

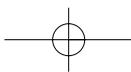
**Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. L. Fehm**

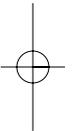
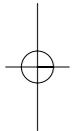
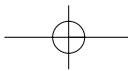
**Selbst-expandierende Maschendrahtstents bei Patienten
mit Ösophaguskarzinom:
Einfluss auf Krankheitsverlauf und Überlebenszeit**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Medizinischen Fakultät –**

**vorgelegt von
Achim Dehne
aus Uster (Schweiz)**

Lübeck 2004



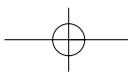


1. Berichterstatter/Berichterstatterin:
Prof. Dr. med. Diether Ludwig

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:
Priv.-Doz. Dr. med. Conny Georg Bürk

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 01. 2006

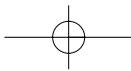
Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 18. 01. 2006
gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann
– Dekan der Medizinischen Fakultät –



Gliederung

1.	Einleitung	4
1.1.	Das Ösophaguskarzinom	4
1.1.1.	Epidemiologie, Ätiopathogenese und Risikofaktoren	4
1.1.2.	Lokalisation und Metastasierung	5
1.1.3.	Symptomatik	6
1.1.4.	Diagnostik	7
1.1.5.	Therapie	8
1.1.5.1.	Chirurgische Verfahren	8
1.1.5.2.	Radiotherapie	9
1.1.5.3.	Chemotherapie	10
1.1.5.4.	Radiochemotherapie	10
1.1.5.5.	Endoskopisch geführte palliative Behandlungsverfahren	11
1.2.	Stentimplantation als palliatives Verfahren	12
1.3.	Fragestellung	13
2.	Patienten und Methoden	15
2.1.	Patientencharakteristika	15
2.2.	Endoskopische Stentimplantation	16
2.3.	Endoprothesen	17
2.4.	Datenerhebung	17
2.5.	Untersuchte Merkmale und deren Definition	18
2.6.	Statistische Methoden	19
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Patientencharakteristika und weitere Therapiemodalitäten	20
3.2.	Technischer Erfolg, Komplikationen innerhalb von 30 Tagen	21
3.3.	Funktioneller Erfolg und Verlauf der Dysphagie, Häufigkeit und Erfolg erneuter endoskopischer Interventionen	21
3.4.	Überlebenszeiten	24
3.4.1.	Überlebenszeit für alle Patienten	24
3.4.2.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Tumorcharakteristika	25
3.4.3.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht	27
3.4.4.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter	27
3.4.5.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index	27

3.4.6.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad vor Therapie	28
3.4.7.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad nach Therapie	30
3.4.8.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von vollständiger Stententfaltung	30
3.4.9.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Tumorein- oder -überwuchs des Stents	30
3.4.10.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Gewichtsverlauf nach Therapie	31
3.4.11.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von einer Vorbehandlung mit Radiochemotherapie	31
3.4.12.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation	33
4.	Diskussion	34
4.1.	Patientencharakteristika	34
4.2.	Technischer und funktioneller Erfolg, akute Komplikationen	35
4.3.	Überlebenszeiten	39
5.	Zusammenfassung	43
6.	Literaturverzeichnis	45
7.	Anhang	61
7.1.	Verzeichnis der benutzten Abkürzungen	61
7.2.	Abbildungsverzeichnis	62
7.3.	Tabellenverzeichnis	63
7.4.	Erhebungsbogen 1 – Patientendaten	64
7.5.	Erhebungsbogen 2 – Gastroskopiebefund	71
7.6.	Erhebungsbogen 3 – Karnofsky-Index	77
7.7.	Verschlüsselungsbogen	78
7.8.	Tabelle 3 – Patienten- und Tumorcharakteristika in Abhängigkeit von außer der Stentimplantation erfolgten Therapiemodalitäten	79
	Danksagung	80
	Lebenslauf	81



1. Einleitung

1.1. Das Ösophaguskarzinom

1.1.1. Epidemiologie, Ätiopathogenese und Risikofaktoren

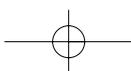
Das Ösophaguskarzinom ist die weltweit sechsthäufigste maligne Tumorerkrankung, die Inzidenz zeigt große geographische Schwankungen (Lambert, 1994). Sowohl bei unterschiedlichen Bevölkerungen als auch in unterschiedlichen Regionen eines Landes variieren die Inzidenzraten sehr stark. Länder mit einer hohen Anzahl von Ösophaguskarzinomen erstrecken sich über das Gebiet vom Iran über Indien bis Nord-China sowie Süd- und Ost-Afrika. Die Karzinominzidenz variiert in diesen Gebieten zwischen 50 und 200 Erkrankungen pro 100.000 Bewohner, während die Gesamtinzidenz weltweit zwischen zwei und fünf Erkrankungen pro 100.000 Bewohner beträgt (Barbier et al., 1982; Goldschmid und Nord, 1994). In Deutschland führt das Ösophaguskarzinom pro Jahr zu etwa 4200 Todesfällen, die Inzidenz wird mit etwa 5 pro 100.000 angegeben (Statistisches Bundesamt 21.02.2000).

Zum Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung bei einem Arzt sind bereits 50 % der Patienten inoperabel und 60 % inkurabel (Katlik et al., 1990; Mayoral und Fleischer, 1999). Aus diesen Zahlen ergibt sich, dass die Prognose des Ösophaguskarzinoms schlecht ist. Diese Erkrankung stellt die weltweit fünfthäufigste malignomassoziierte Todesursache dar (Chen et al., 1999). Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt 8 % bis 13 % (Katlik et al., 1990; Oliver et al., 1992), und die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung liegt hier bei etwa neun Monaten (Lambert, 1994).

Männer erkranken doppelt (China) bis zwanzigmal (Frankreich) so häufig an einem Ösophaguskarzinom als Frauen (Husemann, 1984; Parkin et al., 1988).

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit, während das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung negativ mit der Prognose korreliert. Im Zeitraum 1978 bis 1989 war ein geringer Anstieg in Bezug auf die gesamteuropäische relative 5-Jahres-Überlebenszeit für das Ösophaguskarzinom zu verzeichnen. Unterschiede in der Qualität der Patientenversorgung und im Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose erklären zumindest teilweise die unterschiedlichen Überlebensdaten der einzelnen europäischen Länder (Faivre et al., 1998). Das vorherrschende Erkrankungsalter für das Ösophaguskarzinom ist das fünfte bis siebte Lebensjahrzehnt (Goldschmid und Nord, 1994). Der Altersgipfel liegt bei Männern zwischen dem 57. und 67. Lebensjahr, bei Frauen schwanken die Angaben über die Häufigkeit (Sons und Borchard, 1986; Weiser et al., 1986).

Die Ätiologie und Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms wird als multifaktoriell eingestuft. Die Hauptrisikofaktoren sind Nikotin- und übermäßiger Alkoholkonsum (Tuyns et al., 1977; Tuyns et al., 1979; Husemann, 1984; Lambert, 1994), wobei der Teergehalt der Zigaretten eine große Rolle zu spielen scheint (Vecchia et al., 1986). Entscheidend für das Karzinomrisiko durch Alkohol ist nicht nur die Menge, sondern die Konzentration sowie der unter-



schiedliche Anteil an Karzinogenen (polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine und andere mutagene Anteile) (Rogers et al., 1982). Weitere Risikofaktoren sind mit Pilzstämmen kontaminierte Nahrungsmittel (z. B. *Aspergillus fumigatus*), nitrit- und nitrosaminhaltige Lebensmittel, eine vitamin- und spurenelementarme Ernährung (insbesondere Vitamin A, C und Anteile des Vitamin-B-Komplexes, Zink, Molybdän), vorbestehende Krankheiten des Ösophagus (Achalasie, gastroösophagealer Reflux, Refluxösophagitis) und eine ethnische oder genetische Prädisposition. So findet sich eine auffallende Häufung von Ösophaguskarzinomen in der schwarzen Bevölkerung und bei Patienten mit langjähriger Zöliakie, ektodermaler Dysplasie und Epidermiolysis bullosa (Munoz und Crespi, 1983; Enterline und Thompson, 1985; Gavaghan, 1999).

Auch die Entstehung des Adenokarzinoms wird auf multiple Risikofaktoren zurückgeführt. Das Barrett-Syndrom infolge einer chronischen Refluxösophagitis, Motilitätsstörungen und Überernährung spielen hier eine bedeutsame Rolle (Haggitt et al., 1978; Reid et al., 1988; Lambert, 1994; Lagergren et al., 1999; Bollschweiler und Hölscher, 2000; Heath et al., 2000). Beim Barrett-Ösophagus wurde das Karzinomrisiko für ein Adenokarzinom bis um das 42 fache erhöht gefunden (Cameron et al., 1983), andererseits erkranken lediglich 0,5 % der Patienten mit einem Barrett jährlich an einem Adenokarzinom (O'Connor et al., 1999). Für die Ausbildung eines Barrett-Ösophagus ist die intestinale Metaplasiebildung charakteristisch. Diese birgt ein gesteigertes Dysplasie- und Karzinomrisiko. Die Refluxösophagitis wird durch Nikotinabusus begünstigt, da der Druck im unteren Ösophagussphinkter bei Rauchern signifikant vermindert ist (Dennish und Castell, 1971).

Dass genetische Faktoren eine erhebliche Rolle spielen, ist schon lange bekannt und spiegelt sich deutlich in der Tatsache wider, dass bei der Tylosis palmaris et plantaris, einer autosomal-dominant vererbten Hyperkeratose, nahezu obligat ein Ösophaguskarzinom entsteht (Harper et al., 1970). Wie bei anderen Malignomen des Gastrointestinaltrakts wird der Verzehr von rohem Gemüse, insbesondere Knoblauch, Zwiebeln, Tomaten und Bohnen sowie Teekonsum, als möglicherweise protektiv im Hinblick auf die Entwicklung des Ösophaguskarzinoms angesehen (Gao et al., 1999).

1.1.2. Lokalisation und Metastasierung

Die histologische Klassifizierung beinhaltet überwiegend Plattenepithel- und Adenokarzinome, der restliche Anteil setzt sich aus undifferenzierten und selteneren Karzinomformen zusammen. Die Häufigkeitsangaben für das Adenokarzinom schwanken zwischen 1 % (Earlham und Cunha-Melo, 1980) und 40 % (Galandiuk et al., 1986). Diese Diskrepanz ist vermutlich unter anderem darauf zurückzuführen, dass einige Autoren die distalen Adenokarzinome im Ösophagus als in die Speiseröhre hochgewachsene Cardiakarzinome betrachten (Earlham und Cunha-Melo, 1980).

Das Plattenepithelkarzinom tritt zu 50 % im mittleren, zu 30 % im unteren, zu 20 % im obe-

ren Ösophagusdrittel auf (Anderson und Lad, 1982; Dayal und De Lellis, 1989). Adenokarzinome finden sich dagegen hauptsächlich im unteren Ösophagusdrittel, dem gastroösophagealen Übergang und der Cardia. Da die 5-Jahres-Überlebensrate und die Überlebenszeit für vergleichbare Tumorstadien keine signifikanten Unterschiede aufweisen, bilden Adenokarzinome des distalen Ösophagus und der Magencardia eine klinische Entität (Wijnhoven et al., 1999).

Die Metastasierung der Ösophaguskarzinome findet sowohl hämatogen als auch lymphogen statt. Tumoren des oberen Ösophagusdrittels metastasieren über die mediastinalen Lymphabflussgebiete in die zervikalen Lymphknoten, Tumoren des mittleren Ösophagusdrittels lymphogen in die mediastinalen, paratrachealen und tracheobronchialen Lymphknoten. Die im unteren Drittel gelegenen Ösophaguskarzinome metastasieren über die Noduli lymphatici cardiaci in das Epigastrium und von dort vor allem in die paraaortal gelegenen Lymphknoten, aber auch in die mesenterialen und prähepatisch gelegenen Lymphknoten (Sons und Borchard, 1986).

Der Ösophagus ist von einem ausgedehnten Venenplexus umgeben, was eine relativ frühzeitige hämatogene Metastasierung in Leber, Lunge und Gehirn begünstigen soll (Pichlmaier et al., 1984). In Irland erbrachten Untersuchungen an Patienten, bei denen ösophagogastrale Karzinome reseziert worden waren, postoperativ einen hämatogenen mikrometastatischen Knochenmarksbefall der Rippen in 88 %, unabhängig vom histologischen Typ, einer lymphogenen Metastasierung oder neoadjuvanten Therapiemaßnahmen (O'Sullivan et al., 1999). Die Infiltration per continuitatem erfolgt rascher als bei anderen Organen, da dem Ösophagus ein Serosaüberzug fehlt.

1.1.3. Symptomatik

Die Dysphagie als Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms tritt in den meisten Fällen erst auf, wenn bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorliegt und mehr als die Hälfte der Patienten bereits als inoperabel eingestuft werden müssen (Katlik et al., 1990). Sie ist also in den meisten Fällen Spätsymptom, da eine spürbare Passagehinderung für feste Speisen erst dann eintritt, wenn etwa zwei Drittel der Zirkumferenz neoplastisch verändert sind (Barbier et al., 1982; Mayer et al., 1986).

Ein frühes, potenziell kurables Karzinomstadium ist in ungefähr 40 % der Fälle asymptomatisch (Adachi et al., 1993), bei weiterer Anamnese geben einige Patienten atypische Symptome wie leichten ösophagealen oder retrosternalen Schmerz während des Schluckens, zeitweise Schluckstörung, allgemeine Missempfindungen oder epigastrische Schmerzen an. Im Gegensatz zu Gebieten mit hoher Inzidenz, in denen Screening-Untersuchungen durchgeführt werden (Guanrei et al., 1988), kommt aufgrund verspäteter Diagnosestellung nur noch für eine Minderheit eine kurative Therapie infrage (Earlham und Cunha-Melo, 1980; Weitensfelder et al., 1985; Skinner et al., 1986).

Hauptsymptome des fortgeschrittenen Tumorleidens sind Dysphagie (80 %), signifikanter Gewichtsverlust (50 %) und retrosternale Schmerzen. Besonders der Gewichtsverlust korreliert mit fortgeschrittenem Tumorstadium und schlechter Prognose. Die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt durchschnittlich vier Monate (Barbier et al., 1982; Weitensfelder et al., 1984; Porschen und Wienbeck, 1986). Bei 50 % bis 65 % der Patienten liegen zu diesem Zeitpunkt schon Metastasen vor (Weitensfelder et al., 1985). Bei einer Längenausdehnung des Tumors von weniger als 5 cm sind in 50 % der Fälle Lymphknotenmetastasen vorhanden. Bei längerem Tumorwachstum steigt dieser Prozentsatz auf 90 % an (Earlham und Cunha-Melo, 1980; Barbier et al., 1982).

1.1.4. Diagnostik

Die wichtigste Methode zur Erkennung, Sicherung und morphologischen Zuordnung des Tumors ist die Endoskopie. Von zentraler Bedeutung ist dabei die histologische Untersuchung der während der Endoskopie gewonnenen Biopsate. Bei der Ösophagogastroskopie stehen neben der Gewebeentnahme mit Biopsiezangen und der Größenbestimmung noch der endoskopische Aspekt unter Vitalfärbung als zusätzliche Möglichkeit zur Verfügung, um die diagnostische Ausbeute, insbesondere beim Frühkarzinom, zu erhöhen (Weiser et al., 1986; Schmassmann, 1999).

Wenn die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms gestellt wurde, hängt die weitere Entscheidung über das therapeutische Vorgehen primär von dem Stadium der Erkrankung ab. Da nur eine vollständige Entfernung des Tumors eine Verbesserung der Prognose nach sich zieht, fällt dem präoperativen Staging eine zentrale Rolle in der Therapieplanung zu. Bestimmt werden müssen lokale Ausdehnung und Lage zur Bifurkation der Trachea, Tiefe der Tumorrinfiltration innerhalb der ösophagealen Gewebsschichten (T-Stadium), die regionale Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und eine Fernmetastasierung (M-Stadium) (Benhidjeb et al., 2001).

In den UICC und AJCC TNM-Klassifikationen (Hermanek und Sobin, 1987; Bearhs et al., 1988) wird der Primärtumor nach seiner Invasionstiefe, T1 bis T4, eingeteilt. Die Gruppierung nach Stadien beinhaltet die Lymphknoten- und Fernmetastasierung. Beide Einteilungen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt.

Die Endosonographie ist das sensitivste Verfahren zur Feststellung des T-Stadiums und hat in Verbindung mit der Computertomographie die größte Aussagekraft über die Beurteilung des N-Stadiums (Takemoto et al., 1986; Pokieser et al., 1999). Ergänzt wird das Staging durch die Tracheo-Bronchoskopie, um eine Infiltration der Trachea bzw. eine zervikale Lokalisation zu erkennen (Schmassmann, 1999). Die Sonographie von Hals und Abdomen, sowie Röntgen-Untersuchung des Thorax und die Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen bilden die instrumentelle Basis zum Ausschluss bzw. Nachweis von Fernmetastasen (Rice, 2000). Die Suche nach peritonealer Aussaat und kleineren Metastasen kann optional durch

T1	begrenzt auf Mukosa und Submukosa
T2	Infiltration der Muskularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4	Ausdehnung auf extraösophageale Strukturen (Trachea, Aorta)
N0	kein Lymphknotenbefall
N1	unilateraler Lymphknotenbefall
N2	bilateraler Lymphknotenbefall
N3	bilateraler Lymphknotenbefall mit Fixation
M0	keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasen (beinhaltet Lymphknotenfernmetastasierung)

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2 oder T3	N0	M0
Stadium IIB	T1 oder T2	N1-N3	M0
Stadium III	T3	N1-N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tab. 2: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms

eine explorative Laparoskopie in Verbindung mit einer intraabdominellen Sonographie, insbesondere beim Vorliegen eines Adenokarzinoms, ergänzt werden, um eine unnötige Operation zu vermeiden (Meyenberger und Fantin, 2000; Benhidjeb et al., 2001).

1.1.5. Therapie

1.1.5.1. Chirurgische Verfahren

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und lokal begrenztem Ösophaguskarzinom (Stadium I-IIB, T1–2 / N0–3 / M0) ist die en bloc-Ösophagektomie zusammen mit der regionalen Lymphadenektomie das operative Verfahren der Wahl, da es die einzige Behandlungsmoda-

lität mit kurativem Ansatz darstellt. So zeigt die operative Behandlung von Patienten mit einem Stadium I-Karzinom (T1 / N0 / M0) eine 5-Jahres-Überlebensrate bei intramukosal gelegenen Karzinomen von 100 % und bei submukosal gewachsenen Karzinomen von 45 % bis 60 % (Kato et al., 1990; Moghissi, 1992; Nabeya et al., 1993; Sugimachi et al., 1993).

Aufgrund der frühen Infiltration mediastinaler Strukturen kann eine kurative Resektion bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (Stadium III, T3 / N1–N3 / M0) nicht erreicht werden. Zwar soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei einer signifikanten Patientenzahl zu einem so genannten „Downstaging“ des Tumors führen, den Anteil der R0-Resektionen (kein Residualtumor) erhöhen, die lokale Tumorkontrolle verbessern sowie das rezidivfreie Intervall verlängern (Nakano et al., 2001), führt aber häufig auch zu einem Anstieg der postoperativen Morbidität und Mortalität ohne Überlebensverbesserung (Benhidjeb et al., 2001). Die postoperative Mortalität nach einer Ösophagusresektion konnte in den letzten Jahren von 30 % auf 5 % gesenkt werden (Earlham und Cunha-Melo, 1980; Husemann, 1984; Giuli und Sancho-Garnier, 1986; Lohlein, 1999). Die mediane Überlebenszeit nach Ösophagektomie beträgt jedoch vielen Studien zufolge weniger als 25 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate nach transthorakaler oder transhiataler Ösophagektomie liegt bei 17 % bis 35 % (Bremner und De Meester, 1991; Wijnhorn et al. 1999; Lerut et al., 2001; Carlini et al., 2002; Bonavina et al., 2003; Makary et al., 2003).

Chirurgische Palliativmaßnahmen bestanden früher in der Tumorsektion und den Bypassoperationen mit Interposition von Magen oder Kolon (Siewert et al., 1984; Gomnes 1992) und werden heutzutage nicht mehr durchgeführt.

1.1.5.2. Radiotherapie

Die Radiotherapie spielt in der Behandlung von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom eine große Rolle, sie wird in der Regel in einer Kombinationstherapie mit anderen Verfahren wie der Operation, endoskopischer Behandlung oder einer Chemotherapie durchgeführt (Oliver et al., 1990; Diehl, 1991; Harter, 1992; Sargeant et al., 1992; Calais, 1993; Coia, 1993). Innerhalb des letzten Jahrzehnts hat sich die Kombination aus Chemo- und Radiotherapie als Standard auch bei nicht-operablen Befunden etabliert (Suntharalingam, 2000). Die mediane 5-Jahres-Überlebenszeit bei Patienten mit primär operablem Ösophaguskarzinom beträgt nach kurativ angelegter alleiniger Bestrahlungstherapie weniger als 10 % (Thum et al., 1999). Eine Monoradiotherapie führt bei einem hohen Anteil (70 % bis 80 %) zu einer Tumorreaktion (und entsprechender Dysphagierückbildung), selten jedoch zu einem kompletten Ansprechen des Karzinoms. Die Tumorreaktion findet gleichermaßen bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen statt. Eine radikale Radiotherapie erfordert eine Minimaldosis von 50 Gy, schwere Nebenwirkungen treten jedoch bei Dosen über 60 Gy auf: Ösophagitis, Strahlenkrankheit, Hautverbrennungen, Leukopenie oder Ösophagusstriktur (Barbier et al., 1982). Bei der palliativen Radiotherapie wird ein Behandlungskurs mit 30 bis 40 Gy vorgeschlagen.

Langzeitnebenwirkungen können durch die Form des Bestrahlungsschemas beeinflusst werden. Die volle Standardradiotherapie besteht aus täglichen Bestrahlungen mit je 2 Gy für 5 Tage pro Woche über insgesamt 5 Wochen (Lambert, 1994). Eine systematische postoperative Radiotherapie verlängert die 5-Jahres-Überlebenszeit nach einer kurativen Resektion nicht, sie beträgt mit und ohne Bestrahlung 19 % (Tenièrre et al., 1991).

