

Aus der Strahlenklinik der  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Fietkau

**Ösophaguskarzinom**  
**Eine prospektive Phase-II-Studie einer definitiven**  
**Radiochemotherapie mit konkomittierendem**  
**perkutanem sowie endoluminalen Boost**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
Andreas Maximilian Rupp  
aus Offenbach am Main

Gedruckt mit Erlaubnis

der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schüttler

Referent: Prof. Dr. med. T. B. Brunner

Koreferent: PD Dr. med. Oliver Ott

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2011

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3-4</b>
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
	<b>Summary</b>	<b>6</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>10</b>
<b>2.2</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Behandlung</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Externe Radiotherapie</b>	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b>Brachytherapie</b>	<b>13</b>
<b>3.3</b>	<b>Chemotherapie</b>	<b>14</b>
<b>3.4</b>	<b>Toxizitätsbewertung während der Behandlung</b>	<b>15</b>
<b>3.5</b>	<b>Nachsorge</b>	<b>14</b>
<b>3.6</b>	<b>Statistische Analyse und Problemgröße</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenpopulation und das Ansprechen auf die Therapie</b>	<b>16</b>
<b>4.2</b>	<b>Überlebenszeit und prognostizierte Signifikanz des Lymphknotenbefalls</b>	<b>18</b>
<b>4.3</b>	<b>Toxizität der Behandlung und weitere Krankheitsverlauf</b>	<b>21</b>
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>32</b>

<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>33</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>37</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>38</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>39</b>
<b>11.</b>	<b>Erklärung der eigenständigen Arbeit</b>	<b>41</b>

## Zusammenfassung

**Ziel:** Vorstellung einer prospektiven Phase-II-Studie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom.

**Patienten und Methodik:** PTV1 (Planungszielvolumen) und PTV2 erhielten Einzeldosen von 1,8 Gy bis 50,4 Gy, ab 27 Gy wurde PTV1 mit einem konkomittierendem Boost behandelt (1,2 Gy morgens und 1,8 Gy abends bis 64,8 Gy). Simultan wurden 800 mg/m<sup>2</sup>/d 5-Fluorouracil und 20 mg/m<sup>2</sup>/d Cisplatin in Wochen 1 und 5 gegeben. Ein Brachytherapieboost von 2-3 x 6 Gy (High-dose-Rate) wurde an den Freitagen der Wochen 4-6 mit einem speziell angefertigten Applikator verabreicht, der die zentrale Positionierung und damit eine zirkumferentielle Dosishomogenität gewährleistete.

**Ergebnisse:** 50 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (90%) bzw. Adenokarzinomen 82% T3/T4 und 70% N1. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 16 Monate (1-Jahres-OS 61%; 2-Jahres-OS 29%) und war bei Patienten ohne Lymphknotenbefall signifikant länger (35 vs. 11 Monate; p = 0,01). Bei 11/50 Patienten fand sich eine Hämatotoxizität Grad 3 und bei 1/50 Grad 4. Vier Prozent hatten höhergradige Übelkeit und Erbrechen. Die ösophageale Spättoxizität entsprach bei 9/50 Patienten Grad 3 und bei 2/50 Patienten Grad 4.

**Schlussfolgerung:** Bei guter Verträglichkeit war die Gesamtüberlebenszeit besonders für Patienten ohne Nodalbefall in diesem dosisintensivierten Protokoll exzellent.

## Summary

**Purpose:** To present the results of a prospective phase II study in esophageal carcinoma.

**Patients and Methods:** Patients received single doses of 1.8 Gy up to 27 Gy, then concomitant boost to a total of 50.4 Gy (PTV2 [planning target volume], single dose 1.8 Gy) and 64.8 Gy (PTV1, single dose 1.2 Gy in the morning and 1.8 Gy in the afternoon) concurrently with 800 mg/m<sup>2</sup>/d 5-fluorouracil and 20 mg/m<sup>2</sup>/d cisplatin (weeks 1 and 5). High-dose-rate brachytherapy (2–3 × 6 Gy) on Fridays of weeks 4–6 used a customized applicator facilitating central placement and circumferential dose homogeneity.

**Results:** 50 patients with squamous cell carcinoma (90%) or adenocarcinoma and mostly advanced tumor stage were treated (82% T3/T4 and 70% N1). Median overall survival (median OS 16 months; 1-year-OS 61%; 2-year OS 29%) was significantly longer for patients without nodal disease (35 vs. 11 months;  $p = 0.01$ ). Hematotoxicity was grade 3 in 11/50, and grade 4 in 1/50 patients. Four percent of higher-grade nausea or vomiting occurred. Esophageal late toxicity was grade 3 in 9/50 patients, and grade 4 in 2/50 patients.

**Conclusion:** Survival was excellent especially for patients without nodal disease in this dose-intensified schedule with acceptable tolerability.

## 1. Einleitung

Der Fortschritt in der Behandlung von Ösophaguskarzinomen ist langsam (siehe [14]) und die Mehrzahl der Patienten, welche daran leiden, sterben innerhalb der ersten 1,5 Jahre nach Diagnosestellung.

Es ist immer noch Gegenstand der Debatte, ob eine Radiochemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie die bessere Herangehensweise an resezierbare Tumoren ist [14, 22, 25]. Die Veröffentlichung der letzten größeren Errungenschaft auf dem Gebiet der Behandlung von Ösophaguskarzinomen liegt nahezu 20 Jahre zurück und zeigt, dass eine Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie vorzuziehen ist [1, 3, 12, 18]. Dosiserhöhungen, wie in INT0123 getestet, verbesserten die Ergebnisse nicht [19]. Aktuelle erfolgreiche Phase-III-Studien, die mit Dosiserhöhungen arbeiten, griffen jedoch diesen Ansatz erneut auf [25, 29] und führten eine akzelerierte Fraktionierung durch [13, 28] oder es wurden Veränderungen der Fraktionsintervalle getestet [22], um denkbare schädliche Effekte protrahierter Behandlungszeiten zu vermeiden.

Des Weiteren wurde der Einsatz kombinierter perkutaner und endoluminaler Radiotherapie getestet, um eine Dosiserhöhung bei gleichzeitiger Aussparung von so viel normalem Gewebe wie möglich zu erreichen – mit widersprüchlichem Ergebnis [7, 21, 27].

**Radiotherapie:**

**PTV2:**  
28 x 1.8 Gy



50.4 Gy

**PTV1:**  
12 x 1.2 Gy



14.4 Gy

Afterloading  
2 x 6.0 Gy



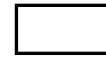
12 Gy

**Chemotherapie:** d 1 – 5 d 29 - 33

**5 – FU 800**  
**mg/m<sup>2</sup>/d**



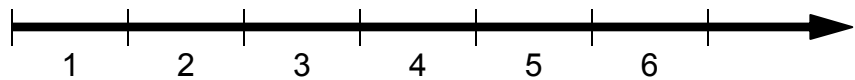
120 h CIV



**cDDP 20**  
**mg/m<sup>2</sup>/d**



30 min i.V

**Abbildung 1. Behandlungsschema der Kombination einer:**

1. perkutanen hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie mit konkommittierendem Boost,
2. High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT) und
3. simultanen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin (cDDP).

