

3.2 Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom ist mit einer Inzidenzrate von ca. 8 je 100.000 bzw. 2% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern und 2,1 bzw. 0,4% bei Frauen eine seltene Erkrankungsform. 82% der Erkrankten sind Männer. Das Erkrankungsalter liegt bei Männern im Mittel bei 60 Jahren, bei Frauen bei 64 Jahren. 10% der Erkrankten sind jünger als 45/48 und 10% älter als 75/81 Jahre (Tab. 25).

Die Daten des TRM aus den letzten 20 Jahren (Tab. 29) belegen zum einen den zunächst auf wenige Kliniken begrenzten Start der Krebsregistrierung in den ersten Jahren. Trotzdem lassen diese Daten eine entscheidende Veränderung des Erkrankungsbildes über diesen kurzen Zeitraum erkennen. Heute werden 53,9% der Ösophaguskarzinome im unteren Drittel der Speiseröhre diagnostiziert, früher waren es 34,9%. Gleichzeitig hat sich die Anzahl der Adenokarzinome verdreifacht und liegt heute bei 27,6%. Ursachen für eine solche Veränderung sind nicht bekannt. Beim Plattenepithelkarzinom ist der Zusammenhang mit Alkoholabusus und Rauchen wohl gesichert. Die weltweite Variation der Inzidenzraten belegt dies: Die höchsten Raten (Weltstandard) werden für Männer aus Frankreich in der Region Calvados (22,3) und dem Elsaß (16,3) für den Anfang der 90er Jahre belegt. Es folgen Schottland mit 11,1, außerhalb Europas Hongkong mit 14,2 und China Tianjin mit 14,0 sowie Hiroshima mit 10,7. Für die USA (SEER) werden 4,5, für Holland 5,2 angegeben. Die für die Stadt München ermittelte Inzidenzrate von 4,9 erscheint international und im Vergleich zur unabhängig ermittelten Mortalität von 4,1 plausibel. Die Inzidenzraten für Frauen liegen weltweit wesentlich niedriger und zeigen nicht diese auffälligen regionalen Unterschiede. Die Geschlechtsverteilung hat sich in Deutschland im beobachteten Zeitraum praktisch nicht geändert, was mit der amtlichen Mortalität belegt werden kann (Abb. 24).

Für das Adenokarzinom und dessen auffällige Zunahme gibt es dagegen keine stichhaltigen Zusammenhänge. Als Risikofaktor wird der Barret-Ösophagus genannt, eine Epithelmetaplasie infolge eines chronischen gastro-ösophagealen Refluxes, für dessen kurzfristige Zunahme es keine Erklärung gibt. Solche epidemiologischen Veränderungen zeigen die Grenzen der Ursachenforschung anhand epidemiologischer Daten. Die Neuerkrankungen beim Magenkrebs gehen beispiellos bei beiden Geschlechtern zurück, die des Ösophaguskarzinoms bleiben konstant, aber die Lokalisation und die Histologien verändern sich. Trotz der erkenntnistheoretisch günstigen Situation mit einer Phase von Veränderungen gibt es für den Rückgang des Magenkarzinoms und die beobachteten histologischen Verschiebungen letztlich keine Erklärung. Zwar wird die Krebsentstehung zunehmend komplexer als Wechselwirkung von genetischer Ausstattung und von Faktoren der Umwelt gesehen. Die modulierenden – hemmenden oder begünstigenden – und die verursachenden Faktoren können prinzipiell genetisch oder exogen bedingt sein. Kurzfristige Änderungen können aber eigentlich nur exogen beeinflusst sein. Sie müßten letztlich auf Zusammenhänge mit bekannten Verhaltensweisen zurückzuführen sein. Aus den nicht sehr systematischen Angaben zur Ätiologie im TRM ergibt sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Einfluß von Tabak und Alkohol.

Welches Krankheitsbild sehen die Kliniken in der Region München heute (Tab. 31)? Die T-Kategorie wurde aus den pT-Befunden und den prätherapeutischen T-Angaben zusammengesetzt, damit trotz der niedrigen Dokumentationsqualität einige Daten präsentiert werden können. 56,7% aller Befunde fallen in die T3-Kategorie (Tumor infiltriert Adventitia). Eine Geschlechtsabhängigkeit ist nicht erkennbar. Mit der T-Kategorie steigt der Lymphknotenbefall sowie der Anteil der primär metastasierten Patienten. Adenokarzinome

werden mit einem prognostisch günstigeren Stadium diagnostiziert, woraus sich wiederum der Zusammenhang mit der Lokalisation ergibt. Diesen Zusammenhang zwischen Lokalisation und Histologie verdeutlichen die Tab. 32 und 33. Beachtenswert ist auch der Zusammenhang zwischen der Histologie bzw. der Tumorlokalisation und der Metastasenlokalisation. Beim Plattenepithelkarzinom werden 37,6%, beim Adenokarzinom dagegen 62,4% der Metastasen in der Leber diagnostiziert. Multivariat hat als Risikofaktor für die Lebermetastasierung neben dem Stadium nur die Histologie und nicht die Tumorlokalisation einen Einfluß.

