,09	0,036
Chemotherapie	0,37+-0,22	-1,64	0,100
Immuntherapie	0,50+-0,36	-0,97	0,331
multivariabel schrittweise			
PDT	0,13+-0,07	-3,55	0,000
ADPE	5,62+-3,35	2,90	0,004
Chemotherapie	0,26+-0,13	-2,61	0,009
GPS	2,30+-0,89	2,15	0,032

Tabelle 15 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP, Immuntherapie

Cox regression	Hazard Ratio	z	p
multivariabel			
PDT	0,19+-0,12	-2,65	0,008
ADPE	3,90+-2,56	2,08	0,038
Grading	0,95+-0,43	-0,10	0,917
CRP	1,01+-0,01	1,24	0,217
Immuntherapie	0,25+-0,15	-2,30	0,021
multivariabel schrittweise			
PDT	0,17+-0,09	-3,43	0,001
ADPE	5,21+-2,89	2,97	0,003
Immuntherapie	0,24+-0,14	-2,42	0,015

Tabelle 16 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, GPS, Immuntherapie

Cox regression	Hazard Ratio	z	p
multivariabel			
PDT	0,18+-0,11	-2,77	0,006

ADPE	4,60+-2,74	2,57	0,010
Grading	1,02+-0,50	0,04	0,966
GPS	2,25+-0,87	2,09	0,036
Immuntherapie	0,27+-0,17	-2,14	0,032
multivariabel schrittweise			
PDT	0,17+-0,09	-3,31	0,001
ADPE	4,64+-2,63	2,71	0,007
Immuntherapie	0,27+-0,16	-2,18	0,029
GPS	2,25+-0,87	2,10	0,036

Bei den Laborparametern neutrophile Granulozyten (Absolutwerte) und Lymphozyten (Prozentualwerte) zeigten nur die Lymphozytenwerte eine statistische Signifikanz (Tabelle 17).

Tabelle 17 Multivariable Cox-Analyse mit PDT, ADPE, Grading, CRP, Neutro (abs), Lympho (%)

Cox regression	Hazard Ratio	z	p
multivariabel			
PDT	0,13+-0,09	-3,13	0,002
ADPE	2,61+-1,86	1,35	0,177
Grading	1,13+-0,55	0,24	0,808
CRP	1,01+-0,01	0,69	0,490
Neutro (abs)	1,24+-0,23	1,14	0,256
Lympho (%)	0,90+-0,05	-1,70	0,090
multivariabel schrittweise			
PDT	0,10+-0,05	-4,21	0,000
ADPE	4,15+-2,32	2,55	0,011
Lympho (%)	0,86+-0,04	-3,32	0,001

Es ist bemerkenswert, dass in allen multivariablen Untersuchungen die photodynamische Therapie den stärksten positiven prognostischen Einfluss hatte.

Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen der Chemotherapie und den Komplikationen, sowie der Immuntherapie und Komplikationen überprüft. Hierfür wurde der Pearson chi²-Test genutzt (Tabelle 18, 19). Es zeigte sich, dass Chemotherapie hoch signifikant mit einem höheren Komplikationsrisiko assoziiert war, während ein solcher Zusammenhang bei der Immuntherapie nicht signifikant war.

Tabelle 18 Pearson chi² Chemotherapie, Komplikation

Chemotherapie	Komplikation nein	Komplikation ja	Gesamt
nein	17	3	20
ja	5	19	24
Gesamt	22	22	44
Pearson chi2	=17,9667	Pr	=0,000

Tabelle 19 Pearson chi² Chemotherapie, Immuntherapie

Chemotherapie	Immuntherapie nein	Immuntherapie ja	Gesamt
nein	19	1	20
ja	9	15	24
Gesamt	28	16	44
Pearson chi2	=15,5866	Pr	=0,000

Diskussion

Angesichts der hohen Rate an fortgeschrittenen Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose besteht ein hoher Bedarf an effizienten, palliativen Therapieformen für das Ösophaguskarzinom.(2)

Die Vorteile der photodynamischen Therapie (PDT) liegen einerseits in der vergleichsweise geringen Rate an Komplikationen und Nebenwirkungen (38), andererseits in der freien Kombinierbarkeit mit anderen Palliationsverfahren und in der Wiederholbarkeit: Sofern die Auswaschphase des Photosensitizers aus den Geweben, die je nach Substanz unterschiedlich lange dauert, beachtet wird, kommt es im Unterschied zur Radio- bzw. Chemotherapie zu keiner kumulativen Toxizität und somit zu keiner Begrenzung der Anzahl an Einzeltherapien.(34, 39)

Gerade im palliativen Setting steht vor allem die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund (40), weshalb nebenwirkungsarmen Therapiemodalitäten eine besonders große Bedeutung zukommt. In der vorliegenden Studie waren therapieassoziierte Komplikationen anderer Therapien, jedoch keine Nebenwirkungen der PDT zu beobachten.