Neben der perkutanen Therapie wurden auch endokavitäre Bestrahlungen – zum Teil kombiniert mit operativen Verfahren – angewendet (Bader et al., 1985; Rowland und Pagliero, 1985; Semler et al., 1985; Bader et al., 1986). Bei der Afterloading-Therapie (Brachytherapie) wird mit einer endoskopisch eingebrachten, mit ^{192}Ir -Iridium oder ^{137}Cs -Cäsium beschichteten Sonde intraluminal bestrahlt. Durch die hohe Strahlenaktivität kommt es im Zielvolumen des Tumors bereits bei einmaliger Anwendung zu einer sehr hohen Lokaldosis, wie sie sonst bei der konventionellen perkutanen Bestrahlung nur im Zeitraum einer Woche erreichbar ist. Ein Nachteil dieser Therapie besteht darin, dass von der Strahlenaktivität regionäre Lymphknoten nicht erreicht werden. Die Indikationsstellung zur Brachytherapie erfolgt deswegen selten und ist zudem von der Verfügbarkeit einer entsprechenden Strahlungsquelle abhängig (Sander et al., 1991).

1.1.5.3. Chemotherapie

Eine zytostatische Monotherapie führt bei 15 % bis 40 % der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zu einer inkompletten Tumorreaktion. Bei Adenokarzinomen wird in fast allen Fällen eine Tumorreaktion beobachtet. Vereinzelt gibt es Indikationen zur alleinigen Chemotherapie, wenn die Priorität in der Behandlung einer systemischen Tumorausbreitung und von Fernmetastasen liegt (Lambert, 1994).

Für Kombinationsschemata sind Ansprechraten bis zu 75 % beschrieben worden. Sie basieren auf der Verwendung von 5-Fluoruracil, Bleomycin, Vindesin, Mitomycin und Cisplatin (Araujo et al., 1991; Matsuda et al., 1993). Eine prospektive, randomisierte Studie mit Patienten, die an einem Adenokarzinom im gastroösophagealen Übergang erkrankt waren, konnte eine verbesserte Tumorantwort und Verlängerung der Überlebenszeit durch die Kombinationschemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und Fluoruracil (ECF-Schema) im Vergleich zur Behandlung mit Fluoruracil, Doxorubicin und Methotrexat (FAMTX) aufzeigen: die mediane Überlebenszeit mit ECF betrug 8,7 Monate, mit FAMTX 6,1 Monate. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug für ECF 14 %, für FAMTX 5 %. Darüber hinaus scheint eine Behandlung nach dem ECF-Schema im Anschluss an eine R1-Tumorresektion zu einer Verlängerung des Langzeitüberlebens zu führen (Waters et al., 1999).

1.1.5.4. Radiochemotherapie

Multimodale Radiochemotherapie-Protokolle haben den synergistischen Effekt von Bestrahlungs- und Chemotherapie als Grundlage (Araujo et al., 1991; Matsuda et al., 1993). Unter

den Chemotherapeutika-Kombinationen zeigen 5-Fluoruracil / Cisplatin das günstigste Risiko-Wirkung-Verhältnis. Die Radiochemotherapie führt beim Plattenepithelkarzinom zu einer kompletten Tumorremission in 25 % bis 40 %, und der Verlauf der Erkrankung wird günstig beeinflusst (Forastiere et al., 1990). Die Mortalitätsrate infolge einer Radiochemotherapie wird auf 3 % geschätzt (Coia et al., 1991).

Unterschiedliche randomisierte Studien haben die wichtigsten synergistischen Therapieeffekte einer kombinierten Radiochemotherapie herausgestellt. Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie führte die Radiochemotherapie dabei zu einer signifikant längeren Überlebenszeit (Sischy et al., 1990; Araujo et al., 1991; Herskovic et al., 1992). Die Radiochemotherapie stellt somit eine Alternative zur Ösophagektomie auch als primäres Behandlungsverfahren dar (Gill et al., 1990).

1.1.5.5. Endoskopisch geführte palliative Behandlungsverfahren

Endoskopische Verfahren werden in der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms routinemäßig eingesetzt (Lambert et al., 1993; Neuhaus, 1993; Spinelli et al., 1993; Lambert, 1994; Tytgat, 1994). Weitläufig wird eine Dilatation des stenosierten Ösophaguslumens durchgeführt (Parker und Peura, 1991). Unter der Vielzahl von technischen Instrumenten (Quecksilber-legierte Gummi-Bougies, Metall-Oliven, insufflierbare Ballons) weisen die flexiblen Bougies das günstigste Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Die Dilatation allein ist keine effektive Behandlung der Dysphagie, stellt aber eine hilfreiche Ergänzung zu den beiden Hauptverfahren in der palliativen Behandlung dar, der Stentimplantation und der Tumordestruktion durch lokale Verfahren. Scheitert eine endoskopische Behandlung, so kann als Ultima ratio eine Gastrostomie durchgeführt werden, um die enterale Ernährung zu gewährleisten.

Die endoskopisch geführte Schlingenresektion trägt zur Verkleinerung der Tumormassen bei großen polypoiden Karzinomen bei, z. B. als vorbereitende Maßnahme vor einer geplanten Lasertherapie. Der Tumor wird so verkleinert und die folgende Laserbehandlung verkürzt.

Bei der Lasertherapie handelt es sich um eine Photodestruktion, die mit einem Neodymium YAG Laser (Yttrium Aluminium Granat) durchgeführt wird (Lambert, 1990; Heier et al., 1995). Ziel der Laserbehandlung ist entweder die Rekanalisation maligner Stenosen, die palliative Tumorverkleinerung (Barr et al., 1990) oder die Beseitigung von Tumorüberwuchs ober- und unterhalb von Stents. Hauptkomplikation ist die Ösophagusperforation, die allerdings selten auftritt (Fleischer, 1990; Sander und Poesl, 1993). Nach der Lasertherapie kann in 60 % bis 100 % der Fälle über einen längeren Zeitraum eine normale Nahrungszufuhr erfolgen. Allerdings sind Wiederholungsbehandlungen nach drei bis sechs Wochen notwendig (Bown et al., 1985; Stange et al., 1989).

Eine weitere Behandlungsmethode ist die bipolare Kauterisationssonde, die Elektrokoagulation und Dilatation verbindet, aber ein höheres Perforationsrisiko birgt. Beide Verfahren sind

gleich effektiv und führten in einer prospektiven Studie mit 128 Patienten zu einer Dysphagieverbesserung in 83 % der Fälle (Maunoury et al., 1992). Die bipolare Kauterisationssonde findet ihren Einsatz prinzipiell nur dann, wenn der Tumor anatomisch nicht für den Laser zugänglich ist, was nur in seltenen Ausnahmen der Fall ist.

Die chemische Nekrolyse zählt zu den weniger etablierten Methoden in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms (Reed, 1994). Dieses Verfahren wird durch Injektion weniger Milliliter reinen Ethanol durch Katheternadeln in den Tumor realisiert und kann prinzipiell mit anderen nicht-operativen Behandlungsstrategien, z. B. einer Laserbehandlung, kombiniert werden (Payne-James et al., 1990; Wright und O'Connor, 1990). Auch dieses Verfahren besitzt heute keine praktische Bedeutung mehr.

Die Photodynamische Therapie (PDT) kann als alternatives Verfahren zum Nd:Yag Laser angewandt werden (Likier et al., 1991; Heier et al., 1995), weist aber ein schlechteres Sicherheits-Effizienz-Verhältnis auf und ist somit nicht für die Routinebehandlung geeignet.

Bei der Hyperthermiebehandlung wird mit einem Radiofrequenz-Wärmeapplikator die Temperatur innerhalb des Ösophaguslumens kurzfristig (z. B. für eine halbe Stunde) auf 42° erwärmt, es erfolgen mehrere Sitzungen in Kombination mit Radiochemotherapie. Die Hyperthermiebehandlung soll bei fortgeschrittenem Karzinomwachstum zu einer vollständigen Tumorremission führen (Matsuda et al., 1992). Anwendungen mit der Hyperthermie als neoadjuvantem Verfahren bei oberflächlich wachsendem Ösophaguskarzinom zeigten allerdings keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (Matsuda et al., 1993).

1.2. Stentimplantation als palliatives Verfahren

Die Dysphagie stellt das Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms dar, deren Ausmaß wesentlich die Lebensqualität der betroffenen Patienten bestimmt. Vor diesem Hintergrund hat sich die Implantation von Stents im letzten Jahrzehnt in der klinischen Praxis etabliert. Die Implantation einer Endoprothese (Stent) ist heute elektives Verfahren der Wahl zur Behandlung ösophagorespiratorischer Fisteln und stenosierender Tumore im mittleren oder unteren Drittel des Ösophagus sowie im Bereich der Cardia (Cusumano et al., 1992; Kozarek et al., 1992; Boyce, 1993; Goldin et al., 1994; Wu et al., 1994). Man unterscheidet im Wesentlichen Kunststoff- und Maschendrahtstents.

Kunststoffstents stellen röhrenartige Gebilde (Tuben) dar, die nach entsprechender endoskopisch geführter Aufweitung der Stenose, z. B. mittels Dilatation oder Lasertherapie, in die Stenoseregion eingebracht werden. Stents aus Kunststoff haben einen Durchmesser von neun bis zwölf Millimeter, sind starr bzw. nicht komprimierbar und können während ihrer Platzierung zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen. Trotz einiger positiver Berichte ist die Platzierung von Kunststoffstents im oberen Ösophagusdrittel sehr unsicher, da eine hohe Dislokationswahrscheinlichkeit besteht (Spinelli et al., 1991; Loizou et al., 1992). Häufige Komplikationen von Kunststoffstents sind ferner Obstruktion durch Speiseboli sowie Perfo-

ration im Rahmen der vorausgegangenen Dilatationsbehandlung.

Im Jahre 1992 erschienen zahlreiche Publikationen über ein neuartiges Stentprinzip, den sogenannten selbst-expandierenden Maschendrahtstent (u. a. Bethge et al., 1992; Kozarek et al., 1992; Neuhaus et al., 1992). Seine Bedeutung hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen, da randomisierte Untersuchungen eine Überlegenheit der Maschendraht- gegenüber den Kunststoffstents nahe legten (Stange et al., 1989; Knyrim et al., 1993; Ell et al., 1994; Grund et al., 1995; De Palma et al., 1996; Kozarek et al., 1996; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998; Criblez, 1999). Generell sind akute und Spät-Komplikationen seltener beim Einsatz von Maschendrahtstents.

Maschendrahtstents haben entweder die Struktur eines „Z-Gitters“ wie das Gianturco-Modell (Song et al., 1992; Wu et al., 1994) oder eines gestrickten Maschendrahtnetzes (Wallstent, Schneider AG, Bülach, Schweiz), optional mit zusätzlicher Silikonbeschichtung, um einen Tumoreinwuchs bzw. Tumorüberwuchs in den Stent zu verhindern und zur Behandlung von ösophagorespiratorischen Fisteln (Wallstent, beschichtet oder unbeschichtet, Schneider AG, Bülach, Schweiz). Um einer Dislokation dieser beschichteten Stents (Fleischer und Bull-Henry, 1992; Schaer et al., 1992; Song et al., 1992) entgegenzuwirken, sind diese teilweise an beiden Enden über eine Länge von je circa zwei Zentimeter unbeschichtet (Covered Wallstent, Schneider AG, Bülach, Schweiz).

Besondere Metall-Legierungen wie z. B. Nickel/Titan (Nitinol) finden bei anderen Herstellern Anwendung (Ultraflex, Microvasive, Boston Scientific Corporation, Watertown, USA) (Bethge et al., 1992; Neuhaus et al., 1992; Knyrim et al., 1993) und sollen bestimmte Materialeigenschaften wie Flexibilität und Bruchfestigkeit steigern.

Die Entfaltung des Stents im Anschluss an seine Platzierung innerhalb des Ösophagus kann über unterschiedliche Mechanismen erreicht werden. Bei den meisten Modellen wird die Entfaltung allerdings mechanisch durch die Entfernung eines Fixierungsbandes bewirkt. Selbst-expandierende Stents besitzen ein relativ großes Lumen (15 – 25 mm), ihre Platzierung kann einfach fluoroskopisch oder endoskopisch erfolgen, erfordert nur eine geringe Analgosedierung des Patienten, und eine vorausgehende Dilatation ist nicht immer erforderlich. Nachteile der Maschendrahtstents liegen in den hohen Kosten, Verkleinerung des Stentlumens durch Tumorein-/bzw. -überwuchs und/oder Ausbildung von Entzündungen innerhalb von zwei Monaten. Über diese Mechanismen können Rezidivstenosen entstehen.

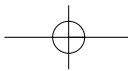
1.3. Fragestellung

Für die Palliativ-Behandlung von Patienten mit stenosierendem Ösophaguskarzinom ergeben sich theoretisch zahlreiche potenzielle Vorteile der selbst-expandierenden Maschendrahtstents gegenüber anderen Behandlungsverfahren. Unklar ist jedoch bislang, in welcher Häufigkeit der Eingriff bei nicht-selektionierten Patienten in technischer Hinsicht gelingt, wie sich der Grad der Dysphagie verändert, mit welcher Häufigkeit schwere und leichtere Kom-

plikationen auftreten und wie oft weitere endoskopische Eingriffe erforderlich werden. Diese Endpunkte sollten dahingehend untersucht werden, ob sie in einem Zusammenhang mit anamnestischen Angaben, klinischen und/oder endoskopischen Befunden stehen. Mittels multivariater Analyse sollte ferner geklärt werden, ob klinische Daten, histologische Befunde oder andere bereits angewendete Therapiekonzepte mit der Überlebenszeit in Zusammenhang stehen.

In einer retro- und teilweise prospektiven Studie wurden folgende Fragen untersucht:

1. Wie sind die Patienten charakterisiert, die mit einem Maschendrahtstent wegen Ösophaguskarzinoms im Beobachtungszeitraum über x Monate behandelt wurden, insbesondere unter Berücksichtigung des prä-interventionellen Verlaufs?
2. Welche Parameter beeinflussen den technischen Erfolg, d. h. die Lumeneröffnung oder Lumenerweiterung der Tumorstenose durch den Maschendrahtstent? Gibt es Zusammenhänge von Patienten- und/oder Tumor-bezogenen klinischen Daten mit Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Stentimplantation?
3. Welche Parameter beeinflussen den funktionellen Therapieerfolg (Dysphagieverbesserung)? Wie häufig und warum werden erneut endoskopische Therapiemaßnahmen erforderlich? Gibt es entsprechende Zusammenhänge von Patienten- und/oder Tumor-bezogenen klinischen Daten?
4. Welche Faktoren beeinflussen den klinischen Verlauf und die Überlebenszeit der Patienten? Insbesondere sollte der Frage nachgegangen werden, welchen Einfluss eine adjuvante Radiochemotherapie vor Maschendrahtstentimplantation im Vergleich zur alleinigen Maschendrahtstentimplantation auf die Überlebenszeit hat.



2. Patienten und Methoden

2.1. Patientencharakteristika

Im Zeitraum Juli 1992 bis August 1995 wurden insgesamt 40 Patienten, 28 Männer und 12 Frauen, mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs in die Studie aufgenommen. Patienten mit besonders cranial gelegenen Tumoren (angrenzend an den oberen Ösophagussphinkter oder bis zu 5 cm distal) oder in einem schlechten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 40) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die wichtigsten Daten des Kollektivs sind der Tabelle 3 (im Anhang) zu entnehmen.

Insgesamt erfolgte bei 37 Patienten eine TNM-Klassifikation mittels lokaler endoskopischer Ultraschallsonographie, Computertomographie bzw. abdomineller Ultraschalldiagnostik. Dabei lagen Tumorstadien von T2N0M0 bis T4N2M1 vor (Median T3N1M1). Bei 19 Patienten waren vor Therapiebeginn Fernmetastasen nachweisbar. 30 Patienten waren aufgrund des fortgeschrittenen Tumorwachstums oder des hohen Lebensalters inoperabel. Bei 10 Patienten wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes (3 Patienten), eines zu hohen Operationsrisikos bei schlechtem pulmonalen Status (2 Patienten), nicht genau auszuschließender Infiltration der Umgebung (1 Patient), dem Vorliegen eines Zweit-Karzinoms (1 Patient) oder Rezidives des bereits zuvor operierten Karzinoms (2 Patienten) bzw. fehlender Compliance (2 Patienten) von einer Operation abgesehen.

Der Tumor befand sich bei 8 Patienten im mittleren, bei 31 Patienten im distalen Drittel und gastroösophagealen Übergang, und bei einem Patient lag ein Karzinom im Bereich der ösophagojejunalen Anastomose nach Gastrektomie vor. Die Tumurlänge betrug minimal 2, maximal 18 cm (Median 8,5) (siehe Abbildung 1).

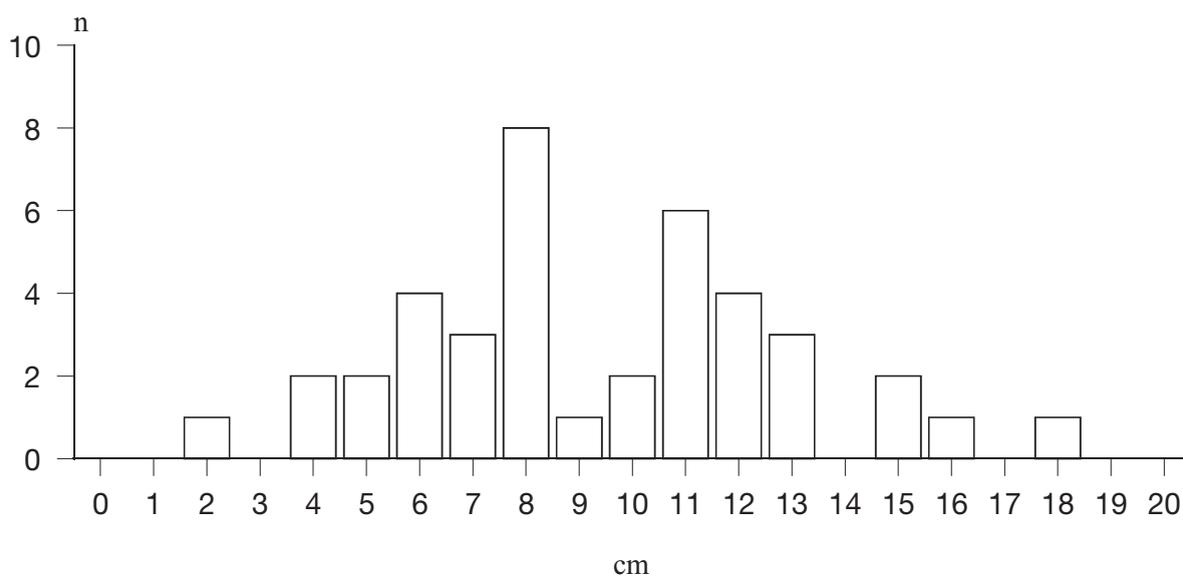
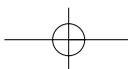


Abb. 1: Tumurlänge bei Diagnosestellung (n = 40, Median = 8,5 cm)



Der Stenosedurchmesser vor Therapiebeginn betrug bei 19 Patienten (47,5 %) weniger als 9 mm, eine Passage mittels Standard-Gastroskop war demnach zunächst nicht möglich. Bei 21 Patienten (52,5 %) war die Tumorstenose gut passierbar, entsprechend einer Lumenweite von 9 mm oder mehr.

Die jeweiligen Biopsate aus dem tumorösen Stenosebereich ergaben ein Plattenepithelkarzinom in 23 Fällen, ein Adenokarzinom in 15 Fällen sowie jeweils einen Fall einer Metastase eines Cervixkarzinoms sowie eines infiltrierenden Bronchialkarzinoms.

2.2. Endoskopische Stentimplantation

Alle Behandlungen wurden von drei endoskopisch sehr versierten Oberärzten der Medizinischen Klinik I der Universität Lübeck bzw. des Städtischen Krankenhauses Süd, Hansestadt Lübeck, durchgeführt. Die Rachenanästhesie erfolgte mit Lidocain-Spray, die bedarfsangepasste Sedierung mittels Midazolam (3 bis 10 mg i.v.) und ggf. Ketamin (25 bis 75 mg i.v.). Soweit erforderlich, wurde eine entsprechende Bougierung bzw. Lasertherapie vor Stentimplantation vorgenommen. In den meisten Fällen erfolgten Aufweitung der Stenose und Endoprotheseneinlage in einer Sitzung. Bei den meisten Patienten (n = 32) wurde die Strikatur bis zu einem Mindestdurchmesser von 12 mm aufgeweitet. Dazu wurde entweder ein Ballondilatator (Rigiflex, 8 bis 15 mm) oder ein Savary-Bougie (beide Microinvasive, Milford, USA) verwendet (n = 25). Gegebenenfalls wurde dieses Verfahren mit einer Lasertherapie (Neodymium-YAG Laser, MediLas, MBB Ottobrunn, Deutschland) kombiniert (n = 7). Bei 4 Patienten ging der Maschendrahtstentimplantation eine Kunststofftubus-Insertion voraus, dieser war zwischenzeitlich in allen Fällen nach kaudal in den Magen disloziert.

Alle Endoprothesen wurden unter Durchleuchtungskontrolle platziert, nachdem zuvor das Endoskop durch die Stenose geführt und die Tumorstenoseränder nach proximal und distal exakt lokalisiert worden waren. Zusätzlich befinden sich am Führungssystem röntgenstrahlendichte Markierungen, um eine exakte Platzierung des Stents zu unterstützen. Die verwendeten Maschendrahtstents wurden im komprimierten Zustand in einem schmalen, 8 mm (24 French) durchmessenden Trägersystem über einen Führungsdraht in die Stenose eingeführt. Die Freisetzung erfolgte unter radiologischer und teilweise endoskopischer Sicht.