Jeder Pfeil in der oberen Diagrammhälfte repräsentiert eine Bestrahlungsfraction auf den Tumor und die regionären Lymphabflussgebiete wie im Text definiert. An den Tagen der HDR-BT wurden sowohl die perkutane Radiotherapie als auch die Chemotherapie pausiert.

CIV: kontinuierliche intravenöse Infusion;

CRT: Radiochemotherapie;

d: Tag;

Gy: Gray;

i.V: intravenös;

PTV: Planungszielvolumen;

PTV1: makroskopischer Tumor und Sicherheitsraum;

PTV2: klinisches Zielvolumen und Sicherheitsraum unter Einschluss des Tumors und der regionären Lymphknoten.



Wir stellten die Hypothese auf, dass die Kombination einer dosisintensivierten Radiochemotherapie in Kombination mit intrakavitärer High-dose-rate Brachytherapie (HDR-BT) die Effektivität der definitiven Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinomen steigern könnte. Die Integration einer hyperfraktioniert-akzelerierten Therapie mit konkommittierendem Boost diene dazu, eine Verlängerung der Behandlungsdauer als einen möglichen negativen Prognosefaktor zu vermeiden [10, 19]. Die einmal tägliche Radiotherapie innerhalb der ersten drei Behandlungswochen wurde eingesetzt, um eine beschleunigte Repopulation der Mukosa zu stimulieren und damit Mukositis zu reduzieren, welche in der Vergangenheit zu Unterbrechungen der Behandlung geführt hat [19]. Des Weiteren wurde ein verbesserter Applikator für die HDR-BT genutzt, um eine zentrale Platzierung der radioaktiven Quelle in der Speiseröhre [6] zu garantieren und damit die vorbeschriebene erhöhte Rate der posttherapeutischen Fisteln zu reduzieren [8]. Die Applikation der HDR-BT an Freitagen sollte die Regenerationsphase über das Wochenende ausnutzen. An diesen Tagen wurde auch eine konkommittierende Chemotherapie vermieden.

Das Ziel dieser Schrift ist es, über eine monozentrische Phase-II-Studie zu berichten, die eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiochemotherapie und einen HDR-BT Boost nutzt. Wir legten den Schwerpunkt der Analyse auf die Wirksamkeit im Sinne von Überlebenszeit, lokales Ansprechen sowie Toxizität.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Einschlusskriterien

Folgenden Patienten waren geeignet:

Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinomen, ohne Fernmetastasen.

#### **Einschlusskriterien:**

- 18 Jahre und älter
- Karnofsky Performance Status  $\geq$  60%
- Kreatininclearance  $\geq$  65 ml/min
- schriftlich eingeholte Einverständnis
- Thorax-/Abdomen-CT ohne Anzeichen von Metastasenbefall
- adäquater Ernährungszustand

Letzteres wurde für die Behandlung mit einer perkutanen endoskopischen Gastroenterostomie (PEG) oder einen Portkatheter sichergestellt.

## 2.2. Ausschlusskriterien

- waren multiple Karzinome des Ösophagus
- waren der histologischer Nachweis einer Invasion im tracheobronchialen Bereich
- waren Ösophagotrachealfisteln
- waren Metastasierung (M1)
- waren vorangegangene tumorspezifische Therapie
- waren Vorangegangene Thoraxbestrahlung
- war jeder Zustand, der die beabsichtigte Behandlung nach Meinung des Arztes in Frage stellen könnte
- waren Schwangerschaft, Stillzeit
- waren Vorausgegangene Malignität
- waren unüberwindbare Stenosen
- waren Diameter <11 mm nach Dilatation, Länge der Tumoren >12 cm
- war eine Distanz zwischen der Oberfläche des Applikators und der applikatorfernen Tumoroberfläche > 3cm
- war ein zervikaler Tumorsitz oder Sitz am gastroösophagealen Übergang

### 3. Behandlung

Das Behandlungsschema ist in Abbildung 1 ersichtlich. Die Behandlung stand im Einklang mit den ethischen Standards des lokalen Ethikkomitees sowie des Abkommens von Helsinki im Jahr 1975, revidiert im Jahr 2000.

#### 3.1 Externe Radiotherapie

Radiotherapie (10 – 15 MV) wurde mit 1,8 Gy pro Fraktion in den Wochen 1 bis 3 mit einer Vier-Felder-Technik, die auf dreidimensional konformer Planung eines i.v. kontrastierten CT Scans basiert, verabreicht. Die Dosis wurde nach den ICRU Richtlinien spezifiziert. Die Dosis auf das Planungszielvolumen (PTV) wurde entsprechend der Tumorlokalisierung verschrieben:

1. zervikaler und oberer thorakaler Ösophagus: Primärtumor (PTV1) plus mediastinale Lymphknoten und supraclaviculäre Lymphknoten.
2. mittlerer und unterer Ösophagus: PTV1 plus mediastinale Lymphknoten, parakardiale, paraaortale Lymphknoten, kaudale Grenze inklusive des Truncus coeliacus.

Nach drei Wochen wurde das PTV1 mit 1,2 Gy pro Fraktion am Morgen und sowohl PTV1 zusammen mit dem PTV2 mit 1,8 Gy am Abend behandelt (Intervall > 6 h).

### **3.2 Brachytherapie**

Der Applikator wurde endoskopisch über einen Führungsdraht platziert. Um eine zentrale Positionierung sowie größtmögliche Distanz zwischen der Quelle und der Mukosa zu ermöglichen waren die Durchmesser des Applikators 10 oder 14 mm. Die Isodosenverteilung in der Ösophaguswand wurde auf diese Weise optimiert. Der Fahrweg der Strahlenquelle wurde mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm zum Tumor festgelegt, wobei die maximale Länge des Quellenfahrwegs bei 15 cm lag. Für lange Tumoren (11 – 12 cm) wurde ein minimaler Sicherheitsabstand von 1,5 cm gewährleistet. Die Simultane HDR-BT wurde bis zu dreimal durchgeführt (2 – 3 x 6 Gy). Die Dosis wurde auf 0,5 mm Schleimhauttiefe verordnet. Die Standardbehandlung war 2 x 6 Gy. Drei mal 6 Gy wurden jedoch verabreicht, wenn der Tumor zum einen nicht ausreichend ansprach und zum anderen der Allgemeinzustand des entsprechenden Patienten gut war.

### **3.3 Chemotherapie**

Die Chemotherapie wurde wie in Abbildung 1 gezeigt verabreicht. Sowohl vor als auch nach der Verabreichung von Cisplatin wurde auf eine adäquate Flüssigkeitssubstitution sowie die Gabe eines Antiemetikums geachtet.

### **3.4 Toxizitätsbeurteilung während der Behandlung**

Die Patienten wurden während der Brachytherapiebehandlung vierzehntägig und während der external-beam Radiotherapie (EBRT) wöchentlich untersucht. Wöchentliche Blutuntersuchungen wurden durchgeführt und jedwedes Anzeichen behandlungsbezogener Komplikationen wurde dokumentiert. Zur Definition der Toxizität wurden folgende Kriterien herangezogen. Die Common Toxicity Criteria (CTC) v3.0 und die RTOG-Klassifikation.