Während der positive Effekt palliativer PDT beim Ösophaguskarzinom auf die Lebensqualität in mehreren Studien belegt wurde, existieren bisher kaum Daten zu einem möglichen Einfluss auf die Überlebenszeit,(32, 41) weshalb wir diesen Effekt an 44 PatientInnen mit Ösophaguskarzinom (21 mit gegenüber 23 ohne PDT) in uni- und multivariablen Analysen statistisch untersuchten. Dabei wurden auch weitere, möglicherweise für das Überleben relevante, Faktoren wie epidemiologische Daten, ausgewählte Risikofaktoren, Laborparameter, tumorassoziierte Parameter, sowie die verschiedenen, additiv angewandten Therapieverfahren bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit überprüft. Alle PatientInnen wurden multimodalen Therapiesequenzen unterzogen, die individuell durchaus unterschiedlich waren und sowohl endoluminal-mechanische Verfahren wie Bougierung, Stenting oder PEG-Sondenanlage, als auch onkologisch-zytoreduktive Maßnahmen wie Chemotherapie, Immuntherapie bzw. Strahlentherapie umfassten.

Die Gesamt-Überlebensrate von rund 50% nach 12 Monaten, von 47% nach 24 und von 25% nach 36 Monaten ist im Vergleich mit Deutschland gut.(1)

Die PDT war sowohl in univariabler als auch in multivariabler Betrachtungsweise mit einem hoch signifikanten Überlebensvorteil verbunden: Die Überlebensrate von 70% vs. 29% bei 12 Monaten, 59% vs. 17% bei 24 und 59% vs. 0% bei 36 Monaten erscheint angesichts der angewandten weiteren zytoreduktiven Therapien bemerkenswert. Der Effekt korrelierte zudem mit der Zahl der Therapiesitzungen: Je mehr Einzeltherapien verabreicht wurden, desto länger war die Überlebenszeit.

Im Gegensatz dazu hatten Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Auch die Life-Style assoziierten Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinkonsum, sowie das Vorhandensein von Allergien bzw. Zweitkarzinomen in der Anamnese beeinflussten die Überlebenszeit in diesem palliativ therapierten Kollektiv nicht.

Hohe Werte von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten sowie Albumin und niedrige CRP-Werte waren in univariabler Betrachtung mit längerem Überleben verbunden. Dementsprechend wies auch der Glasgow Prognostic Score, in den CRP und Albumin einfließen, eine statistisch signifikante Korrelation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Die statistische Signifikanz blieb nach multivariabler Analyse jedoch nur für die Lymphozyten und den Glasgow Prognostic Score bestehen. Diese Befunde sind im Einklang mit den Daten aus der Literatur.(42)

Plattenepithelkarzinome zeigten sowohl in uni- als auch in multivariabler Analyse, wie auch in der Literatur mehrfach belegt, ein allgemein schlechteres Überleben.(3) Der signifikante Überlebensnachteil bei Tumoren mit höherem Grading war jedoch nur univariabel, nicht jedoch in der multivariablen Analyse nachweisbar. Laut aktuellen Leitlinien zählt das Grading jedoch zu den unabhängigen Risikofaktoren.(7)

Überraschenderweise hatten weder der T-, noch der N- bzw. M-Faktor des Tumorstaging einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. In

bisherigen Studien zeigte sich unter anderem ein univariabler, jedoch nicht multivariabler signifikanter Zusammenhang zwischen dem T-Faktor und dem Überleben. Auch Lymphknotenmetastasen zeigten eine Auswirkung auf die Prognose.(43) Der M-Faktor wird bei den Prognosekriterien oft nicht angegeben.(7)

PatientInnen bei denen ein Port-a-cath implantiert wurde, sowie diejenigen, bei denen eine Bougierung zum Einsatz kam, überlebten signifikant länger. Chemotherapie, die bei rund der Hälfte, sowie Immuntherapie, die bei etwa einem Drittel des Kollektivs zum Einsatz kamen, waren erwartungsgemäß mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil verbunden.(6)

Auf den ersten Blick verwirrend ist die statistisch signifikante Assoziation von Komplikationen mit längerem Überleben. Dabei ist jedoch die Tatsache, dass längeres Überleben an sich gleichzeitig mit der Chance auf eine größere Zahl an therapeutischen Interventionen, und damit auch dem Entstehen therapieassoziierte Komplikationen, verbunden ist und daher nicht unbedingt deren Folge sein muss, bei der Bewertung zu berücksichtigen. Diese Überlegung gilt sinngemäß auch für die Interpretation des Einflusses der Anzahl an PDT-Einzeltherapien auf die Überlebensrate.

Limitationen

Limitierend für die Aussagekraft der Analyse sind in erster Linie das retrospektive Setting und das kleine Kollektiv. Die Fragestellung sollte daher in weiterer Folge in einer prospektiv-randomisierten Studie nochmals bearbeitet werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend fand sich in dieser retrospektiven Analyse ein statistisch signifikanter, unabhängiger, positiver Effekt der photodynamen Tumortherapie auf die Überlebenszeit von PatientInnen mit Ösophaguskarzinom, die unter palliativer Intention behandelt wurden.