Wenige Stunden nach Endoprotheseneinlage wurde mittels Gastrographinschluck eine Perforation ausgeschlossen. Im Falle einer primär unpassierbaren Stenose diente diese Untersuchung auch der Bestimmung des Durchmessers und der Längsausdehnung der Stenose. Es wurden nach Endoprotheseneinlage routinemäßige Kontrollgastroskopien durchgeführt, um die Entfaltung der Prothesen zu beurteilen und den Patienten entsprechende diätetische Empfehlungen aussprechen zu können. Eine Endoprotheseneinlage wurde als erfolgreich beurteilt, wenn sie innerhalb von 24 Stunden zu einer Dysphagieverbesserung um mindestens einen Dysphagiegrad führte.

2.3. Endoprothesen

Als Endoprothesen dienen selbst-expandierende Maschendrahtstents, entweder ein hochflexibler Nitinol-Stent (Ultraflex[®], Microvasive Boston Scientific, Watertown, USA) oder ein etwas rigiderer Wallstent[®] (folienarmiert oder ohne Kunststoffbelag, Schneider AG, Bülach, Schweiz). Der Ultraflex[®]-Stent ist von einer gelatineartigen Flüssigkeit umgeben, die sich unmittelbar nach Kontakt mit der Ösophagusschleimhaut löst und durch intrinsische Spannkraft zur Expansion des Stents führt. Im Falle des Wallstent[®] kommt es durch Entfernung des Trägersystems zur Entfaltung des Stents.

Der Ultraflex[®]-Stent weist einen Durchmesser von 18 mm im voll expandierten Zustand auf und hat eine Länge von 7, 10 oder 15 cm. Der folienarmierte Wallstent[®] hat einen Durchmesser von 17 bis 24 mm im voll entfalteten Zustand sowie eine Länge von 11,2 bis 13,2 cm, wobei die Länge des gecoverten Anteils zwischen 7,5 und 9 cm beträgt.

2.4. Datenerhebung

Die Studie bestand aus einer retrospektiven Analyse, die die Daten vom Beginn der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der ersten Endoprotheseneinlage erfasste. Die Erhebung erfolgte nach Krankenakte sowie telefonischer Anfrage bei den vorbehandelnden Kliniken und Hausärzten. Alle Patienten wurden ab der Indikationsstellung für eine Endoprotheseneinlage in den prospektiven Teil der Studie aufgenommen. Hierzu wurde ein Datenerhebungsbogen erstellt, mit dessen Hilfe die Patienten während des ersten Krankenhausaufenthaltes zur Endoprotheseneinlage bezüglich des bisherigen Krankheitsverlaufs, allgemeiner Symptomatik, Dysphagiegrad, Gewichtsverlust, Karnofsky-Index, Risikofaktoren und vorheriger Therapie systematisch befragt und untersucht wurden (siehe Anhang: Erhebungsbogen 1 – Patientendaten). Die Kontrolle des postinterventionellen Verlaufs erfolgte wiederum mittels Telefonauskunft durch die jeweiligen Hausärzte bzw. Patienten in einem Zeitintervall von 4 bis 6 Wochen. Durch wiederholte Befragungen wurde der gesamte Zeitraum bis zum Tod beurteilt. Bei Tod eines Patienten wurde der zuletzt behandelnde Arzt nach einem möglichen Zusammenhang mit der vorausgegangenen Endoprotheseneinlage befragt. Im Falle einer Dysphagieverschlechterung oder Verschlechterung des klinischen Allgemeinzustandes eines Patienten wurde eine erneute Reevaluation bzw. Behandlung in der Endoskopie-Abteilung durchgeführt. Im Rahmen eines etwaigen weiteren stationären Aufenthaltes in der Klinik wurden die Patienten nach dysphagialen Beschwerden, Gewicht sowie Ausbildung von Komplikationen befragt.

In einem zweiten Erhebungsbogen wurden die Befunde bei Endoprotheseneinlage und alle endoskopischen Folgemaßnahmen dokumentiert (siehe Anhang: Erhebungsbogen 2 – Gastroskopiebefund). Nicht bei allen Patienten war eine vollständige Datenerhebung möglich. Bei 27 Patienten wurde vor Endoprotheseneinlage der Karnofsky-Index ermittelt (Karnofsky, 1949). Dieser Index dient der Festsetzung der Lebensqualität eines einzelnen Patienten in

Abhängigkeit von seiner physischen Belastbarkeit. Insbesondere wird die Fähigkeit erfasst, selbstständig die Anforderungen des Alltags zu bewältigen (100 Punkte auf der Skala). Wenn der Patient völlig auf Fremdhilfe angewiesen ist, wird die niedrigste Punktzahl erreicht (10) (siehe Anhang: Erhebungsbogen 3 – Karnofsky-Index).

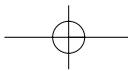
Eine Untergruppe der Patienten (n = 12) mit einem medianen Tumorstadium T3N1M1 wurde vor Endoprotheseneinlage einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (Cisplatin und 5-Fluoruracil, 4 Zyklen; mediane Bestrahlungsgesamtdosis 45 Gy) innerhalb eines medianen Zeitraumes von 23 Tagen nach Diagnosestellung (8 bis 65 Tage) zugeführt. Bei dieser Gruppe wurde eine Endoprotheseneinlage entweder bei Nichtansprechen des Tumors auf die Radiochemotherapie (58 %) oder wegen erneuter Symptombildung nach einer Partialremission (42 %) erforderlich. Diese Gruppe wurde mit den Patienten gleichen Tumorstadiums (n = 17), bei denen vor Endoprotheseneinlage keine adjuvante Therapie durchgeführt worden war, verglichen. Diese Patienten hatten eine adjuvante Therapie abgelehnt (n = 12) oder mussten zu Beginn der adjuvanten Therapie wegen Non-Compliance (n = 5) ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 11 Patienten konnten nicht in diese Vergleichsanalyse eingehen, da bei ihnen entweder eine andere Primärlokalisierung des Tumors (n = 2), ein unvollständiges Tumorstaging (n = 3) und/oder eine andere zusätzliche Vorbehandlung (n = 8) erfolgt war.

2.5. Untersuchte Merkmale und deren Definition

Neben dem Dysphagiegrad (Mellow und Pinkas, 1985) vor Therapie (siehe Tabelle 4) wurden folgende Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit untersucht: Geschlecht, Alter, Karnofsky-Index vor Therapie, Tumorlokalisierung, Tumurlänge, TNM-Stadium, histologischer Typ, Stenosegrad vor und nach Therapie, Endoprothesenentfaltung (Reststenose), Dysphagiegrad unmittelbar nach Stentimplantation, Gewichtsverlauf nach Stentimplantation, Nachweis von Metastasen, Vorbehandlung mit Radiochemotherapie und der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation.

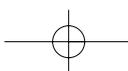
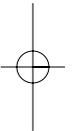
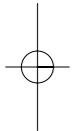
Grad 0	keine Dysphagie, jegliche Nahrungsaufnahme problemlos möglich
Grad I	Dysphagie für feste Speisen, d.h. es können noch feste Speisen aufgenommen werden, allerdings bestehen dabei Schluckbeschwerden
Grad II	Dysphagie für flüssige Speisen, d.h. schon Aufnahme flüssiger Nahrung bereitet Beschwerden
Grad III	totale Dysphagie, d.h. es ist keine orale Nahrungsaufnahme mehr möglich

Tab. 4: Stadieneinteilung der Dysphagie



2.6. Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen der Überlebenskurven wurden nach Kaplan und Meier (Kaplan und Meier, 1958) durchgeführt. Soweit erforderlich, wurde die Rangfolge der Merkmale von verglichenen Teilgruppen anhand des Mann Whitney Tests sowie des Fisher's exact Tests festgelegt. Die Prüfung der resultierenden Überlebenskurven auf Signifikanz erfolgte mit Hilfe des Log-rank Tests, des Breslow- und des Tarone-Ware Tests. Der Einfluss auf den Therapieerfolg (Dysphagieverbesserung, Stententfaltung nach Einlage, Gewichtsverlauf) wurde mittels schrittweiser logistischer Regression und anhand von Kreuztests/Chi-Square-Tests (Person Chi-Square) bestimmt. Alle statistischen Tests erfolgten unter Zuhilfenahme von Standard-Software (SPSS for Windows 9.0, SPSS Inc., Chicago, USA).



3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika und weitere Therapiemodalitäten

Bei 40 Patienten wurden insgesamt 53 Endoprothesen eingelegt. Alle Patienten hatten relevante dysphagische Beschwerden aufgrund eines stenosierenden Karzinoms im Ösophagus (siehe Tabelle 5).

Dysphagie	Vor Stentimplantation (n)	24 Stunden nach Stentimplantation (n)
Keine Dysphagie	0	25
Dysphagie für feste Speisen (I.°)	11	13
Dysphagie für flüssige Speisen (II.°)	19	0
Totale Dysphagie (III.°)	10	2

Tab. 5: Dysphagie-Verbesserung nach Stentimplantation (n = 40)

Histologisch lagen in 23 Fällen Plattenepithelkarzinome, in 15 Fällen Adenokarzinome und jeweils in einem Fall eine Metastase eines Cervix-Karzinoms sowie ein den Ösophagus infiltrierendes und stenosierendes Bronchialkarzinom vor. Von den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen waren 91 % Raucher, 82 % hatten einen Alkohol- und Nikotinabusus betrieben. Hingegen war der Anteil der Raucher mit 40 % bei den Patienten mit Adenokarzinom signifikant niedriger ($p < 0,01$). Von diesen hatten nur 13 % eine Anamnese für Alkohol- und Nikotinabusus.

Es wurden 36 Endoprothesen vom Typ Ultraflex® und 17 des Typs Wallstent® (davon 9 ohne und 8 mit Kunststoffüberzug) implantiert. Bei 33 Patienten erfolgte die Endoprotheseneinlage in stationärer Behandlung, bei sieben Patienten wurde sie ambulant vorgenommen. Für alle Patienten ergab sich eine gesamte stationäre Behandlungsdauer von insgesamt 952 Tagen ab Stentimplantation, durchschnittlich 23,8 Tage pro Patient (1–49). In diesem Zeitraum geht die Behandlung krankheitsbezogener Komplikationen (z. B. Aspirationspneumonie) mit ein. In 23 Fällen erfolgte eine ambulante Wiedervorstellung in der gastroenterologischen Endoskopie. Bei allen Patienten wurden insgesamt 171 Ösophagogastroskopien erforderlich, davon 148 im Rahmen eines stationären Aufenthalts und 23 im Rahmen einer ambulanten Vorstellung. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Anzahl von 4,3 (1–13) Ösophagogastroskopien pro Patient.

Vier Patienten unterzogen sich vor Stentimplantation einer Chemotherapie, drei Patienten wurden vor Stentimplantation bestrahlt. 12 Patienten erhielten vor Stentimplantation eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie. Eine Patientin wurde vor Endoprotheseneinlage in kurativer Absicht gastrektomiert mit anschließender Ösophagojejunostomie, die Stentim-

plantation erfolgte wegen eines stenosierenden Rezidivs der Anastomose. Zwei Patienten wurden vor Stentimplantation operiert und bestrahlt. Ein Patient erhielt vor Stentimplantation eine Kombination aus Operation, Chemo- und Radiotherapie. 17 Patienten erhielten über eine Stentimplantation hinaus keine weiteren therapeutischen Maßnahmen (siehe Anhang: Tabelle 3).

Fünf Patienten erhielten eine perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie (PEG) bereits vor Stentimplantation zur Sicherstellung einer ausreichenden enteralen Ernährung, drei von ihnen nur passager.

3.2. Technischer Erfolg, Komplikationen innerhalb von 30 Tagen

Bei 22 Patienten (55 %) wurde primär eine ausreichende Stententfaltung (Lumenweite > 9 mm) festgestellt. Bei 16 Patienten (40 %) waren durchschnittlich 1,4 Nachdilatationen (1–3) bis zum Erreichen einer guten Stentdurchgängigkeit erforderlich, im Median wurden diese am zweiten Tag nach Stentimplantation durchgeführt (0–27 Tage). Eine suffiziente Behandlung der Stenose gelang auf diese Weise bei fast allen Patienten (95 %). Nur bei zwei Patienten kam es unmittelbar nach Stentimplantation zu einer Stentdislokation nach cranial bzw. caudal. Weitere Maßnahmen waren nicht erforderlich, da röntgenologisch eine ausreichende Passage festgestellt werden konnte.

Bei sechs Patienten war während der ersten Behandlung mehr als ein Stent erforderlich, um längere Stenosen (> 10 cm) zu überbrücken (n = 2) oder eine ösophago-tracheale Fistel zu verschließen (n = 1). In drei Fällen entfaltete sich der Stent unvollständig und war auch nach Dilatation nicht ausreichend durchgängig, so dass die Indikation zur Implantation eines zweiten Stents in gleicher Sitzung gestellt wurde.

Sechs Patienten (15 %) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation. Die Todesursache: rasches Tumorwachstum (n = 2), therapierefraktäre Pneumonie, die bereits vor Stentimplantation diagnostiziert und therapiert worden war (n = 2), und akuter Ileus im Rahmen einer Peritonealkarzinose (n = 2). Während des ersten Monats nach Stentimplantation trat bei keinem der übrigen Patienten eine relevante Stent-assoziierte Komplikation wie Perforation oder akute Blutung auf. Geringere Beschwerden wie retrosternale oder epigastrische Schmerzen infolge der Endoprotheseneinlage (n = 8) konnten symptomatisch behandelt, geringfügige obere gastrointestinale Blutungen bei drei Patienten durch lokale Hämostasetherapie beherrscht werden. Weitere Komplikationen wie Ösophagusperforation oder Sepsis traten in diesem Kollektiv nicht auf.

3.3. Funktioneller Erfolg und Verlauf der Dysphagie, Häufigkeit und Erfolg erneuter endoskopischer Interventionen

Zu einer signifikanten Verbesserung der Dysphagie um mindestens eine Stufe kam es bei 36 der 40 Patienten (90 %) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Stentimplantation. 25 Patien-

ten (62,5 %) waren zunächst frei von jeglichen Schluckstörungen. Insgesamt ließ sich eine Verbesserung des Dysphagiegrades von einem medianen Grad 2 vor Stentimplantation auf Grad 0 bis 1 (Median) erzielen ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 5). Der funktionelle Erfolg der Stentimplantation war unabhängig von der Lokalisation der Stenose, der Tumurlänge, dem Stadium und dem minimalen Durchmesser des Lumens.

Allerdings konnten nur 12 der insgesamt 19 Patienten mit Fernmetastasen nach der Stentimplantation feste Nahrung zu sich nehmen. Eine zusätzliche PEG-Anlage war bei neun dieser Patienten notwendig, um eine ausreichende Ernährung zu gewährleisten.

Alle 40 Patienten erhielten nach Stentimplantation mindestens eine Kontroll-Gastroskopie zur Behandlung von Komplikationen. Die häufigsten der bei insgesamt 31 Patienten erforderlichen Reinterventionen bestanden in der Dilatation, endoskopischen Speisebolusextraktion und Laserkoagulation im Falle eines Tumorein- bzw. -überwuchses in den Stent. Die Häufigkeiten und Erfolgsraten der Reinterventionen sind in Tabelle 6 angegeben.

Endoskopische Maßnahmen	Anzahl Reinterventionen (n)	Zeitraum nach Stentimplantation in Tagen (Median) [Range]	Anteil der erfolgreichen Reinterventionen (%)
Laserbehandlung	23	(140) [2-437]	78
Erneute Stentimplantation	13	(73) [0-360]	77
Dilatation	34	(47) [0-474]	82
Speisebolusextraktion	10	(55) [1-212]	100
PEG-Sondeneinlage	14	(141) [7-245]	86
Fistelverschluss	2	(213) [66-316]	100
Blutungsstillung	2	(108) [2-171]	50

Tab. 6: Endoskopische Reinterventionen (n = 98)
bei Kurz- und Langzeitkomplikationen (31 Patienten)

Die Erfolgsrate betrug insgesamt 82 %. 12 dieser Patienten erhielten im Rahmen erneuter endoskopischer Behandlungen insgesamt 13 zusätzliche Stents, deren Implantation zur Behandlung von Tumorein-/oder -überwuchs (n = 7), wegen Stentdislokation (n = 4) bzw. zur Deckung einer ösophagotrachealen Fistel (n = 2) notwendig wurde. Insgesamt 11 Patienten erhielten nach Stentimplantation eine PEG, einer wegen neurogener Schluckstörungen bei guter Lage und Durchgängigkeit des Stents, zwei wegen konventionell nicht behebbarer Stenosen innerhalb des Stent-Verlaufs und acht wegen massiver Verschlechterung des Allgemeinzustandes (drei der Patienten erhielten aufgrund klinischer Besonderheiten je zwei PEG-Sonden) im Verlauf.

Hinsichtlich der Dysphagie zeigten sich 11 der insgesamt 40 Patienten (28 %) bis zu ihrem

Tod beschwerdefrei und konnten beliebig Nahrung zu sich nehmen. Es ließ sich in Bezug auf Tumorlokalisation, Histologie und Alter kein Unterschied zum Gesamtkollektiv ermitteln.

Bei 23 von 34 Patienten mit einer Überlebensdauer von > 30 Tagen nach Stentimplantation kam es zu einer erneuten Verschlechterung der Dysphagie nach 74 Tagen (Median, 1 bis 474 Tage), so dass eine wiederholte endoskopische Intervention erforderlich wurde (Median 2 Sitzungen, 1 bis 8) (siehe Tabelle 7).

	(n)	(%)	Zeitraum nach Stentimplantation in Tagen (Median) [Range]
Speisebolus-Impaktation	7	30	(51) [1-165]
Tumorein-/überwuchs	10	44	(149) [6-474]
Stentkompression durch Tumorgewebe	3	14	(57) [2-159]
Stentdislokation	2	8	(99) [1-227]
Ösophagotracheale Fistel	1	4	(115) [66-150]

Tab. 7: Ursachen einer Dysphagieverschlechterung für Langzeit-Überlebende (Überleben > 30 Tage nach Stentimplantation, n = 23)

Häufigkeit und Erfolgsrate erneuter endoskopischer Interventionen bei Langzeitkomplikationen (> 30 Tage nach Stentimplantation) sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

	Anzahl der betroffenen Patienten (n)	Anzahl der Reinterventionen (n)	Anteil der erfolgreichen Reinterventionen (%)
Laserbehandlung	9	17	71
Erneute Stentimplantation	8	9	67
Dilatation	10	16	63
Speisebolus-extraktion	5	6	100
PEG-Sonden-Einlage	7	8	75
Fistelverschluss	2	2	100
Blutungsstillung	2	2	50
Gesamtzahl	20	60	72

Tab. 8: Endoskopische Reinterventionen bei Langzeitkomplikationen (> 30 Tage nach Stentimplantation). Bei einigen Patienten erfolgten mehrere Reinterventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Unter den 22 Patienten, die nur einen Stent erhielten und länger als 30 Tage nach Stentimplantation überlebten, hatten fünf Patienten keine Komplikationen bis zu ihrem Tod (23%). In neun Fällen (41 %) ereigneten sich Stent-assoziierte Komplikationen wie Dislokation (n = 2), rezidivierender Tumorein- bzw. -überwuchs (n = 5) und z. T. mehrfache Stent-Obstruktionen durch Speiseboli (n = 4). Bei sieben dieser Patienten führte die erneute endoskopische Intervention zur suffizienten Behandlung dieser Komplikation, bei einem Patienten wurde wegen des sehr schlechten Allgemeinzustands auf eine Behandlung der Stenose im abgknickten Stent verzichtet, eine Patientin lehnte nach PEG-Anlage, die bei disloziertem Stent erfolgt war, ein weiteres endoskopisches Vorgehen ab. In den restlichen acht Fällen (36 %) traten Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung auf, wie Aspirationspneumonie infolge einer ösophago-trachealen Fistelbildung proximal des Stents (n = 1), Soorösophagitis (n = 3), Stenose infolge Tumorprogress ohne Möglichkeit einer endoskopischen Intervention (Tumorein- bzw. -überwuchs, n = 3) und letale Blutung im Bereich einer ösophago-trachealen Fistel (n = 1). Eine ursächliche Stentbeteiligung konnte dabei im letzten Fall per Obduktion ausgeschlossen werden.

3.4. Überlebenszeiten

Die angegebenen Überlebenszeiten der Patienten beziehen sich auf die Zeiträume vom Tag der Diagnosestellung bis zum Tod bzw. vom Tag der Stentimplantation bis zum Tod.

3.4.1. Überlebenszeit für alle Patienten

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten nach Diagnosestellung betrug 251 Tage (3 bis 1776), nach Stentimplantation 144 Tage (1 bis 772) (siehe Abbildung 2).

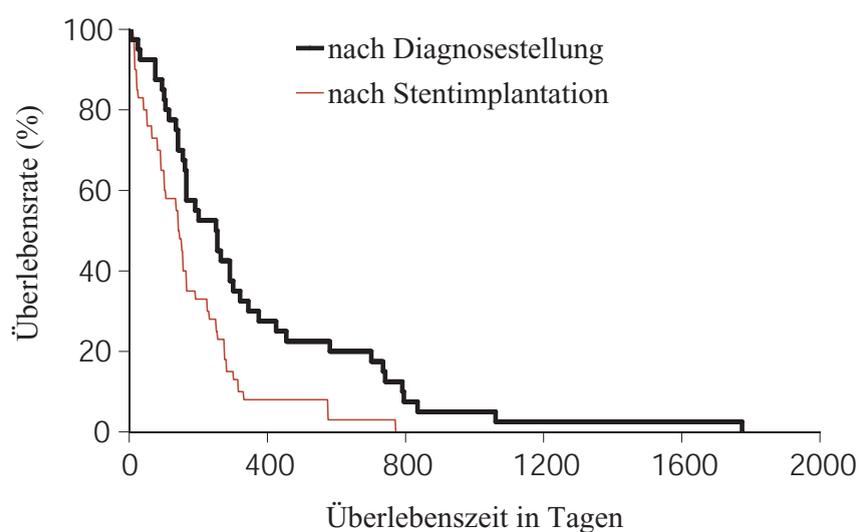


Abb. 2: Überlebenszeiten für alle Patienten nach Diagnosestellung/Stentimplantation

Der mediane Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation betrug 47 Tage (2 bis 1526). Die 30-Tage-Mortalität lag bezüglich des Ausgangspunktes der Diagnosestellung bei 7,5 %, bezüglich des Ausgangspunktes der Stentimplantation bei 15 %.