### **3.5 Nachsorge**

Die Patienten wurden sechs Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie evaluiert. Im Anschluss erfolgte eine Nachsorgeuntersuchung alle drei Monate bis zu 2 Jahren nach Therapieende, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate verbunden mit einer Dilatation, falls notwendig. Die Schluckfunktion wurde bei jeder Nachsorgeuntersuchung untersucht. Eine Endoskopie wurde routinemäßig sechs Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie durchgeführt sowie daraufhin alle sechs Monate mit dem nötigen zeitlichen Abstand. Bei allen Auffälligkeiten der Schleimhaut wurde eine routinemäßige Biopsie durchgeführt. Blutuntersuchungen inklusive Leukozyten sowie Standardlaborparameter (Elektrolyte, hepatische Enzyme sowie Kreatinin und Harnstoff) wurden regelmäßig abgenommen. Bei klinischen Symptomen, die auf ein Rezidiv hinwiesen, wurde ein Thorax- und Abdomen-CT durchgeführt. Darüber hinaus wurde jährlich eine Röntgenthoraxaufnahme durchgeführt, um Lungenmetastasen aufzuspüren. Standardisierte Dokumentationsbögen wurden zur Aufzeichnung der Resultate der Nachsorgeuntersuchungen genutzt.

### **3.6 Statistische Analyse und Probengröße**

Die Überlebenszeitanalyse wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgeführt und Differenzen zwischen den einzelnen Kurven wurden mit dem Log-Rang-Test analysiert. Die Überlebenszeit wurde von dem Tag des histologischen Befundes und somit bei Diagnosestellung bis zum Tod bzw. der letzten Nachsorgeuntersuchung kalkuliert.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientenpopulation und das Ansprechen auf die Therapie**

Zwischen 1992 und 2005 konnten 147 Patienten der Standard-Radiochemotherapie zugeführt werden.

Hiervon konnten 50 Patienten die oben genannten Einschlusskriterien für die kombinierte externe und intraluminale Radiochemotherapie erfüllen.

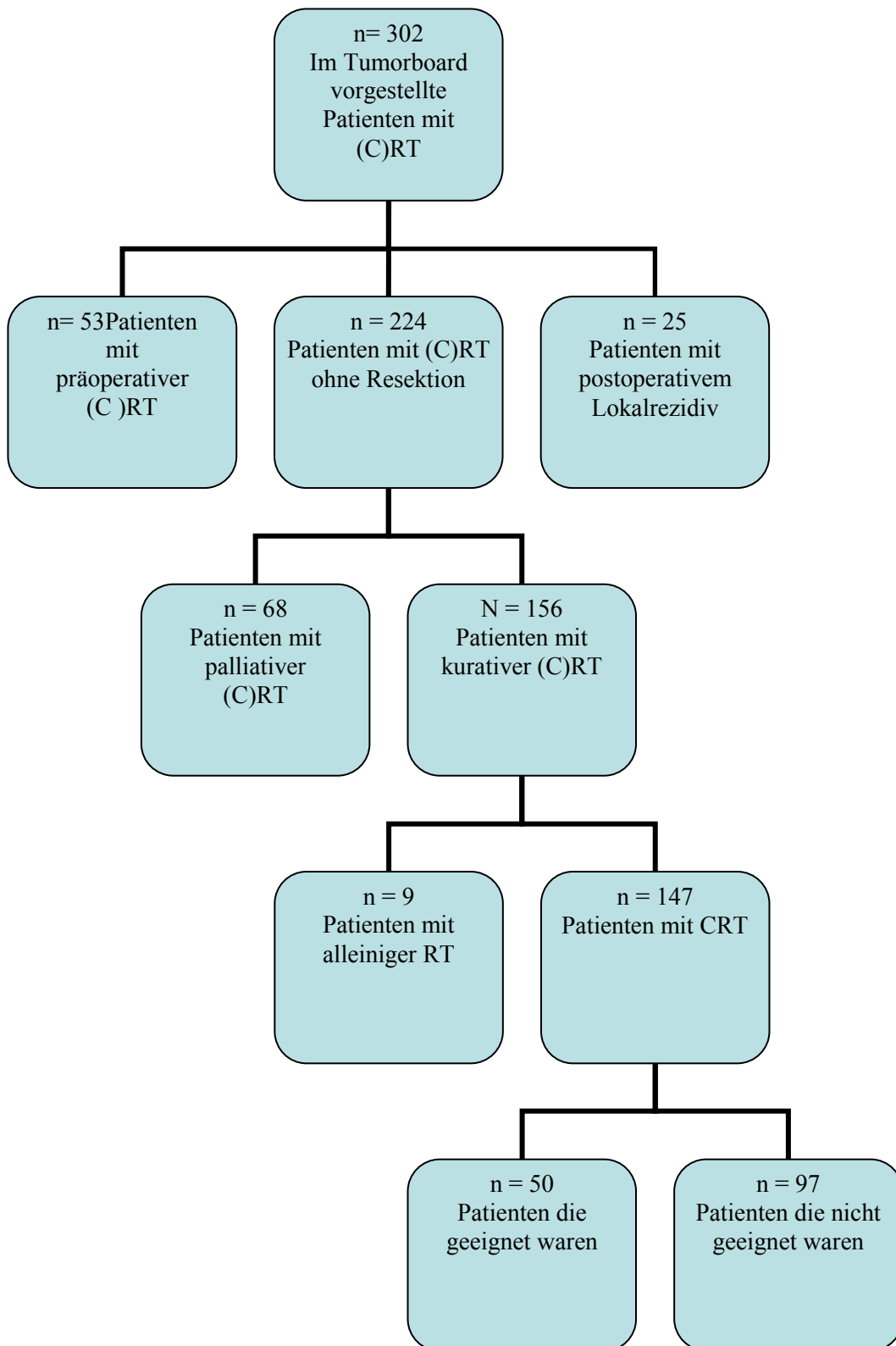
Patienten mit neoadjuvanter, adjuvanter oder palliativer Behandlung wurden von der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 2).

Der mittlere Gewichtsverlust im Vergleich zum Zeitraum vor der Therapie betrug 5 kg (Variationsbreite 0 – 15 kg) oder 6,6% (Variationsbreite 0 – 21%).

Zum Zeitpunkt der Analyse im Dezember 2006 waren 38 Patienten verstorben. Im Mittel kamen die noch lebenden Patienten 16 Monate zur Nachsorgeuntersuchung.

Die Patientencharakteristika vor der Behandlung sind in Tabelle 1 gelistet.





**Abbildung 2.**

Flussdiagramm der Patienten, die zwischen 1992 und 2005 im Tumorboard vorgestellt wurden, sowie deren Eignung für die Studie. CRT: Radiochemotherapie, N: Anzahl der Patienten; RT: Radiotherapie.

Keine Patienten gingen während der Nachsorge verloren.

Zweiundzwanzig Patienten (44%) sprachen vollständig, 28 Patienten (56%) partiell auf die Therapie an. Stabile oder progrediente Tumoren wurden nicht beobachtet. Im Median hatten die zwölf Patienten, welche zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, 20 Monate Nachsorge (Variationsbreite 15 – 37 Monate).

## **4.2 Überlebenszeit und prognostizierte Signifikanz des Lymphknotenbefalls**

Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) betrug 15,6 Monate, mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 61%, 2-Jahresüberlebensrate von 29% und 3-Jahresüberlebensrate von 18%. Die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit war dementsprechend 15,6 Monate, mit einer Rate von 58% im ersten Jahr, 33% im zweiten Jahr und 17% im dritten Jahr. Patienten, die vollständig auf die Therapie ansprachen, überlebten signifikant länger als jene Patienten, die nicht vollständig auf die Therapie ansprachen ( $p < 0,001$ ; mittlere-OS Zeit 34 vs. 12 Monate). Fünfunddreißig Patienten (70%) hatten Lymphknotenmetastasen (cN1) und 15 (30%) hatten keine Lymphknotenmetastasen (cN0).