Literaturverzeichnis

1. e.V. DDGfHuMO. Ösophaguskarzinom 2022.
2. Krebs in Deutschland für 2015/2016: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2019.
3. Kraywinkel K, Buttmann-Schweiger N. Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen. *Der Onkologe*. 2020;26(4):311-6.
4. Conio M, Lapertosa G, Bianchi S, Filiberti R. Barrett's esophagus: an update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;46(2):187-206.
5. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(5):e45-66.
6. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician*. 2017;95(1):22-8.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.0 [Internet] 2021.
8. Wang KK, Okoro N, Prasad G, WongKeeSong M, Buttar NS, Tian J. Endoscopic evaluation and advanced imaging of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011;21(1):39-51.
9. Katada C, Muto M, Nakayama M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, et al. Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2012;122(6):1291-6.
10. Bhandari P. Acetic Acid Chromoendoscopy in the Setting of Neoplastic Barrett Esophagus. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(8):508-10.
11. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1562-70 e1-2.
12. Osawa H, Yamamoto H, Yamada N, Yoshizawa M, Sunada K, Kita H, et al. Diagnosis of endoscopic Barrett's esophagus by transnasal flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol*. 2009;44(11):1125-32.
13. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011;60(11):1449-72.
14. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med*. 2000;25(11):882-7.
15. Pfau PR, Ginsberg GG, Lew RJ, Faigel DO, Smith DB, Kochman ML. Esophageal dilation for endosonographic evaluation of malignant esophageal strictures is safe and effective. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2813-5.
16. Mallery S, Van Dam J. Increased rate of complete EUS staging of patients with esophageal cancer using the nonoptical, wire-guided echoendoscope. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(1):53-7.

17. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(7):751-7.
18. Catalano MF, Sivak MV, Jr., Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(4):442-6.
19. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):988-92.
20. Nath J, Moorthy K, Taniere P, Hallissey M, Alderson D. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2008;95(6):721-6.
21. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(12):889-905.
22. Fayter D, Corbett M, Heirs M, Fox D, Eastwood A. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. *Health Technol Assess.* 2010;14(37):1-288.
23. Christian Ell RB, Liebwin Gossner, Karl Häußinger, Heiner Iro, Dieter Jocham, Rolf-Markus Szeimies. *Photodynamische Therapie.* 2000.
24. Oleinick NL, Evans HH. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. *Radiat Res.* 1998;150(5 Suppl):S146-56.
25. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):250-81.
26. Wang KK. Current status of photodynamic therapy of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(3 Pt 2):S20-3.
27. Wang KK, Lutzke L, Borkenhagen L, Westra W, Song MW, Prasad G, et al. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: does light still have a role? *Endoscopy.* 2008;40(12):1021-5.
28. Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Weigel TL, Keenan RJ, Nguyen NT. Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period. *Surg Endosc.* 2000;14(7):653-7.
29. Maier A, Tomaselli F, Gebhard F, Rehak P, Smolle J, Smolle-Juttner FM. Palliation of advanced esophageal carcinoma by photodynamic therapy and irradiation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1006-9.
30. Prosst RL, Wolfsen HC, Gahlen J. Photodynamic therapy for esophageal diseases: a clinical update. *Endoscopy.* 2003;35(12):1059-68.
31. Little VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, McCaughan JS, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1687-92; discussion 92-3.
32. Park JJ. Photodynamic therapy: establishing its role in palliation of advanced esophageal cancer. *Korean J Intern Med.* 2012;27(3):271-2.
33. Griffin LL, Lear JT. Photodynamic Therapy and Non-Melanoma Skin Cancer. *Cancers (Basel).* 2016;8(10).
34. Moriwaki SI, Misawa J, Yoshinari Y, Yamada I, Takigawa M, Tokura Y. Analysis of photosensitivity in Japanese cancer-bearing patients receiving photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin). *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2001;17(5):241-3.

35. Bown SG, Rogowska AZ. New photosensitizers for photodynamic therapy in gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 1999;13(5):389-92.
36. Qumseya BJ, David W, Wolfsen HC. Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma. *Clin Endosc*. 2013;46(1):30-7.
37. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):534-40.
38. McCaughan JS. Photodynamic therapy for obstructive esophageal malignancies. *Diagn Ther Endosc*. 1999;5(3):167-74.
39. Moghissi K, Dixon K, Gibbins S. A Surgical View of Photodynamic Therapy in Oncology: A Review. *Surg J (N Y)*. 2015;1(1):e1-e15.
40. Rabenstein T. Palliative Endoscopic Therapy of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin*. 2015;31(5):354-9.
41. Yoon HY, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS. Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer. *Korean J Intern Med*. 2012;27(3):278-84.
42. Jiang Y, Xu D, Song H, Qiu B, Tian D, Li Z, et al. Inflammation and nutrition-based biomarkers in the prognosis of oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(9):e048324.
43. Bollschweiler E, Baldus SE, Schroder W, Schneider PM, Holscher AH. Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? *J Surg Oncol*. 2006;94(5):355-63.