3.4.2. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Tumorcharakteristika

Die *Lokalisation der Tumorstenose* hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Bei Patienten mit Stenosen im mittleren Ösophagusdrittel (n = 8) betrug die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung 288 Tage, für das untere Ösophagusdrittel (n = 23) 249 Tage, für Cardia- bzw. Magenkarzinome (n = 8) 140 Tage, für den Patienten mit Anastomosenskarzinom nach Diagnosestellung 453 Tage. Nach Stentimplantation betrugen die medianen Überlebenszeiten bei Patienten mit Stenosen im mittleren Ösophagusdrittel 155 Tage, bei Patienten mit Stenosen im unteren Ösophagusdrittel 146 Tage, für Cardia- bzw. Magenkarzinome 82 Tage, für den Patienten mit Anastomosenskarzinom nach Diagnosestellung 19 Tage.

Bei Patienten mit einer längeren Tumorstenose wurde tendenziell, aber nicht signifikant häufiger die Indikation zu einer weiteren Stentimplantation zwecks kompletter Überbrückung der Stenose gestellt. So erhielten Patienten mit einer Tumurlänge bis 8 cm durchschnittlich 1,2 Endoprothesen, bei der Gruppe mit einer Tumurlänge > 8 cm wurden durchschnittlich 1,4 Stents eingelegt. Das Gesamtüberleben war unabhängig von der longitudinalen Tumorausdehnung.

Das *Tumorstadium* (nach TNM-Klassifikation) hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit (siehe Abbildung 3).

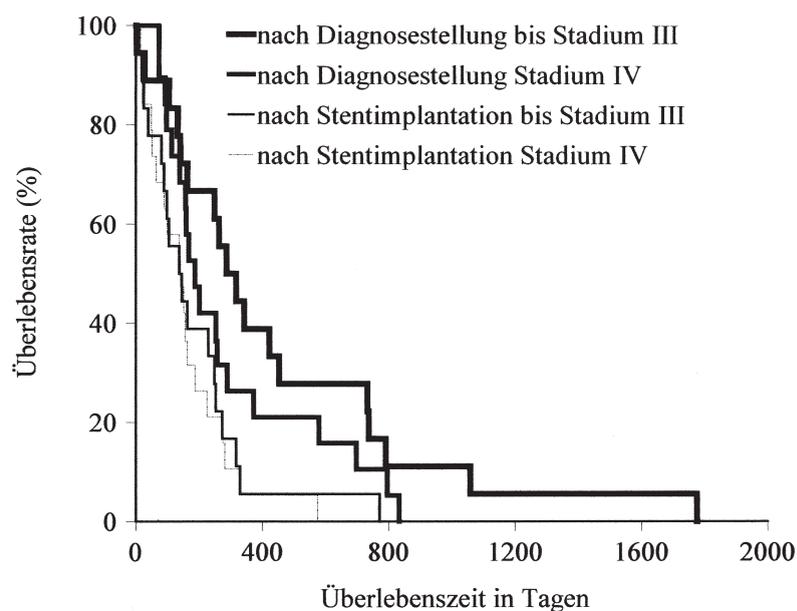


Abb. 3: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Tumorstadium (n = 37, da bei 3 Patienten keine Tumorklassifikation)

So hatten Patienten bis zu einem Stadium III (n = 18) eine mediane Überlebenszeit von 303 Tagen nach Diagnosestellung (142 Tage nach Stentimplantation), die Gruppe mit einem höheren Stadium (IV, n = 19) eine mediane Überlebenszeit von 188 Tagen (141 Tage nach Stentimplantation). Alle Adenokarzinome befanden sich im distalen Ösophagus. Im Hinblick auf den *histologischen Typ* der malignen Stenose ergab sich für Patienten mit Plattenepithelkarzinom (n = 23) eine mediane Überlebenszeit von 202 Tagen nach Diagnosestellung (152 Tage nach Stentimplantation), für Patienten mit Adenokarzinom (n = 15) eine von 257 Tagen (141 Tage nach Stentimplantation) (siehe Abbildung 4).

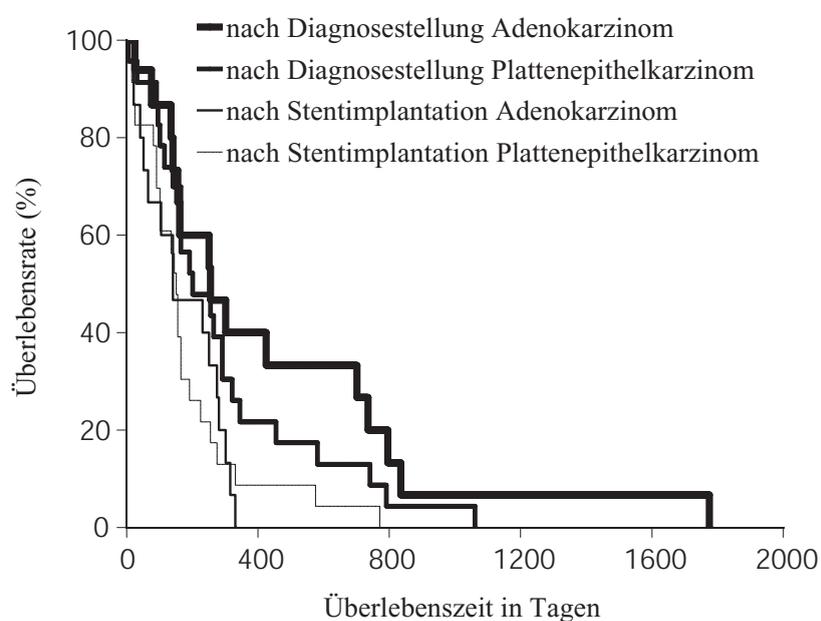


Abb. 4: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung/Stentimplantation in Abhängigkeit vom histologischen Typ (n = 38, da in 2 Fällen Metastase)

Patienten mit einem *Stenosedurchmesser* von > 9 mm vor Endoprotheseneinlage (n = 16) wiesen tendenziell eine längere mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung (257 Tage) auf als Patienten mit einem geringeren Restlumen (n = 23; Stenosedurchmesser 9 mm und kleiner; Median 202 Tage). Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht (p = 0,14).

Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung war für Patienten mit *Metastasennachweis* (n = 19) tendenziell kürzer, allerdings war auch dieser Unterschied nicht signifikant (188 Tage versus 288 Tage, p = 0,21; siehe Abbildung 5).

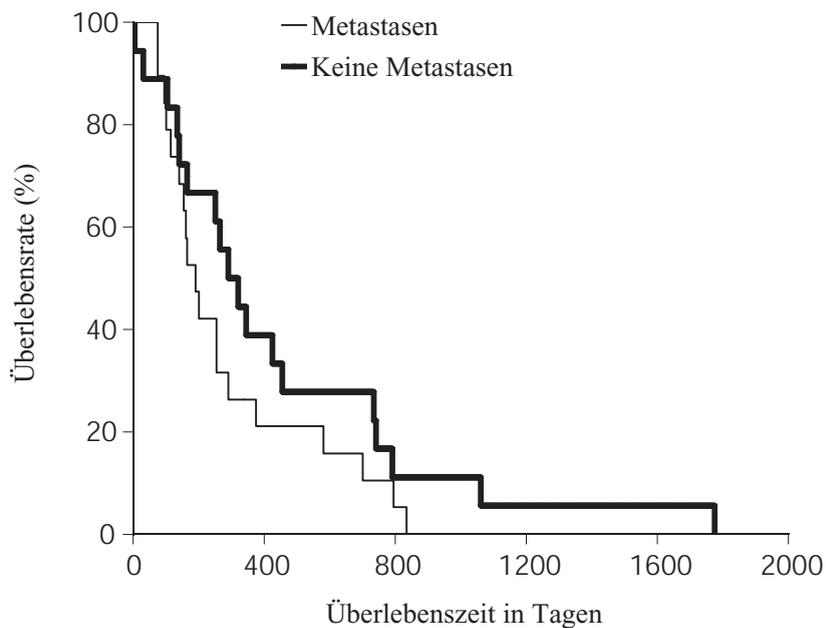


Abb. 5: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Metastasierung (n = 37, da bei 3 Patienten keine Tumorklassifikation)

3.4.3. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Im Hinblick auf die Überlebenszeit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern (Median 167 bzw. 302 Tage nach Diagnosestellung; Median 138 bzw. 229 Tage nach Stentimplantation). Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag mit 72 Jahren signifikant höher ($p < 0,01$) als das der männlichen mit 58 Jahren. Dies ging aber nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit der Frauen einher.

3.4.4. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter

Der Vergleich der Überlebenszeit bezüglich des Alters zeigte nach Diagnosestellung (nach Stentimplantation) eine mediane Überlebenszeit von 253 Tagen (137 Tage) in der Gruppe der Patienten unter 60 Jahren ($n = 16$), von 166 Tagen (155 Tage) zwischen 60 und 70 Jahren ($n = 12$) und in der Gruppe der über Siebzijährigen ($n = 12$) 159 Tage (99 Tage). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

3.4.5. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Die Korrelationen vom Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. der Stentimplantation mit der jeweiligen Überlebenszeit waren schwach. Auch eine Unterteilung in zwei verschiedene Gruppen (1. Gruppe: Karnofsky-Index > 70 , Patient arbeitsfähig; 2. Gruppe: Karnofsky-Index 40 bis 70, Patient nicht arbeitsfähig) erbrachte in Bezug auf die Überlebenszeit ab Diagnose keine signifikanten Unterschiede (Median 163 Tage bzw. 155 Tage). Es zeigte

sich jedoch für die Gruppe mit dem geringeren Karnofsky-Index im Zeitraum der ersten 160 Tage nach Stentimplantation ein schnelleres Absinken der Überlebenskurve (siehe Abbildung 6).

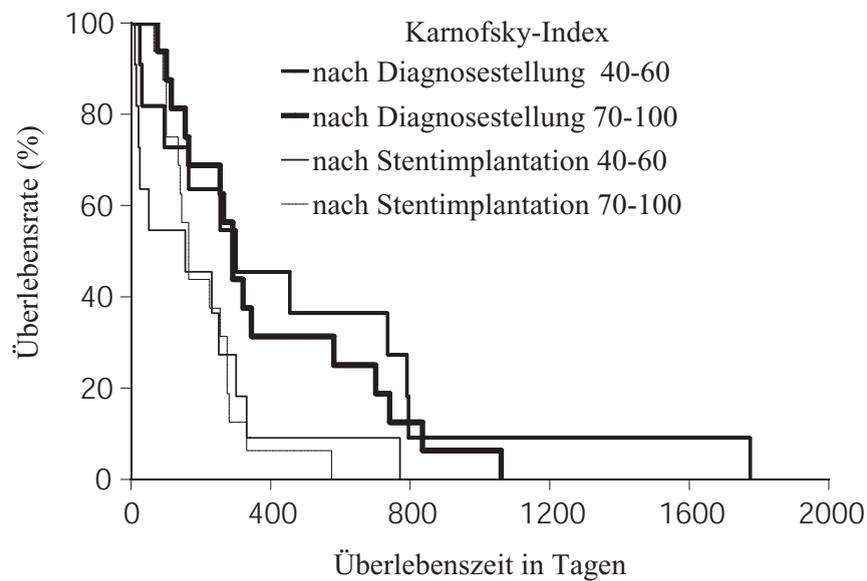


Abb. 6: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung/Stentimplantation in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index (n = 27, da bei 13 Patienten keine Karnofsky-Einstufung)

3.4.6. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad vor Therapie

Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung für Patienten mit Aphasie war tendenziell am geringsten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (Median totale Dysphagie 167 Tage, 3 - 1776; Median Dysphagie für flüssige Speisen 249 Tage, 28 - 833; Median Dysphagie für feste Speisen 264 Tage, 27 - 1060). Im statistischen Vergleich dieser Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 7).

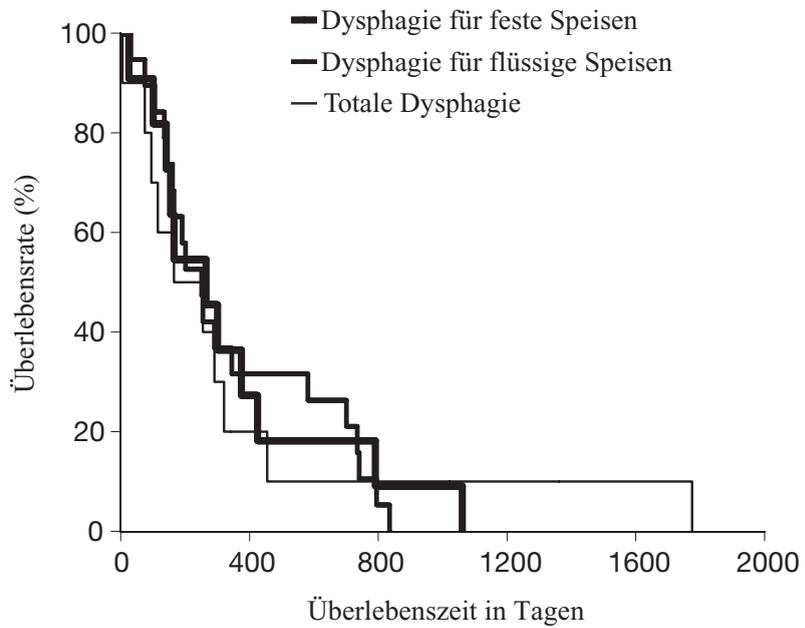


Abb. 7: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad vor Stentimplantation (n = 40)

Entsprechend waren die Überlebenszeiten nach Stentimplantation für höhere Dysphagiegrade tendenziell kürzer (p = 0,18; Abbildung 8).

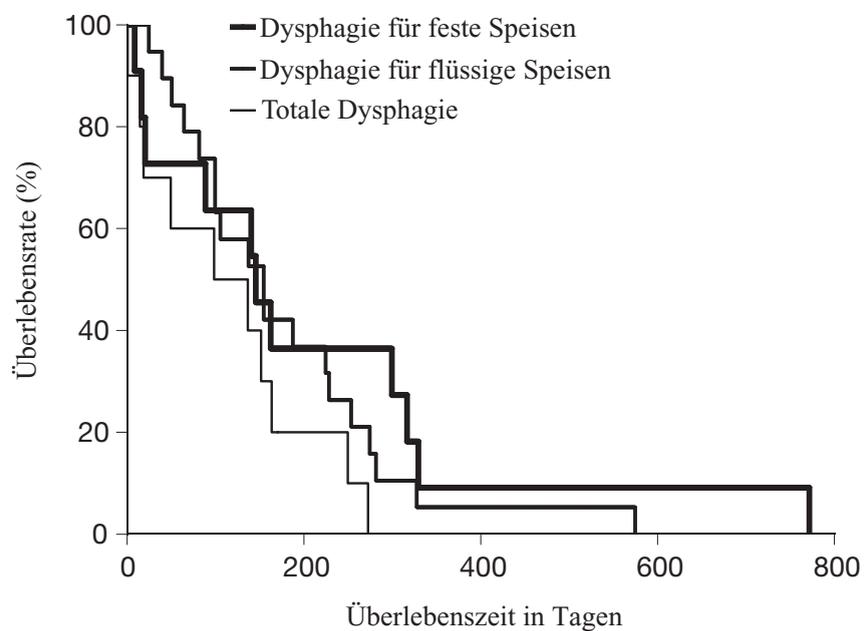


Abb. 8: Überlebenszeiten nach Stentimplantation in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad vor Stentimplantation (n = 40)

3.4.7. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad nach Therapie

Die Überlebenszeiten nach Stentimplantation unterschieden sich für Patienten ohne residuelle Dysphagie nicht von Patienten mit persistierender Dysphagie für feste Speisen (Median 144 Tage bzw. 137 Tage). Auffallend ist jedoch, dass die beiden Patienten mit nicht durch Stentimplantation gebesserter Aphasie innerhalb von 19 Tagen nach Intervention verstarben ($p = 0,2$; Abbildung 9).

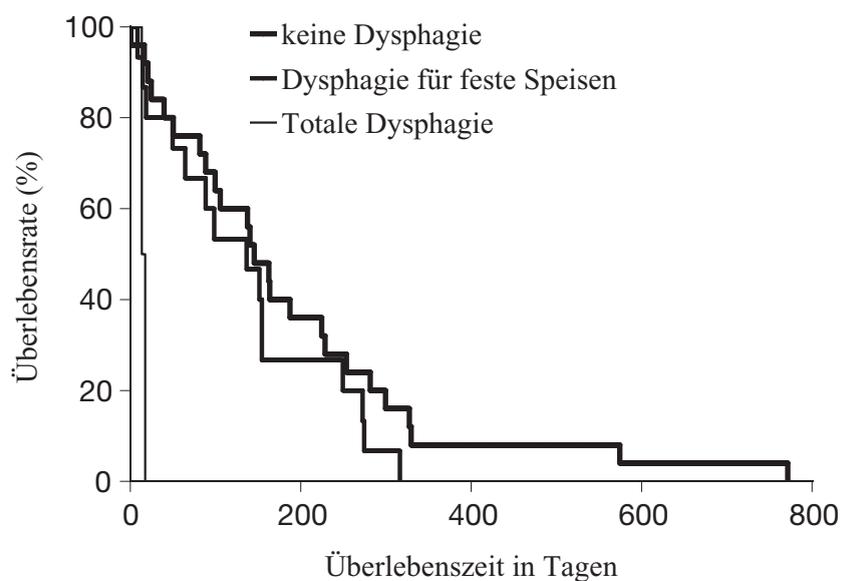


Abb. 9: Überlebenszeiten nach Stentimplantation in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad nach Stentimplantation

3.4.8. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von vollständiger Stententfaltung

Bei 55 % der Patienten ($n = 22$) wurde eine unmittelbare und vollständige Stententfaltung erzielt. Ob die Eröffnung der Stenose unmittelbar nach Stentimplantation vollständig (> 9 mm) oder unvollständig (< 9 mm) war, hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (143 versus 146 Tage).

3.4.9. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Tumorein- oder -überwuchs des Stents

Wie aus den beiden in Abbildung 10 dargestellten Untergruppen ersichtlich, zeigt sich nach Stentimplantation paradoxerweise eine signifikant längere Überlebensdauer bei relevanter Stentobstruktion durch Tumorein- bzw. -überwuchs (Median 229 Tage gegenüber 100 Tage; $p = 0,05$).

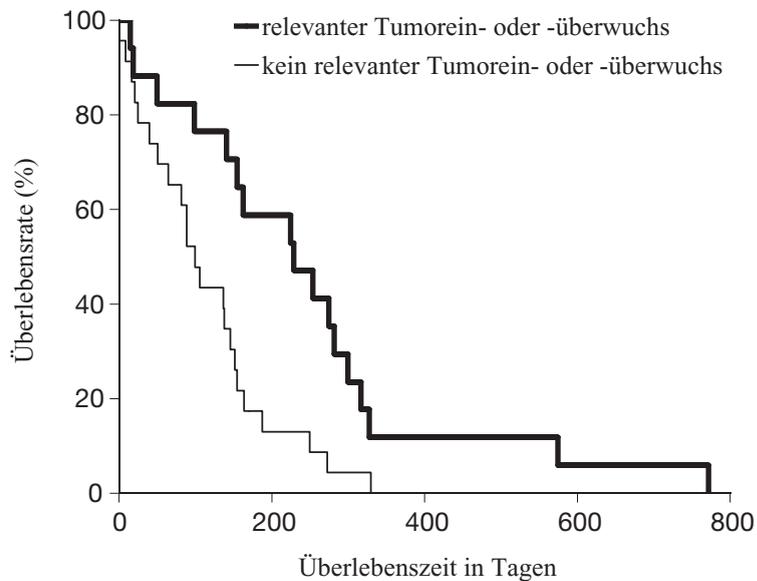


Abb. 10: Überlebenszeiten nach Stentimplantation in Abhängigkeit von Tumorein- oder -überwuchs des Stents (n = 40)

3.4.10. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Gewichtsverlauf nach Therapie

Der durchschnittliche Gewichtsverlust vor Stentimplantation betrug 9,8 kg (Median 10 kg, 0 bis 25). Bei 29 von insgesamt 30 Patienten, die mindestens zum 60. Tag nach Stentimplantation überlebten, konnte der Gewichtsverlauf innerhalb von 60 Tagen vollständig dokumentiert werden. Dabei ergab sich für Patienten mit einem Gewichtsverlust nach Therapie eine mediane Überlebenszeit von 155 Tagen, für Patienten mit Gewichtskonstanz 164 Tage, für Patienten mit Gewichtszunahme 188 Tage. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

3.4.11. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von einer Vorbehandlung mit Radiochemotherapie

Die Untergruppe der Patienten, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten (n = 12), wies eine signifikant längere Überlebensdauer nach Diagnosestellung auf (Median 331 Tage) verglichen mit Patienten ohne adjuvante Therapie (n = 17; Median 157 Tage) (p = 0,0004). Entsprechend wurde eine signifikant höhere Überlebensdauer für die Gruppe der mit Radiochemotherapie Behandelten nach Stentimplantation (Median 239 Tage, 51 bis 772) verglichen mit der Gruppe der Patienten ohne adjuvante Therapie (Median 138 Tage, 9 bis 318, p = 0,03) beobachtet (Abbildung 11).