Der nächste epidemiologische Aspekt zum Krankheitsbild ist das Überleben. Das Ösophaguskarzinom gehört zu den Tumoren mit ungünstigster Prognose (Abb. 34). Wegen der unvollständigen Erhebung, insbesondere der inoperablen Erkrankungen, wird die Realität etwas zu gut dargestellt. Im säkularen Vergleich vor 1988 versus nach 1987 ist eine geringfügige Verbesserung zu erkennen, die letztendlich auf die Veränderungen der Histologie zurückzuführen ist (Abb. 36). Der gewichtete Mittelwert der Überlebenskurven zur Histologie liegt wiederum etwas günstiger als die der Abb. 34, was auf die häufigeren Histologieangaben bei günstigeren Stadien verweist. Den Zusammenhang zwischen Überleben und Histologie bzw. Lokalisation beschreiben die Abb. 36 und 37.

Auf die Frage, inwieweit auch therapeutische Maßnahmen zu dieser leichten Verbesserung des Überlebens beigetragen haben, gibt Abb. 35 eine univariate Antwort. Im häufigsten Stadium UICC III (T3N1M0 und T4N_M0) beträgt das 2-Jahres-Gesamtüberleben vor 1988 29% und ab 1988 28,2%. Für die UICC-Stadienklassifikation IIa (T2-3N0M0) und IIb (T1-2N1M0) kann mit den Patientenzahlen des TRM ebenfalls kein Unterschied in den Überlebensraten belegt werden. Tab. 30 beschreibt Aspekte der eingesetzten Therapie-maßnahmen im Verlauf von 20 Jahren, die eine bemerkenswerte Dynamik der Strategien erkennen lassen, aber offensichtlich zu keinem entscheidenden Durchbruch geführt haben.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes ist auch auf Tab. 18 zu verweisen. Die mediane Überlebenszeit nach Metastasierung liegt bei 5 Monaten (S32), 90% versterben innerhalb von 18 Monaten (S33). Die Zeitdauer bis zur Progression bei einem M0-Befund hängt wie bei allen Krebserkrankungen vom Stadium ab. Für alle nach einem M0-Befund progredient werdenden Patienten liegt der Median für die tumorfreie Zeit bei 11 Monaten (S30) und die 90%-Grenze bei 36 Monaten (S31).

Jahrgang	n=2014 %	Alter Mittelwert Jahre	Geschlecht männlich %	Lokalisation			Histologie	
				ob. 1/3 %	mittl. 1/3 %	unt. 1/3 %	Platte %	Adeno %
1978-83	9.7	58.6	86.2	17.4	47.7	34.9	90.6	9.4
1984-89	16.1	58.3	84.0	17.7	37.9	44.4	83.5	16.5
1990-95	34.9	58.8	83.2	18.9	24.6	56.5	77.1	22.9
>1995	39.3	60.7	83.0	19.8	26.3	53.9	72.4	27.6

Tab. 29: Veränderung klinischer Kenngrößen seit 1978

n=2014 Jahrgang	Therapie							LK-Ausräumung		Op.	
	Op. %	Op. Rad. %	Op. Chemo. %	Rad. %	Chemo. %	Rad. Chemo. %	Op. Rad. Chemo. %	radikal %	selektiv %	Teil- resekt. %	Op. Ektomie %
1978-83	42.0	13.6	0.6	35.8	2.5	1.2	4.3	80.0	20.0	24.1	75.9
1984-89	36.7	15.3	1.0	21.7	1.0	16.3	8.0	82.0	18.0	8.7	91.3
1990-95	41.8	5.3	4.8	10.8	5.3	19.9	12.1	96.0	4.0	7.9	92.1
>1995	31.0	2.0	7.0	6.3	9.0	26.9	17.8	69.0	31.0	5.9	94.1