Wie in Tabelle 1 beschrieben, gab es keine signifikanten Unterschiede in Geschlecht, Alter und Histologie zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlichem Nodalstatus. Ein T4-Status war häufiger mit einem cN1-Status assoziiert (83%) als mit einem cN0-Status (17%), ebenso wie mit einer Tumorenlänge von  $\geq 5$  cm. Dennoch hatten Patienten mit weniger weit fortgeschrittenen Tumoren (T1/T2) in dieser Studie keine längere Überlebensdauer als jene Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4). Tumoren mit Lymphknotenbefall wurden im Gegensatz zu Tumoren ohne Lymphknotenbefall häufiger im mittleren und unteren Bereich der thorakalen Ösophagus lokalisiert. In dieser Studienkohorte war der primäre Lymphknotenstatus ein starker prognostischer Faktor für das OS ( $p=0,009$ ), das lokalerezidivfreies Überleben ( $p=0,023$ ) und das

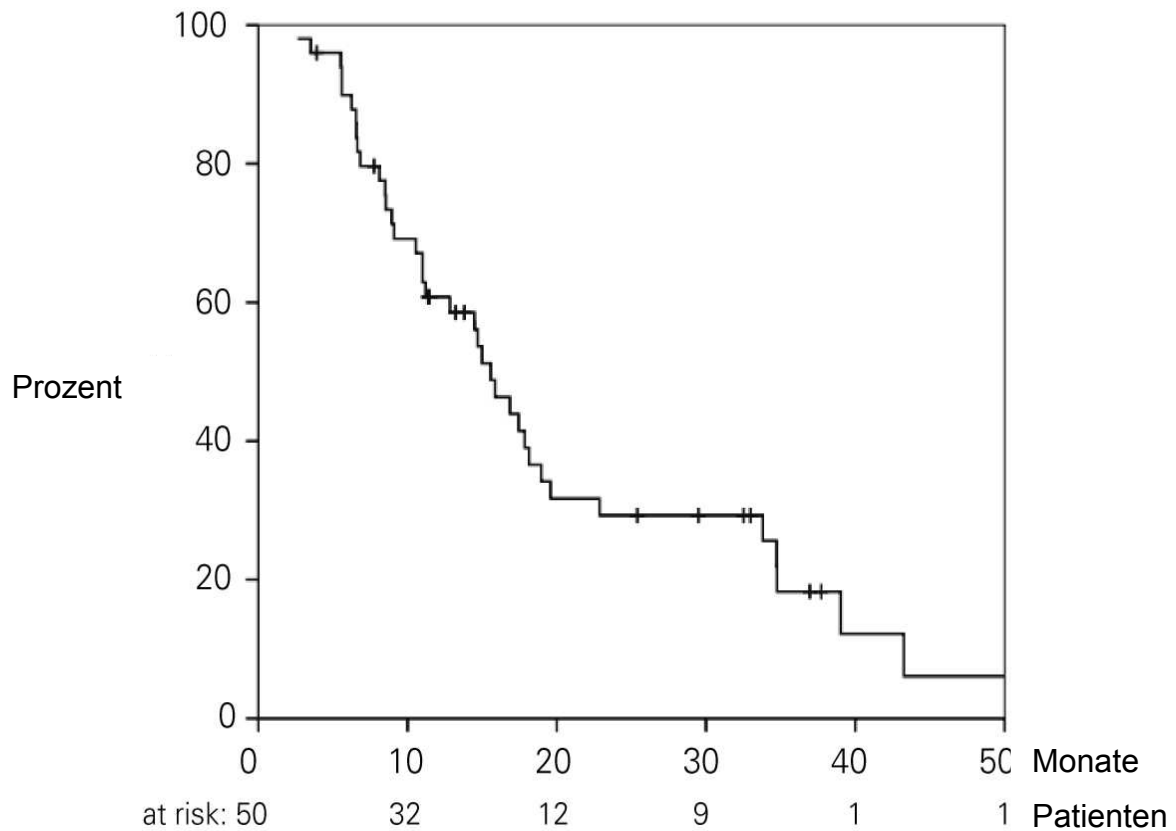
krankheitsfreies Überleben ( $p=0,018$ ), wie in Abbildung 4 ersichtlich. Gewichtsverlust im Vorfeld der Therapie war kein signifikanter Faktor für das Überleben. Die multivariaten Analysen einschließlich des Lymphknotenstatus und der Tumorenlänge zeigten den Lymphknotenstatus als signifikanten Faktor für das Überleben auf.

Parameter	Alle Patienten	cN0	cN1
<b>Patienten (n)</b>	50	15	35
<b>Geschlecht</b>			
• Männlich	40 (80)	12 (80)	28 (80)
• Weiblich	10 (20)	3 (20)	7 (20)
<b>Alter in Jahren</b>			
• Median	58	59	57
• Spannweite	38 – 81	43 - 81	38 – 71
<b>Histologie n (%)</b>			
Plattenepithelkarzinom	45 (90)	13 (87)	32 (91)
Adenokarzinom	3 (6)	1 (7)	2 (6)
Anaplastisches Karzinom	2 (4)	1 (7)	1 (3)
<b>TNM-Klassifikation</b>			
• T1	1 (2)	--	1 (3)
• T2	8 (16)	3 (20)	5 (14)
• T3	29 (58)	10 (67)	19 (54)
• T4	12 (24)	2 (13)	10 (29)
<b>Primärtumorgröße n (%)</b>			
• < 5 cm	17 (34)	6 (40)	11 (31)
• > 5 cm	33 (66)	9 (60)	24 (69)
<b>Tumorlokalisation n (%)</b>			
• Zervikal	1 (2)	1 (7)	--
• Oberes Drittel	16 (32)	8 (53)	8 (23)
• Mittleres Drittel	21 (42)	4 (27)	17 (49)
• Unteres Drittel	12 (24)	2 (13)	10 (29)
<b>Grading n (%)</b>			
• G1	3 (6)	--	3 (9)
• G2	35 (70)	13 (87)	22 (63)
• G3	10 (20)	1 (7)	9 (26)
• G4	2 (4)	1(7)	1(3)

Tabelle 1: Patientencharakteristika

### **4.3 Toxizität der Behandlung und weiterer Krankheitsverlauf**

Alle 50 Patienten erhielten die gesamte geplante Dosis des EBRT. HDR-BT wurde mit 6 Gy pro Sitzung verabreicht und drei Patienten hatten nur eine Sitzung wegen akuter Grad 3 Ösophagustoxizität. Zweiunddreißig Patienten erhielten 2 x 6 Gy und 15 Patienten 3 x 6 Gy. Nach dem ersten Zyklus wurde die Chemotherapie bei acht Patienten wegen einer Hämatotoxizität (n=5) oder einem zeitweisen Anstieg des Kreatinins (n=3) in Woche 5 dosisreduziert verabreicht. Eine Perforation wurde während der Behandlung nicht beobachtet. Die Inzidenz der akuten hämatologischen sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten kann der Tabelle 2 entnommen werden. Es gab keine behandlungsbezogenen Todesfälle. Akute Grad 2-Ösophagitis (84%), die sich klinisch in Form einer Odynophagie äußerte, wurde mit einer frühzeitigen Verabreichung von H<sub>2</sub>-Blockern sowie präprandialer Lokalanästhesie entgegengewirkt. Beim ersten Anzeichen von Inappetenz wurde Zusatznahrung via PEG-Sonde oder via Portkatheder verabreicht. Eine Grad 3 Spättoxizität trat bei neun von 50 Patienten (18%) und Grad 4 bei zwei von 50 Patienten (4%) auf. Fisteln traten bei sechs von 50 Patienten auf (12%) und waren bei vier von 50 Patienten tumorbedingt (8%). Keiner der Patienten starb an einer von Fisteln ausgelösten Komplikation. Achtzehn Patienten (36%) benötigten eine ösophageale Dilatation während der Nachsorgeuntersuchung aufgrund einer reduzierten Schluckfunktion.



**Abbildung 3.**

Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) der behandelten Patienten (n=50).

Mediane OS-Zeit 15,6 Monate;

1 Jahres-OS-Rate 61%;

2 Jahres-OS-Rate 29%;

3 Jahres-OS-Rate 18%

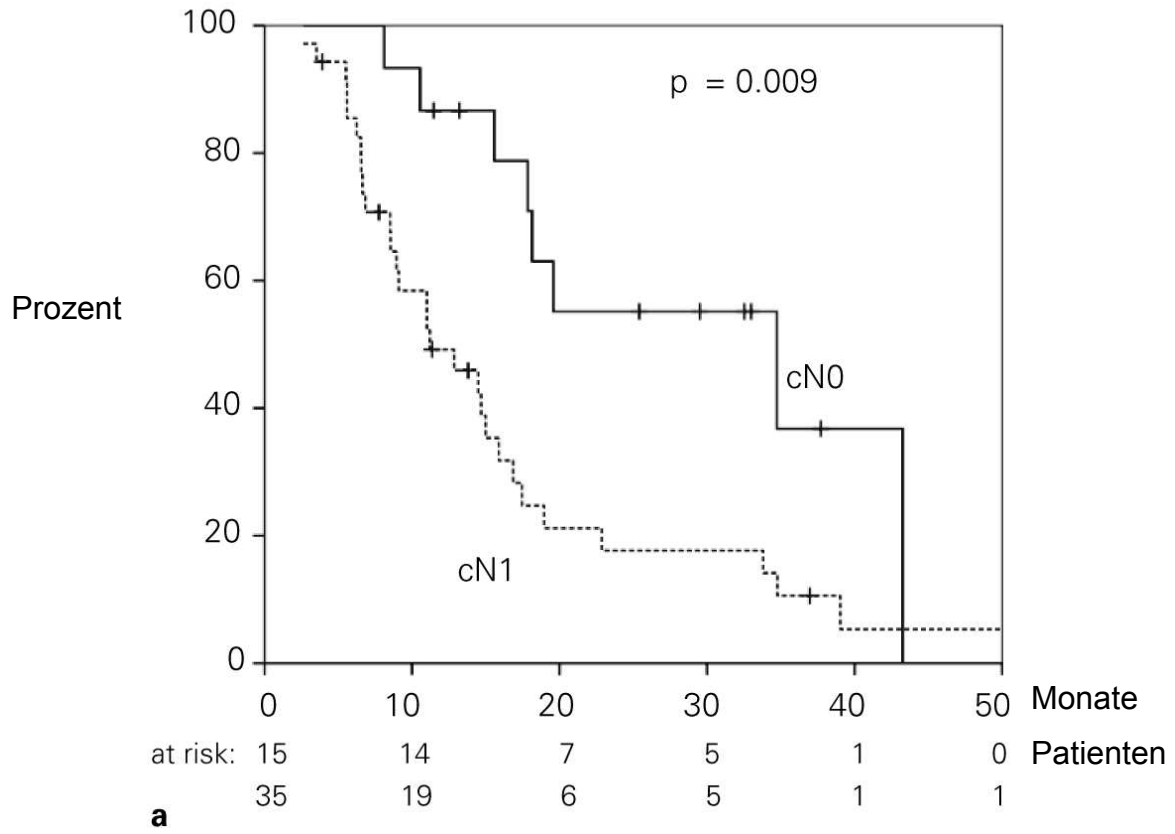
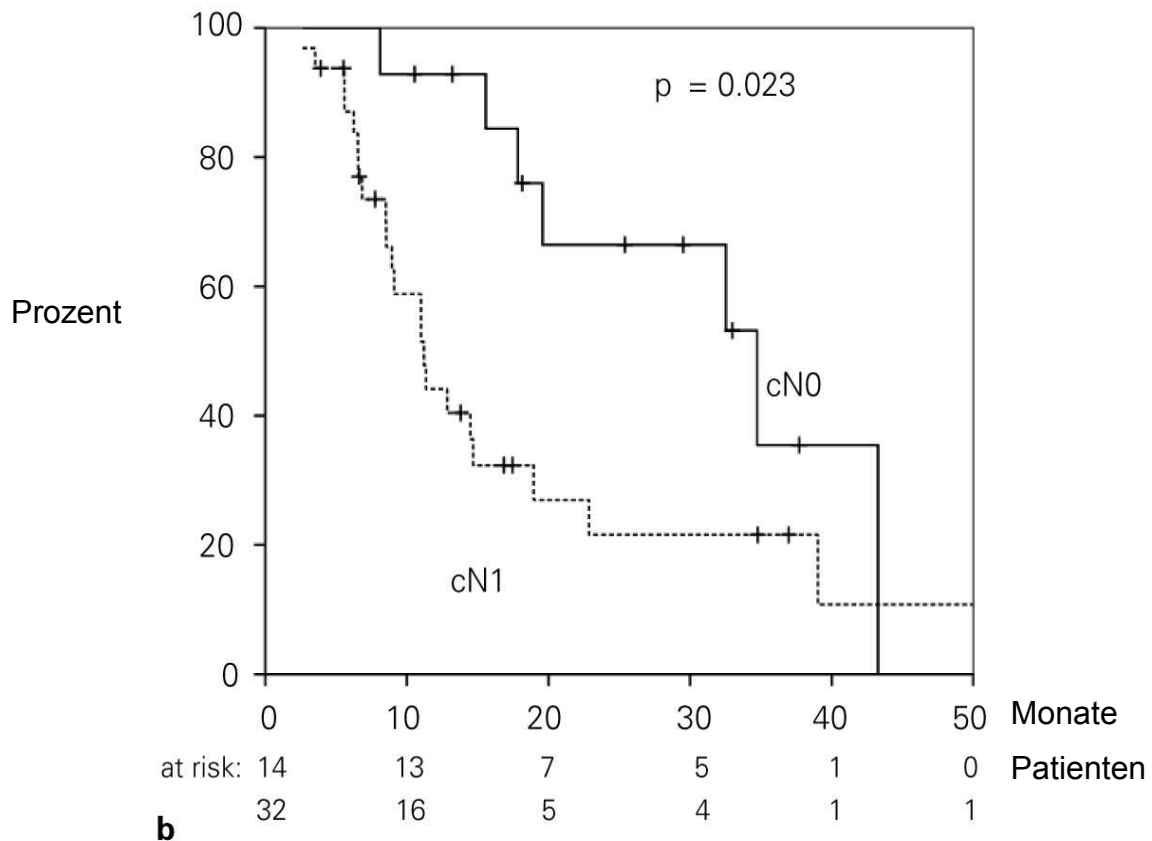