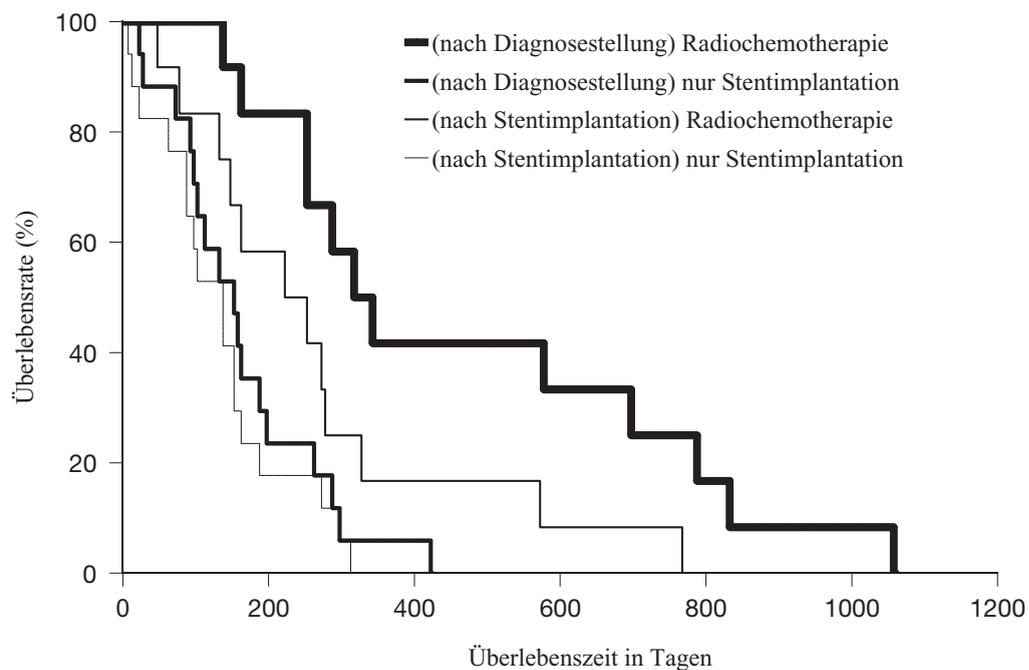


Abb. 11: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung/Stentimplantation bei Patienten mit vergleichbarem Tumorstadium (T3 N1 M1, n = 29) in Abhängigkeit von Radiochemotherapie vor Stentimplantation (Radiochemotherapie n = 12, nur Stentimplantation n = 17)

Die mit einer Radiochemotherapie vorbehandelten Patienten waren im Median jünger (57 Jahre) als die in der Vergleichsgruppe befindlichen (67 Jahre, $p < 0,05$), aber es gab keine maßgeblichen Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Karnofsky-Index, Gewichtsverlust vor Stentimplantation, Tumorhistologie bzw. -ausdehnung bei primärem Staging (siehe Anhang: Tabelle 3), ebenso wie hinsichtlich des primären Therapieerfolgs, der Anzahl der Reinterventionen und der Langzeit-Durchgängigkeit des Stents (> 30 Tage) (siehe Tabelle 9).

	RC ⁺ (n = 12)	RC ⁻ (n = 17)	P
Erfolgreiche Stenteinlage (%)	100	82	nicht signifikant
Langzeitdurchgängigkeit des Stents (> 30 Tage) (%)	83	53	nicht signifikant
Mortalität innerhalb 30 Tage nach Stent (%)	0	12	nicht signifikant
Langzeitüberlebende (> 30 Tage) mit erneut erforderlichen Interventionen (%)	83	87	nicht signifikant
Anzahl der Reinterventionen nach Stenteinlage (Median) [Range]	(2) [0-8]	(2) [0-5]	nicht signifikant
Überlebenszeiten nach Diagnosestellung (Median) [Range]	(331) [142-1060]	(157) [27-423]	< 0,001
Überlebenszeiten nach Stenteinlage (Median) [Range]	(239) [51-772]	(138) [9-317]	< 0,05

Tab. 9: Verlauf bei mit Radiochemotherapie behandelten Patienten (RC⁺) und bei Patienten mit ausschließlicher Stentimplantation (RC⁻) (n = 29)

Keiner der Patienten, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten, aber drei Patienten in der Gruppe ohne adjuvante Therapie verstarben innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach Stentimplantation.

3.4.12. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation

Das Zeitintervall zwischen Primärdiagnose und Stentimplantation war hochsignifikant und positiv mit der Überlebenszeit ab Diagnosestellung korreliert ($p < 0,001$; siehe Abbildung 12), d. h. je länger dieser Zeitraum, desto länger war auch das Gesamtüberleben. Bei Analyse eines Zeitraums von weniger bzw. mehr als 60 Tagen zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation ergeben sich beispielsweise mediane Überlebenszeiten von 157 und 373 Tagen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Überlebenszeit ab Stentimplantation und Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation bestand allerdings nicht.

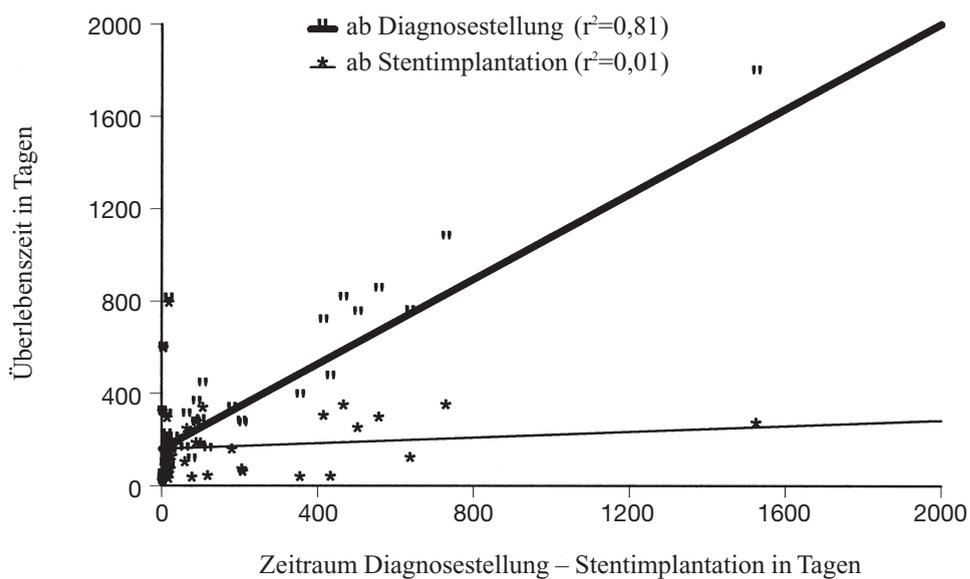


Abb. 12: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation (n = 40)

4. Diskussion

4.1. Patientencharakteristika

Die wesentlichen Patienten- und Tumor-bezogenen Daten entsprechen weitgehend den Literaturangaben: Das Ösophaguskarzinom tritt zwischen doppelt und 20-mal häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten auf (Husemann, 1984; Parkin et al., 1988; De Palma et al., 1996; Kozarek et al., 1996; Siersema et al., 1998); in dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv betrug das Verhältnis etwa 3:1. Die Tatsache, dass Frauen nicht nur seltener, sondern auch eher später in ihrem Leben am Ösophaguskarzinom erkranken, spiegelt sich im hier analysierten Kollektiv ebenfalls wider. Wie in der Literatur angegeben, erkrankten Frauen im Mittel etwa eine Dekade später (Weiser et al., 1986). Der Anteil der Raucher bei Patienten mit Alkohol- oder Nikotinabusus ist bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom bekanntermaßen sehr hoch und erheblich höher als bei Patienten mit Adenokarzinom (Tuyns et al., 1977; Husemann, 1984; Lambert, 1994; Blot, 1999).

Der mittlere Dysphagiegrad vor Einsatz der palliativen Methode Stentimplantation ist vergleichbar mit dem aus anderen Untersuchungen (Bethge et al., 1996; De Palma et al., 1996; Low und Kozarek, 1998; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998). Die Bestätigung dieser Literaturdaten überrascht nicht, da dieses Verfahren ausschließlich zur Behandlung relevanter Dysphagie zum Einsatz kommen sollte. Der mediane Dysphagiegrad 2 entspricht dem Unvermögen, flüssige Speisen zu schlucken. Die Verteilung der Tumorlokalisationen (mittleres/distales Ösophagusdrittel/Cardia) war mit etwa 1:3:1 ähnlich derer in anderen Untersuchungen (Adam et al., 1997; Morgan et al., 1997; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998). Die mittlere Tumurlänge ist mit 8,5 cm typisch für palliativ behandelte Ösophagusstenosen aufgrund eines Karzinoms; in anderen Untersuchungen sind mittlere Tumorausdehnungen von 5 bis 9 cm beschrieben (Knyrim et al., 1993; Bethge et al., 1996; De Palma et al., 1996; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998).

Das mediane Tumorstadium war T3N1M1 und entspricht sowohl den Einschlusskriterien für diese palliative Therapiemaßnahme als auch den wenigen vergleichbaren publizierten Daten (Roseveare et al., 1998). Einschränkend ist festzustellen, dass ein Tumor-Staging bei vielen ganz oder teilweise retrospektiv durchgeführten Analysen nur inkomplett vorliegt. Dies wird erklärt durch den Tatbestand der Inkurabilität bei lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom mit Einsatz palliativer Therapiemaßnahmen wie der Stenteinlage nach rein klinischen Gesichtspunkten – unabhängig davon, ob der Tumor bereits Metastasen hervorgebracht hat oder nicht. Auch bei den in dieser Arbeit zu Grunde liegenden Patientendaten war das Tumor-Staging nur bei 37 von 40 Patienten komplett erfolgt. In einer anderen Arbeit wurden bei der Hälfte der Patienten keine Fernmetastasen nachgewiesen (Roseveare et al., 1998). Die verwendete Formulierung „no documented spread“ lässt aber offen, in welcher Prozentzahl welche bildgebenden Verfahren zum Einsatz kamen, um das Tumor-Stadium (TNM) zu bestimmen.

Das Verteilungsverhältnis Plattenepithel- zu Adenokarzinome unterscheidet sich bei unterschiedlichen Patienten-Kollektiven erheblich (Knyrim et al., 1993; Bethge et al., 1996; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998) und variiert je nach Studie zwischen 4:1 bis 1:1. Die Verteilung bei den Patienten dieser Arbeit lag mit etwa 1,3:1 innerhalb dieses weiten Streubereichs. Passend zu einer zunehmenden Prävalenz der Adenokarzinome in den letzten Jahrzehnten (Blot, 1999) liegt der Anteil für diesen histologischen Typ jedoch relativ hoch. In diesem Zusammenhang werden veränderte Ernährungsgewohnheiten mit Zunahme der Adipositas und besonders der hiermit assoziierte gastroösophageale Reflux ursächlich verantwortlich gemacht (Haggitt et al., 1978; Reid et al., 1988; Lambert, 1994; El-Serag und Sonnenberg, 1998; Heath et al., 2000). Über die Zeitintervalle zwischen Diagnose und Stentimplantation existieren keine vergleichbaren Daten in der Literatur.

Die Literaturangaben über die Länge des ersten stationären Aufenthalts variieren erheblich von 2 (Adam et al., 1997) bis 4,3 Tagen (Siersema et al., 1998); die Aufenthaltsdauer unserer Patienten lag mit einem Median von drei Tagen ebenfalls in diesem Bereich. Sieben von 40 primären Stentimplantationen fanden als ambulante Behandlung statt.

4.2. Technischer und funktioneller Erfolg, akute Komplikationen

Nur bei bei 55 % der Patienten war die Stentimplantation technisch primär erfolgreich, d. h. der Stent war unmittelbar nach Implantation ausreichend, also > 9 mm entfaltet. Nachdilatationen entweder in gleicher Sitzung oder zu einem späteren Zeitpunkt führten bei fast allen Patienten (95 %) zu einer ausreichenden Reduktion der Stenose. Technische Erfolgsraten werden auch von anderen Autoren in dieser Größenordnung angegeben (Knyrim et al., 1993; Bethge et al., 1996; De Palma et al., 1996).

Der funktionelle Erfolg, also die Linderung der Dysphagie, ist jedoch das klinisch vorrangige Ziel der Implantation von Maschendrahtstents. Eine Verbesserung der Dysphagie um mindestens einen Grad im entsprechenden Scoresystem wurde bei 90 % der Patienten erreicht; und 63 % konnten ohne Beeinträchtigung beim Schlucken alle Arten von Speisen zu sich nehmen. Auch in anderen Untersuchungen (Knyrim et al., 1993; Bethge et al., 1996; De Palma et al., 1996; Adam et al., 1997; Morgan et al., 1997; Bethge et al., 1998; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998) werden Verbesserungen der Dysphagie um mindestens einen Grad in 82 % bis 96 % der Fälle angegeben. Die mediane Verbesserung der Dysphagie um zwei Grade entspricht exakt diesen Literaturangaben (Knyrim et al., 1993; Bethge et al., 1996; De Palma et al., 1996; Adam et al., 1997; Morgan et al., 1997; Bethge et al., 1998; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998). Statistisch relevante Zusammenhänge mit anderen Patienten- oder Tumor-bezogenen Daten ließen sich nicht nachweisen. Insbesondere unterschied sich die Lumenweite nach Stentimplantation bei Patienten mit residueller Dysphagie für feste oder flüssige Speisen nicht von denjenigen, die jede Art von Nahrung zu sich nehmen konnten. Bei den 19 Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen war der funktio-

nelle Erfolg ähnlich gut wie im Gesamtkollektiv, da etwa 2/3 nach Stentimplantation feste Speisen zu sich nehmen konnten. Entsprechende Subgruppen-Analysen sind in der verfügbaren Literatur nicht vorhanden, zumal den meisten Arbeiten weder das Tumor-Stadium noch die Anzahl der Patienten mit Metastasen zu entnehmen ist. Festzustellen bleibt, dass Patienten mit Metastasen einen ähnlichen klinischen Benefit von dieser palliativen Therapiemaßnahme haben.

Bei sechs Patienten musste primär mehr als ein Stent implantiert werden. Auch andere Autoren berichteten, dass zur Überbrückung besonders langer Tumorstenosen (Bethge et al., 1996; Siersema et al., 1998) oder zur Deckung einer ösophago-trachealen Fistel (Low und Kozarek, 1998) gelegentlich mehr als ein Stent primär erforderlich wird.

Die 30-Tage-Mortalität betrug bei unseren Patienten 15 %, was unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen ebenfalls eine Bestätigung von Literaturangaben ist (14 %, Knyrim et al., 1993; 33 %, Roseveare et al., 1998; 28%, Siersema et al., 1998; Bartelsman et al., 2000). Direkt verfahrensassoziierte tödliche Komplikationen wie Perforationen traten nicht auf. Die Todesursachen wie Progress der malignen Grunderkrankung, Pneumonie und Ileus sind typisch für ein fortgeschrittenes Karzinom. Insgesamt kann die Implantation von Maschendrahtstents bei stenosierend wachsenden Ösophaguskarzinomen also als eine sehr erfolgreiche palliative Methode angesehen werden, ohne dass sich in hohem Maße für die schwer kranken Patienten akute schwerwiegende oder gar tödliche Komplikationen ergeben.

Von den 34 Patienten, die die ersten 30 Tage nach Stentimplantation überlebten, mussten sich 67 % wegen Verschlechterung der Dysphagie einer erneuten endoskopischen Intervention unterziehen. Wie in dem hier untersuchten Kollektiv sind auch in anderen Studien Tumorein- oder -überwuchs und impaktierte Speiseboli häufige Ursachen für eine Verschlechterung der Dysphagie und damit die Notwendigkeit für eine erneute endoskopische Intervention (De Palma et al., 1996; Bethge et al., 1998; Low und Kozarek, 1998; Siersema et al., 1998). Obstruierende Speiseboli können erfolgreich mit Fasszangen entfernt werden. Tumorein- oder -überwuchs des Stents kann mit guten Erfolgsaussichten mit Lasertherapie behandelt werden (Stange et al., 1989; McManus et al., 2001). Allerdings konnte auch bei den hier analysierten Patienten nachvollzogen werden, dass die Dysphagie-Besserung nach Lasertherapie oder Dilatation häufig nicht von langer Dauer ist, so dass oftmals nach wenigen Wochen erneute Behandlungen erforderlich werden. Schwerwiegende Komplikationen der Lasertherapie (wie z. B. Perforation) wurden in der hier vorliegenden Untersuchung – im Gegensatz zu den beiden letztgenannten Publikationen – nicht beobachtet. Auch bei eher selten auftretenden Komplikationen wie Stentdislokation und die Entwicklung ösophago-trachealer Fisteln sowie Blutungen konnten die Behandlungsziele in einem hohen Prozentsatz erreicht werden. Bei unseren Patienten führte eine Dislokation des Maschendrahtstents bei zwei Patienten zu einer Verschlechterung der Dysphagie. Diese Komplikation ist bei Maschendrahtstents eher selten und stellt neben den weniger häufig auftretenden akuten Komplikationen einen relevanten

Vorteil der Maschendrahtstents gegenüber den Kunststoffstents dar (Adam et al., 1997; Low und Kozarek, 1998). Letztlich ist noch unklar, ob die Bergung dislozierter Stents – wie bei unseren Patienten komplikationslos geschehen – das günstigere Vorgehen gegenüber schlichter Überwachung darstellt (De Palma et al., 2001). So können auch durch Bergung dislozierter Endoprothesen gefährliche Komplikationen entstehen (Kozarek, 1999). Ösophago-tracheale Fisteln können mit beschichteten Stents verschlossen werden, wie auch bei zwei der hier analysierten Patienten erfolgreich geschehen (Bethge et al., 1995). Die Komplikationen Stentdislokation und Ausbildung einer ösophago-trachealen Fistel traten jeweils bei einem Patienten mit und jeweils einem ohne Vorbehandlung mit Radiochemotherapie auf, so dass eine Assoziation zur Vorbehandlung mit Radiochemotherapie offenbar keinen großen Einfluss auf die Ausbildung solcher Komplikationen hat. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in etwas größeren Kollektiven tödliche Komplikationen häufiger nach vorheriger Radiochemotherapie gefunden wurden. So wurden bei etwa 20 % (5/22) der vorbehandelten, dagegen bei keinem Patient ohne diese Vorbehandlung tödliche Komplikationen im Langzeitverlauf beobachtet (Kinsman et al., 1996).

Im Gesamtverlauf aller Patienten waren 98 endoskopische Interventionen erforderlich. 82 % dieser Maßnahmen waren technisch und funktionell erfolgreich, was einer erheblich günstigeren Rate verglichen mit Literaturdaten entspricht (McManus, 2001). Der Anteil der Patienten, die länger als 30 Tage nach Stentimplantation überlebten und im anschließenden Zeitraum eine endoskopische Reintervention benötigten, war mit etwa zwei Drittel ähnlich hoch wie von anderen Autoren beschrieben (Wang et al., 2001). Die Rate Stent-assoziiierter Komplikationen wurde in dieser Publikation mit 16 % angegeben, was im Gegensatz zu den von uns beobachteten Daten ohne tödliche Stent-assoziierte Komplikationen steht.

Bemerkenswerterweise waren die in einem Zeitabstand von mehr als 30 Tagen nach Stentimplantation durchgeführten endoskopischen Maßnahmen in einem ähnlichen Anteil erfolgreich wie die Gesamtheit aller erneut erforderlichen endoskopischen Interventionen. Die Laserbehandlung kann auch bei Tumorein- bzw. -überwuchs in Maschendrahtstents mit vergleichbarem Erfolg eingesetzt werden (Sargeant et al., 1992). Neuere Untersuchungen, die Kunststoff- mit Maschendrahtstents verglichen, zeigten eine geringere Rate akuter Komplikationen, eine niedrigere Rate an Stent-Dislokationen sowie einen kürzeren Krankenhausaufenthalt für die Patienten, die mit einem Maschendrahtstent behandelt worden waren (Knyrim et al., 1993; De Palma et al., 1996; Adam et al., 1997; Low und Kozarek, 1998; Roseveare et al., 1998; Siersema et al., 1998). Aus diesen Gründen und wegen der trotz erheblich höheren Materialkosten für den Stent nachgewiesenen Kosten-Effektivität gilt die Implantation von Maschendrahtstents aktuell als Mittel der Wahl zur palliativen Behandlung der Dysphagie bei Patienten mit stenosierenden Tumoren des Ösophagus (Baron, 2001).

Endoskopisch gestützte Verfahren zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms sind bislang rein palliative Modalitäten, die in der Regel eine effektive Behandlung des Leitsymptoms

Dysphagie zum Ziel haben. Allerdings weisen nicht Stent-basierte Verfahren meist schlechtere oder maximal gleichwertige technische und funktionelle Erfolgsraten auf. So ergeben sich für die Ballon-Dilatation funktionelle Erfolgsraten von bis zu 80 % (Ahmed und Gustavsson, 1990), allerdings mit einer hohen Rate erneut erforderlicher Dilatationen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität durch die resultierende häufige Hospitalisierung der Patienten (Ahmed und Gustavsson, 1990). Die Laserbehandlung hat Erfolgsraten von bis zu 95 % (Stange et al., 1989) mit einer allerdings hohen Komplikationsrate (bis zu 10 % an Ösophagus-Perforationen und Fistelbildungen) (Carter et al., 1993). Mit der temporären Applikation radioaktiven Materials zur lokal begrenzten Radiatio (Brachytherapie) wurden funktionelle Erfolgsraten von bis zu 65 % beschrieben (Jager et al., 1992). In Kombination mit externer Radiatio wurden mit dieser Technik Erfolgsraten bis zu 90 % nach sechs Wochen erreicht (Caspers et al., 1993). Strahlentherapeutische Ansätze haben den grundsätzlichen Nachteil, dass mehrere Wochen bis zur optimalen Wirkung vergehen (Cwikiel, 1996).

Untersuchungen, die eine dieser Therapieoptionen prospektiv mit der hier beschriebenen Implantation von Maschendrahtstents vergleichen, sind selten und meist auf sehr kleine Patientenkollektive beschränkt. In einem Vergleich mit der Lasertherapie fanden die Autoren eine deutlich höhere technische und funktionelle Erfolgsrate bei geringer Komplikationsrate in der mit Maschendrahtstents behandelten Gruppe (Adam et al., 1997). Ein Vergleich von Brachytherapie mit Laserbehandlung zeigte ähnliche Erfolgsraten von 83 bzw. 91 %, jedoch waren nach der Laserbehandlung wesentlich häufiger erneute endoskopische Interventionen erforderlich (Low und Pagliero, 1992). Andererseits ist die Kombination von Laserbehandlung mit Brachytherapie im Hinblick auf dysphagiefreie Zeit und Behandlungsdauer der alleinigen Brachytherapie überlegen (Ries et al., 1989).

Nicht-endoskopisch gestützte Therapieverfahren des Ösophaguskarzinoms haben allerdings auch einen über die alleinige Palliation dysphagischer Beschwerden hinausgehenden potenziell kurativen Ansatz. Sie werden somit oftmals in Kombination in sog. multimodalen Therapiekonzepten eingesetzt (Porschen et al., 1993).

Obwohl für chirurgische Palliativverfahren wie die retrosternale Bypass-Operation ebenfalls hohe technische und funktionelle Erfolgs- und niedrige Komplikationsraten angegeben werden (Low und Kozarek, 1998), sollte aufgrund der vorliegenden Daten Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom wegen ihrer geringen Lebenserwartung diese große Operation aus palliativer Indikation erspart werden. Chirurgische Resektionen sollten heute ausschließlich in kurativem Ansatz bei nicht fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen durchgeführt werden (Müller et al., 1987; Walsh et al., 1996).

Die Radiotherapie wird meist adjuvant in Kombination mit der Operation (Hancock und Glatstein, 1984) oder zur lokalen Kontrolle der Tumorprogression eingesetzt, gelegentlich aber auch in kurativem Ansatz angewandt (Wannenmacher et al., 1986).

Chemotherapien haben ihren etablierten Platz in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms bei fortgeschrittener Erkrankung in nicht-kurativer Absicht zur Verbesserung der Lebensqualität. Dagegen ist eine Verlängerung des Überlebens nicht sicher nachgewiesen (Kelsen, 1984; Herrmann, 1993). In ausgewählten Fällen wird die alleinige Chemotherapie aber auch durchgeführt, um bei lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom eine Operabilität zu bewirken (Schlag, 1992).

Die Kombination von Radio- und Chemotherapie scheint bei Patienten mit fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom zu einer signifikant längeren Überlebensdauer zu führen (Gill et al., 1990; Seitz et al., 1990; Herskovic et al., 1992; Zenone et al., 1992). Bei höheren Tumorstadien ist die Kombination aus Bestrahlungs- und Chemotherapie auch mit rein palliativem Therapieziel (Urba und Turrisi, 1995) ein sehr effektives Behandlungsverfahren. Verglichen mit endoskopischen Verfahren weist sie jedoch eine höhere Nebenwirkungsrate auf (Herskovic et al., 1992) und hat zudem den Nachteil, einen wesentlich längeren Zeitraum bis zum Erreichen einer Dysphagieverbesserung zu benötigen (Gill et al., 1990; Seitz et al., 1990; Herskovic et al., 1992; Zenone et al., 1992). In ausgewählten Fällen kann sie auch neoadjuvant zum Down-Staging eingesetzt werden (Walsh et al., 1996; Makary et al., 2003), d. h. mit dem Ziel präoperativer Tumorregression mit nachfolgender chirurgischer Resektion in kurativem Ansatz.

Insgesamt kann aufgrund der in dieser Arbeit präsentierten Daten festgestellt werden, dass die Implantation von Maschendrahtstents in einem hohen Maße zu einer relevanten Verbesserung der Dysphagie führt, in der Mehrzahl der behandelten Patienten sogar die Aufnahme fester Speisen gewährleistet. Im Vergleich zu anderen lokalen Therapieformen hat dieses Verfahren den Vorteil der unmittelbaren Dysphagieverbesserung bei den meisten Patienten, bei vergleichbarer oder sogar geringerer Häufigkeit von Komplikationen sowie erneut erforderlicher Interventionen. Impaktierte Speiseboli oder Tumorein-/bzw. -überwuchs sind häufige Ursachen erneut auftretender Dysphagie. Diese Komplikationen können ebenso wie seltenere (wie z. B. ösophagotracheale Fisteln) meistens erfolgreich endoskopisch behandelt werden.

4.3. Überlebenszeiten

Die mono- und multivariaten Analysen eines etwaigen statistischen Zusammenhangs der Überlebenszeiten mit Patienten- und Tumor-bezogenen klinischen Daten ergaben keine signifikanten Assoziationen der Überlebenszeit mit Patienten- (Geschlecht, Karnofsky-Index, Grad der Dysphagie vor Stentimplantation, Gewichtsverlauf nach Stentimplantation), Stent- (primärer technischer Erfolg, Grad der Dysphagie nach Stentimplantation) und Tumor-bezogenen Daten (Lokalisation, Länge, TNM-Stadium, histologischer Typ, Stenosegrad vor Therapie, Metastasen).

Einige Untersuchungen zur Palliation der Dysphagie bei Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom legten Zusammenhänge zwischen einzelnen Tumor- und Patienten-bezogenen Parametern und den Überlebenszeiten nahe. Allerdings war dieser Unterschied nie von hoher statistischer Signifikanz. So wurde festgestellt, dass bei niedrigem Dysphagiegrad vor Behandlung bzw. fehlender residueller Dysphagie nach Stentimplantation eine tendenziell längere Überlebenszeit resultieren könnte (Ell et al., 1994). In einer anderen Studie zur Laserbehandlung wurde eine Korrelation der Überlebenszeit mit dem Vorhandensein von Metastasen und dem Stenosegrad vor und nach Therapie beobachtet (Stange et al., 1989). Am wahrscheinlichsten sind diese Beobachtungen auf Inhomogenitäten der Patientenkollektive und die durchweg relativ geringe Fallzahl zurückzuführen. Letzteres wird unterstützt durch das ebenfalls paradoxe Ergebnis, dass in dieser Studie jüngere Patienten (< 60 Jahre) signifikant früher starben als ältere (> 70 Jahre). Jüngere Patienten mit Ösophaguskarzinom haben jedoch generell eine eher günstigere Lebenserwartung (Lambert, 1994).

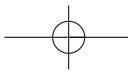
Tumorein-/bzw. -überwuchs war in dem hier analysierten Patientenkollektiv mit längerem Überleben assoziiert. Möglicherweise ist dieser beobachtete Zusammenhang jedoch rein zufällig. Für diese Annahme spricht, dass in einer ähnlich angelegten Untersuchung, die die Lasertherapie bei stenosierend wachsendem und fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom evaluierte, Patienten mit geringer Lumenweite (< 4 mm) nach Therapie erheblich geringere Überlebenszeiten aufwiesen (Stange et al., 1989). Dieser Zusammenhang war zwar hochsignifikant, wird aber dadurch relativiert, dass nur 5 von insgesamt 59 Patienten Lumenweiten < 4 mm nach dieser Behandlung aufwiesen. Plausibel erscheint andererseits aber auch die Annahme, dass bei Patienten mit längerer Überlebenszeit auch den Ösophaguskarzinomen mehr Zeit verbleibt zu lokaler Progression.

Die überraschendste und wichtigste Feststellung der vorliegenden Arbeit war die Tatsache, dass die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung 14,3 Monate (Median 331 Tage) bei mit kombinierter Radiochemotherapie vorbehandelten Patienten und nur 4,6 Monate (Median 157 Tage) in der bei den Patienten ohne adjuvante Therapie betrug. Diese Zeiträume liegen für beide Behandlungskonzepte im Bereich publizierter Untersuchungen (Herskovic et al., 1992; Zenone et al., 1992; Lambert, 1994; Wang, 2001). Allerdings war der Überlebenszeitraum für die vorbehandelte Gruppe auch nach Stentimplantation tendenziell länger. Obwohl die Patienten hinsichtlich der einzelnen Behandlungsmodalitäten nicht randomisiert worden waren, unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der demographischen Merkmale nur bezüglich des Alters geringfügig, aber signifikant voneinander. Die mit Radiochemotherapie behandelte Gruppe war geringfügig jünger und befand sich in einem etwas besseren klinischen Allgemeinzustand, zum Zeitpunkt der Diagnose lag jedoch ein vergleichbares Tumorstadium vor. Die Radiochemotherapie bietet bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen einen Überlebensvorteil, der in einer Studie sogar wegen der Eindeutigkeit der Daten (12,5 versus 8,9 Monate) zum vorzeitigen Abbruch führte (Herskovic et al., 1992). Bei

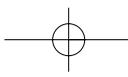
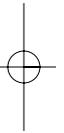
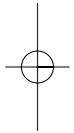
resezierbaren Adenokarzinomen des Ösophagus führte die neoadjuvant, also präoperativ durchgeführte Radiochemotherapie zu einem noch deutlicheren Überlebensvorteil. Hier lag die 3-Jahres-Überlebensrate der neoadjuvant Therapierten bei 32 %, bei den nicht Behandelten dagegen nur bei 6 % (Walsh et al., 1996). Beide Studien legen nahe, dass Radiochemotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom die Prognose verbessert, indem die Progression der Grundkrankheit verlangsamt wird. Möglich ist andererseits aber auch, dass bei mit Radiochemotherapie behandelten Patienten die zusätzliche Stentimplantation bei Dysphagie per se nicht nur palliativ wirkt, sondern einen zusätzlichen, aber in dieser Untersuchung statistisch signifikanten Zugewinn an Lebenserwartung bewirkt. Ferner kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Patienten-Selektion bei den Patienten mit Radiochemotherapie vor der Stentimplantation stattgefunden hat. Kurzfristig an ihrer Grundkrankheit oder an den Folgen der Radiochemotherapie Verstorbene sind nicht mit Stentimplantation versorgt worden und wurden deshalb auch nicht analysiert. Es scheint plausibel anzunehmen, dass in der Gruppe der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten diejenigen überrepräsentiert sein könnten, die entweder eine gute „Response“ auf diese Behandlungsmodalität zeigten, einen biologisch ohnehin weniger aggressiven Tumortyp aufwiesen und/oder ihre individuelle Konstellation eine mit unserer Datenanalyse nicht fassbaren besseren Prognose entsprach.

Um zu klären, ob die zusätzliche Stentimplantation bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, die nach Radiochemotherapie erneut an Dysphagie leiden, einen Benefit bringt, müsste eine prospektive und randomisierte Studie durchgeführt werden. Letztlich müsste diese Studie wegen der erforderlichen Patientenzahl und der sich rasch verbessernden therapeutischen Strategien bei der Therapie solider Tumoren des Gastrointestinaltrakts multizentrisch durchgeführt werden. Ein weiteres und praktisch noch schwierigeres Problem bei der Konzipierung und Durchführung einer derartigen Studie dürfte sein, dass heute die Radiochemotherapie ohnehin als Standardtherapie angesehen werden muss und dysphagische Patienten aus ethischen Gründen regelhaft einer palliativen Therapie zugeführt werden müssen.

Patienten, die einen längeren Zeitraum von der Diagnose bis zur Stentimplantation überlebten, hatten auch eine längere Gesamtüberlebenszeit. Dieser Zusammenhang war hoch signifikant. Plausibel erscheint die Annahme, dass Patienten mit langsamerem Progress des Ösophaguskarzinoms nicht nur längere Zeit überlebten, sondern auch längere Zeit keine höhergradige Dysphagie aufwiesen. Der Zusammenhang ist somit am ehesten auf die Patientenselektion zurückzuführen. Bezüglich der Überlebenszeit nach der Stentimplantation unterschieden sich Patienten mit längerer Gesamtüberlebenszeit dagegen nur tendenziell, nicht aber signifikant von denen mit kürzerer Gesamtüberlebenszeit. Diese Tatsache spricht prinzipiell gegen einen positiven Einfluss der Stentimplantation auf die Prognose der Erkrankung. Allerdings kann auch diese Frage nur mit einer prospektiv angelegten Untersuchung beantwortet werden. Die Schwierigkeiten bei dem Design und der Realisierung einer solchen Studie sind bereits angeführt worden. Hier sei nur noch einmal die ärztliche Pflicht erwähnt,



inkurable und dysphagische Patienten mit der derzeit besten verfügbaren Palliation zu behandeln, der Stentimplantation.



5. Zusammenfassung

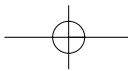
Die Implantation selbst-expandierender Maschendrahtstents ist bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen ein elegantes und effektives Verfahren zur palliativen Behandlung der Dysphagie. Unklar sind bislang technische und funktionelle Erfolgsraten, Art und Häufigkeit früher und später Komplikationen, die Rate erneut notwendiger Interventionen und deren Erfolgsrate, sowie der Einfluss von Patienten- und Tumorbezogenen Parametern auf die Überlebenszeit der Patienten nach Stentimplantation.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv von allen 40 Patienten klinische Daten erhoben, die wegen eines stenosierenden Karzinoms des Ösophagus im Zeitraum vom Juli 1992 bis August 1995 in der Klinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität zu Lübeck und im Städtischen Krankenhaus Süd in Lübeck einen Maschendrahtstent implantiert bekamen. Die Datenerhebung im Anschluss an die Stentimplantation erfolgte prospektiv: In Telefonaten in 4–6-wöchigem Abstand wurden die Patienten oder behandelnden Ärzte zum klinischen Zustand befragt. Wichtigste Parameter waren Dysphagiegrad, Allgemeinzustand, Gewichtsverlauf, Komplikationen und die Überlebenszeit.

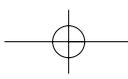
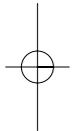
Eine primär vollständige Stententfaltung (Lumen > 9 mm) konnte bei 55 % der Patienten erreicht werden. Bei weiteren 40 % führten anschließende Dilatationen zu einer kompletten Expansion, so dass ein funktioneller Erfolg in Form einer Besserung der Dysphagie bei 90 % der Patienten erzielt werden konnte. Nur 10 % waren nach Stentimplantation nicht in der Lage, flüssige bzw. feste Kost zu sich zu nehmen. Schwerwiegende akute Komplikationen traten nicht auf. Die 30-Tage-Mortalität betrug 15 %, die Todesursachen standen jedoch nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Stentimplantation. Ein erneutes Auftreten der Dysphagie war häufig Folge einer Obstruktion durch Speiseboli bzw. Tumorein- oder -überwuchs. Bei insgesamt 23 Patienten waren innerhalb eines medianen Zeitraums von 74 Tagen (Streubreite 51 bis 149) erneute endoskopische Interventionen erforderlich, die in 82 % zur erneuten Besserung der Dysphagie oder Beschwerdefreiheit führten.

Als weiteres interessantes Ergebnis konnte festgestellt werden, dass Patienten mit kombinierter Bestrahlungs- und Chemotherapie ($n = 12$) längere Überlebenszeiten (Median 331 Tage nach Diagnosestellung, 239 Tage nach Stenttherapie) aufwiesen als Patienten ohne adjuvante Therapie ($n = 17$; Median 157 nach Diagnose, $p < 0,001$; 138 Tage nach Stent, $p < 0,05$). Zusammenfassend ist die Implantation selbst-expandierender Maschendrahtstents bei inoperablen Ösophaguskarzinomen ein effektives und komplikationsarmes Verfahren zur Palliation der Dysphagie. Die wegen dieser Komplikationen erforderlichen Interaktionen sind endoskopisch möglich und in einem hohen Prozentsatz erfolgreich.

Vergleiche mit anderen palliativen Verfahren sowie vergleichende Untersuchungen von Patienten mit oder ohne adjuvante Radiochemotherapie sollten prospektiv prüfen, ob die Stentimplantation gegenüber Laser- oder Brachytherapie Vorteile bietet und ob die mit



Radiochemotherapie kombinierte Stentimplantation gegenüber der rein endoskopischen Therapie tatsächlich Überlebensvorteile bringt.



6. Literaturverzeichnis

Adachi Y, Kitamura K, Tsutsui S, Ikeda Y, Matsuda H, Sugimachi K: How to detect early carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology* 40(3), 207–211 (1993)

Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS, Morgan RA, Saunders MP, Mason RC: Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 202, 344–348 (1997)

Ahmed ME, Gustavsson S: Current palliative treatment modalities for esophageal carcinoma. *Acta Chir Scand* 156, 95–98 (1990)

Anderson LL, Lad TE: Autopsy findings in squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 50, 1587–1590 (1982)

Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimtschuk MJ, Pinto LH, Canary PC: A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 67(9), 2258–2261 (1991)

Bader M, Dittler HJ, Ries G, Ultsch B, Lehr L, Siewert JR: Endokavitäre Strahlentherapie in Afterloading-Technik bei malignen Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes und der Gallenwege. *Leber Magen Darm* 15, 247–255 (1985)

Bader M, Dittler HJ, Ultsch B, Siewert JR: Palliative treatment of malignant stenoses of the upper gastrointestinal tract using a combination of laser and afterloading therapy. *Endoscopy* 18 (1), 27–31 (1986)

Barbier P, Joss R, Scheurer U, Aeberhard P: Das Ösophaguskarzinom heute. Teil I *Schweiz Med Wschr* 112, 1026–1032 (1982)

Baron TH: Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. *N Engl J Med* 344, 1681–1687 (2001)

Barr H, Krasner N, Raouf A, Walker RJ: Prospective randomized trial of lasertherapy only and lasertherapy followed by endoscopic intubation for the palliation of malignant dysphagia. *Gut* 31(3), 252–258 (1990)

Bartelsman JF, Bruno MJ, Jensema AJ, Haringsma J, Reeders JW, Tytgat GN: Palliation of patients with esophagogastric neoplasms by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis: experiences in 153 patients. *Gastrointest Endosc* 51, 134–138 (2000)

Bearhs OH, Henson DE, Hutter RV: Manual for staging of cancer. 3. Aufl., Lippincott JB, Philadelphia (1988)

Benhidjeb T, Moesta KT, Schlag PM: Staging and neoadjuvant therapy of squamous cell carcinoma of esophagus. *Ther Umsch* 58 (3), 165–173 (2001)

Bethge N, Knyrim K, Wagner HJ, Starck E, Pausch J, Kleist D: Self-expanding metal stents for palliation of malignant esophageal obstruction: A pilot study of eight patients. *Endoscopy* 24(5), 411–415 (1992)

Bethge N, Sommer A, Vakil N: Treatment of esophageal fistulas with a new polyurethane-covered, self-expanding mesh stent: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 90, 2143–6 (1995)

Bethge N, Sommer A, Vakil NV: Palliation of malignant esophageal obstruction due to intrinsic and extrinsic lesions with expandable metal stents. *Am J Gastroenterol* 93, 1829–1832 (1998)

Bethge N, Sommer A, von Kleist D, Vakil N: A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy. *Gastrointest Endosc* 44, 283–286 (1996)

Blot WJ, McLaughlin JK: The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 26, 2–8 (1999)

Bollschweiler E, Hölscher AH: Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus. In: *Deutsches Ärzteblatt* 27, 1595–1598 (2000)

Bown SG, Hawes R, Matthews K, Swain CP, Barr H, Boulos PB, Clark CG: Endoscopic Laser Palliation for Advanced Malignant Dysphagia. *Gut* 26, A1144 (1985)

Boyce HW: Stents for palliation of dysphagia due to esophageal cancer. *N Engl J Med* 329, 1345–1346 (1993)

Bremner RM, DeMeester TR: Surgical Treatment of esophageal carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 20, 743–763 (1991)

Calais G: Cancer de l'oesophage: traitements adjuvants à la chirurgie et traitement combiné non chirurgical. *Bull Cancer Radiother* 80, 459–469 (1993)

Cameron AJ, Ott BJ, Payne VS: Barrett esophagus, incidence of adenocarcinoma during long-term follow-up. *GUT* 24, 1007–1008 (1983)

Carter R, Smith JS, Anderson JR: Palliation of Malignant Dysphagia Using the Nd: YAG Laser. *World J Surg* 17, 608–614 (1993)

Caspers RJL, Zwinderman AH, Griffioen G, Welvaart K, Sewsingh EN, Davelaar J, Leer JWH: Combined external beam and low dose rate interluminal radiotherapy in oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 27, 7–12 (1993)

Chen LQ, Hu CY, Ghadirian P, Duranceau A: Early detection of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on therapy: An overview. *Dis Esophagus* 12 (3), 161–167 (1999)

Coia LR: Esophageal preservation: The management of esophageal cancer with concurrent radiation and chemotherapy. *Endoscopy* 25, 664–669 (1993)

Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE: Long term results of infusional 5 FU, mitomycin C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(1), 29–36 (1991)

Criblez DH: Endoscopic palliation in esophageal carcinoma. *Schweiz Med Wochenschr* 129 (34), 1217–1223 (1999)

Cusumano A, Ruol A, Segalin A, Noberto L, Baessato M, Tiso E, Peracchia A: Push-through intubation: Effective palliation in 409 patients with cancer of the esophagus and the cardia. *Ann Thorac Surg* 53(6), 1010–1014 (1992)

Cwikiel M, Cwikiel W, Albertsson M: Palliation of dysphagia in patients with malignant esophageal strictures. Comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent treatment. *Acta Oncol* 35, 75–79 (1996)

Dayal Y, De Lellis RA: The Gastrointestinal Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: *Robbins Pathologic Basis of Disease*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, fourth edition, 835–838 (1989)

Dennish GW, Castell DO: Inhibitory effect of smoking on lower esophageal sphincter. *N Engl J Med* 284, 1136–1137 (1971)

De Palma GD, di Matteo E, Romano G, Fimmano A, Rondinone G, Catanzano C: Plastic prosthesis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: a controlled prospective study. *Gastrointest Endosc* 43, 478–482 (1996)

De Palma GD, Iovino P, Catanzano C: Distally migrated esophageal self-expanding metal stents: wait and see or remove? *Gastrointest Endosc* 53, 96–98 (2001)

Diehl LF: Radiation and chemotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 20, 765–774 (1991)

Earlham R, Cunha-Melo JR: Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: II. A Critical Review of Surgery. *Br J Surg* 67, 381–390 (1980)

Ell C, Hochberger J, May A, Fleig WE, Hahn EG: Coated and uncoated self-expanding metal stents for malignant stenosis in the upper GI-tract: Preliminary clinical experiences with Wallstents. *Amer J Gastroenterol* 89, 1496–1500 (1994)

El-Serag HB, Sonnenberg A: Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 43 (3), 327–333 (1998)

Enterline H und Thompson J: Pathology of the esophagus. Springer-Verlag, New York, 145 (1985)

Faivre J, Forman D, Esteve J, Gatta G: Survival of patients with oesophageal and gastric cancers in Europe. *Eur J Cancer* 34(14), 2167–21 (1998)

Fleischer DE: Endoscopic treatment of upper gastrointestinal tumors. In: Jensen DM, Brunetaud JM eds. *Medical laser endoscopy*. Dordrecht: Kluwer, 149–162 (1990)

Fleischer DE, Bull-Henry K: A new coated self-expanding metal stent for malignant esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 38(4), 494–496 (1992)

Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Husted S, Takasugi BJ, Zahurak M: Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy in local regional cancer in the esophagus. *J Clin Oncol* 8(1), 119–127 (1990)

Galandiuk S, Hermann RE, Gassman JJ, Cosgrove DM: Cancer of the esophagus. The Cleveland clinic experience. *Ann Surg* 203, 101–108 (1986)

Gao CM, Takezaki T, Ding JH, Li MS, Tajima K: Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Japanese Journal of Cancer Research* 90(6), 614–621 (1999)

Gavaghan M: Anatomy and physiology of the esophagus. *AORN Journal* 69(2), 372–386, quiz 387–389, 392, 393–394 (1999)

Gill PG, Jamieson GG, Denham J, Devitt PG, Ahmad A, Yeoh E, Jones AM: Treatment of adenocarcinoma of the cardia with synchronous chemotherapy and radiotherapy. *Br J Surg* 77, 1020–1023 (1990)

Goldin E, Beyar M, Safra T, Globerman O, Gracium I, Wengrower D, Fich A: A new self-expandable, nickel titanium coil stent for esophageal obstruction: A preliminary report. *Gastrointest Endosc* 40(1), 64–68 (1994)

Goldschmid S, Nord HJ: Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America* 4, 827–850 (1994)

Gomnes MN: Esophageal cancer: Surgical Approach. In: Ahlgren J, Macdonald J: *Gastrointestinal oncology*, 89–121, Lippincott JB, Philadelphia (1992)

Grund KE, Storek D, Becker HD: Highly flexible self-expanding meshed metal stents for palliation of malignant esophagogastric obstruction. *Endoscopy* 27, 486–494 (1995)

Guanrei Y, Songliang Q, He H, Guizen F: Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in the People's Republic of China. *Endoscopy* 20, 95–98 (1988)

Guili R, Sancho-Garnier H: Diagnostic, Therapeutic, and Prognostic Features of Cancers of the Esophagus: Results of the International Prospective Study Conducted by the OESO Group (790 Patients). *Surgery* 99, 614–622 (1986)

Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H: Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *American Journal of Clinical Pathology* 70(1), 1–5 (1978)

Hancock SL, Glatstein E: Radiation Therapy of Esophageal Cancer. *Semin Oncol* 11, 144–158 (1984)

Harper PS, Harper RM, Howel-Evans AW: Carcinoma of the esophagus with tylosis. *Q Journal of Medicine* 39, 317–333 (1970)

Harter KW: Esophageal cancer: Management with radiation. In: Ahlgren J, Macdonald J eds. *Gastrointestinal oncology*, 123–134, JB Lippincott, Philadelphia (1992)

Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET, Forastiere AA: Adenocarcinoma of the esophagus: Risk factors and prevention. *Oncology (Huntingt)* 14(4), 507–514, discussion 518–520, 522–523 (2000)

Heier SK, Rothman K, Heier LM, Rosenthal WS: Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology* 109(1), 63–72 (1995)

Hermanek P, Sobin LH: *UICC, TNM classifications of malignant tumours*. 4. Aufl. Springer, Berlin (1987)

Herrmann R: Chemotherapie des Ösophaguskarzinoms. *Schw Med Wschr* 123, 1103–1105 (1993)

Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichmann L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emarni B: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326(24), 1593–1598 (1992)

Husemann B: Chirurgische Therapie und Prognose beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre. *Fortschr Med* 102, 301–306 (1984)

Jager J, Pannebacker JM, Rijken J, de Vos J, Vismans FJFE: Palliation in esophageal cancer with a single session of intraluminal irradiation. *Radiother Oncol* 25, 134–136 (1992)

Kaplan EL, Meier P: Non-parametric observation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457–481 (1958)

Katlik MR, Wilkins EW, Grillo HC: Three decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts General Hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99, 929–938 (1990)

Karnofsky, DA: Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in Cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. MacLeod CM (ed.) Columbia University Press, New York (1949)

Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Yamaguchi H, Ishikawa T, Itabashi M: Superficial esophageal carcinoma. Surgical treatment and the results. *Cancer* 66(11), 2319–2323 (1990)

Kelsen D: Chemotherapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 11, 159–168 (1984)

Kinsman KJ, DeGregorio BT, Katon RM, Morrison K, Saxon RR, Keller FS, Rosch J: Prior radiation and chemotherapy increase the risk of life-threatening complications after insertion of metallic stents for esophagogastric malignancy. *Gastrointest Endosc* 42, 196–203 (1996)

Knyrim K, Wagner J, Bethge N, Keymling M, Vakil N: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 329, 1302–1307 (1993)

Kozarek RA: Complications and lessons learned from 10 years of expandable gastrointestinal prostheses. *Dig Dis* 17, 14–22 (1999)

Kozarek RA, Ball TJ, Brandabur JJ, Patterson DJ, Low D, Hill L, Raltz S: Expandable versus conventional esophageal prostheses: easier insertion may not preclude subsequent stent-related problems. *Gastrointest Endosc* 43, 402–408 (1996)

Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ: Metallic self-expanding stent application in the upper gastrointestinal tract: Caveats and concerns. *Gastrointest Endosc* 38, 1–6 (1992)

Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O: Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 130(11), 883–890 (1999)

Lambert R: Cancer in the esophagus. Principles of laser treatment. In: Jensen DM, Bruntaud JM eds. *Medical laser endoscopy*, Dordrecht: Kluwer, 163–176 (1990)

Lambert R: Palliation of Carcinoma of the Esophagus: Is there a hope for cure? *Am J of Gastroent* 89(8), 27–40 (1994)

Lambert R, Lightdale CJ, Magnegold BC: Endoscopic management of upper gastrointestinal cancer. *Gastroenterol Int* 4, 212–220 (1993)

Likier HM, Levine J, Lightdale CJ: Photodynamic therapy for completely obstructing esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 37, 75–78 (1991)

Lohlein D: Esophageal carcinoma: surgical treatment concepts; access and resectability. *Schweiz Med Wochenschr* 129(34), 1211–1216 (1999)

Loizou LA, Rampton D, Atkinson M, Robertson C, Bown SG: A prospective assessment of quality of life after endoscopic intubation and laser therapy for malignant dysphagia. *Cancer* 70, 386–91 (1992)

Low DE, Kozarek RA: Comparison of conventional and wire mesh expandable prostheses and surgical bypass in patients with malignant esophagorespiratory fistulas. *Ann Thorac Surg* 65, 919–923 (1998)

Low DE, Pagliero KM: Prospective randomized clinical trial comparing brachytherapy and laser photoablation for palliation of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104, 173–179 (1992)

Makary MA, Kiernan PD, Sheridan MJ, Tounesen G, Hetrick V, Vaughan B, Graling P, Elster E: Multimodality treatment for esophageal cancer: the role of surgery and neoadjuvant therapy. *Am Surg* 69(8), 693–700; discussion 700–702 (2003)

Matsuda H, Baba K, Kitamura K, Toh Y, Ikeda Y, Sugimachi K: Hyperthermo-chemoradiotherapy for patients with early carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology* 40(3), 217–221 (1993)

Matsuda H, Tsutsui S, Morita M, Baba K, Kitamura K, Kuwano H, Sugimachi K: Hyperthermochemoradiotherapy as a definitive treatment for patients with early esophageal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 15(6), 509–514 (1992)

Maunoury V, Brunetaud JM, Cochelard D, Boniface B, Cortot A, Paris JC: Endoscopy palliation for inoperable malignant dysphagia: Long term follow up. *Gut* 33(12), 1602–1607 (1992)

Mayer M, Strosche H, Schlenkhoff D: Endoskopische Implantation von Überbrückungstuben beim inoperablen Ösophagus- bzw. Kardiamalignom als palliative Maßnahme der ersten Wahl. *Med Welt* 37, 534–536 (1986)

Mayoral W, Fleischer DE: The Esophacoil stent for malignant esophageal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 9(3), 423–430 (1999)

McManus K, Khan I, McGuigan J: Self-expanding oesophageal stents: strategies for re-intervention. *Endoscopy* 33, 601–604 (2001)

Mellow MH, Pinkas H: Endoscopic laser therapy for malignancies affecting the esophagus and gastroesophageal junction: analysis of technical and functional efficacy. *Arch Int Med* 145, 1443–1446 (1985)

Meyenberger C, Fantin AC: Esophageal carcinoma: current staging strategies. *Recent Results Cancer Res* 155, 63–72 (2000)

Moghissi K: Surgical resection for stage I cancer of the oesophagus and cardia. *Br J Surg* 79, 935–937 (1992)

Morgan RA, Ellul JPM, Denton ERE, Glynos M, Mason RC, Adam A: Malignant esophageal fistulas and perforations: management with plastic-covered metallic endoprostheses. *Radiology* 204, 527–532 (1997)

Müller JM, Brenner U, Jarczyk JA, Pichlmaier H: Die Aussagekraft präoperativer Risikofaktoren bei Patienten mit resezierbaren Oesophaguscarcinomen. *Langenbecks Arch Chir* 372, 149–153 (1987)

Munoz N und Crespi M: High-risk conditions and precancerous lesions of the esophagus. In: Sherlock P, Morson BC, Barbara L, Veronisi U: *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*. 53, Raven Press, New York (1983)

Nabeya K, Hanaoka T, Li S, Nyumura T: What is the ideal treatment for early esophageal cancer. *Endoscopy* 25(9), 670–671 (1993)

Nakano S, Baba M, Natsugoe S, Kusano C, Shimada M, Fukumoto T: The role of neoadjuvant radiochemotherapy using low-dose fraction cisplatin and 5-fluoruracil in patients with carcinoma of the esophagus. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 49(1), 11–16 (2001)

Neuhaus H: Therapeutic endoscopy in the esophagus. Current opinion. *Gastroenterol* 9, 677–684 (1993)

Neuhaus H, Hoffmann W, Dittler HJ, Niedermeyer HP, Classen M: Implantation of Self-Expanding Esophageal Metal Stent for Palliation of Malignant Dysphagia. *Endoscopy* 24, 405–410 (1992)

O'Connor JB, Falk GW, Richter JE: The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: Report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 94(8), 2037–2042 (1999)

O'Sullivan GC, Sheehan D, Clarke A, Stuart R, Kelly J, Kiely MD, Walsh T, Collins JK, Shanahan F: Micrometastases in esophagogastric cancer: High detection rate in resected rib segments. *Gastroenterology* 116(3), 543–548 (1999)

Oliver SE, Robertson CS, Logan RF: Oesophageal cancer: A population-based study of survival after treatment. *Br J Surg* 79, 1321–1325 (1992)

Oliver SE, Robertson CS, Logan RF, Sokal M, Pearson JC, Atkinson M: What does radiotherapy add to survival over endoscopic intubation alone in inoperable squamous cell oesophageal cancer? *Gut* 31(7), 750–752 (1990)

Parker CH, Peura DA: Palliative treatment of esophageal carcinoma using esophageal dilation and prosthesis. *Gastroenterol Clin North Am* 20, 717–729 (1991)

Parkin DN, Läärä H, Muir CS: Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 41, 184–197 (1988)

Payne-James JJ, Spiller RC, Misiewicz JJ, Silk DB: Use of ethanol induced tumor necrosis to palliate dysphagia in patients with esophagogastric cancer. *Gastrointestinal Endosc* 36(1), 43–46 (1990)

Pichlmaier HJ, Müller M, Neumann G: Ösophagus- und Cardiakarzinom. In: *Deutsches Ärzteblatt* 33, 81 (1984)

Pokieser P, Memarsadeghi M, Danzer M, Prokesch R, Partik B, Wenzl E: Staging of carcinomas of the upper gastrointestinal tract. The current status of diagnostic imaging. *Radiologe* 39(7), 555–561 (1999)

Porschen R, Roth SI, Röher HD, Strohmeyer G: Multimodale Therapiekonzepte beim Ösophaguskarzinom. *Dtsch Med Wschr* 118, 634–640 (1993)

Porschen R, Wienbeck M: Oesophaguskarzinom. Gibt es therapeutische und diagnostische Fortschritte? *Z Allg Med* 62, 798–804 (1986)

Reed CE: Endoscopic palliation of esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 4(1), 155–172 (1994)

Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, Haggitt RC, Van Deventer G, Den Besten L, Rubin CE: Endoscopy biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 94(1), 81–90 (1988)

Rice TW: Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg Clin N Am* 10(3), 471–485 (2000)

Ries G, Tüpfer M, Hagenmüller F, Sander C, Sander R: Palliativbehandlung maligner Stenosen des Ösophagus und der Kardia: Lasertherapie versus Lasertherapie + High-dose-rate-Iridium-192-Afterloading-Therapie. *Strahlenther Onkol* 165, 584–586 (1989)

Rogers EL, Goldkind L, Goldkind SF: Increasing frequency of esophageal cancer among black male veterans. *Cancer* 49(3), 610–617 (1982)

Roseveare CD, Patel P, Simmonds N, Goggin PM, Kimble J, Shepherd HA: Metal stents improve dysphagia, nutrition and survival in malignant oesophageal stenosis: a randomized controlled trial comparing modified Gianturco Z-stents with plastic Atkinson tubes. *Eur J Gastroent Hepatol* 10, 653–657 (1998)

Rowland CG, Pagliero KM: Intracavitary Irradiation in Palliation of Carcinoma of Oesophagus and Cardia. *Lancet* 8462, 981–982 (1985)

Sander R, Hagenmueller F, Sander C, Riess G, Classen M: Laser versus laser plus afterloading with iridium 192 in the palliative treatment of malignant stenosis of the esophagus. A prospective, randomized and controlled study. *Gastrointest Endosc* 37(4), 433–440 (1991)

Sander R, Poesl H: Cancer of the esophagus. Palliation: Laser treatment and combined procedures. *Endoscopy* 25, 679–682 (1993)

Sargeant IR, Loizou LA, Tobias JS, Blackman G, Thorpe S, Bown SG: Radiation enhancement of laser palliation for malignant dysphagia: A pilot study. *Gut* 33(12), 1597–1601 (1992)

Sargeant IR, Loizou LA, Tulloch M, Thorpe S, Bown SG: Recanalization of tube overgrowth: a useful new indication for laser in palliation of malignant dysphagia. *Gastrointestinal Endoscopy* 38, 165–196 (1992)

Schaer J, Katon RM, Ivancev K, Uchida B, Rosch J, Binmoeller K: Treatment of malignant esophageal obstruction with silicone-coated metallic self-expanding stents. *Gastrointest Endosc* 38(1), 7–11 (1992)

Schlag P: Randomisierte Studie zur präoperativen Chemotherapie beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus. *Chirurg* 63, 709–714 (1992)

Schlag P, Herrmann R, Raeth U, Lehner B, Schwarz V, Herfarth Ch: Präoperative Chemotherapie beim Oesophagus-Carcinom: Vorteile oder Gefahr für den chirurgischen Eingriff? *Langenbecks Arch Chir* 372, 155–160 (1987)

Schmassmann A: Esophageal carcinoma: accurate staging thanks to modern diagnostic methods open up new therapeutic strategies. *Schweiz Med Wochenschr* 129(34), 1207–1210 (1999)

Seitz JF, Giovanni M, Padaut-Cesana J, Fuentes P, Giudicelli R, Gauthier AP, Carcassonne Y: Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. *Cancer* 66, 214–219 (1990)

Semler P, Koch K, Schuhmacher W: Eine neue Möglichkeit zur Behandlung stenosierender Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt. *Dtsch med Wschr* 110, 1731–1732 (1985)

Siersema PD, Hop WCJ, Dees J, Tilanus HW, van Blankenstein M: Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled, prospective study. *Gastrointest Endosc* 47, 113–120 (1998)

Siersema PD, Schrauwen SL, van Blankenstein M, Steyerberg EW, van der Gaast A, Tilanus HW, Dees J; Rotterdam Esophageal Tumor Study Group: Self-expanding metal stents for complicated and recurrent esophagogastric cancer. *Gastrointest Endosc* 54, 579–586 (2001)

Siewert JR, Ries G, Fink U: Palliative Behandlung des Ösophaguskarzinoms. *Münch Med Wschr* 126, 438–443 (1984)

Sischy B, Ryan L, Haller D: Interim report of EST 1282 phase II protocol for evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus stage I and II. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 9, A 407 (1990)

Skinner DB, Ferguson MK, Soriano A, Little AG, Staszak VM: Selection of operation for esophageal cancer based on staging. *Ann Surg* 204, 391–401 (1986)

Song HY, Choi KC, Kwon HC, Yang DH, Cho BH, Lee ST: Esophageal strictures: Treatment with a new design of modified gianturco stent. *Work in progress. Radiology* 184(3), 729–734 (1992)

Sons HU, Borchard F: Cancer of the distal esophagus and cardia. Incidence, tumorous infiltration and metastatic spread. *Ann Surg* 203, 188–195 (1986)

Spinelli P, Cerrai FG, Ciuffi M, Ignomirelli O, Meroni E, Pizzetti P: Endoscopic stent placement for cancer of the lower esophagus and gastric cardia. *Gastrointestinal Endoscopy* 40, 455–457 (1994)

Spinelli P, Cerrai FG, DalFante M, Mancini A, Meroni E, Pizzetti P: Endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract malignancies. *Endoscopy* 25(9), 675–678 (1993)

Spinelli P, Cerrai FG, Meroni P: Pharyngo-esophageal prostheses in malignancies of the cervical esophagus. *Endoscopy* 23(4), 213–214 (1991)

Stange EF, Dylla J, Fleig WE: Laser treatment of upper gastrointestinal carcinoma: Determinants of survival. *Endoscopy* 21, 254–257 (1989)

Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik des StBA, Zweigstelle Bonn (Stand 21.02.2000)

Sugimachi K, Ikebe M, Kitamura K, Toh Y, Matsuda H, Kuwano H: Long term results of esophagectomy for early esophageal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 40(3), 203–206 (1993)

Suntharalingam M: Radiation therapy for esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am* 10(3), 569–581 (2000)

Takemoto T, Ito T, Aibe T, Okita K: Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Esophageal Carcinoma, with Particular Regard to Staging it for Operability. *Endoscopy* 18, 22–25 (1986)

Tenièrè P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL: Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 173(2), 123–130 (1991)

Thum P, Frey E, Schefer H: Multimodal therapy concepts in esophageal carcinoma: Importance of radio- and chemotherapy. *Schweiz Med Wochenschr* 129(34), 1224–1229 (1999)

Tuyns AJ, Pequignot G, Abbatucci JS: Esophageal cancer and alcohol consumption. *International Journal of Cancer* 23, 443–447 (1979)

Tuyns AJ, Pequignot G, Jensen OM: Le cancer de l'oesophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. *Bulletin of Cancer* 64, 45–60 (1977)

Tytgat GN: Endoscopic therapy of esophageal cancer: possibilities and limitations. *Endoscopy* 22, 263–267 (1994)

Urba SG, Turrisi III AT: Split-Course Accelerated Radiation Therapy Combined with Carboplatin and 5-Fluorouracil for Palliation of Metastatic or Unresectable Carcinoma of the Esophagus. *Cancer* 75, 435–439 (1995)

Vecchia CL, Liati P, Decarli A, Negrello I, Franceschi S: Tar Yields of cigarettes and the risk of oesophageal cancer. *International Journal of Cancer* 38, 381–385 (1986)

Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ: A Comparison of Multimodal Therapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma. *New Engl J Med* 335, 462–467 (1996)

Wang MQ, Sze DY, Wang ZP, Wang ZQ, Gao YA, Dake MD: Delayed complications after esophageal stent placement for treatment of malignant esophageal obstructions and esophagorespiratory fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 12, 465–474 (2001)

Wannenmacher M, Slanina J, Bruggmoser G, Nanko N: Strahlentherapie des Oesophaguskarzinoms – Indikation, Methodik und erzielbare Ergebnisse. *Radiologie* 26, 479–489 (1986)

Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, Joffe JK, Mackean M, Mansi J, Leahy M, Hill A, Oates J, Rao S, Nicolson M, Hickish T: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 80(1–2), 269–272 (1999)

Watkinson AF, Ellul J, Entwisle K, Mason RC, Adam A: Esophageal Carcinoma: Initial Results of Palliative Treatment with Covered Self-expanding Endoprostheses. *Radiology* 195, 821–827 (1995)

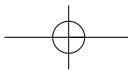
Weiser HF, Lange R, Feussner H: How can we diagnose the early Stage of esophageal cancer? *Endoscopy* 18, 2–10 (1986)

Weitensfelder W, Redtenbacher M, Haiderer O, Weitensfelder B: Prognostisch ungünstige Faktoren beim Oesophaguscarcinom I. Die Bedeutung anamnestischer Angaben. *Chirurg* 55, 600–604 (1984)

Weitensfelder W, Redtenbacher M, Haiderer O, Weitensfelder B: Prognostisch ungünstige Faktoren beim Ösophaguscarcinom. III. Operative Therapie des Oesophaguscarcinoms – Einfluss präoperativer Maßnahmen auf die Prognose bei kurativer Resektion. *Chirurg* 56, 161–165 (1985)

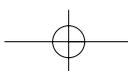
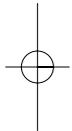
Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW: Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *British Journal of Surgery* 86(4), 529–535 (1999)

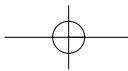
Wright RA, O’Conner KW: A pilot study of endoscopic injection chemo/sclerotherapy of esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 36, 47–48 (1990)



Wu WC, Katon RM, Saxon RR, Barton RE, Uchida BT, Keller FS, Rosch J: Silicone covered self-expanding metallic stents for the palliation of malignant esophageal obstruction esophagorespiratory fistula: Experience in 32 patients and a review of the literature. *Gastrointest Endosc* 40(1), 22–33 (1994)

Zenone T, Romestaing R, Lambert R, Gerard JP: Curative non-surgical combined treatment of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Europ J Cancer* 28A, 1380–1386 (1992)





7. Anhang

7.1. Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

Abb. Abbildung

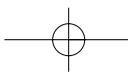
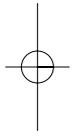
et al. et altera

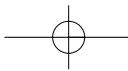
Tab. Tabelle

u. a. unter anderem

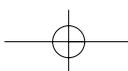
z. B. zum Beispiel

z. T. zum Teil

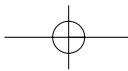




7.2. Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb. 1: Tumurlänge bei Diagnosestellung (n = 40, Median = 8,5 cm)	15
Abb. 2: Überlebenszeiten für alle Patienten nach Diagnosestellung/Stentimplantation	24
Abb. 3: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Tumorstadium (n = 37, da bei 3 Patienten keine Tumorklassifikation)	25
Abb. 4: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung/Stentimplantation in Abhängigkeit vom histologischen Typ (n = 38, da in 2 Fällen Metastase)	26
Abb. 5: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Metastasierung (n = 37, da bei 3 Patienten keine Tumorklassifikation)	27
Abb. 6: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung/Stentimplantation in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index (n = 27, da bei 13 Patienten keine Karnofsky-Einstufung)	28
Abb. 7: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad vor Stentimplantation (n = 40)	29
Abb. 8: Überlebenszeiten nach Stentimplantation in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad vor Stentimplantation (n = 40)	29
Abb. 9: Überlebenszeiten nach Stentimplantation in Abhängigkeit vom Dysphagiegrad nach Stentimplantation	30
Abb. 10: Überlebenszeiten nach Stentimplantation in Abhängigkeit von Tumorein- oder -überwuchs des Stents (n = 40)	31
Abb. 11: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung/Stentimplantation bei Patienten mit vergleichbarem Tumorstadium (T3 N1 M1, n = 29) in Abhängigkeit von Radiochemotherapie vor Stentimplantation (Radiochemotherapie n = 12, nur Stentimplantation n = 17)	32
Abb. 12: Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Stentimplantation (n = 40)	33



7.3. Tabellenverzeichnis	Seite
Tab. 1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms	8
Tab. 2: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms	8
Tab. 3: Patienten- und Tumorcharakteristika in Abhängigkeit von außer der Stentimplantation erfolgten Therapiemodalitäten	79
Tab. 4: Stadieneinteilung der Dysphagie	18
Tab. 5: Dysphagieverbesserung nach Stentimplantation	20
Tab. 6: Endoskopische Reinterventionen bei Kurz-/Langzeitkomplikationen	22
Tab. 7: Ursachen einer Dysphagieverschlechterung für Langzeitüberlebende	23
Tab. 8: Endoskopische Reinterventionen bei Langzeitkomplikationen (> 30 Tage nach Stentimplantation). Bei einigen Patienten erfolgten mehrere Reinterventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.	23
Tab. 9: Verlauf bei mit Radiochemotherapie behandelten Patienten (RC ⁺) und bei Patienten mit ausschließlicher Stentimplantation (RC ⁻) (n = 29)	32



7.4. ERHEBUNGSBOGEN 1 – PATIENTENDATEN

I. PATIENTENDATEN

PATIENTENNUMMEN: _____

DATUM: _____

II. ANAMNESTISCHE ANGABEN

ALKOHOLABUSUS? JA NEIN

FALLS JA, WIEVIEL? _____ PRO TAG

NIKOTIN? JA NEIN

FALLS JA, WIEVIEL? _____ PACK/YEARS

ANDERE RISIKOFAKTOREN?

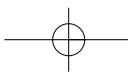
ACHALASIE? JA NEIN

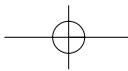
PLUMMER-VINSON-
SYNDROM? JA NEIN

REFLUXÖSOPHAGITIS? JA NEIN

ENDOBRACHYÖSOPHAGUS? JA NEIN

SKLERODERMIE? JA NEIN





III. SYMPTOME

1. DYSPHAGIE VOR/NACH THERAPIE

GRAD 0 – keine Dysphagie; jegliche Nahrungsaufnahme problemlos möglich

GRAD 1 – Dysphagie für feste Speisen, d.h. Schluckbeschwerden bei fester Nahrungsaufnahme

GRAD 2 – Dysphagie für flüssige Speisen, d.h. schon Schluckbeschwerden bei Flüssiger Nahrungsaufnahme

GRAD 3 – komplette Dysphagie, keine orale Nahrungsaufnahme mehr möglich

DYSPHAGIEGRAD:

VOR THERAPIE:

NACH THERAPIE:

VERLAUF, FALLS MEHRERE THERAPIESITZUNGEN ERFORDERLICH:

VON DYSPHAGIEGRAD:

BIS DYSPHAGIEGRAD:

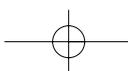
ESSVERHALTEN SEIT BEGINN DER SYMPTOMATIK
IN UNABHÄNGIGKEIT

VOM DYSPHAGIEGRAD? _____

2. SCHMERZEN JA NEIN

FALLS JA, WELCHER ART?

BEGINN DER SCHMERZEN: _____



ANDERE KLINISCHE ZEICHEN DES PATIENTEN?

SIALORRHOE JA NEIN REGURGITATION VON SCHLEIM
UND NAHRUNG JA NEIN ASPIRATION JA NEIN SODBRENNEN JA NEIN

SONSTIGE SYMPTOME: _____

3. VERSCHLECHTERUNG DES ALLGEMEINZUSTANDES

GEWICHTSVERLUST? JA NEIN

WENN JA, WIEVIEL? _____ KG IN _____ MONATEN

JETZIGES GEWICHT? _____ KG

4. ALLGEMEINBEFINDEN

(s. auch Anhang – Karnofsky-Index)

ZEITABSTAND ZWISCHEN ERSTAUFRETEN DER SYMPTOME UND

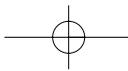
DIAGNOSESTELLUNG: _____ MONATE

ANZAHL DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE SEIT

KRANKHEITSBEGINN: _____ MAL

DAVON _____ AMBULANT

_____ STATIONÄR



IV. BEFUNDE

1. s. GASTROSKOPIEBEFUNDE UND KLINISCHEN PATIENTEN-
ERHEBUNGSBOGEN

2. BIOPSIE: _____

_____, DEMNACH HANDELT ES SICH HISTOLOGISCH

UM EIN _____

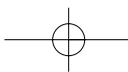
3. ENDO – SONOGRAPHIE: _____

4. ABDOMEN – SONOGRAPHIE: _____

5. RÖ – THORAX: _____

6. CT – THORAX / ABDOMEN: _____

7. TNM – STADIUM: _____



FALLS METASTASEN VORHANDEN, WO?

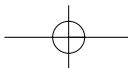
LYMPHOGEN JA NEIN HÄMATOGEN JA NEIN VOR THERAPIEBEGINN JA NEIN V. ADJUVANTE THERAPIEVERFAHREN1. VORHERIGE THERAPIE? JA NEIN

WENN JA, WELCHE?

OPERATION JA NEIN CHEMOTHERAPIE JA NEIN RADIOTHERAPIE JA NEIN LASERBEHANDLUNG JA NEIN DILATATION JA NEIN VORANGEGANGENE
TUBUS-/-STENT-EINLAGE JA NEIN

2. ZUSATZBEHANDLUNG?

VOR THERAPIE:



VI. VERLAUF NACH STENTEINLAGE – OBJEKTIV

1. DURCHGÄNGIGKEIT DES STENTS – RADIOLOGISCH:

2. REINTERVENTION
ERFORDERLICH?

JA

NEIN

WENN JA, WELCHE UND WANN?

VII. VERLAUF NACH STENTEINLAGE – SUBJEKTIV

1. WANN VERSCHWINDEN DER DYSPHAGIE?

SOFORT?

JA

NEIN

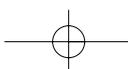
NACH _____ TAGEN

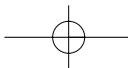
GAR NICHT?

JA

NEIN

2. ESSGEWOHNHEITEN DES PATIENTEN NACH STENTEINLAGE:





3. VERBESSERUNG DER LEBENSQUALITÄT?

GEWICHTSZUNAHME? JA NEIN

WENN JA, WIEVIEL? _____ KG IN _____ MONATEN

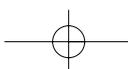
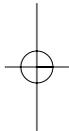
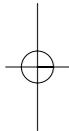
SUBJEKTIVES BEFINDEN

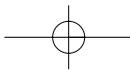
4. COMPLIANCE DES PATIENTEN

VIII. IM TODESFALL:

TODESTAG _____

TODESURSACHE _____





III. BEFUNDE (GASTROSKOPIE)

1. ASPEKT
- | | | | | |
|---------|----|--------------------------|------|--------------------------|
| STENOSE | JA | <input type="checkbox"/> | NEIN | <input type="checkbox"/> |
| TUMOR | JA | <input type="checkbox"/> | NEIN | <input type="checkbox"/> |
| EROSION | JA | <input type="checkbox"/> | NEIN | <input type="checkbox"/> |
| ULCUS | JA | <input type="checkbox"/> | NEIN | <input type="checkbox"/> |
| BLUTUNG | JA | <input type="checkbox"/> | NEIN | <input type="checkbox"/> |

2. AUSDEHNUNG

A. LOKALISATION: OBERES DRITTEL _____

MITTLERES DRITTEL _____

UNTERES DRITTEL _____

GASTROÖSOPHAGEALER
ÜBERGANG _____

MAGEN / CARDIA _____

B. GRÖSSE:

LONGITUDINALE AUSDEHNUNG:

VON _____ CM P.INC. BIS _____ CM

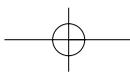
TRANSVERSALE AUSDEHNUNG (MAXIMAL):

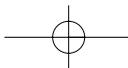
1/4 DER ZIRKUMFERENZ JA NEIN

1/2 DER ZIRKUMFERENZ JA NEIN

3/4 DER ZIRKUMFERENZ JA NEIN

1/1 DER ZIRKUMFERENZ JA NEIN





3. OFFENES RESTLUMEN (STENOSEGRAD): _____ (IN MM)

MIT _____ MM
(ENDOSKOPDURCHMESSER)
PASSIERBAR

_____ NICHT PASSIERBAR

IV. STENTNEUEINLAGE?

1. INDIKATION?

FORTGESCHRITTENES
TUMORSTADIUM

JA NEIN

INOPERABILITÄT
AUFGRUND TUMORAUSDEHNUNG

JA NEIN

TUMORLOKALISATION

JA NEIN

AUFGRUND ANDERER GRÜNDE,

Z.B. ALTER JA NEIN

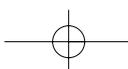
SCHLECHTER AZ

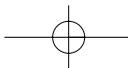
JA NEIN

AUFGRUND ANDERER
KONTRAINDIKATIONEN

JA NEIN

WELCHE? _____





2. STENTCHARAKTERISTIKA

DATUM DER STENT EINLAGE:

ART DES STENTS?

GRÖSSE DES STENTS?

VORDILATATION NOTWENDIG? JA NEIN

FALLS JA, DURCHMESSER DES BOUGIES? _____ MM

LAGE DES STENTS (INTRAÖSOPHAGEAL)?

OBERE BEGRENZUNG: _____ CM P. INC.

UNTERE BEGRENZUNG: _____ CM P. INC.

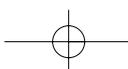
3. FRÜHKOMPLIKATIONEN? JA NEIN

FALLS JA, WELCHE?

BLUTUNG JA NEIN

PERFORATION JA NEIN

SONSTIGE JA NEIN



V. **STENTKONTROLLE?**

DATUM: _____

1. **ENTFALTUNG DES STENTS**

UNVOLLSTÄNDIG? JA NEIN

VOLLSTÄNDIG? JA NEIN

2. **STENTLUMEN DURCHGÄNGIG**

MIT _____ MM (ENDOSKOPIEDURCHMESSER)

3. **NACHDILATATION NOTWENDIG?** JA NEIN

FALLS JA, DURCHMESSER DES BOUGIES: _____ MM

4. **(SPÄT-) KOMPLIKATIONEN?** JA NEIN

FALLS JA, WELCHE?
ÖSOPHAGITIS JA NEIN

EINWUCHS VON TUMORGEWEBE IN DEN STENT

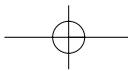
JA NEIN

FALLS JA, WO?

DISLOKATION DES STENTS JA NEIN

FISTELBILDUNG JA NEIN

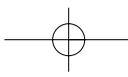
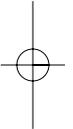
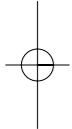
FALLS JA, WELCHER ART? _____

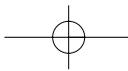


5. PERKUTANE ENDOSKOPISCHE GASTROSTOMIE (PEG)?

JA NEIN

FALLS JA,
WARUM? _____



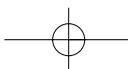


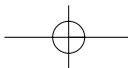
7.6. ERHEBUNGSBOGEN 3 – KARNOFSKY-INDEX

PATIENTEN-NUMMER: _____

DATUM: _____

Normale körperliche Aktivität	100
– keine Beschwerden	
– kein Hinweis auf Tumorleiden	
Geringfügig verminderte Aktivität/Belastbarkeit	90
– keine besondere Pflege erforderlich	
Deutlich verringerte Aktivität	80
– nur mit Anstrengung und Hilfe möglich	
Unfähig zu normaler Aktivität	70
– arbeitsunfähig	
– selbständige Lebensführung möglich	
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60
– versorgt sich noch weitgehend selbst	
Ständige Unterstützung/Pflege erforderlich	50
– ärztliche Hilfe erforderlich	
Überwiegend bettlägrig	40
– spezielle Hilfe erforderlich	
Dauernd bettlägrig	30
– kontinuierliche Pflege durch geschultes Personal erforderlich	
Schwerkrank	20
– Hospitalisierung notwendig	
Moribund	10
– rasche Progredienz des Leidens	





7.7. VERSCHLÜSSELUNGSBOGEN

PATIENTENDATEN

PATIENTENNUMMER: _____

NAME DES PATIENTEN: _____

VORNAME: _____

GEB.-DAT.: _____

ALTER: _____

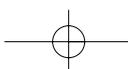
ADRESSE DES PATIENTEN/DER VERWANDTEN:

ADRESSE DES HAUSARZTES:

BEHANDLUNGSFORM:

– AMBULANT JA NEIN

– STATIONÄR JA NEIN



7.8.

Patientencharakteristika	Nur Stent-implantation	Radiochemotherapie	Signifikanz p (Radiochemotherapie versus Keine Radiochemotherapie)	Radiotherapie	OP und Radiotherapie	Chemotherapie	Nur OP	OP und Radiochemotherapie	Gesamt
Anzahl (n)	17	12	nicht signifikant	3	2	4	1	1	40
Geschlecht (M/F)	13/4	11/1	nicht signifikant	1/2	0/2	2/2	0/1	1/0	28/12
Alter in Jahren (Median) [Range]	67 [57-83]	57 [41-68]	< 0,05	81 [53-81]	74	40 [22-71]	77	48	64 [22-83]
Karnofsky in % (Median) [Range] *1)	70 [60-80]	79 [40-100]	nicht signifikant	80 [70-90]	nicht bestimmt	65 [60-70]	60	50	70 [40-100]
Dysphagie vor Stent (n) [%]									
Dysphagiegrad 1	6 [35]	2 [17]		0 [0]	1 [50]	2 [50]	0 [0]	0 [0]	11 [28]
Dysphagiegrad 2	8 [47]	7 [58]		1 [33]	0 [0]	2 [50]	1 [100]	0 [0]	19 [47]
Dysphagiegrad 3	3 [18]	3 [25]	nicht signifikant	2 [67]	1 [50]	0 [0]	0 [0]	1 [100]	10 [25]
Gewichtsverlust vor Stent in kg (Median) [Range]	10 [0-20]	9 [0-25]	nicht signifikant	10 [5-11]	0	16 [13-22]	10	5	11,5 [0-25]
Tumorklassifikation									
Mittleres Drittel	3	3		1	1	0	0	0	8
Unteres Drittel	9	7		2	1	3	1	1	23
Cardia	5	2	nicht signifikant	0	0	1	0	0	8
Tumurlänge in cm (Median) [Range]	8 [2-15]	9 [4-18]	nicht signifikant	11 [9-12]	6 [4-8]	12 [6-13]	7	6	8,5 [2-18]
TNM-Stadium									
(Median) [Range]									
T	3 [2-4]	3 [2-4]		2 [2-3]	2-3 [2-3]	3-4 [3-4]	4	3	3 [2-4]
N	1 [1-2]	1 [1-2]		1 [1]	2-3 [2-3]	1-2 [1-2]	1	1	1 [1-3]
M	1 [0-1]	1 [0-1]	nicht signifikant	0 [0]	1 [1]	0-1 [0-1]	0	0	1 [0-1]
Metastasen (n) [%] *2)									
vorhanden	8 [57]	7 [58]		0 [0]	2 [100]	2 [50]	0 [0]	0 [0]	19 [51]
nicht vorhanden	6 [43]	5 [42]	nicht signifikant	3 [100]	0 [0]	2 [50]	1 [100]	1 [100]	18 [49]
Stenosegrad (n) [%]									
≤ 9mm	10 [59]	6 [50]		2 [67]	2 [100]	3 [75]	0 [0]	0 [0]	23 [58]
> 9mm	7 [41]	6 [50]	nicht signifikant	1 [33]	0 [0]	1 [25]	1 [100]	1 [100]	17 [42]
Histologie (n) [%]									
-Adenokarzinom	7 [41]	3 [25]		1 [33]	0 [0]	2 [50]	1 [100]	1 [100]	15 [38]
-Plattenepithelkarzinom	10 [59]	9 [75]		2 [67]	0 [0]	2 [50]	0 [0]	0 [0]	23 [57]
-Metastase	0 [0]	0 [0]	nicht signifikant	0 [0]	2 [100]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	2 [5]
Zeitraum Diagnose-Stent in Tagen (Median) [Range]	16 [2-106]	90 [5-730]	< 0,05	638 [2-1526]	190 [23-356]	164 [18-467]	504	434	47 [2-1526]

*1) N=27, da bei 13 Patienten keine Karnofsky-Einstufung

*2) N=37, da bei 3 Patienten keine TNM-Klassifikation

Tab. 3: Patienten- und Tumorcharakteristika in Abhängigkeit von außer der Stentimplantation erfolgten Therapiemodalitäten

Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. D. Ludwig für die Überlassung des Themas, seine Betreuung und die Ratschläge bei der Ausarbeitung.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. E. F. Stange für seine anfängliche Betreuung der Arbeit.

Dank sei Herrn Dr. E. Burmester (Oberarzt der Inneren Abteilung des ehemaligen Städtischen Krankenhauses in Lübeck) für die Kooperation und Teilnahme an der Studie und somit die Erweiterung der Patientenzahl.

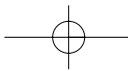
Ebenso danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. G. J. Wiedemann (ehemaliger Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Lübeck) für die Ratschläge hinsichtlich der onkologischen Thematik innerhalb der Ausarbeitung sowie im Hinblick auf die Veröffentlichung.

Dank gebührt den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen sowie Pflegekräften und Mitarbeitern der Endoskopischen Abteilung der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Lübeck für die Ösophagogastroskopien und Versorgung der Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben.

Dem Institut für Dokumentation und Statistik des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Lübeck danke ich für die Beratung bei der Planung und statistischen Auswertung und graphischen Darstellung.

Ich danke meiner Ehefrau Urte Dehne für ihre endlose Geduld und ihr Verständnis und dafür, dass sie mir über die Jahre hinweg den Rücken frei gehalten hat in den vielen Phasen der Ausarbeitung.

Letztlich danke ich Herrn Dr. K. Empen, meinem ehemaligen Kommilitonen und besten Freund, dafür, dass er an mich geglaubt und mich über die letzten Jahre gedrängt hat, die Ausarbeitung abzuschließen.



LEBENS LAUF

Persönliche Daten

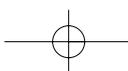
Name	Dehne
Vorname	Achim Herbert
Geburtsdatum	22. 7. 1969
Geburtsort	Uster (Schweiz)
Familienstand	verheiratet mit Urte Dehne, geb. Röber, seit dem 17. 9. 1997, zwei Töchter
Konfession	evangelisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Vater	Dr. med. Kurt Dehne, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, verstorben 1979
Mutter	Elke Dehne, geb. Peickert, Sekretärin

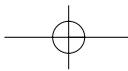
Schulbildung

1975–1978	Neurott-Grundschule Ketsch, Baden-Württemberg
1978–1979	Breiter Hagen-Grundschule Bad Wildungen, Hessen
1979–1988	Gustav-Stresemann-Gymnasium Bad Wildungen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

1988–1995	Humanmedizinisches Studium an der Medizinischen Universität zu Lübeck
1990	Ärztliche Vorprüfung
1992	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1994	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

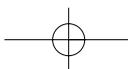


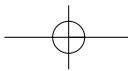


1994–1995	Praktisches Jahr: 1. Teil: Innere Medizin, Medizinische Universität zu Lübeck 2. Teil/Wahlfach: Neurologie, Medizinische Universität zu Lübeck 3. Teil: Chirurgie, Lehrkrankenhaus Itzehoe
1995	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1992–1995	Klinische Studie zur Dissertation
1998	Publikation der Dissertationsergebnisse im „International Journal of Oncology“

Beruflicher Werdegang

1. 3. 1996–31. 8. 1997	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Segeberg (Chefarzt Dr. med. K. Fehring)
1. 9. 1997–31. 12. 1998	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Segeberg
Seit 1. 1. 1999	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinchirurgie in der Chirurgischen Abteilung des AK Segeberger Kliniken GmbH (ehemals Kreiskrankenhaus) Bad Segeberg (Chefarzt Dr. med. H.-P. Schrenk)
1. 3. 2003–29. 2. 2004	Rotationstätigkeit im Rahmen eines Austausches als Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinchirurgie in dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. med. B. Kremer)
Seit 1. 3. 2004	Fortführung der Tätigkeit als Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinchirurgie in der Chirurgischen Abteilung des AK Segeberger Kliniken GmbH Bad Segeberg (Chefarzt Dr. med. H.-P. Schrenk)
08. 12. 2004	Erlangen der Anerkennung als Facharzt für Chirurgie





Weitere berufliche Qualifikationen

21. 8. 1997	Erlangen der Fachkunde Rettungsdienst
Seit 1. 9. 1997	Tätigkeit als Notarzt arbeitstäglich im Rahmen der Tätigkeit als Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus/ Südholstein Klinikum Bad Segeberg
3. 4. 2002	Erlangen der Fachkunde Leitender Notarzt
Seit 2002	Tätigkeit als Leitender Notarzt im Kreis Segeberg