Tab. 30: Veränderung der Therapiestrategien seit 1978

T (komb.)	n=1328 %	Alter Mittelwert Jahre	Geschlecht männlich %	pN			M1 %	Lokalisation			Histologie	
				pN0 %	pN+ %	pNx %		ob. 1/3 %	mittl. 1/3 %	unt. 1/3 %	Platte %	Adeno %
T1	14.2	59.9	85.6	77.2	20.3	2.5	3.7	10.3	20.6	69.1	59.2	40.8
T2	15.2	59.9	83.7	47.3	48.9	3.8	12.4	12.6	23.6	63.8	66.7	33.3
T3	56.7	58.4	84.6	32.1	64.6	3.3	22.4	20.8	25.7	53.5	78.4	21.6
T4	13.9	58.5	80.5	31.1	60.0	8.9	27.0	29.3	35.3	35.4	85.2	14.8

Tab. 31: Verteilung klinischer und epidemiologischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der T-Kategorie (kombiniert aus präT und pT) für alle Patienten seit 1988

Lokalisation	n=1317 %	Alter Mittelwert Jahre	Geschlecht männlich %	M1 %	Metastasenlokalisierung					Histologie	
					Lunge %	Leber %	Skelett %	LK %	sonst. %	Platte %	Adeno %
oberes 1/3	19.4	57.0	81.2	16.5	38.7	14.6	10.7	22.7	13.3	93.0	7.0
mittleres 1/3	26.4	58.2	78.5	16.1	23.4	18.7	8.4	26.2	23.3	96.0	4.0
unteres 1/3	54.2	60.5	86.6	20.9	15.2	28.3	10.1	30.0	16.4	48.4	51.6

Tab. 32: Verteilung klinischer und epidemiologischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation für alle Patienten seit 1988

Histologie	n=1473 %	Alter Mittelwert Jahre	<60 J. %	Geschlecht männlich %	M1 %	Lokalisation			Leber- metast. Anteil %
						ob. 1/3 %	mittl. 1/3 %	unt. 1/3 %	
Platte	75.2	58.5	59.0	81.4	16.1	25.0	34.1	40.9	18.6
Adeno	24.8	62.4	41.8	89.1	24.6	2.3	3.8	93.9	30.1

Tab. 33: Verteilung klinischer und epidemiologischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie für alle Patienten seit 1988

Insgesamt sind 3,8% fehlende oder unspezifische Histologien, 1,8% undifferenzierte Karzinome, 1,7% multiple Angaben und 0,4% Sarkome im TRM gespeichert und bleiben in der Tabelle unberücksichtigt (s. Überleben Abb. 34).