Abbildung 4a



**Abbildung 4b**

**Abbildungen 4a und 4b.**

Prognostischer Einfluss des Nodalstatus auf das Überleben der Patienten nach hyperfraktioniert-akzelerierter Radiochemotherapie mit konkomittierendem Boost und intraluminarer High-Dose-Rate-Brachytherapie. a) Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens (OS). Durchgezogene Linie: Patienten ohne Nodalbefall (cN0; n = 15). Mediane OS-Zeit 35 Monate; 1-Jahres-OS-Rate 87%; 2-Jahres-OS-Rate 55%; 3-Jahres-OS-Rate 37%. Gestrichelte Linie: Patienten mit Nodalbefall (cN1; n = 35). Mediane OS-Zeit 11 Monate; 1-Jahres-OS-Rate 49%; 2-Jahres-OS-Rate 18%; 3-Jahres-OS-Rate 11%.  $p = 0,009$  im Log-Rank-Test. b) Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens (RFS). Durchgezogene Linie: Patienten ohne Nodalbefall (cN0; n = 15). Medianes RFS 35 Monate; 1-Jahres-RFS 93%; 2-Jahres-RFS 67%; 3-Jahres-RFS 36%. Gestrichelte Linie: Patienten mit Nodalbefall (cN1; n = 35). Medianes RFS 11 Monate; 1-Jahres-RFS 44%; 2-Jahres-RFS 22%; 3-Jahres-RFS 22%.  $p = 0,023$  im Log-Rank-Test.



Der Median der Anzahl der Dilatationen bei diesen Patienten lag bei zwei (Variationsbreite von eins bis acht).

Daten über Fernmetastasen, die während der Nachsorge auftauchten, waren von 36 Patienten verfügbar. 17 dieser Patienten (47%) blieben frei von Fernmetastasen wobei 19 von 36 Patienten (53%) Fernmetastasen entwickelten. Von 22 Patienten, die vollständig auf die Therapie ansprachen, konnte bei sieben (31%) ein Lokalrezidiv nachgewiesen werden.

## 5. Diskussion

Eine dosisintensivierte Radiochemotherapie einschließlich Brachytherapie kann bei inoperablem ösophagealen Karzinomen sicher verabreicht werden und resultiert in exzellenten Überlebensraten.

Den größten Benefit dieser Methode hatten Patienten ohne primären Lymphknotenbefall.

Berücksichtigt man die Tatsache, dass 82% der Patienten dieser Studie eine T-Kategorie T3/T4 hatten, liegt das OS im Vergleich zu anderen richtungsweisenden Studien dieser Patientenpopulation günstig. Sowohl die RTOG 85-01-Studie [1, 3, 12] als auch die INT0123-Studie [19] schlossen weniger weit fortgeschrittene Tumoren in Bezug auf Infiltrationstiefe sowie Lymphknotenbefalls ein. Es sollte beachtet werden, dass die Patienten für die hier vorgelegte Studie hochgradig selektiert wurden. Dennoch war das OS in der RTOG-Gruppe nicht höher, was bestätigte, dass die Radiochemotherapie der Radiotherapie allein überlegen ist. Das OS in der INT0123-Studie war nur fünf Monate länger. Hier wurde die hochdosierte (64,8 Gy) gegenüber der standarddosierten (50,4 Gy) Radiochemotherapie getestet.

	Grad				
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
Leukopenie	10 (20)	12 (24)	14 (28)	13 (26)	1 (2)
Thrombopenie	28 (56)	6 (12)	4 (8)	11 (22)	1 (2)
Anämie	22(44)	13 (26)	12(24)	3 (6)	--
Infektion	37 (74)	3 (6)	1 (2)	9 (18)	--
Ösophagitis	--	4 (8)	42 (84)	3 (6)	1 (2)
Übelkeit / Erbrechen	24 (48)	6 (12)	18 (36)	2 (4)	--
Diarrhoe	35 (70)	9 (18)	6 (12)	0	--

**Tabelle 2:** Akuttoxizität bei den Patienten mit Radiochemotherapie

**Klassifikation der hämatologischen Toxizität im Vergleich zur CTC-NCI (v3.0) Kriterien und der nicht hämatologischen Toxizität im Vergleich zur RTOG Kriterien.**

Interessanterweise kam eine erst kürzlich veröffentlichte Untersuchung [25], die ausschließlich Patienten mit T3/T4-Tumoren umfasste, zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Studie. Im Gegensatz zu der Schlussfolgerung aus der INT0123 scheint es eine Dosis-Wirkungsrelation oberhalb von 50 Gy zu geben, wie dies auch in einem kürzlich publizierten systematischen Review [9] vermutet wird. Tatsächlich trat die höhere Toxizität im hochdosierten Bereich (high-dose arm), von welcher in der INT0123 berichtet wurde, bereits auf, bevor die Gesamtdosis von 50 Gy, die im niedrig dosierten Bereich beschrieben wurde, erreicht wurde. Die hier vorgestellte Studie zeigte eine erhöhte Lebenserwartung für Patienten ohne Anzeichen eines lymphatischen Befalls (35 vs. 11 Monate;  $p=0,01$ ). Es ist bekannt, dass der Lymphknotenstatus ein signifikanter Prognosefaktor bei Patienten nach Tumorresektion ist [23]. Andererseits wurden die niedrige Spezifität und Sensitivität der Erkennung eines Lymphknotenbefalls mittels CT [16] bereits wiederholt beschrieben. Zukünftige Studien sollten endovaskulären Ultraschall einbinden, um das Aufspüren von befallenen Lymphknoten zu maximieren. Doch selbst mit den Ungenauigkeiten der CT-Bildgebung sind wir in der Lage eine Untergruppe von Patienten zu identifizieren, die von der intensivierten Behandlung am meisten zu profitieren scheinen. Dieses Resultat steht im

Einklang mit einer SEER Analyse von > 10.000 Patienten mit Ösophaguskarzinomen, in der Patienten mit Lymphknotenbefall bei einer Behandlung mit standarddosierter Radiochemotherapie eine mittlere OS von 1,2 Jahren hatten - im Gegensatz zu 0,8 Jahren bei Patienten mit Lymphknotenbefall [5]. Sowohl die RTOG- als auch die INT-Gruppen [12, 19] hatten einen höheren Prozentanteil von Patienten ohne Lymphknotenbefall (82% beziehungsweise 63%) verglichen mit unseren Patienten (30%). Dies ist ein indirektes Zeichen für die Wirksamkeit der Dosisintensivierung in dieser Untersuchung. Mit der steigenden Häufigkeit von Adenokarzinomen im Ösophagus sowie am gastroösophagealen Übergang ist es von Bedeutung, dass für beide Tumortypen der Lymphknotenstatus (ypN Status) nach der Radiochemotherapie ein starker Prognosefaktor ist [11]. Das Ansprechen auf die Therapie war ebenfalls ein guter Prognosefaktor. Eine frühe Erkennung der Responder mithilfe der Fluorodeoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) erlaubt es, auch Untergruppen mit einem geringeren Ansprechen auf die Therapie zu entdecken, die anschließend einer adaptierten Behandlung unterzogen werden können [4].

Parameter	RTOG 85-01 CRT	INT 0123 64,8 Gy	INT 0123 50,4 Gy	Aktuelle Zahlen
<b>Patienten</b>	61	109	109	50
<b>Geschlecht</b>				
• Männlich	49 (80)	71 (65)	83 (76)	40 (80)
• Weiblich	12 (20)	38 (35)	26 (24)	10 (20)
<b>Alter</b>				
• Median		64	64	58
• Spannweite	< 60:20 (33) 60-69:25 (41) ≥70:16 (26)	43 - 80	37 - 81	38 – 81 < 60:28 (56) < >18 (36) ≥ 70:4 (8)
<b>Histologie n (%)</b>				
Plattenepithel	51 (84)	95 (87)	92 (84)	45 (90)
Adenocarcinom	10 (16)	14 (13)	17 (16)	3 (6)
Anaplastisch			2 (4)	
<b>AJCC                      TNM</b>				
<b>Einteilung n (%)</b>				
• T1	6(10)	6 (6)	9 (8)	1 (2)
• T2	50 (82)	35 (32)	30 (28)	8 (16)
• T3	5 (8)	46 (42)	38 (35)	29 (58)
• T4		7 (6)	10 (9)	12 (24)
• Tx		15 (14)	22 (20)	--
<b>Lymphknoten</b>				
<b>status n (%)</b>				
• N0	50 (82)	67 (61)	73 (66)	15 (30)
• N1	8 (13)	29 (27)	18 (17)	35 (70)
• Nx	3 (5)	13 (12)	18 (17)	--
<b>Primärtumor n (%)</b>				
< 5 cm	11 (18)	59 (54)	55 (50)	17 (30)
≥ 5 cm	50 (82)	50 (46)	54 (50)	33 (66)

**Tabelle 3.**

Patientencharakteristika im Vergleich zu den Studien RTOG 85-01 und INT 0123. Beide Studien schlossen Patienten mit fortgeschritteneren Tumoren ein als diese Studie. CRT: Radiochemotherapie.

Verglichen mit Kopf-Hals-Tumoren gibt es bei ösophagealen Karzinomen nur wenige Berichte über modifizierte Fraktionierung [10, 26, 28]. Doch beide Tumorarten haben ihren Ursprung im Plattenepithel sowie ihre Sensibilität gegenüber der Gesamtbehandlungszeit gemein. Daher könnten modifizierte Fraktionierungsschemata die Lebenserwartungen der Patienten mit diesem Tumor verlängern [17]. Um akute Mukositis zu vermeiden, verwendeten wir ein Konzept, welches entworfen wurde, um den möglichen Benefit einer akzelerierten Repopulation der mukosalen Zellen zu nutzen, die während der ersten drei Wochen unter konventioneller Fraktionierung ausgelöst wird [2, 13] und limitierten die tägliche Dosis auf 3 Gy. Exzessive mukosale Toxizität wurden bei 4 Gy/d berichtet und machte eine Unterbrechung der Behandlung notwendig [20]. Der Standardgebrauch einer PEG-Sonde vor Behandlungsbeginn war ebenfalls obligatorisch, um Unterbrechungen zu vermeiden.

Nach der Publikation der Resultate der RTOG 92-07-Studie [7, 8] wurde vom Einsatz einer Brachytherapie als Boost für die Radiochemotherapie abgeraten, da die Toxizitätsraten hoch lagen und es keinerlei Beweis für einen klaren Benefit gab. Es wurden einige Gründe für die hohe Toxizitätsrate in dieser Studie identifiziert: Der externe Diameter des Applikators war gerade 4 – 6 mm und die Quelle konnte deshalb nicht im Ösophagus zentriert werden. Die hohe Fistelrate kann mit der partiellen Überdosierung der ösophagealen Wand erklärt werden. Der simultane Einsatz von Chemotherapie und Brachytherapie könnten zu hoher Toxizität geführt haben. Die Tatsache, dass die Brachytherapie erst im dritten oder vierten Zyklus der Chemotherapie initiiert wurde, könnte ebenfalls zu dem hohen Maß an Komplikationen via Immunsuppression geführt haben. Um diese Komplikationen zu vermeiden, setzten wir Applikatoren mit einem Minimaldiameter von 10 mm ein und erreichten auf diese Weise eine zentrale Positionierung des Applikators [6]. Ferner initiierten wir die Brachytherapie eine Woche vor und nach dem zweiten Zyklus der Chemotherapie (Woche 4 und 6). An den Tagen der

Brachytherapie wurde keine perkutane Radiotherapie verabreicht. Diese Tage lagen immer vor einem Wochenende, um die Regenerationsphase des gesunden Gewebes zu verlängern. Wir beobachteten keine behandlungsbedingte Letalität, im Gegensatz zu 8% in der RTOG 92-07-Studie [7, 8]. Unsere Rate der behandlungsbedingten Fisteln lag mit 4% niedrig. Dennoch waren fünf Patienten (10%) permanent auf die PEG-Sonde angewiesen.

Im Gegensatz zur Forschungsgruppe der McGill Universität, Montreal, Kanada, meinen wir, dass eine HDR-BT am besten nach und nicht vor dem Beginn mit einer EBRT kombiniert werden sollte [27]. Die frühe Integration der Brachytherapie in den Therapieplan der Patienten führte zu einer zügigen Verbesserung der Dysphagie mit einer geringen Toxizität. Für die lokale Tumorkontrollrate stellten wir die Hypothese auf, dass mit unserer Methode ein besseres Ergebnis erzielt werden kann: Wenn die Brachytherapie beginnt sollte der Tumordurchmesser bereits reduziert sein und dementsprechend eine bessere Dosiserfassung erlauben.

Andere Erfolg versprechende Fortschritte in der kombinierten Behandlung des Ösophaguskarzinom bestehen aus biologisch modifizierten Wirkstoffen, wie etwa Rezeptorinhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktors und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors [15, 24] sowie neueren chemotherapeutischen Wirkstoffen [15]. Dem ungeachtet muss die Kombination des 5-Fluorourazils und Cisplatins mit Bestrahlung derzeit weiterhin als Standard betrachtet werden.

## **6. Schlussfolgerung**

Für Patienten mit lokalen fortgeschrittenen ösophagealen Karzinomen erachteten wir das getestete Verfahren als sicher und effektiv. Wir konnten eine Untergruppe von Patienten mit klinisch negativen Lymphknotenstatus identifizieren, die eine beachtlich längere OS hatten. In zukünftigen weiterführenden Studien sollte eine Einteilung der Patienten nach Lymphknotenstatus erfolgen. Zur exakten Bestimmung des Lymphknotenbefalls sollte die Anwendung der prätherapeutischen PET-Bildgebung weiterentwickelt und erforscht werden.



## 7. Literaturverzeichnis

1. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: **Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(1):277-284.
2. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T *et al*: **Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(6):1125-1135.
3. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S *et al*: **Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01).** Radiation Therapy Oncology Group. *Jama* 1999, **281**(17):1623-1627.
4. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, Ginsberg R, Bains MS, Gonen M, Koong H, Gollub M, Minsky BD, Zakowski M *et al*: **Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial.** *J Clin Oncol* 2003, **21**(3):428-432.
5. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM: **Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status.** *Cancer* 2002, **95**(7):1434-1443.
6. Fietkau R, Ell C, Hochberger J, Schneider T, Schmitt M: **[A new applicator for the intraluminal high-dose-rate irradiation of esophageal carcinoma].** *Strahlenther Onkol* 1991, **167**(5):301-304.
7. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M: **A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1997, **37**(3):593-599.

8. Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M: **A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report.** *Cancer* 2000, 88(5):988-995.
9. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R: **Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response.** *Radiother Oncol* 2006, 78(3):236-244.
10. Girinsky T, Auperin A, Marsiglia H, Dhermain F, Randrianarivelo H, Kac J, Ducreux M, Elias D, Rougier P: **Accelerated fractionation in esophageal cancers: a multivariate analysis on 88 patients.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1997, 38(5):1013-1018.
11. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, Liao Z, Komaki RR, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT: **The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation.** *Cancer* 2006, 106(5):1017-1025.
12. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: **Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus.** *The New England journal of medicine* 1992, 326(24):1593-1598.
13. Hoeller U, Biertz I, Flinzberg S, Tribius S, Schmelzle R, Alberti W: **Hyperfractionated-accelerated radiotherapy followed by radical surgery in locally advanced tumors of the oral cavity.** *Strahlenther Onkol* 2006, 182(3):157-163.
14. Klautke G, Fietkau R: **Significance of radiation therapy for adenocarcinomas of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cancer with special reference to the MAGIC trial.** *Strahlenther Onkol* 2007, 183(4):163-169.
15. Kleinberg L, Forastiere AA: **Chemoradiation in the management of esophageal cancer.** *J Clin Oncol* 2007, 25(26):4110-4117.
16. Korst RJ, Altorki NK: **Imaging for esophageal tumors.** *Thoracic surgery clinics* 2004, 14(1):61-69.

17. Laing JH, Rew DA, Wilson GD: **Cell kinetics of human solid tumours.** *BJR supplement / BIR* 1992, 24:163-167.
18. Minsky BD: **Primary combined-modality therapy for esophageal cancer.** *Oncology (Williston Park, NY)* 2006, 20(5):497-505; discussion 505-496, 511-493.
19. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP: **INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy.** *J Clin Oncol* 2002, 20(5):1167-1174.
20. Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, Oya N, Okajima K, Hiraoka M, Abe M: **Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1994, 30(5):1099-1105.
21. Patonay P, Naszaly A, Mayer A: **[Simultaneous radiochemotherapy and endoluminal HDR brachytherapy in esophageal cancer].** *Strahlenther Onkol* 2007, 183(2):94-98.
22. Rades D, Schulte R, Yekebas EF, Homann N, Schild SE, Dunst J: **Radio(chemo)therapy plus resection versus radio(chemo)therapy alone for the treatment of stage III esophageal cancer.** *Strahlenther Onkol* 2007, 183(1):10-16.
23. Rizk N, Venkatraman E, Park B, Flores R, Bains MS, Rusch V: **The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006, 132(6):1374-1381.
24. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M *et al*: **Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.** *J Clin Oncol* 2006, 24(33):5201-5206.
25. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M *et al*: **Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus.** *J Clin Oncol* 2005, 23(10):2310-2317.
26. Urba S: **Esophageal cancer: preoperative or definitive chemoradiation.** *Ann Oncol* 2004, 15 Suppl 4:iv93-96.

27. Vuong T, Szego P, David M, Evans M, Parent J, Mayrand S, Corns R, Burtin P, Faria S, Devic S: **The safety and usefulness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005, 63(3):758-764.
28. Wang Y, Shi XH, He SQ, Yao WQ, Wang Y, Guo XM, Wu GD, Zhu LX, Liu TF: **Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, 54(1):131-136.
29. Yu J, Ren R, X S: **A randomized clinical study of surgery versus radiotherapy in the treatment of resectable esophageal cancer.** *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I* 2006, 24(18S (June 20 Supplement)):4003.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

PTV	Planungszielvolumen
Gy	Gray
OS	Gesamtüberleben
HDR-BT	High-Dose-Rate-Brachytherapie
5-FU	5-Fluorouracil
CIV	kontinuierliche intravenöse Infusion
CRT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
IV	Intravenös
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
CT	Computertomogramm
ICRU	International Commission on Radiation Units
EBRT	External-beam Radiotherapie
CTC	Common Toxicity Criteria
Kg	Kilogramm
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

## 9. Danksagung

Herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. R. Sauer für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit diese an der Strahlentherapeutischen Universitätsklinik Erlangen durchzuführen.

Besonderer möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Brunner danken für die vielen wertvollen Ratschläge und Hilfen, für sein beständiges, zuverlässiges und hilfsbereites Engagement bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herzlichen Dank an alle Sekretärinnen der Strahlentherapie, die gerade in der Anfangszeit der Arbeit, beim Sortieren und Beschaffen der Akten, immer freundlich und hilfsbereit waren.

Herzlichen Dank an meinen Freund Herrn Eberhard Hadem, der mir bei der Korrektur von Rechtschreibung und Grammatik zu Seite stand.

Herzlichen Dank an meiner Lebenspartnerin Frau Melanie Dümmler für die tatkräftige Unterstützung und die ständige Motivation.

Danken möchte ich meiner Familie für Ihre tatkräftige Unterstützung während meines Studiums und bei der Fertigstellung der Doktorarbeit.

Herzlichen Dank an Herrn Christoph Ziegler, der mir bei Fragen und Problemen mit EDV und Formatierung immer wieder eine große Hilfe war.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Andreas Maximilian Rupp

Geburtsdatum: 09.01.1973

Geburtsort: Offenbach am Main

Eltern: Hans-Jürgen Rupp , Masseur / Physiotherapeut

Christine Rupp, geb. Primbs, Masseurin

Geschwister: Alexander Christian Rupp

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig, keine Kinder

1979 – 1983 Grundschule Ansbach West

1983 – 1986 Hauptschule Ansbach West

1986 – 1990 Realschule Ansbach

Abschluss: Mittlere Reife

1990 – 1992 Fachoberschule Ansbach

1992 – 1993 Bundeswehrsoldat Sanitätsdienst

1993 – 1995 Krankengymnastikschule Grünstadt

Abschluss: staatlich anerkannter Physiotherapeut

1995 – 1999 Tätigkeit als Physiotherapeut

1999 – 2001 Berufsoberschule Nürnberg Bereich Sozialwesen

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

2001 – 2008	Medizinstudium Friedrich-Alexander-Universität Erlangen März 2004 Ärztliche Vorprüfung April 2008 Ärztliche Prüfung Approbation Mai 2008
Okt 2008 – Juni 2010	Assistenzarzt der Chirurgie im Krankenhaus Nürnberger Land in Lauf
seit Juni 2010	Assistenzarzt der Unfall- und Orthopädischen Chirurgie im Klinikum Nürnberg Süd



## **11. Erklärung der eigenständigen Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbständig angefertigt habe. Außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln habe ich keine weiteren verwendet und alle Erkenntnisse die aus den Hilfsmitteln/ Literaturangaben übernommen worden sind, sind als solche gekennzeichnet.

Ich habe bisher noch nie an einer Doktorprüfung teilgenommen.

Die vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form zur Erlangung eines akademischen Grades bei einem anderen Institut eingereicht.

Andreas Rupp