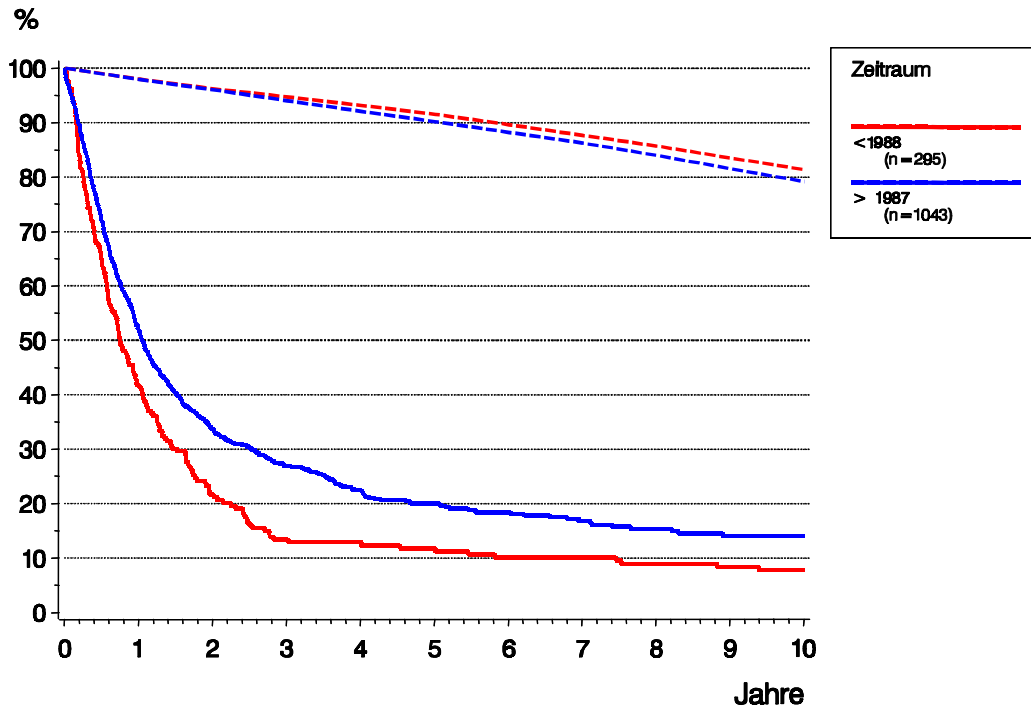


Abb. 34: Gesamtüberleben und erwartetes Überleben von vergleichbaren Alterskohorten in der Normalbevölkerung für Patienten vor und ab 1988
 Die aktuellen relativen 5-Jahres-Survivalraten der USA (SEER 1993-Kohorte) sind ca. 7% ungünstiger als die dargestellten Ergebnisse seit 1988.

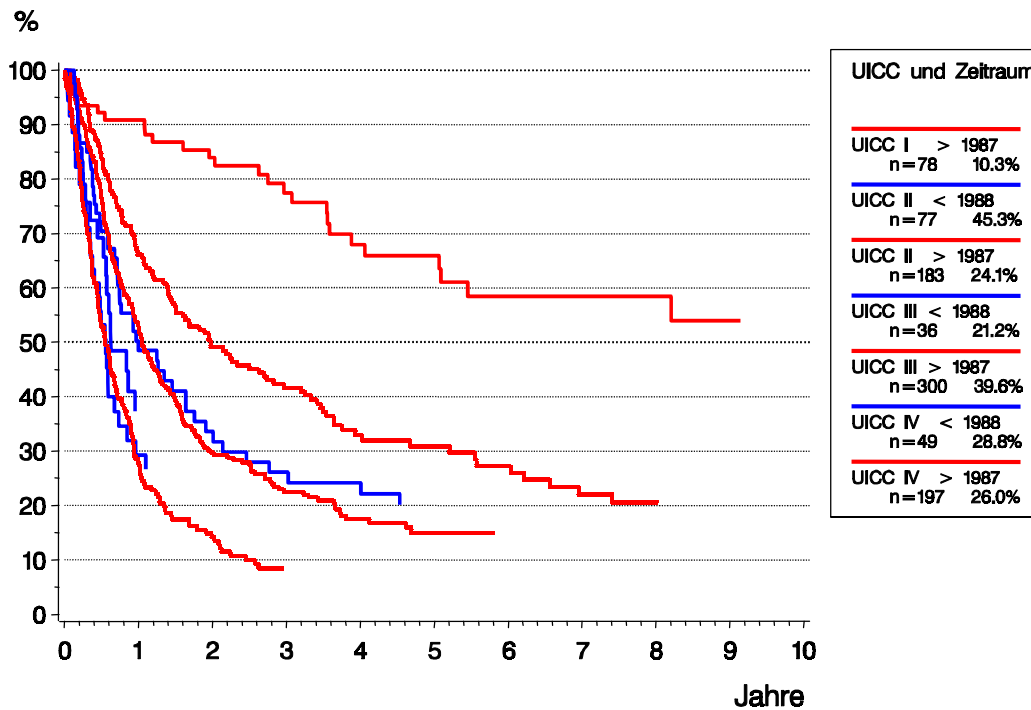


Abb. 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium vor und ab 1988
 Wegen zu geringer Patientenzahlen fehlt die Kurve für UICC I <1988. Die Anzahl der Patienten unterscheidet sich in Abb. 34 und 35 aufgrund fehlender Stadienangaben. Für die Subklassifikationen IIa und IIb lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

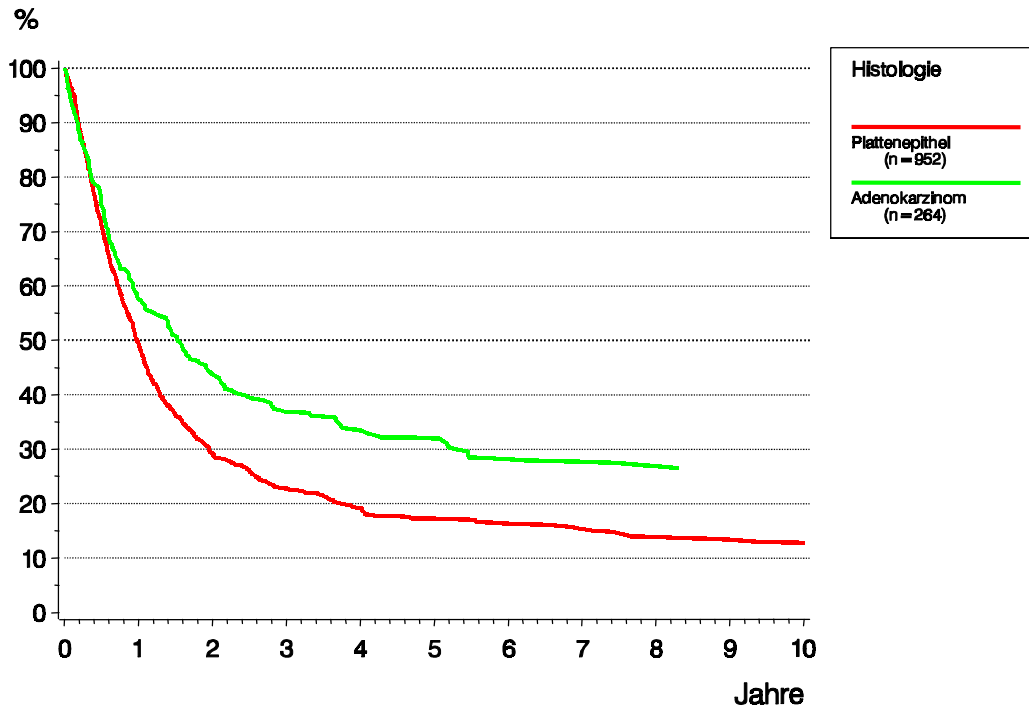


Abb. 36: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie

Da Patienten mit Adenokarzinomen ca. 4 Jahre älter sind, beschreibt das relative Survival mit einer absoluten Differenz von 13,1% nach 7 Jahren die prognostische Relevanz der Histologie (und der Lokalisation) angemessener. Im Vergleich zu Abb. 34 wird aus den günstigeren Überlebensraten ersichtlich, daß die Histologie häufiger zu den prognostisch günstigen Stadien verfügbar ist.

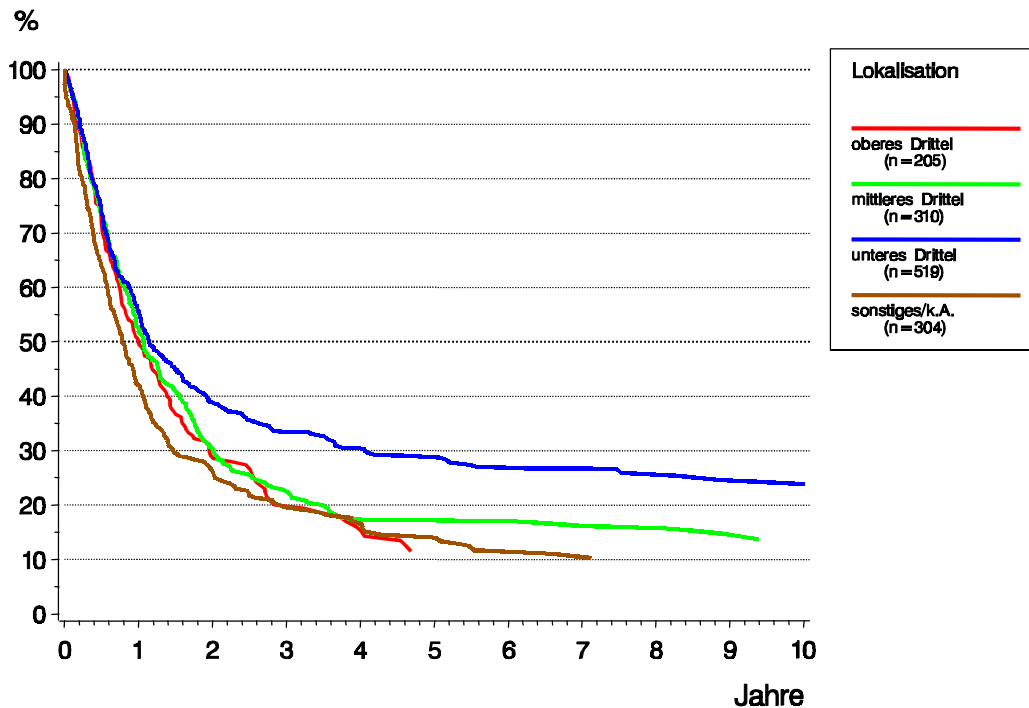


Abb. 37: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation