

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und  
Transplantationschirurgie  
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

# **Wertigkeit der Endosonographie für das Primärstaging von Ösophaguskarzinomen und Tumoren am ösophagogastralen Übergang**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Julia Buttermann  
aus Böblingen

promoviert am 09. Januar 2023



Dekan: Univ.-Prof. Dr. Gereon R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozent Dr. med. S.-H. Chon
2. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Quaas

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv.-Doz. Dr. Seung-Hun Chon, Oberarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Andere Personen als erwähnt, haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln von PD Dr. med. S.-H. Chon und in dem Institut für Pathologie der Universität zu Köln von Prof. Dr. med. A. Quaas zur Verfügung gestellt. Der ursprüngliche Datensatz stammte aus der Datenbank des endoskopischen Befundsystems „Clinic WinData“ (Version 8.05; E&L medical system GmbH, Erlangen, Deutschland). Dieser wurde von mir entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien sortiert. Demographische Parameter zu den eingeschlossenen PatientInnen wurden von mir über das Krankenhausinformationssystem „ORBIS“ (Sol.-Vers.: 08.04.27.02.1006500/ DB-Vers.: 08.04.27.02, Kernel-Vers.: 2.33.93.-rc01 (Realease), Agfa HealthCare, Morsel, Belgien) in Form von Arztbriefen und Anästhesieprotokollen recherchiert. Den Tumor betreffende Daten wurden von mir aus der Datenbank der Pathologie der Universitätsklinik Köln „PathoPro“ (Version 9.0.9070, ifms GmbH, Saarbrücken, Deutschland) erhoben. Alle diese Datensätze wurden von mir in eine Excel-Tabelle (Version 14.3.6; Microsoft Corporations, Redmond, USA) gespeist und nach Absprache mit PD Dr. med. S.-H. Chon mittels SPSS (Version 27, IBM Corp. Armonk, New York, USA) statistisch ausgewertet.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27.02.2023

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, consisting of the letters 'J. Butt' followed by a long horizontal line extending to the right.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mich bei der Arbeit an dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst Priv.-Doz. Dr. Seung-Hun Chon, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Promotionsthemas und die Betreuung der Arbeit sowie die freundliche Hilfe und Motivation zu jeder Uhrzeit und auf dem gesamten Weg. Besonders die konstruktiven Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene haben mich bereichert und ermutigt.

Zudem möchte ich mich bei Prof. Dr. Alexander Quaas für die Nutzungserlaubnis der Daten aus der Pathologie der Uniklinik Köln bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Freundinnen und Freunden, meiner Familie und meinem Partner für die liebevolle Unterstützung, den guten Zuspruch und die Geduld. Ganz besonders möchte ich abschließend meinen Eltern danken, die mir immer stärkend zur Seite standen, mir Rückhalt und Orientierung gegeben haben.

Meinem Großvater Klaus Buttermann

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1 Ösophaguskarzinom	12
2.1.1. Epidemiologie	12
2.1.2. Ätiologie	13
2.1.3. Diagnostik	14
2.1.4. Klassifikation und Staging	15
2.1.5. Therapie	19
2.2 Endosonographie	34
2.2.1. Entwicklung	34
2.2.2. Anwendung	35
2.2.3. Indikationen	36
2.2.4. Komplikationen	41
2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	41
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>42</b>
3.1 Auswahl des Studienkollektivs	42
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	43
3.3 Datenerfassung und Verarbeitung	43
3.4 Endosonographisches Staging	44
3.4.1. Untersuchungsablauf	44
3.4.2. Technische Grundlagen	45
3.4.3. Ergebnisdokumentation	46
3.5 Histopathologische Beurteilung	47
3.6 Statistik	48
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>49</b>

<b>4.1</b>	<b>Basisdaten</b>	<b>49</b>
4.1.1.	Demographische Parameter	49
4.1.2.	Tumorspezifische Parameter	50
4.1.3.	Untersuchungsspezifische Parameter	52
<b>4.2</b>	<b>Verteilung der Tumorstadien</b>	<b>53</b>
4.2.1.	Endosonographische Einschätzung	53
4.2.2.	Histopathologische Beurteilung	55
<b>4.3</b>	<b>Übereinstimmungen der T- und N-Stadien</b>	<b>57</b>
4.3.1.	Gesamtgenauigkeit	57
4.3.2.	Übereinstimmung des T-Stadium	57
4.3.3.	Übereinstimmung des N-Stadiums	59
<b>4.4</b>	<b>Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV</b>	<b>61</b>
<b>4.5</b>	<b>Einfaktorielle Varianzanalyse</b>	<b>62</b>
4.5.1.	UICC-Stadium	62
4.5.2.	Tumorlokalisierung	65
4.5.3.	ASA-Klassifikation	66
<b>4.6</b>	<b>t-Test</b>	<b>68</b>
4.6.1.	Alter, Größe, Gewicht, BMI und Tumorgroße	68
4.6.2.	Geschlecht	69
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>71</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Basisdaten</b>	<b>71</b>
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der histopathologischen Stadienverteilung</b>	<b>71</b>
<b>5.3</b>	<b>Diskussion der Staging-Genauigkeiten</b>	<b>72</b>
5.3.1.	T-Staging	72
5.3.2.	N-Staging	74
<b>5.4</b>	<b>Hypothetischer Einfluss auf die Therapieentscheidung</b>	<b>75</b>
5.4.1.	Overstaging	76
5.4.2.	Understaging	77
5.4.3.	Sonderfall cT2-Karzinome	78
<b>5.5</b>	<b>Erklärungsansätze</b>	<b>80</b>
5.5.1.	PatientInnen- und tumorbezogene Merkmale	80
5.5.2.	Inflammatorische Umgebungsprozesse des Tumors	81

5.5.3.	Lymphknotengröße als Malignitätskriterium	81
5.6	Verbesserungsansätze	82
5.6.1.	Alternative oder ergänzende Stagingmethoden	82
5.6.2.	Neuere Methoden	84
5.7	Begrenzungen dieser Studie	87
5.7.1.	Bias	87
6.	LITERATURVERZEICHNIS	89
7.	ANHANG	102
7.1	Abbildungsverzeichnis	102
7.2	Tabellenverzeichnis	103

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom
AEG	Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs
AJCC	American Joint Comittee on Cancer
ANOVA	Varianzanalyse
APC	Argon-Plasma-Koagulation
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CE-EUS	kontrastverstärkte Endosonographie
CH-EUS	kontrastverstärkte harmonische Endosonographie
CROSS	Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study Group
CT	Computertomographie
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ER	endoskopische Resektion
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiographie
ESD	endoskopische Submukosa-Dissektion
EUS	endoskopischer Ultraschall
EUS-E	endosonographische Elastographie
FNP	Feinnadelpunktion
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HGIEN	hochgradige intraepitheliale Neoplasie
ICG	Indocyaningrün
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
NPV	negativ prädiktiver Wert
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PDT	photodynamische Therapie
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopisch angelegte Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiv prädiktiver Wert
RFA	Radiofrequenzablation
SEMS	selbstexpandierender Metallstent
UICC	International Union Against Cancer

## 1. Zusammenfassung

Das Ösophaguskarzinom stellt, beide Geschlechter zusammengenommen, das siebthäufigste Malignom weltweit dar <sup>1</sup>. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist besonders in fortgeschrittenen Stadien schlecht und liegt global gesehen zwischen 15 und 25% <sup>2</sup>. Dennoch kann durch den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte ein positiver Einfluss auf den Krankheitsverlauf genommen werden <sup>3,4</sup>. Die Auswahl der Behandlungsstrategie ist abhängig vom Ausmaß der Erkrankung und wird maßgeblich von den Ergebnissen der präoperativen Staging Untersuchungen (sog. Primärstaging) beeinflusst <sup>5</sup>. Im Rahmen des Primärstaging wird der Einschätzung des Tumorstadiums mittels endoskopischen Ultraschalles (Endosonographie, EUS) eine tragende Rolle zuteil <sup>5,6</sup>.

Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie war es, die Wertigkeit der Endosonographie für das Primärstaging zu untersuchen. Dazu verglichen wir das zugeordnete Tumorstadium im präoperativen Endosonographiebefund mit der histopathologischen Bewertung des Tumorsektats bei primär operierten PatientInnen. Zusätzlich wurden demographische und tumorbezogene Parameter, wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, ASA-Klasse, UICC-Stadium, Tumurlänge und -lokalisierung auf potenzielle Zusammenhänge mit Stagingungenauigkeiten untersucht. Von insgesamt 1476 endosonographischen Staginguntersuchungen bei Ösophaguskarzinomen im Zeitraum 2006 bis 2017 konnten Daten von 304 PatientInnen eingeschlossen werden, welche in der Uniklinik Köln untersucht und primär operiert worden waren. Neoadjuvant Vorbehandelte wurden bei der Datenerhebung nicht berücksichtigt.

Das Studienkollektiv umfasste 245 (81%) Männer und 59 (19%) Frauen, bei 239 (79%) handelte es sich um ein Adeno- und bei 65 (21%) um ein Plattenepithelkarzinom. Der Altersmedian lag bei 66 Jahren. Es zeigte sich eine Gesamtgenauigkeit von 51% bezüglich korrekter Vorhersage des T-Stadiums und 66% bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus (N-Kategorie). Genauer betrachtet stimmte die endosonographische Stadieneinteilung unabhängig von der N-Kategorie im pT1-Stadium in 35% (50/143), im pT2-Stadium in 33% (16/48), im pT3-Stadium in 84% (88/105) und im pT4-Stadium in 0% (0/8) mit der histopathologischen Stadieneinteilung überein. Ein pN<sup>-</sup> Stadium wurde in 66% (106/160), ein pN<sup>+</sup>-Stadium in 65% (94/144) richtig eingeschätzt. Hervorzuheben ist die Schwierigkeit, pT2-Karzinome korrekt einzuordnen, welche in 50% (24/48) der Fälle zu einer Überschätzung des Tumorstadiums (sog. Overstaging) geführt hat. Die Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren ergab, dass PatientInnen mit hohem Gewicht und BMI, der ASA-Klasse 4

oder einem niedrigen UICC-Stadium signifikant häufiger fehleingeschätzt wurden. Die anderen Parameter hatten keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Qualität des EUS.

Zusammenfassend zeigte sich die prognostische Validität des EUS im Primärstaging von Ösophaguskarzinomen in dieser Untersuchung geringer als aufgrund der Ergebnisse vorheriger Studien zu erwarten gewesen wäre (Gesamtgenauigkeit im T-Staging: 55- 83%)<sup>7-11</sup>. Aufgrund fehlender Dokumentation seitens der Untersucher bezüglich der vermuteten Subgruppe bei Frühkarzinomen (uT1a oder uT1b) ist die abschließende Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit bei deren Abgrenzung von T2-Karzinomen erschwert und vermittelt den Eindruck einer geringen Treffsicherheit mit Tendenz zum Overstaging.

Zusätzlich ist von Setting-bedingten Bias auszugehen: Die Zuweisung erfolgte meist von außerhalb mit operativer Intention, daher lagen zusätzliche Befunde vor, welche ein fortgeschrittenes Krankheitsgeschehen suggeriert haben könnten. Hinzu kommt vermutlich eine psychologische Tendenz der Endoskopiker, diesen Vorbefunden zu folgen, sowie den PatientInnen eine ausreichende, meist operative, Behandlung anbieten zu wollen. Obwohl das Gewicht, der Allgemeinzustand und das UICC-Stadium in dieser Untersuchung einen statistisch relevanten Einfluss auf die Genauigkeit hatten, bleibt der kausale Zusammenhang dieser Faktoren hypothetisch. Erklärungs- und Lösungsansätze werden in dieser Arbeit diskutiert.

Aus der mangelnden Aussagekraft des EUS, welche eine adäquate Therapiewahl erschwert, ergibt sich der Bedarf an umfangreichen, prospektiven und randomisierten klinischen Studien bezüglich ergänzender präoperativer Untersuchungsmethoden, um die diagnostische Genauigkeit im klinischen Setting zu erhöhen.

## 2. Einleitung

### 2.1 Ösophaguskarzinom

#### 2.1.1. Epidemiologie

Ösophaguskarzinome machten 2020 weltweit bei beiden Geschlechtern nur etwa 3% aller Karzinomneuerkrankungen aus. Gleichzeitig stellten Karzinome der Speiseröhre die sechsthäufigste tumorassoziierte Todesursache dar <sup>1</sup>. In Deutschland erkrankten 2018 (laut neusten Zahlen des Robert-Koch-Instituts) 5710 Männer und 1840 Frauen an einem Ösophaguskarzinom, nur jeder 3. Tumor wurde in einem frühen Stadium (UICC I/II) diagnostiziert <sup>12</sup>. Demnach handelt es sich um eine seltene Krebsart mit einer hohen Mortalität: die Symptome sind unspezifisch und das Karzinom sehr aggressiv <sup>1,12</sup>.

Die Erkrankten sind hierzulande in 76% der Fälle Männer. Sie erkrankten im Median 3 Jahre früher als Frauen (68 Jahre versus 71 Jahre) <sup>12</sup>.

Histopathologisch handelt es sich bei dem Großteil der Ösophaguskarzinome um Plattenepithel- oder Adenokarzinome (> 90%) <sup>13</sup>. In Deutschland machten 2016 Plattenepithelkarzinome (PEC) bei Frauen 56% und bei Männern 43% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus <sup>14</sup>. Mischformen und andere Typen wie Sarkome oder kleinzellige Tumore finden sich nur bei 5-6% und spielen daher eine untergeordnete Rolle <sup>15</sup>.

Bezüglich der Inzidenz sowie dem Verhältnis von Plattenepithel- zu Adenokarzinomen bestehen große geographische Unterschiede. Interessant ist, dass seit ca. 40 Jahren eine stete Zunahme von Adeno-, sowie eine Abnahme von Plattenepithelkarzinomen in den westlichen Industrienationen beobachtet werden konnte <sup>15-17</sup>. In Deutschland hat sich die Inzidenz von Adenokarzinomen innerhalb der letzten 20 Jahre versiebenfacht Ihr Anteil an allen Ösophaguskarzinomen ist auf 40-50% gestiegen <sup>12,18,19</sup>. Global gesehen dominiert laut einer Schätzung der „International Agency for Research in Cancer“ im Jahr 2012 jedoch das Plattenepithelkarzinom mit 88% Anteil an allen Ösophaguskarzinomen <sup>20</sup>. Die höchsten Inzidenzraten für Speiseröhrenkrebs allgemein, sowie für Plattenepithelkarzinome im speziellen, finden sich im sogenannten „asiatischen Gürtel für Ösophaguskarzinome“, der sich von der Osttürkei über den Iran bis zu den ostasiatischen Ländern erstreckt <sup>21</sup>. Hier steigt die Inzidenz in einzelnen Regionen auf 100 Erkrankungen pro 100.000 Personen, dabei handelt es sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome <sup>21,22</sup>.

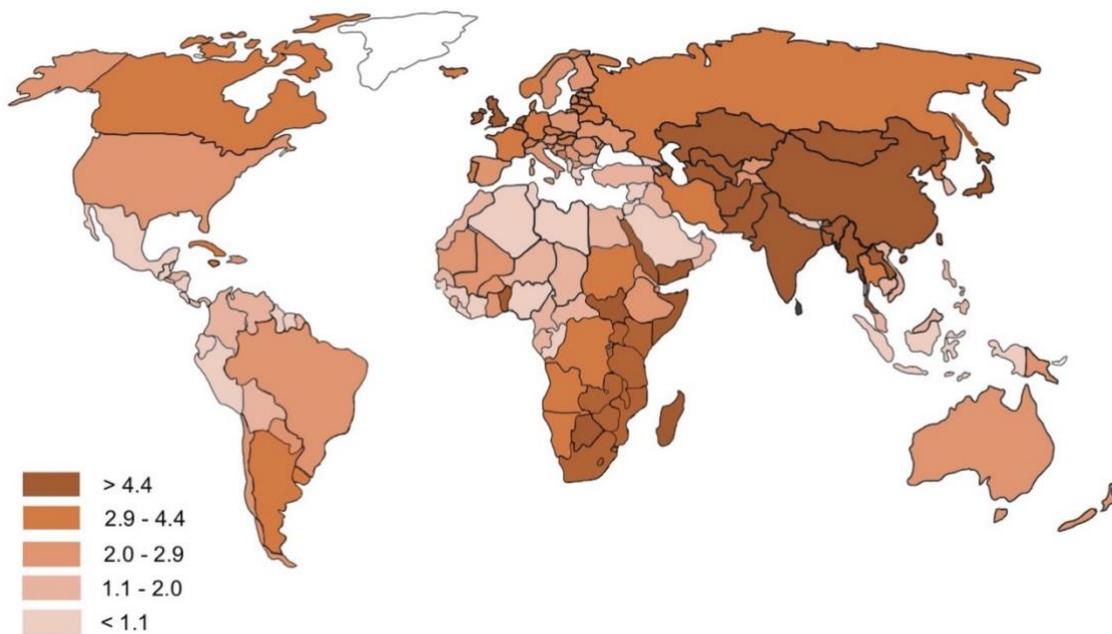


Abbildung 1: Weltweite Inzidenzraten altersstandardisiert für Ösophaguskarzinome 2020 pro 100.000 <sup>1</sup>

### 2.1.2. Ätiologie

Zur Entstehung eines Malignoms in der Speiseröhre führt in der Regel das Zusammenspiel verschiedener Noxen, Verhaltensmuster und Veranlagungen. Es ist sinnvoll, die ätiologischen Faktoren der beiden histologischen Entitäten getrennt voneinander zu betrachten.

Rauchen stellt sowohl für das Plattenepithel- als auch für das Adenokarzinom einen Hauptrisikofaktor dar, wobei hier die Höhe und die Dauer des Konsums entscheidend sind <sup>12,23</sup>. Ein weiterer gemeinsamer Risikofaktor ist eine Motilitätsstörung der Speiseröhre und des gastroösophagealen Schließmuskels (Achalasie) <sup>24</sup>.

Für das Plattenepithelkarzinom ist vor allem der synergistische Effekt von Tabak- und Alkoholkonsum sowie das Ausmaß desselben entscheidend <sup>25,26</sup>. Da bei dieser Karzinomentstehung die chronische Entzündung der Ösophagusschleimhaut eine Rolle spielt, gelten diese fördernden Faktoren wie Stenosen nach Verätzungen und Strahlenbelastung als wahrscheinlich begünstigend. Der vermehrte Konsum von rohem Fleisch, von sehr heißen Getränken (> 65°C) sowie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus als geringfügig begünstigend <sup>22,25,27-30</sup>. Es besteht der Konsens, dass auch Zweitneoplasien im Kopf-Hals-Bereich das Risiko für synchrone Plattenepithelkarzinome steigern und umgekehrt <sup>31</sup>. Ursächlich für die vielen, geographisch in Asien und Ostafrika konzentrierten Erkrankungsfälle,

ist vermutlich ein multifaktorielles Geschehen aus erblicher Veranlagung und Umweltfaktoren<sup>32,33</sup>.

Adenokarzinome dagegen sind verknüpft mit chronischem Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre (Gastroösophageale Refluxkrankheit: GERD), weswegen sie meist im distalen Ösophagusdrittel sowie am ösophagogastralen Übergang zu finden sind<sup>25,34</sup>. PatientInnen mit GERD entwickeln in 8-14% der Fälle eine Barrett-Mukosa, eine Metaplasie des ursprünglichen Plattenepithels zu Zylinderepithel, welche als potenzielle Präkanzerose gilt<sup>35</sup>. Faktoren, die einen gastroösophagealen Reflux begünstigen, wie Übergewicht, Hiatushernien oder eine ballaststoffarme, fettreiche Ernährung begünstigen dadurch auch die Entstehung von Adenokarzinomen<sup>25,34</sup>. Der Inzidenzanstieg von Adenokarzinomen besonders bei Männern in Industrienationen korreliert mit der steigenden Prävalenz adipöser Menschen und der Refluxkrankheit in den letzten 40 Jahren<sup>16,34</sup>.

### **2.1.3. Diagnostik**

Das Ösophaguskarzinom als „stummes“ Karzinom bleibt lange asymptomatisch.

Die meisten Tumore werden erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, denn Symptome wie Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, frühes Sättigungsgefühl oder thorakale Schmerzen sind eher unspezifisch<sup>12</sup>.

Nach der Erhebung von Anamnese und klinischem Befund ist die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) essenziell. Die Erfassung von Lokalisation und Ausdehnung des Malignoms, die Beurteilung etwaiger Barrett-Metaplasien sowie eine Probenentnahme sind hiermit möglich. Das Verfahren ist heute sehr sicher und bietet mit 95-100% eine hohe Sensitivität<sup>36,37</sup>. Bei PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms, werden dabei zur Detektion von Frühstadien und Dysplasien eine Chromoendoskopie (topische Färbung mit Lugol'scher Lösung) oder computergestützte digitale Verfahren (z.B. narrow-band-imaging) empfohlen<sup>5</sup>.

Nach Diagnosesicherung zählen zur Primärdiagnostik ferner eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens sowie in speziellen Fällen der Halslymphknoten. Außerdem sollte eine Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens durchgeführt werden, um Metastasen auszuschließen. Die CT-Untersuchung kann mit einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kombiniert werden, um ein organübergreifendes Wachstum besser beurteilen zu können, dies gehört jedoch nicht zu den Routineverfahren<sup>38</sup>. Bei fortgeschrittenen Tumoren, die Kontakt zum Tracheobronchialsystem haben, sollte zur Beurteilung der trachealen Invasion und etwaiger Fisteln eine flexible Bronchoskopie durchgeführt werden<sup>39</sup>. Bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs in

fortgeschrittenen Stadien kann, laut der aktuellen S3-Leitlinie von 2021, eine diagnostische Laparoskopie zum Metastasenausschluss indiziert sein <sup>5</sup>.

Neben der Erfassung des Ausmaßes des Tumorgeschehens, ist es wichtig, die funktionelle Operabilität der häufig multimorbiden PatientInnen durch entsprechende Untersuchungen zu beurteilen <sup>5</sup>.

Ein zentraler Bestandteil des diagnostischen Prozesses und gleichzeitig dieser Arbeit bildet der endoskopische Ultraschall. Er sollte bei allen PatientInnen zum Tumorstaging eingesetzt werden, um das Karzinom nach der aktuellen TNM-Klassifikation einzuteilen. Gegenüber der CT ist die Endosonographie aussagekräftiger was die Tiefeninfiltration des Tumors in die Ösophaguswand und das Identifizieren malignitätsverdächtiger Lymphknoten betrifft <sup>5,40</sup>.

## **2.1.4. Klassifikation und Staging**

### **Einteilung nach Lokalisation**

Nach der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation, die von dem „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) in Kooperation mit dem „TNM Committee of the International Union Against Cancer“ (UICC) formuliert wurde, erfolgt die Unterscheidung der Karzinome des Ösophagus nach der Lokalisation folgendermaßen (Abb. 2) <sup>41</sup>:

- Zervikaler Ösophagus:  
Ab dem oberen ösophagealen Sphinkter bei ca. 15 cm ab Zahnreihe (ZR, ab distal der Schneidezähne gemessen) bis zum Eintritt des Ösophagus in den Thorax bei < 20 cm ab ZR
- Thorakaler Ösophagus:
  - Oberer thorakaler Abschnitt: Von der Suprasternalgrube bei etwa 20 cm ab ZR bis zum unteren Rand der Vena Azygos bei < 25 cm ab ZR
  - Mittlerer thorakaler Abschnitt: Zwischen der Vena Azygos und den unteren pulmonal Venen bei < 30 cm ab ZR
  - Unterer thorakaler Abschnitt: Von ca. 30 cm ab ZR bis zur Z-Linie auf Höhe des unteren ösophagealen Sphinkters bei etwa 40 cm ab ZR
- Ösophagogastraler Übergang:  
Bei 40 cm ab ZR bis 2 cm in den Fundus des Magens hinein

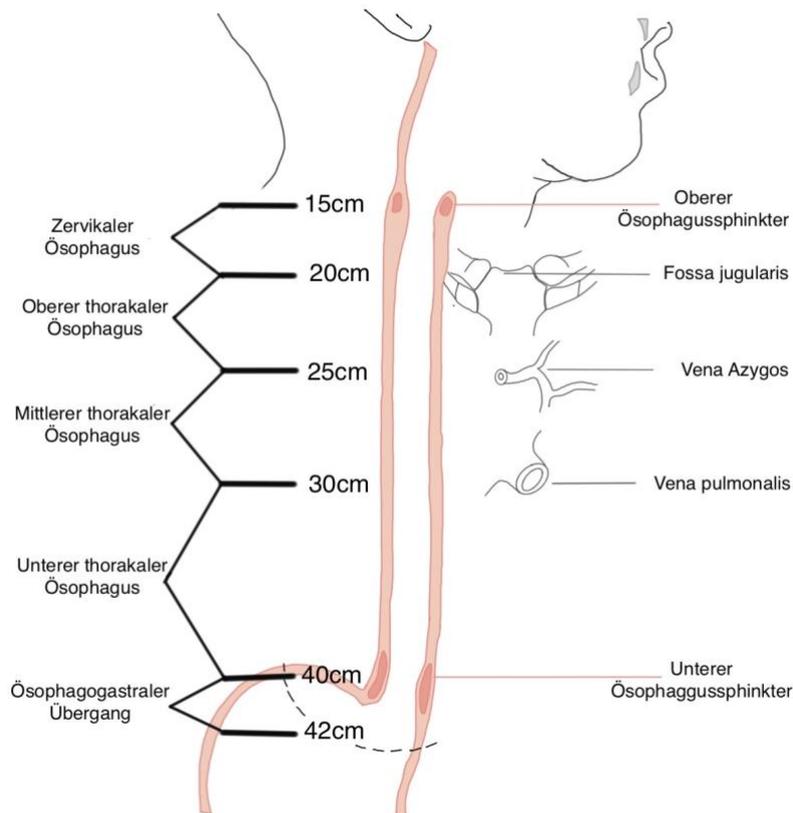


Abbildung 2: Höhereinteilung des Ösophagus mit Zentimeterangaben gemessen ab Zahnreihe <sup>41</sup>  
 (Mit Erlaubnis geändert, Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2017. Alle Rechte vorbehalten.)

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) beziehen jene Tumore mit ein, deren Tumorzentrum sich bis 5 cm oberhalb und unterhalb des ösophagogastralen Übergangs befindet. Sie werden im europäischen Raum nach Siewert eingeteilt <sup>42</sup>. Dabei werden Karzinome, die die Übergangszone einbeziehen und deren Zentrum maximal 2 cm vom ösophagogastralen Übergang nach distal entfernt ist, nach dem Schema für Ösophaguskarzinome klassifiziert (Siewert-Typen I/II). Liegt das Zentrum des Tumors mehr als 2 cm vom ösophagogastralen Übergang entfernt im Magenfundus, wird der Tumor als Magenkarzinom klassifiziert (Siewert-Typ III) <sup>43</sup>. Als Bezugspunkt dient die Z-Linie, welche den Übergang von ösophagealem Plattenepithel zum einschichtigem Zylinderepithel des Magens darstellt <sup>44,45</sup>. In dieser Studie wurden AEG-Tumore aller drei Typen eingeschlossen.

- AEG Typ I: distales Ösophaguskarzinom: 5-1 cm oberhalb des ösophagogastralen Übergangs
- AEG Typ II: klassisches Kardiakarzinom: 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb des ösophagogastralen Übergangs
- AEG Typ III: subkardiales Magenkarzinom: 2-5 cm unterhalb des ösophagogastralen Übergangs

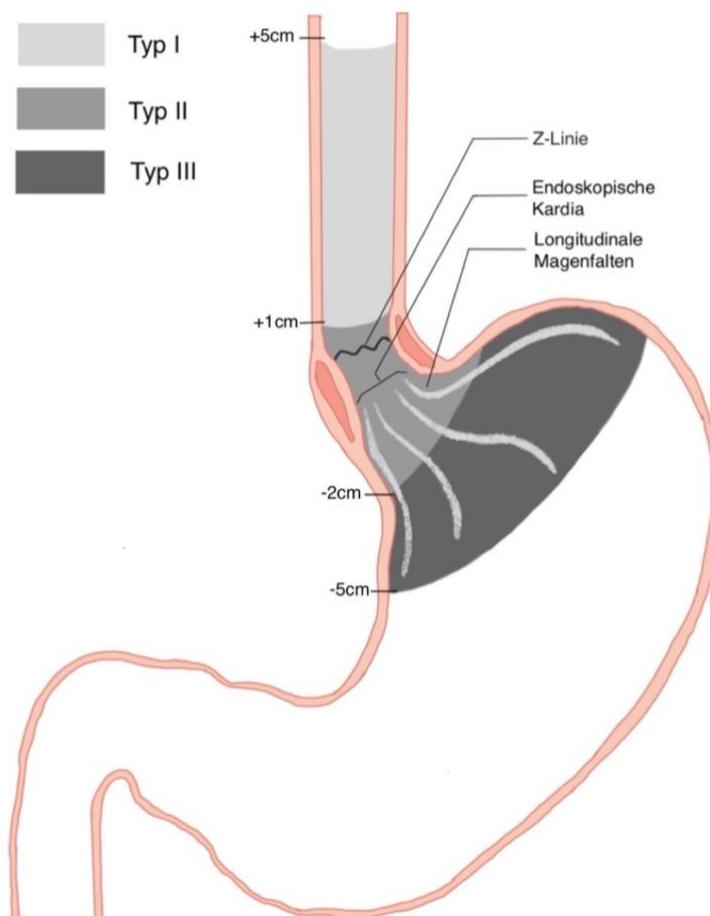


Abbildung 3: Einteilung von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG) nach Siewert <sup>46</sup>

### TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Das von dem AJCC in Zusammenarbeit mit dem UICC entwickelte Stagingssystem für Ösophaguskarzinome wurde anhand des "tumor-node-metastasis" (TNM) Prinzips entwickelt. Die aktuelle 8. Edition ist in Europa seit dem 1. Januar 2017 gebräuchlich <sup>41</sup>. Eine Veranschaulichung der TNM-Klassifikation stellt die Abbildung 4 dar, die ausführliche Tabelle findet sich im Methodenteil (siehe 3.4.3. Ergebnisdokumentation). Dabei ist zu beachten, dass

zu den regionären Lymphknoten die zöliakalen sowie die paraösophagealen Lymphknoten des Halses zählen, nicht aber die supraclaviculären Lymphknoten. Bei Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs, die in den Magen hineinwachsen, zählen auch die Lymphknoten des Magens zu den regionären Lymphknoten hinzu <sup>47</sup>.

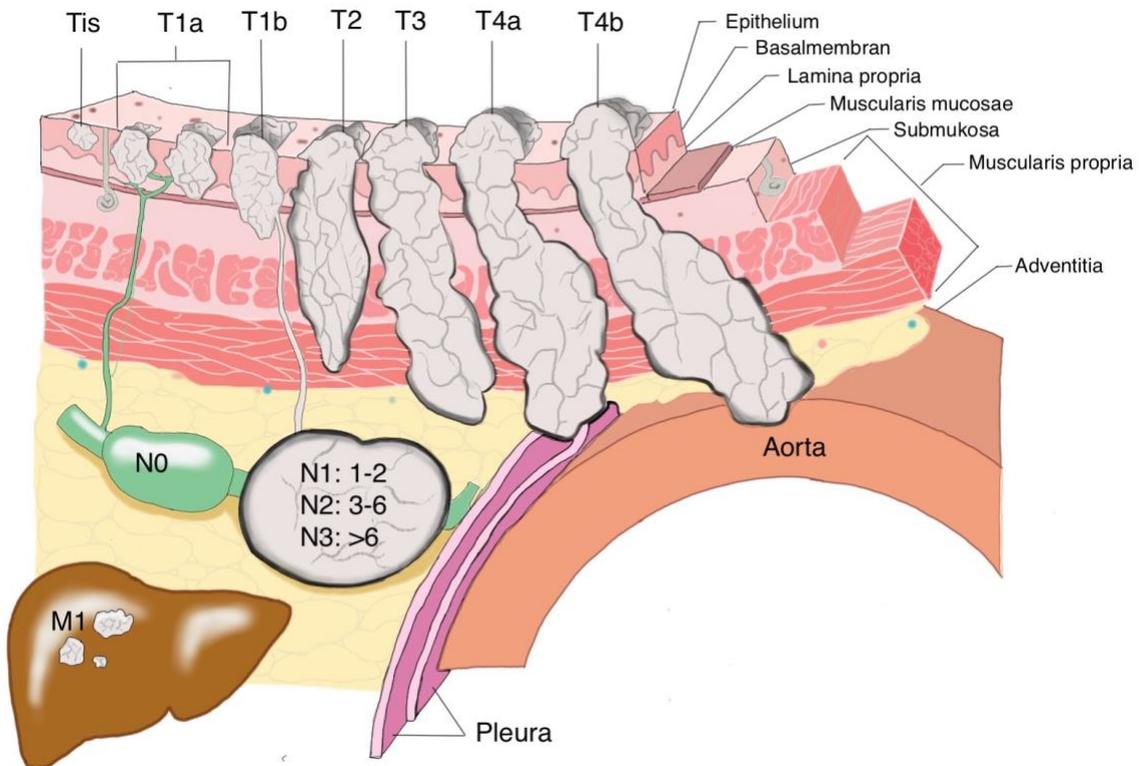


Abbildung 4: TNM Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (8. Auflage, AJCC/UICC, 2017) <sup>41</sup>

(Mit Erlaubnis geändert, Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2017. Alle Rechte vorbehalten.)

Nach erfolgter TNM-Klassifizierung lassen sich Speiseröhrenkrebsarten ebenfalls nach AJCC/UICC in verschiedene Stadien zusammenfassen. Davon werden maßgeblich Prognoseaussichten und Therapieentscheidungen abgeleitet. Die aktuelle Stadieneinteilung der AJCC/UICC von 2017 beinhalten einige Erneuerungen zu den vorangegangenen Auflagen. Es gilt zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine andere Stadiengruppierung in Gebrauch war, welche im Methodenteil dargestellt wird (siehe 3.4.3. Ergebnisdokumentation) <sup>48</sup>.

Inzwischen wird eine klinische (cTNM, Tabelle 1 und Tabelle 2), eine pathologische (pTNM) und eine postneoadjuvant pathologische (ypTNM) Klassifikation unterschieden. Des Weiteren unterscheiden die klinische sowie die pathologische Stadieneinteilung zusätzlich zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom. Die postneoadjuvant pathologische Stadieneinteilung ist für die beiden histologischen Typen die gleiche <sup>41</sup>. Aus didaktischen Gründen wird in dieser

Arbeit zusätzlich die Bezeichnung „uTN“ (endosonographisch bestimmtes TN-Stadium) verwendet.

Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (8. Auflage, AJCC/UICC, 2017)<sup>41</sup>

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-T3	N2	M0
IVA	T4	N0-N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung des Adenokarzinoms des Ösophagus (8. Auflage, AJCC/UICC, 2017) <sup>41</sup>

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
	T4a	N0, N1	M0
IVA	T1-T4a	N2	M0
	T4b	N0-N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

### 2.1.5. Therapie

Bei Karzinomen des Ösophagus bestehen verschiedene Therapiemöglichkeiten, die für Deutschland in der S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) in der aktuellen Version von 2021 als Handlungsempfehlung zusammengefasst werden. Darin wird zunächst empfohlen, die Entscheidungen über kurative oder palliative Konzepte in einer multidisziplinären Tumorkonferenz zu diskutieren. Die letztendliche Therapiestrategie hängt in erster Linie von tumorspezifischen Faktoren, wie dem T-Stadium, dem Lymphknotenstatus und der Fernmetastasierung, ab. Eine wichtige Rolle spielen außerdem Begleiterkrankungen, begünstigt durch die Risikofaktorenkonstellation. Unterernährung auf Grund von Schluckbeschwerden können Behandlungsrisiken bergen und die funktionelle Operabilität

ebenfalls einschränken. Neben der Präferenz der PatientInnen sollten im Rahmen der Diagnostik daher auch funktionelle Untersuchungen (Echokardiographie, Lungenfunktionsuntersuchung, etc.) durchgeführt und die Belastbarkeit der Erkrankten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden <sup>5</sup>.

### **Endoskopische Therapie**

Da bei mukosalen Frühkarzinomen des Ösophagus (pT1a) die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung sehr gering (0-1%) ist, hat sich die Mukosektomie mittels endoskopischer Resektion (ER) als Therapiestandard etabliert <sup>5,49,50</sup>.

Adenokarzinome der Kategorie pT1m1-3, hochgradige intraepitheliale Neoplasien (HGIEN) im Barrett-Ösophagus, sowie Plattenepithelkarzinome der Kategorie pT1m1-2 sollen mittels endoskopischer Verfahren vollständig (R0) en-bloc entfernt werden <sup>5</sup>. Liegt bereits die oberflächliche Infiltration der Submukosa eines Adenokarzinoms ohne Risikokriterien (pT1sm1, L0, V0, G1/2, keine Ulzerationen) vor, kann eine endoskopische Resektion immer noch eine Alternative zur Operation darstellen.

Folgende histopathologischen Befunde erfordern ein erweitertes chirurgisches Vorgehen mit systematischer Lymphadenektomie: Eine Lymph (L1) – oder Veneninvasion (V1), ein schlechter Differenzierungsgrad ( $\geq$  G3), eine tiefe Submukosainfiltration ( $\geq$  500  $\mu$ m) oder Tumorreste am basalen Resektionsrand (R1 basal) <sup>5</sup>. Technisch wird bei der ER zwischen einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) und einer endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD) unterschieden <sup>51</sup>. Hierzulande ist die EMR mittlerweile das Therapieverfahren der Wahl bei HGIEN und mukosalen Adenokarzinomen. Sie wird meistens mittels Ligaturtechnik bzw. in Kappentechnik eingesetzt: Die Läsion kann direkt mit einer Bandligatur abgebunden werden, oder anhand einer Saugkappe angesogen und dann abgebunden werden <sup>52</sup>. Die EMR gilt als sicher und effektiv, mit deutlich geringeren Mortalitäts- und Morbiditätsraten im Vergleich zu Ösophagektomien <sup>53</sup>. Eine Einschränkung des Verfahrens besteht darin, dass nur Läsionen bis max. 15 mm Durchmesser vollständig en-bloc reseziert werden können. Bei größeren Tumoren muss die sog. „Piece-Meal-Resektion“ (Resektion in mehreren Teilen) erfolgen, mit der Gefahr einer höheren Rezidivrate <sup>53</sup>. Aus diesem Grund wird diskutiert, ob bei größeren Läsionen im Barrett-Ösophagus der Einsatz der ESD eine Alternative darstellen könnte. Dabei wird die Mukosa im gesamten Bereich der Neoplasie mit Kochsalzlösung unterspritzt. Die Läsion kann so von der nicht erkrankten Submukosa gelöst und inklusive der befallenen Mukosa rundherum abgetrennt werden. Zurzeit liegen zu diesem Verfahren vor allem Daten aus asiatischen Ländern vor, die sich auf Plattenepithelkarzinome beziehen. Daten aus Japan konnten belegen, dass mittels ESD im Vergleich zur EMR signifikant höhere en-bloc Resektionsraten sowie deutlich weniger Lokalrezidive möglich sind <sup>54</sup>. Die Überlegenheit der ESD zeigte sich vor allem bei Läsionen,

die größer als 20 mm sind. Eine Studie aus Augsburg mit 77 PatientInnen bekräftigt den Stellenwert der ESD auch bei der Therapie von Barrettneoplasien, indem sie eine en-bloc Resektionsrate von 94,7% und eine R0-Resektionsrate von 84,2% aufzeigte<sup>54,55</sup>.

Bei der Therapie von Plattenepithelkarzinome ist die ESD auch hierzulande bereits ein etabliertes Verfahren. Bei PatientInnen mit einer HGIEN oder eines mukosalen Karzinoms im Plattenepithel sollte endoskopisch eine en-bloc Resektion erzielt werden. Ein weiterer Vorteil der ESD ist, dass durch die anschließende pathologische Aufarbeitung des Resektats eine genaue Aussage über die Tiefeninfiltration des Tumors getroffen werden kann. Die genaue histologische Infiltrationstiefe und der Resektionsgrad bestimmen dann die weitere Therapie<sup>5</sup>.

Da die EMR bei Barrettneoplasien das Problem der erhöhten Rezidivraten (bis zu 30%) mit sich bringt, soll die gesamte nicht neoplastische Barrett-Mukosa nach erfolgreicher Resektion thermisch ablatiert werden (sog. Zweistufentherapie)<sup>5,56</sup>. Die Rate an Zweitneoplasien kann auf diese Weise signifikant gesenkt werden<sup>53</sup>. Zur Verfügung stehen dabei die Radiofrequenzablation (RFA) und als weiteres Ablationsverfahren die Argon-Plasma-Koagulation (APC). Letztere kommt wegen einfacher Handhabung, hoher Verfügbarkeit und geringen Kosten bevorzugt bei der Ablation von Short-Segment-Barrett-Ösophagus zum Einsatz<sup>5,57</sup>.

Die Nachsorge nach erfolgreicher endoskopischer Therapie sollte, ebenfalls auf Grund des häufigen Auftretens metachroner Läsionen, engmaschige endoskopische Verlaufskontrollen enthalten: zunächst nach 3 Monaten, dann für 2 Jahre halbjährlich und danach jedes Jahr<sup>5,31</sup>. Tritt im Verlauf ein auf die Mukosa beschränktes Lokalrezidiv auf, obwohl eine frühere ER mit R0-Resektion erfolgreich war, kann entweder erneut endoskopisch behandelt werden oder es kann, falls keine R0-Resektion möglich ist, ein chirurgisches Verfahren gewählt werden. In einer Studie über 1000 endoskopisch behandelte Barrettfrühkarzinome trat diese Situation bei 14,5% der Fälle auf. Der Großteil (115 von 140) konnte erneut mittels ER kurativ behandelt werden, bei 21 PatientInnen mit Zweitneoplasien versagte die endoskopische Therapie. Diese PatientInnen erhielten entweder eine chirurgische onkologische Ösophagusresektion, oder eine palliative Behandlung<sup>58</sup>.

### **Chirurgische Therapie mit kurativer Intention**

Die chirurgische Resektion des Primärtumors stellt das zentrale Element bei PatientInnen mit kurativer Therapieintention dar. Eine Ausnahme bilden die nichtinvasiven und frühinvasiven Ösophaguskarzinome mit günstigem Risikoprofil, bei welchen eine endoskopische Resektion ausreichen kann (siehe 2.1.5. Therapie - Endoskopische Therapie). Maligne Tumore, die nicht mehr nur auf die Mukosa beschränkt sind und als potenziell resektabel eingeschätzt werden,

sollen vollständig entfernt werden, einschließlich der regionären Lymphknoten (siehe 2.1.5. Therapie - Lymphadenektomie) <sup>5</sup>. Da verschiedene Untersuchungen eine Verbesserung der Langzeitprognose sowie der perioperativen Letalität bei hohen Jahresfallzahlen (ab 20 Ösophagektomien pro Jahr) der behandelnden Institution feststellen konnten, sollte der Eingriff an spezialisierten Zentren für Ösophaguschirurgie durchgeführt werden <sup>5,59,60</sup>. Für die Zertifizierung als Kompetenzzentrum werden von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DAGV) mindestens 15 Ösophagusresektionen bei Malignom im Jahr gefordert, Exzellenzzentren wie die Universitätsklinik Köln benötigen mindestens 50 solcher Operationen pro Jahr <sup>61</sup>.

### **Lymphadenektomie**

Das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung stellt einen entscheidenden Prognosefaktor für beide Subtypen dar <sup>62,63</sup>. Ob und wie weit der Lymphknotenbefall fortgeschritten ist, korreliert mit dem pT-Stadiums des Primärtumors. Das zeigen eindrücklich Daten aus München, die sich mit der Lymphknotenmetastasierung bei Adenokarzinomen auseinandersetzen: Bei PatientInnen mit einer HGIEN oder einem pT1a Tumor konnten in keinem der 39 Fälle ein positiver Lymphknotenstatus festgestellt werden, bei Tumoren der pT1b Kategorie (Infiltration der Submukosa) hingegen in 22% der Fälle <sup>64</sup>. Vergleichbare Daten liegen auch für Plattenepithelkarzinome vor <sup>65</sup>.

Untersuchungen wie diese untermauern den Stellenwert der Lymphadenektomie bei fortgeschrittenen Karzinomen. Das Ausmaß derselben richtet sich nach der Lokalisation des Primärtumors. Die Entfernung der Lymphknoten des thorakalen und des abdominalen Feldes stellt das Standardvorgehen dar (sog. Zweifeld-Lymphadenektomie). Bei Karzinomen des zervikalen Ösophagus sollte zusätzlich das dritte Kompartiment d.h. die zervikalen Lymphknoten entnommen werden <sup>5</sup>.

Über die Anzahl der Lymphknoten, die entnommen werden sollten, besteht kein einheitlicher Konsens. Um laut der aktuellen pTNM-Klassifikation für Ösophaguskarzinome pN0 beschreiben zu können, müssen der Pathologie mindestens sieben regionäre Lymphknoten vorliegen. Bei der pTNM-Klassifikation des Magenkarzinoms, welches mit den Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs vergesellschaftet ist, sind 16 Lymphknoten erforderlich <sup>66</sup>. Zwei umfangreiche Studien mit insgesamt 7000 Ösophagektomien kommen zu einem radikaleren Schluss: Die eine empfiehlt je nach T-Kategorie 20-30 Lymphknoten zu entnehmen, die andere ein Minimum von 23 Lymphknoten, um eine Prognoseverbesserung zu erwirken <sup>67,68</sup>. Der Expertenkonsens der S3-Leitlinie von 2021 hält als Orientierung die Mindestanzahl von 20 entfernten Lymphknoten für plausibel <sup>5</sup>.

## Operationstechniken

Der Umfang des chirurgischen Eingriffs wird maßgeblich von der Lokalisation des Karzinoms, dem TNM-Stadium, der Histologie und dem Ausmaß etwaiger Barrett-Metaplasien bestimmt. Sollen körpereigene Organe zur Wiederherstellung der Kontinuität des Verdauungstrakts (Magen- oder Koloninterponate) verwendet werden, ist die Funktionalität derselben ebenfalls ausschlaggebend<sup>5</sup>. Ziel der Operation ist das Erreichen einer R0 Situation: Das bedeutet eine vollständige Entfernung des Tumors ohne mikroskopisch erkennbare Tumorzellen an den Resektionsrändern<sup>69</sup>. Vereinfacht dargestellt kann eine komplette Ösophagektomie, eine Ösophagusteilresektion, oder eine Magenresektion mit Ösophagusteilresektion erfolgen. Um tumorfreie Resektionsränder zu erzielen, wird bei diesen Standard-Operationstechniken in der Regel ein proximaler und distaler Sicherheitsabstand von je 2-4 cm gewählt<sup>70</sup>. Die zugehörigen Lymphknoten sollten immer mit entfernt werden (siehe 2.1.5. Therapie - Lymphadenektomie).

Einen Sonderfall stellt die limitierte distale Ösophagusresektion (sog. Merendino-Operation) dar: Bei pT1 Mukosakarzinomen des distalen Ösophagus, die nicht endoskopisch resektabel sind, ist dieses Verfahren eine Alternative zur subtotalen Ösophagektomie. Eine begrenzte Lymphadenektomie findet nur im unteren Mediastinum statt, weswegen diese Technik nur bei pT1a-Tumoren eingesetzt werden sollte. Unter Erhalt des N.Vagus erfolgt bei einer Operation nach Merendino anschließend eine Rekonstruktion mittels direkter Ösophagogastrostomie oder anhand eines Jejunuminterponats<sup>5,69</sup>.

Einen Überblick über das Resektionsausmaß laut S3-Leitlinien von 2021 in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und Histologie bietet Tabelle 3:

Tabelle 3: Resektionsausmaß in Abhängigkeit von Lokalisation und Histologie <sup>5</sup>

	<b>Adenokarzinome</b>	<b>Plattenepithelkarzinome</b>
<b>Zervikaler Ösophagus</b>	Nutzen/Risikoabwägung: Definitive Radiochemotherapie vs. Chirurgisches Vorgehen (totale Ösophagektomie oder zervikale Ösophagusresektion)	
<b>Oberer thorakaler Ösophagus</b>	Transthorakale subtotale Ösophagektomie mit Erweiterung des Resektionsausmaßes nach oral und eventueller zervikaler Anastomose	
<b>Mittlerer und distaler thorakaler Ösophagus (inkl. AEG I)</b>	Rechts transthorakale subtotale Ösophagektomie	
<b>AEG II (Kardiakarzinom)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion (vorzuziehen bei ausgedehnter Infiltration des subcardialen Magens) <b>oder</b></li> <li>• eine rechts transthorakale subtotale Ösophagektomie <b>oder</b></li> <li>• eine transhiatale abdomino-zervikale subtotale Ösophagektomie</li> </ul>	-
<b>AEG III (Magenkarzinom)</b>	Transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion	-

Zur Wahl stehen offene und minimal-invasive Operationstechniken, sowie eine Kombination derselben (Hybrid-Technik). Derzeit gibt es noch keine abschließende Beurteilung zur Überlegenheit der jeweiligen Verfahren <sup>5</sup>. In Hochvolumenzentren wie der Universitätsklinik Köln werden minimal-invasive onkologische Ösophagus- und Magenresektionen mittlerweile routinemäßig durchgeführt, die DGAV fordert mindestens 50% der Ösophagusresektionen in minimal invasiver Technik (hybrid, total minimalinvasiv oder robotisch) um die Zertifizierung als Zentrum zu erhalten <sup>61</sup>. Dabei kann das operative Trauma reduziert und gleichzeitig durch lupenähnliche Vergrößerung eine erhöhte operative Präzision erreicht werden <sup>71</sup>. Aufgrund der wenigen Daten zu diesem Thema wird die total minimal-invasive Variante noch nicht als Standardverfahren empfohlen. Zudem gibt es Studien, die dieser Technik eine erhöhte Komplikationsrate bezüglich Anastomoseninsuffizienzen und Recurrensparesen nachsagen <sup>72,73</sup>.

Bei der Art des operativen Zugangswegs wird zwischen einem thorakalen und transhiatalen Zugang unterschieden. In seltenen Fällen kann auch eine transhiatale abdomino-zervikale Eröffnung erfolgen. Durch erstgenannte Variante wird das Mediastinum und damit auch der thorakale Ösophagus durch eine thorakale Eintrittspforte erreicht. Transhiatale Verfahren bieten sich zur Resektion von Kardia- und Magenkarzinomen an. Hier erfolgt der Zugang ausschließlich von abdominal mit anschließender Eröffnung des Zwerchfells <sup>69</sup>. Die dritte Möglichkeit kombiniert einen abdominalen mit einem zervikalen Zugang, bei dem ein Durchzug des Ösophagus ohne Thorakotomie möglich ist. Welches Verfahren angewandt wird, hängt von der Lokalisation des Tumors, dem TNM-Stadium sowie der Erfahrung des Operierenden ab <sup>74,75</sup>.

Wird während der Operation eine R1-Resektion festgesellt (mikroskopisches Tumorgewebe an den Tumorrändern), kann entweder nachreseziert werden, oder aufgrund des hohen Risikos eines Lokalrezidivs eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen <sup>5,76</sup>.

### **Rekonstruktionsverfahren**

Um nach erfolgter Tumorsektion die Kontinuität des Intestinaltraktes wieder herzustellen, stehen mehrere Rekonstruktionsverfahren zur Auswahl. Das Verfahren der Wahl nach einer subtotalen Ösophagektomie ist der Magenhochzug. Stellt diese Technik keine Option dar (z.B. bei voroperiertem Magen), kann eine Koloninterposition die Alternative sein. Selten wird das Jejunum als Interponat eingesetzt, da hier der zu gewinnende Gefäßstiel meist zu kurz für eine Rekonstruktion des Ösophagus ist. Eine Hiatoplastik wird nach den genannten Verfahren empfohlen, um Hiatushernien und damit verbundene Inkarzerationen zu vermeiden <sup>5,69,77</sup>.

Eine totale Gastrektomie erfordert zur Wiederherstellung der Kontinuität am häufigsten eine Roux-Y-Jejunumschlinge mit End-zu-Seit Ösophagojejunostomie transhiatal im unteren Mediastinum. Resektion und Rekonstruktion erfolgen in der Regel einzeitig <sup>5</sup>.

### **Multimodale Therapiekonzepte**

Ab einer cT3-Kategorie sollen sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome des Ösophagus im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte behandelt werden. Prinzipiell wird dabei die kurativ intendierte Resektion ergänzt durch eine präoperative Radiochemotherapie, oder eine perioperative Chemotherapie (bei Adenokarzinomen). Daneben kommt bei funktioneller Inoperabilität, einem nicht resektablen Tumor oder bei zervikalen oder intrathorakal sitzenden Plattenepithelkarzinomen auch eine definitive Radiochemotherapie ohne Tumorsektion in Frage <sup>5,69</sup>.

Bereits bei PatientInnen mit einem cT2 Karzinom kann der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte sinnvoll sein. Bei Karzinomen dieser Kategorie steht nicht so sehr der lokale

Effekt im Vordergrund als der systemische, da sie in der Regel auf Anheiß R0 reseziert werden können. Gerade bei hochgradigem Verdacht oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen sollte demnach eine derartige Empfehlung interdisziplinär diskutiert werden. Vor allem gut belastbare PatientInnen, die sich eine sichere Tumorkontrolle wünschen, können von einer perioperativen Chemo- oder einer präoperativen Radiochemotherapie profitieren <sup>5</sup>.

Wie die definitiv chirurgischen Therapiestrategien, stellen auch multimodale Konzepte eine belastende Behandlung für die Erkrankten dar. Um das Risiko eines solchen Vorgehens abschätzen zu können, ist es wichtig, vor jeder neoadjuvanten Therapie geeignete Untersuchungen wichtiger Organfunktionen sowie ein Screening auf Mangelernährung durchzuführen <sup>5</sup>.

### **Präoperative Radiochemotherapie**

Mehrere Studien haben in der Vergangenheit das Outcome einer präoperativen Strahlentherapie ohne begleitende Chemotherapie mit dem nach alleiniger Operation verglichen. Zwei umfangreiche Metaanalysen, die randomisierte Studien mit insgesamt mehr als 1700 PatientInnen analysierten, konnten am Ende keinen Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante Bestrahlung nachweisen <sup>78,79</sup>. Laut Leitlinien kann daher eine präoperative Strahlentherapie bei operablen PatientInnen mit einer Chance auf R0-Resektion nicht empfohlen werden <sup>5</sup>.

Anders bei der Kombination einer präoperativen Strahlen- mit einer Chemotherapie: Die CROSS Studie (CROSS: "chemoradiotherapy for oesophageal cancer followed by Surgery Study Group") konnte hier für beide histologischen Subgruppen einen signifikanten Überlebensvorteil belegen (medianes Gesamtüberleben 49,4 Monate versus 24 Monate bei alleiniger Operation; HR: 0,657; 95% KI; p = 0,003). Dabei ist der Effekt bei Plattenepithelkarzinomen deutlicher ausgefallen (HR: 0,45: 0,23-0,84) als bei Adenokarzinomen (HR: 0,73: 0,52-0,998). Die 366 PatientInnen dieser Studie wurden randomisiert und einer der beiden Gruppen zugeteilt: Alleinige Tumorsektion, oder präoperative Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel plus begleitender Radiotherapie mit 41,4 Gy in 23 Fraktionen an fünf Tagen pro Woche und anschließender Operation. Karzinome von PatientInnen, die vorbehandelt worden waren, konnten in 92% der Fälle R0 reseziert werden. Ohne Vorbehandlung gelang die komplette Tumorentfernung nur in 69% der Fälle <sup>80</sup>.

Da die Mehrzahl der Studien zu diesem Thema sowie einige Metaanalysen von ähnlichen Ergebnissen berichten, gilt der Überlebensvorteil als belegt <sup>81-83</sup>. Die präoperative Radiochemotherapie soll daher sowohl bei Adeno-, als auch bei Plattenepithelkarzinomen der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren durchgeführt werden, sofern die Erkrankten als funktionell operabel gelten <sup>5</sup>.

Als mögliches Therapieregime stehen drei verschiedene Chemotherapeutikakombinationen zur Verfügung, jeweils in Kombination mit einer begleitenden Radiotherapie (40-50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy bis 2 Gy pro Fraktion):

- 5-Fluorouracil / Cisplatin – teilweise plus dritte Substanz
- Carboplatin / Paclitaxel
- FOLFOX (Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluorouracil)

### **Perioperative Chemotherapie**

Für Adenokarzinome des Ösophagus sowie des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie  $\geq T3$  oder N+ stellt die perioperative Chemotherapie eine gleichwertige Alternative zur präoperativen Radiochemotherapie dar. Für Plattenepithelkarzinome lässt sich der lebensverlängernde Effekt in Metaanalysen nicht ausreichend belegen. Es liegt hier keine überzeugende Evidenz vor, der den Einsatz perioperativer Therapieregimes rechtfertigen würde, insbesondere im Vergleich zur präoperativen Radiochemotherapie<sup>81,84</sup>.

In Bezug auf Adenokarzinome konnten jedoch einige Untersuchungen einen signifikanten Überlebensvorteil durch Vor- und Nachbehandlung mit Chemotherapeutika gegenüber alleiniger Operation ausmachen. Von diesen wurden drei als qualitativ hochwertig eingestuft und in die S3-Leitlinien von 2021 aufgenommen<sup>5,85-87</sup>: Die erste und größte Studie, die ein derartiges Ergebnis beschrieb, war 2006 die MAGIC-Studie aus England. Sie umfasste 503 PatientInnen, welche entweder mit drei Zyklen Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil (ECF) vor und nach der Resektion behandelt wurden oder eine alleinige Operation erhielten. Aufgrund des signifikanten Vorteils im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben im Chemotherapiearm (36% versus 23%), galt das ECF-Schema lange als perioperative Standardtherapie<sup>85</sup>. Die deutsche Arbeitsgruppe der FLOT4-Studie veröffentlichte 2017 erste Ergebnisse, welche belegen konnten, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel) bei PatientInnen mit ösophagogastralen Übergangs- oder Magenkarzinomen, einer Kombination nach ECF oder ECX (Capecitabin statt 5-Fluorouracil) überlegen ist. Mittels FLOT konnte das mediane Gesamtüberleben signifikant um 15 Monate verlängert werden. Es verbesserte ebenso signifikant die Resektierbarkeit (R0-Resektion bei 85% versus 78%), das progressionsfreie Überleben (30 versus 18 Monate; HR: 0,75; p = 0,004) sowie die 2-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten (Verbesserung um je 9%). Das Auftreten perioperativer Komplikationen war in beiden Armen ausgeglichen<sup>87</sup>. Auf Grund dessen definiert das FLOT-Regime einen neuen Standard für die kurative multimodale Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des ösophagogastralen Übergangs<sup>5</sup>.

## **Definitive Radiochemotherapie**

Für eine definitive Radiochemotherapie kommen PatientInnen in Frage, die funktionell nicht operabel sind oder ein technisch nicht resektables Karzinom der Speiseröhre aufweisen. Sofern keine Fernmetastasen vorliegen, kann diese Therapieoption, unabhängig von der Histologie des Tumors, mit kurativer Aussicht angewandt werden. Das Therapieschema ähnelt dem der oben genannten präoperativen Radiochemotherapie. Es ist eine Strahlendosis von 50-60 Gy anzustreben sowie die Hinzunahme Platinhaltiger Zytostatika <sup>5</sup>. Auch wenn die definitive Radiochemotherapie nachgewiesen effektiver als eine alleinige Strahlentherapie ist, liegen Daten vor, die insbesondere bei niedrigen Tumorstadien und inoperablen PatientInnen mit Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie, die Wirksamkeit einer definitiven Strahlentherapie belegen <sup>88</sup>.

Auch bei Tumoren des Ösophagus, die technisch resezierbar wären, wird eine definitive Radiochemotherapie in manchen Fällen empfohlen. Intrathorakale Plattenepithelkarzinome der Kategorie cT3/cT4 können alternativ zur Operation auch auf diese Weise kurativ behandelt werden <sup>5</sup>. Studien und Metaanalysen zu diesem Thema konnten einer Resektion keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen <sup>84,89</sup>. Unterschiede bestehen in der loko-regionalen Rezidivrate und in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen, welche bei gleicher Überlebenschance eine individuelle Therapieempfehlung notwendig machen <sup>90</sup>.

Für Karzinome des zervikalen Ösophagus, zumeist Plattenepithelkarzinome, ist eine definitive Radiochemotherapie die Methode der Wahl. Dabei können Langzeitüberlebensraten von 17-55% erreicht werden. Chirurgische Resektionen haben eine ähnliche Überlebensprognose <sup>91</sup>. Operationen im Bereich des oberen Ösophagusphinkter gehen jedoch mit hohen Komplikationsraten (Anastomoseninsuffizienz, Vaskularisationsstörungen) und postoperativen Störungen (Anschlussstörungen, Aspirationsneigung, Recurrensparesen) einher. Es gilt bei hochsitzenden Tumoren die beiden zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten sorgfältig abzuwägen <sup>5</sup>.

Tritt trotz kurativ intendierter Operation bzw. multimodaler Behandlung ein Tumorrezidiv auf, muss das nicht zwangsläufig eine palliative Situation bedeuten. Obwohl die Mehrzahl der Fälle im Verlauf Fernmetastasen entwickeln, können isolierte Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen eine Heilungschance haben. Sogenannte Salvage-Operationen (nach definitiver Radiochemotherapie, sowie bei Tumorpersistenz), oder Salvage-Radiochemotherapien (nach operativer Primärtherapie, sowie bei postoperativ erkannten R1-Situationen) können je nach Operabilität und Allgemeinzustand vorgenommen werden. Als Salvage-Operation/Radiochemotherapie bezeichnet man die Situation, bei der nach initial kurativ intendierter Therapie wegen Residualtumor oder frühem Rezidiv doch eine weitere Behandlung erfolgen kann. Dies zu beurteilen obliegt einem erfahrenen Behandlungsteam <sup>5</sup>.

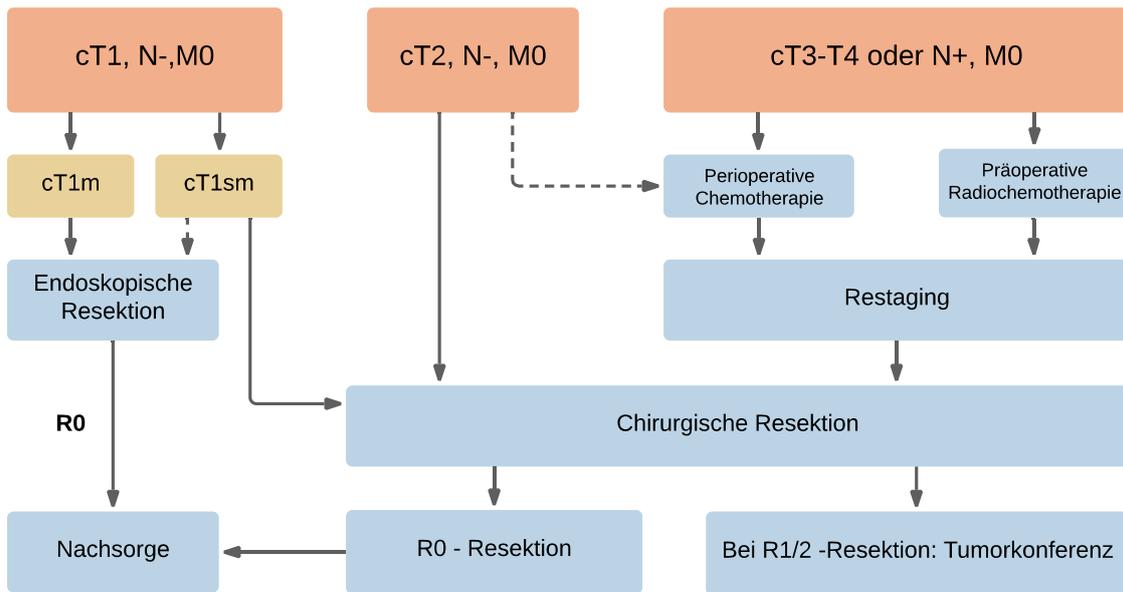


Abbildung 5: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und chirurgisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (die Kontinuität der Pfeile entspricht der Empfehlungsstärke in der S3-Leitlinie von 2021 bzw. gibt den Hinweis, dass verschiedene Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen) <sup>5</sup>

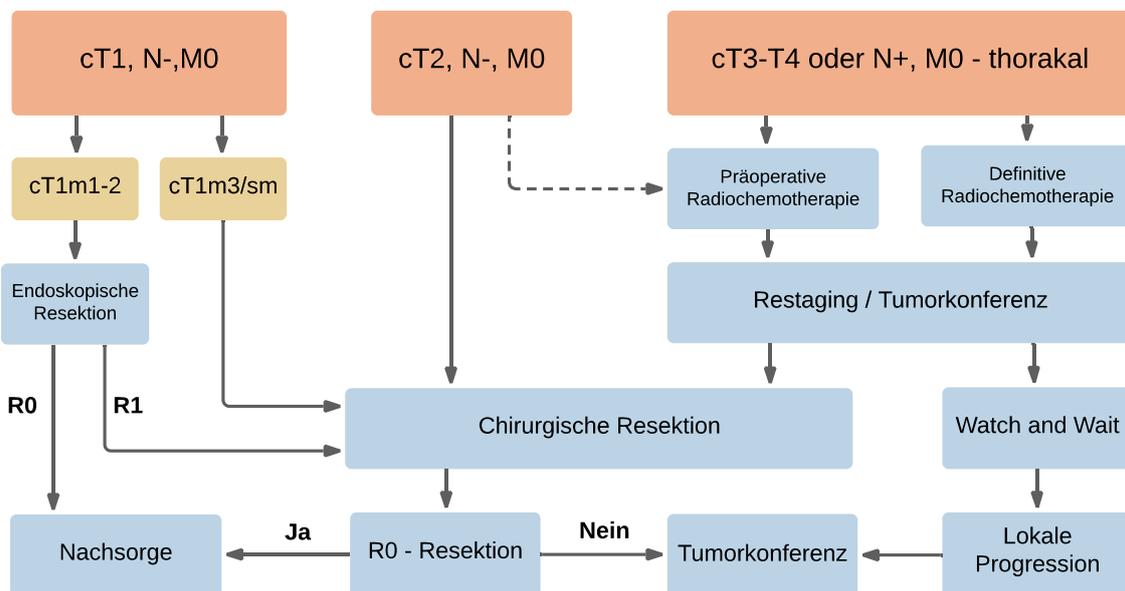


Abbildung 6: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und chirurgisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (die Kontinuität der Pfeile entspricht der Empfehlungsstärke in der S3-Leitlinie von 2021 bzw. gibt den Hinweis, dass verschiedene Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen) <sup>5</sup>

## **Palliative Therapie**

Die Prognose von PatientInnen mit Ösophaguskarzinomen ist immer noch schlecht: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt hierzulande für Frauen bei 24% und für Männer bei 26% <sup>12</sup>. Zum Zeitpunkt der Diagnose kommt bei 60% der PatientInnen nur noch eine palliative Versorgung in Frage <sup>92</sup>. Die Therapie ist palliativ sobald das Ösophaguskarzinom metastasiert ist (Stadium IV) oder es lokal so weit fortgeschritten ist, dass keine kurative Behandlung mehr erfolgversprechend ist. In diesen Tumorstadien ist der Leitgedanke nicht mehr die Heilung der Krankheit, sondern die Verlängerung der Lebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität. Hier stehen systemische Therapieansätze im Mittelpunkt, die durch einzelne lokale Maßnahmen ergänzt werden können <sup>5</sup>.

Die Entfernung des Primärtumors bei PatientInnen in einem metastasierten Stadium führt nicht zu einer Verbesserung der Prognose <sup>93</sup>. Gleichmaßen bringt die Resektion von Fernmetastasen keinen prognostischen Vorteil und sollte vermieden werden. Die Ausnahme bildet eine erst intraoperativ entdeckte, gut zugängliche, kleine Metastase. Hier kann eine Resektion derselben erfolgen <sup>5</sup>.

## **Systemische palliative Therapie**

Für die Planung des genauen Therapieregimes sind besonders die Eigenschaften der PatientInnen zu berücksichtigen: Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten und nicht zuletzt der persönliche Wille. Diese Umstände sind mit der Toxizität der geplanten Chemotherapie abzuwägen. Bei Adenokarzinomen spielt auch der HER2-Status (human epidermal growth factor receptor 2) des Tumors eine Rolle. Er bestimmt den Stellenwert der „Targeted Therapy“ im palliativen Therapieschema.

Generell unterscheiden die Empfehlungen zwischen den beiden histologischen Entitäten, weshalb diese Unterscheidung im Folgenden weiter beibehalten wird <sup>5</sup>.

## **Plattenepithelkarzinome**

Die Datenlage zur palliativen Therapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus ist dünn: Es liegen keine Daten aus randomisierten Phase III Studien vor, die einen lebensverlängernden Effekt belegen könnten. Eine systemische Therapie kann dennoch angeboten werden, bedürfen aber einer sorgfältigen Abwägung der Vor- und Nachteile einer solchen Behandlung: PatientInnen in gutem Allgemeinzustand und einem Stadium IV Ösophaguskarzinom haben trotz Erstlinientherapie nur eine mediane Überlebensrate von weniger als einem Jahr <sup>85</sup>.

Die Erstlinientherapie kombiniert üblicherweise Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) <sup>5</sup>. Dreifach Kombinationen mit zusätzlich

entweder Epirubicin oder Docetaxel können die Ansprechrate verbessern, gehen aber auch mit erhöhter Toxizität einher <sup>94</sup>.

Ist kein Therapieerfolg nach Abschluss der ersten Behandlung zu verzeichnen, muss die Situation neu bewertet werden. Der Nutzen einer Zweit-Chemotherapie ist ebenfalls unzureichend belegt. Kleinere Phase II Studien weisen auf eine prinzipielle Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten, Irinotecan oder Mitomycin hin <sup>95</sup>. Diese Therapieempfehlung kann bei ausreichendem Allgemeinzustand ausgesprochen werden, meistens liegt der Behandlungsschwerpunkt in diesem Stadium jedoch auf supportiven Maßnahmen <sup>5</sup>.

### **Adenokarzinome**

Bei PatientInnen mit Adenokarzinomen des Ösophagus sollte vor der Einleitung einer systemischen Therapie der HER2-Status geprüft werden. Die Überexpression von HER2 ist ein positiv prädiktiver Faktor für eine potenzielle Therapie mit einem HER2-Antikörper und kann bei ca. 20% der AEG´s festgestellt werden. Laut der umfangreichen „ToGA-Studie“ kann bei diesen PatientInnen eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Hinzunahme von Trastuzumab erreicht werden (medianes Gesamtüberleben 13,8 versus 11,1 Monate, HR 0,74; p = 0,0046) <sup>96</sup>. Als Erstlinientherapie soll demnach bei positivem HER2-Status eine Kombination aus Trastuzumab und Platinhaltigen Zytostatika mit einem Fluoropyrimidin empfohlen werden <sup>5</sup>.

Karzinome ohne HER2-Expression werden analog zu den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus behandelt. Standard der palliativen Erstlinientherapie ist eine Zweifachkombination auf der Basis von Platin mit einem Fluoropyrimidin. Ist eine Dreifachkombination erwünscht und zumutbar, können Docetaxel, oder Epirubicin hinzugefügt werden <sup>5</sup>. Randomisierte Phase II Studien konnten zeigen, dass bei indizierter Docetaxelhaltiger Mehrfachkombination das sog. FLOT-Regime (5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel) bei vergleichbarer Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit aufweist <sup>97</sup>.

Die Datenlage bezüglich einer Zweitlinientherapie ist bei Adenokarzinomen deutlich besser: Mehrere Phase III Studien konnten hierdurch verlängerte Überlebenszeiten, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität aufzeigen. Diese Daten beziehen sich auf die Verwendung folgender zytotoxischen Einzelsubstanzen: Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, sowie für den VEGFR2-Hemmer Ramucirumab <sup>98,99</sup>. Es sollte demnach eine systemische Zweitlinientherapie erfolgen, sofern der Allgemeinzustand des/der PatientIn dies zulässt <sup>5</sup>.

### **Lokale Palliativtherapie**

Im Rahmen der palliativen und supportiven Versorgung von PatientInnen mit fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen gilt es typische Symptome zu bessern. Die wachsende

Raumforderung engt die Speiseröhre zunehmend ein und kann zu Schluckbeschwerden, Übelkeit, Schmerzen und Blutungen führen. Vor allem das Leitsymptom Dysphagie schränkt die Erkrankten stark in ihrer Lebensqualität ein und kann zu einer Vielzahl weiterer Komplikationen wie Aspiration, Fistelung und Kachexie führen <sup>100</sup>. Zur Beschwerdelinderung stehen verschiedene lokale Möglichkeiten zur Verfügung, die den PatientInnen während der begrenzten letzten Lebenszeit die bestmögliche Lebensqualität schaffen sollen <sup>5</sup>.

### **Endoskopische Stentapplikation**

Die endoskopische Implantation eines selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) ist der Standard, um tumorassoziierte Stenosen der Speiseröhre zu behandeln. Die Linderung der Dysphagie erfolgt hiermit schnell und mit einer technischen Erfolgsrate von nahezu 100% <sup>100</sup>. Die Implantation eines SEMS dauert wenige Minuten und führt in der Regel zu einer sofortigen Besserung der Schluckstörung, die auf Grund der Radialkräfte des Stents in den Tagen danach noch zunimmt. Eine prospektive randomisierte Studie mit 53 PatientInnen kam zu dem Ergebnis, dass 2/3 der PatientInnen mit einem initial stenosierenden Karzinom nach Einsatz eines SEMS wieder feste Nahrung zu sich nehmen konnten <sup>101</sup>. Ist eine neoadjuvante Radiochemotherapie geplant, empfiehlt die S3-Leitlinie Stents jedoch aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate zu vermeiden <sup>5</sup>.

Zu Verfügung stehen eine Vielzahl von Metallstents mit und ohne Ummantelung (Cover), sowie Stents aus Plastik. Eine Spätkomplikation stellt die Migration des Stents dar, die häufiger mit gecoverten und mit Plastikstents einhergeht. Nicht gecoverte Stents bringen dagegen die Gefahr einer erneuten Stenose mit sich, wobei Tumorgewebe durch die Maschen einwächst. Liegt eine Fistel im Ösophagus vor, ist der Einsatz eines gecoverten Stents die Methode der Wahl, da hiermit eine Verschlussrate von 77 bis 92 % erreicht werden kann <sup>102-104</sup>.

### **Palliative Brachytherapie**

Obwohl die Stentimplantation das kosteneffektivere und gängigere Verfahren darstellt, ist in der palliativen Brachytherapie, auch interne Strahlentherapie genannt, eine vielversprechende Alternative zu sehen. Kurzzeitkomplikationen treten hier seltener auf (21% versus 33% nach SEMS-Implantation) <sup>105</sup>. Eine Besserung der Dysphagie Symptomatik tritt zwar erst mit Verzögerung ein, das Dysphagie freie Intervall hält jedoch im Vergleich zu einer SEMS-Implantation länger an <sup>100</sup>. PatientInnen mit eher leichter Schluckproblematik und einer längeren projektierten Lebenserwartung können von einer solchen Behandlung profitieren. Die Kombination einer intraluminalen Brachytherapie mit einer Stentimplantation, oder einer perkutanen Radiochemotherapie ist möglich und sollte bei der Therapieempfehlung diskutiert werden <sup>5</sup>.

### **Palliative Radiochemotherapie**

Palliative perkutane Bestrahlung, eventuell mit simultaner Chemotherapie (mit 5-Fluorouracil oder Mitomycin), stellt eine weitere Möglichkeit zur langfristigen Dysphagie-Behandlung dar. Ohne die Komplikationsrate zu heben, führt eine im Anschluss an einen Stent durchgeführte Radiochemotherapie zu einem längeren Dysphagie freien Intervall und verbessert das Gesamtüberleben <sup>106</sup>.

### **Intraluminale lokale Therapie**

Es existieren zurzeit eine Vielzahl an lokalen, intraluminalen Therapiemöglichkeiten. Sie umfassen photodynamische Therapien (PDT), Alkoholinjektionen, Lasertherapien und die Argon-Plasma-Koagulation. Letztere derzeit stellt das in Deutschland gängigste Verfahren dar. Vor allem die Kombination derselben mit einer Brachytherapie erbrachte die besten Dysphagie-freien Langzeitergebnisse <sup>107</sup>.

Ähnlich effektiv, aber deutlich weniger verfügbar, ist hierzulande die Behandlung mittels Laser. Dieser Ansatz ist technisch aufwändig, kostspielig und deshalb wenigen Ausnahmen vorbehalten. Viele Daten belegen der Lasertherapie in der Hand von erfahrenen Klinikern eine hohe Effektivität, vor allem bei kleinen exophytisch wachsenden Tumoren des mittleren und unteren Ösophagus <sup>108</sup>.

Die palliative Symptombehandlung mittels photodynamischer Therapie oder Alkoholinjektionen ist komplikationsreich und mittlerweile in Deutschland weitestgehend obsolet <sup>5</sup>.

### **Ernährungstherapie**

Viele PatientInnen mit Karzinomen der Speiseröhre leiden an Schluckbeschwerden und Tumorkachexie und sind deshalb in einem schlechten Ernährungszustand. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Ernährungsdefizit mit dem Ausmaß der Dysphagie und dem Tumorstadium korreliert <sup>109</sup>. Die Verbesserung des Ernährungszustands steigert die Lebensqualität, verbessert die Therapieverträglichkeit und reduziert Fatigue <sup>110</sup>. Deshalb ist eine durchgehende Berücksichtigung der Ernährungssituation und eine angemessene Ernährungsbehandlung essenziell.

Hier stehen eine Vielzahl von Ernährungskonzepten zur Verfügung, wobei ein sorgfältiges Abwägen der Vor- und Nachteile durch ein multidisziplinäres Team unter Einbezug der Betroffenen erfolgen sollte. Sofern eine orale Ernährung möglich ist, sollte sie supportiv mittels hochkalorischer, flüssiger Produkte erfolgen. Verhindern Stenosen und Dysphagie-Symptomatik trotz Anwendung der oben genannten lokalen Therapiekonzepte eine adäquate

Nährstoffaufnahme, kann auf eine enterale oder parenterale Ernährung zurückgegriffen werden. Die enterale Ernährung erfolgt in der Regel über nasogastrale Sonden oder besser über die Anlage einer PEG-Sonde (perkutane endoskopisch angelegte Gastrostomie) <sup>110</sup>. Mehrere prospektive und retrospektive Beobachtungen konnten sogar zeigen, dass eine angemessene Ernährungsintervention mittels Sondennahrung im Vergleich zu normaler Nahrung signifikant den Gewichtsverlust sowie die Anzahl an Therapieunterbrechungen und stationären Wiederaufnahmen reduzieren konnte. Dies gilt vor allem für Karzinome des Pharynx und hochzervikale Ösophagustumoren <sup>111,112</sup>.

Parenteral wird im Allgemeinen über die Platzierung eines implantierbaren, venösen Zugangs ernährt. Da dieser Weg der Nahrungsaufnahme am unphysiologischsten ist, sollte er nur in Ausnahmefällen oder zusätzlich zu anderen Konzepten zur Anwendung kommen <sup>110</sup>.

## **2.2 Endosonographie**

Die endoskopische Ultraschalluntersuchung hat sich in den letzten Jahren zu einer unverzichtbaren, diagnostischen und therapeutischen Methode entwickelt. Als bildgebende Diagnostik in der Gastroenterologie können hiermit neben luminalen Aspekten, die einzelnen Wandschichten sowie benachbarte Strukturen über die Wand des Gastrointestinaltrakts hinaus beurteilt werden. Die Entnahme von Gewebeproben mittels endosonographischer Feinnadelpunktion (EUS-FNP) ist dabei eine reizvolle Ergänzung der Diagnostik. Hiermit ist es möglich, die diagnostische Ausbeute um eine histologische und zytologische Untersuchung fast aller, dem Gastrointestinaltrakt benachbarter Strukturen zu erweitern. Neben diagnostischen, haben auch therapeutische Punktionen, wie Drainagen und Plexusblockaden, zunehmend an Bedeutung gewonnen. Obwohl die Endosonographie von Ösophagus, Magen und Rektum sowie des biliopankreativen System weiterhin ein anerkanntes Verfahren darstellt, ist es wichtig, seine Limitationen und Risiken zu kennen <sup>6</sup>.

### **2.2.1. Entwicklung**

Nachdem das Sichtbarmachen von Strukturen durch Ultraschall zunächst nur im militärischen Kontext Anwendung fand, erfolgte Ende der 1940er Jahre die Einführung in die medizinische Diagnostik <sup>113</sup>. Zunächst in der Neurologie zur Beurteilung von Hirnventrikeln eingesetzt, entwickelte sich die diagnostische Methode parallel in vielen anderen Fachrichtungen weiter. Der Chirurg J. Wild und der Ingenieur J. Reid beschäftigten sich Anfang der 1950er Jahre mit der Dicke Messung der Darmwand und konnten schon bald drei verschiedene Wandschichten nachweisen. Sie erkannten, dass die Echos eines normalen Magens sich von denen eines karzinomatösen Magens unterschieden und die Ultraschalldiagnostik zur Gewebscharakterisierung genutzt werden kann. Wild und Reid stellten erstmals 1957 die blinde radiale Endosonographie des Rektums zur Sicherung großer Darmtumore vor. Das

Prinzip der starren Endosonographiesonden ist mittlerweile verfeinert worden, findet jedoch bis heute transvaginal und transrektal klinische Anwendung <sup>6,114</sup>.

Die Entwicklung flexibler Echoendoskope vollzog sich rasch in den 1980er Jahren und erweiterte so die Bandbreite der diagnostischen Möglichkeiten in vielen Fachbereichen. Zunächst waren die Schallköpfe radial angeordnet und wurden Standard-Gastroskopen als 5 MHz-Sonden vorgesetzt. Später entwickelte Olympus Echoendoskope, die mit Frequenzen bis 12 MHz nahezu monopolistisch den Markt beherrschten <sup>115</sup>. Anfang der 1990er Jahre gelang die Entwicklung longitudinal ausgerichteter Konvexschallköpfe, welche die sichere Anwendung einer Feinnadelpunktion erlauben sowie die Fähigkeit der farbkodierten Dopplersonographie besitzen <sup>116,117</sup>. Etwa zur gleichen Zeit gelang mit der Erfindung von hochfrequenten Minisonden (7,5-30 MHz) die Erweiterung des diagnostischen Spektrums. Anhand von Minisonden kann die sonographische Beurteilung von Gallenwegen oder Pankreasgängen erfolgen. Ohne einen Gerätewechsel vornehmen zu müssen ist die Ultraschalluntersuchung damit sogar intraduktal möglich <sup>6</sup>.

### **2.2.2. Anwendung**

Aus technischer Sicht stellt der EUS eine Kombination aus Endoskopie und Hochfrequenz-Sonographie dar. Der longitudinale oder radiale Schallkopf ist dabei an der Spitze des Endoskops angebracht. Zur Beurteilung des oberen Gastrointestinaltrakts wird das Gastroskop samt Ultraschallsonde je nach Indikation über die Mundhöhle, die Speiseröhre, den Magen bis in das Duodenum vorgeschoben. Im Gegensatz zur endoskopischen erfolgt die endosonographische Untersuchung von oral nach aboral und benötigt beispielsweise zum Staging von Ösophaguskarzinomen keine Passage des Pylorus. Je weniger Luft insuffliert wird und je kontinuierlicher abgesaugt wird, desto besser der Wandkontakt und damit die Sicht. Zur Verbesserung des sonographischen Bildes kann zur Ankopplung Wasser als Trägermedium verwendet werden und entweder direkt in das Hohlorgan gefüllt oder in einem Ballon dem Endoskop vorgeschaltet werden. Konventionelle Echoendoskope arbeiten mit Frequenzen von 5-12 MHz. Mit steigender Frequenz kann ein höheres Auflösungsvermögen erreicht werden, allerdings verhält sich die Eindringtiefe invers dazu (mit 15-25 MHz Eindringtiefe von 2-3 cm). Die hohen Frequenzen kommen vor allem bei der Verwendung von Minisonden zum Einsatz <sup>6</sup>.

Es werden radial und longitudinal scannende Ultraschallköpfe unterschieden. Beide haben ihre Vor- und Nachteile und finden entsprechende klinische Anwendung. Während lineare Schallköpfe parallel zur Geräteachse scannen, ermöglichen Radialschallköpfe einen Schallbereich von 360°, da sie senkrecht zur Geräteachse stehen <sup>6</sup>.

Erstere Variante erzeugt Schnittbilder, die an die Darstellung transkutaner Sonographie erinnern. Aufgrund der linearen Ausrichtung der Schallwellen ist hier eine zeitgleiche EUS-FNP möglich. Während des Punktionsvorgangs gelingt so die kontinuierliche Kontrolle der Feinnadelaspiration durch den/die UntersucherIn. Mittels integriertem Farbdoppler-Ultraschall kann eine Gefäßpunktion vermieden werden <sup>6</sup>.

Die Technik der radialen Endosonographie dient vorrangig der Diagnostik und erlaubt einen besseren Überblick über die Wandschichten des zu untersuchenden Organs sowie der benachbarten Strukturen. Nach dem gleichen Prinzip sind auch Minisonden konzipiert, welche aufgrund der hohen Frequenzen für die endosonographische Untersuchung von Pankreas- und Gallengängen sowie des Bronchialsystems geeignet sind <sup>6</sup>.

Vor der Untersuchung ist es zwingend notwendig die PatientInnen über Risiken und Möglichkeiten der Untersuchung ausreichend aufzuklären. Nachdem der/die PatientIn mindestens fünf Stunden weder Getränke noch Speisen zu sich genommen hat, kann der EUS mit oder ohne Sedierung durchgeführt werden. In der Regel wird das schnellwirksame, intravenös verabreichte Narkosemittel Propofol, ggf. in Kombination mit dem Beruhigungsmittel Midazolam verwendet. Es empfiehlt sich außerdem die PatientInnen in Linksseitenlage zu positionieren <sup>6</sup>.

### **2.2.3. Indikationen**

#### **Diagnostische Bildgebung**

Die Einsatzmöglichkeiten von Echoendoskopen als bildgebendes Verfahren sind vielfältig und werden von vielen verschiedenen Fachdisziplinen genutzt <sup>6</sup>. Im Folgenden liegt der Fokus auf ausgewählten gastroenterologischen Indikationen.

#### **Tumorstaging**

Der endoskopische Ultraschall besitzt eine zentrale Stellung im lokoregionären Primärstaging von Tumoren des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts, da sie als einzige Methode die akkurate Darstellung der einzelnen Wandschichten ermöglicht. Auf diese Weise kann schichtenzugehörig die Eindringtiefe und damit die uT-Kategorie der Tumoren bestimmt werden (siehe Tab. 4) <sup>118</sup>. Entzündliche Begleitreaktionen oder mikroinvasives Verhalten der Karzinome kann die korrekte Beurteilung erschweren und zu Fehlinterpretationen führen, wie eine Überschätzung (Overstaging) oder Unterschätzung (Understaging) des tatsächlichen T-Stadiums <sup>7,119,120</sup>.

Tabelle 4: : Korrelation der endosonographisch abgrenzbaren Wandschichten mit dem histologischen Befund und dem T-Stadium gastrointestinaler Tumoren <sup>118</sup>

<b>EUS-Schicht</b>	<b>Echogenität</b>	<b>Histologisches Korrelat</b>	<b>T-Staging</b>
<b>1. Schicht</b>	echoreich	Eintrittsecho/Mukosa	
<b>2. Schicht</b>	echoarm	Mukosa	uT1m
<b>3. Schicht</b>	echoreich	Submukosa	uT1sm
<b>4. Schicht</b>	echoarm	Lamina muscularis propria	uT2
<b>5. Schicht</b>	echoreich	Austrittsecho und Subserosa, Seroa (Magen, Duodenum), Adventitia (Ösophagus)	uT3

Zur Beurteilung der uN-Kategorie wird mittels EUS nach malignitäts-verdächtigen Lymphknoten gesucht. Technisch konnten Untersuchungen zeigen, dass dabei ein radialer Schallkopf einem linearen überlegen ist <sup>121</sup>. Allerdings weist die korrekte Vorhersage des N-Stadiums ihre Schwächen auf <sup>7</sup>. Es ist zwar möglich, selbst kleine periösophageale Lymphknoten ausreichend gut darzustellen, es reichen jedoch wenige maligne Zellen, die nur mikroskopisch erkennbar wären, aus, um einen Lymphknoten zu befallen <sup>122,123</sup>. Andererseits können peritumoröse entzündliche Lymphknoten durch einen Flüssigkeitssaum suspekt erscheinen und die Malignitätskriterien fälschlicherweise erfüllen. Malignitätskriterien sind nach heutigem Wissensstand eine Lymphknotengröße von > 10 mm, eine rundliche Lymphknotenform und eine echoarme Erscheinung mit deutlicher Lymphknotenbegrenzung zur Umgebung hin <sup>6</sup>. Die Anzahl der suspekten Lymphknoten bestimmt die Zuteilung zu den Kategorien cN1-3 <sup>66</sup>.

Neben dem Ösophaguskarzinom findet der EUS Anwendung in der Einschätzung der TN-Kategorie von Magenkarzinomen und -lymphomen, Pankreas- und Papillenkarzinomen, rektalen Tumoren und Bronchialkarzinomen.

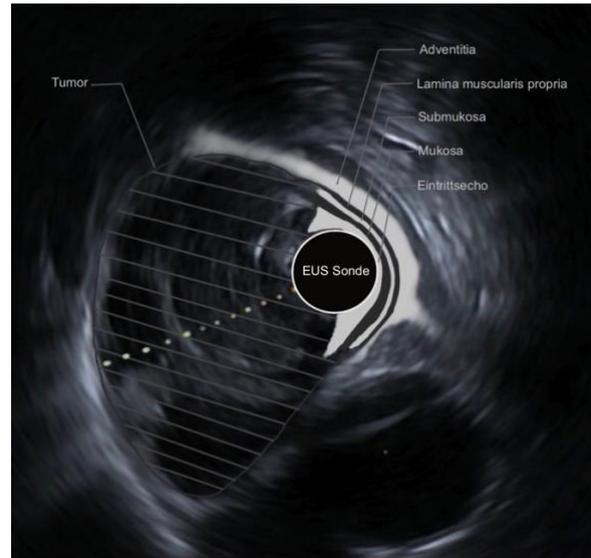
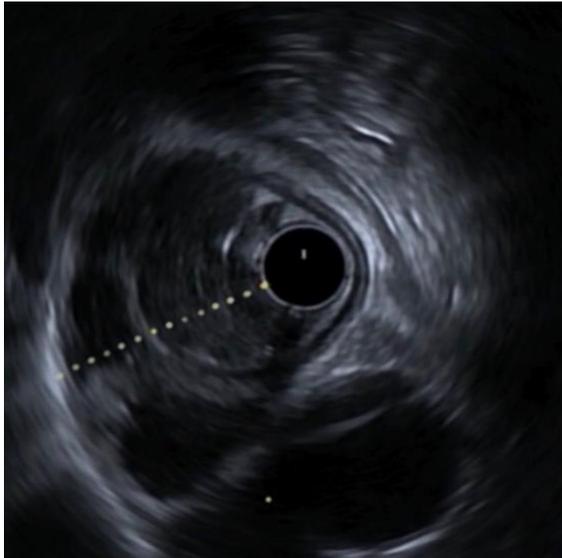


Abbildung 7: Endosonographisches Bild eines T3-Ösophaguskarzinoms mit Auflösung der Wandschichten links  
(Quelle: eigene Aufnahme)

Abbildung 8: Endosonographisches Bild eines T3-Ösophaguskarzinoms mit Auflösung der Wandschichten und schematischer Beschriftung rechts (Quelle: eigene Aufnahme)

### Beurteilung subepithelialer Raumforderungen

Bei der Einordnung subepithelialer Tumore stellt der EUS ebenfalls eine diagnostische Methode mit Alleinstellungsmerkmal dar. Subepitheliale Raumforderungen wie Zysten, gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Lipome oder neuroendokrine Tumoren sind häufige Befunde im endoskopischen Alltag. Da sich eine Punktion aufgrund der subepithelialen Lage schwierig gestaltet, kann eine endosonographische Betrachtung aufschlussreich sein und die weitere Therapieentscheidung beeinflussen. Mittels EUS kann die Zuordnung des Tumors aufgrund der Sonomorphologie sowie der Wandschicht, in der er sich befindet, erfolgen. Die Zuordnung zu einer Wandschicht hilft auch bei der Frage nach der Resektabilität: Hat die Läsion genügend Abstand zur M. propria kann sie bei entsprechender Indikation endoskopisch reseziert werden <sup>6,124</sup>.

### Erkrankungen der Gallenwege

Während bei der Diagnostik von Konkrementen in der Gallenblase (Cholezystolithiasis) die transkutane Sonographie mit einer Sensitivität von > 95% das Standardverfahren darstellt, ist ihr die Endosonographie im Nachweis von Gallengangssteinen (Choledocholithiasis) überlegen <sup>125</sup>. Obwohl die bislang etablierte endoskopische retrograde Cholangiographie (ERCP) den Vorteil der gleichzeitigen therapeutischen Intervention besitzt, wird diese Methode nur bei hochgradigem Verdacht auf eine Choledocholithiasis in den Leitlinien empfohlen <sup>126</sup>. Die Untersuchung mittels EUS weist deutlich geringere Komplikationsraten im Vergleich zur

diagnostischen ERC auf und besitzt in den Händen eines/r erfahrenen UntersucherIn eine nahezu hundertprozentige Sensitivität <sup>127,128</sup>. Bei einer geringen oder mittleren Wahrscheinlichkeit eines Konkrements im Gallengang soll ein EUS oder alternativ eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) durchgeführt werden, um PatientInnen nicht unnötig den Risiken einer ERCP auszusetzen. Die MRCP als konkurrierende Methode ist ähnlich zuverlässig und spielt vor allem bei postoperativ veränderter Anatomie eine Rolle, weist aber bei der Detektion von Mikrolithiasis (< 5 mm) im Vergleich zum EUS Schwächen auf <sup>129,130</sup>.

### **Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse**

Die Durchführung einer endosonographischen Diagnostik ist selten die primäre bildgebende Methode, sowohl bei gastrointestinalen als auch bei pankreatikobilären Krankheitsbildern. In der Regel besteht bereits ein hochgradiger Verdacht, wonach der EUS anschließend detaillierte Informationen bezüglich Ausdehnung und Tiefe der Läsion bringen soll. Auch im Pankreas werden durch die zunehmend bessere Qualität der Ultraschallgeräte und den flächendeckenden Einsatz der CT immer häufiger verdächtige Läsionen als Zufallsbefunde demaskiert <sup>131</sup>. Dies gilt insbesondere für zystische Läsionen des Pankreas, welche unterteilt werden in kongenitale Zysten, epitheliale Retentionszysten, zystische Neoplasien und Pseudozysten. Dabei ist die korrekte Vorhersage des malignen Potentials von zentraler Bedeutung <sup>6</sup>. Dies gelingt mit mäßiger Sicherheit durch die Beurteilung der Wandvaskularisation im endosonographischen Doppler-Modus <sup>124</sup>.

Die Endosonographie spielt außerdem eine Rolle im Staging und Ausschluss von Pankreaskarzinomen, bei denen es sich am häufigsten um Adenokarzinome handelt. Sie stellt hier die Methode der Wahl dar, da die hohe Ortsauflösung eine zuverlässige Beurteilung auch von kleinen Pankreasparenchymveränderungen möglich macht. Ein Hauptkriterium ist dabei die Stauung von Pankreassekret hinter der Raumforderung. Maligne Neoplasien stellen sich zudem im kontrastverstärkten EUS hypovaskularisiert dar. Dies steht im Gegensatz zu neuroendokrinen Tumoren, die unter anderem als Differenzialdiagnose beachtet werden müssen <sup>6,124</sup>.

Im Rahmen der Diagnostik und Therapieplanung bei chronischer Pankreatitis gewinnt der EUS zunehmend an Bedeutung. Eine Reihe von endosonographischen Klassifikationen (Rosemont- oder Cambridge-Kriterien) helfen bei der Beurteilung von Parenchym- und Gangveränderungen. Die gute Ortsauflösung und die niedrige Komplikationsrate im Vergleich zur ERCP unterstreichen den Stellenwert der Endosonographie. Sie kann gleichzeitig auch zur Diagnose und therapeutischen Intervention von Komplikationen wie Pseudozysten, peripankreatische Nekrosen oder Pankreasgangobstruktionen genutzt werden <sup>6</sup>.

## **Diagnostische Interventionen**

Seit der Einführung linearer Schallköpfe besteht die Möglichkeit der sonographisch gestützten Punktion suspekter Läsionen. Anhand der Bildgebung allein ist häufig nur eine unzulängliche Gewebsscharakterisierung möglich, sodass die Entnahme einer gezielten Gewebeprobe in der gleichen Sitzung notwendig ist. Die endgültige feingewebliche Diagnose nach der Materialgewinnung mittels EUS-FNP kann über das weitere therapeutische Vorgehen entscheiden.

Die Materialgewinnung erfolgt über den Einsatz einer entsprechenden Hohlnadel, welche durch den Arbeitskanal eingeführt wird. Der/die EndoskopikerIn kann aufgrund der Ausrichtung der Schallwellen die Nadellage kontinuierlich kontrollieren und so selbst kleinste Raumforderungen ab einer Größe von 5mm darstellen und biopsieren. Dabei wird eine histologische und zytologische Diagnose mit einer Sensitivität von > 90% erreicht <sup>6,132,133</sup>.

Die Indikation zur EUS-FNP lässt sich nur stellen, sobald sich aus dem Ergebnis eine therapeutische Konsequenz ableiten lässt. Da prinzipiell alle dem Gastrointestinaltrakt anliegenden Strukturen punktiert werden können, ist die EUS-FNP auch in anderen Fachgebieten ein etabliertes Verfahren (Pulmologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, Urologie, Gynäkologie, Endokrinologie). Zu den häufigsten Indikationen im Bereich der Gastroenterologie zählen die Punktion mediastinaler und intraabdomineller Lymphknoten, solider Pankreasneoplasien und zystischer Pankreasläsionen <sup>6</sup>.

## **Therapeutische Interventionen**

Die Endosonographie hat sich auch im Bereich der invasiven therapeutischen Eingriffe klinisch etabliert. Die Behandlung von Pankreatitis assoziierten Komplikationen gestaltete sich in der Regel aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas schwierig. Schon 1999 wurde von folgenreichen chirurgischen Strategien auf weniger invasive endoskopische Drainageverfahren umgesattelt. Dieser Standard hält bis heute an: Mittels EUS ist es möglich infizierte Pseudozysten, peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen oder infizierte Nekrosen transgastral oder transduodenal zu lokalisieren und mit einer 19 G Nadel gezielt zu punktieren und anschließend abzusaugen. Es können je nach Befund Nekrosen abgetragen oder Drainagesets eingebracht werden, wofür entweder Plastik- oder Metallstents zum Einsatz kommen können <sup>6,124,134</sup>.

Die EUS-gesteuerte Drainage von Pankreaspseudozysten hat sich mittlerweile neben der EUS-FNP als invasive Standardtechnik durchgesetzt. Zu den weiteren Indikationen, welche sich im Laufe der letzten 20 Jahre entwickelt haben, gehören die Blockade des zöliakalen Plexus zur Analgesie sowie die endosonographisch gesteuerte Cholangiodrainage <sup>126,134</sup>.

#### **2.2.4. Komplikationen**

Der EUS ist inzwischen fester Bestandteil bei Diagnostik, Staging und Therapie von gastroenterologischen sowie zunehmend auch pulmologischen Krankheitsbildern. Der große Vorteil von endoskopischen gegenüber chirurgischen Verfahren besteht in der geringeren Invasivität und den damit niedrigeren Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Nichtsdestotrotz müssen gerade bei therapeutischen EUS-gesteuerten Interventionen die möglichen Komplikationen Berücksichtigung finden.

Der diagnostische EUS stellt nicht nur ein effektives, sondern auch ein sehr sicheres bildgebendes Medium dar, was multizentrische Daten aus Deutschland zeigen: Bei 85084 durchgeführten EUS traten in 29 Fällen Komplikationen auf (0,034%). In dieser Studie stellten 28 von den 29 Komplikationen die Perforation eines Hohlorgans dar (8 Ösophagusperforationen; 19 Duodenumperforationen). Anderen Untersuchungen berichteten zusätzlich sehr selten von Aspirationen und Bakteriämien <sup>135-137</sup>.

PatientInnen, die eine EUS-FNP oder gar eine EUS-gestützte therapeutische Intervention erhalten, haben ein höheres Risiko Komplikationen zu erleiden oder nach dem Eingriff Beschwerden zu entwickeln als PatientInnen mit rein diagnostischem EUS. Die Gesamtkomplikationsrate für die EUS-FNP liegt bei 0.3 bis 2.2%. Zu den häufigsten Komplikationen zählen dabei die Infektion zystischer Läsionen mit nachfolgender Peritonitis, die akute Pankreatitis und Blutungen <sup>135,138,139</sup>.

### **2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Die Therapieentscheidung zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen basiert in der Regel auf den Ergebnissen der im Rahmen des Primärstagings durchgeführten Untersuchungen. Die bislang sehr heterogene Studienlage bezüglich der Genauigkeit der Endosonographie bei der Einschätzung des Tumorstadiums lässt nach wie vor Diskussionen in Fachkreisen zu.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden wie die prognostische Validität beim Primärstaging von Ösophaguskarzinomen durch endoskopischen Ultraschall einzuschätzen ist. Dabei waren folgende Fragestellungen maßgeblich:

- Wie häufig stimmt das präoperativ endosonographisch erfolgte uT- und uN-Staging mit dem postoperativ histopathologisch bestimmten pT- und pN-Staging nicht neoadjuvant vorbehandelter PatientInnen überein?
- Gibt es Korrelationen von demographischen oder tumorspezifischen Merkmalen, welche zu Stagingfehlern, speziell Understaging und Overstaging, führen könnten?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Auswahl des Studienkollektivs

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zunächst retrospektiv alle PatientInnen, die eine endosonographische Untersuchung an der Universitätsklinik Köln zwischen dem 1.1.2006 und dem 31.12.2017 erhalten hatten in der zentralen Datenbank der Endoskopie „WinData“ identifiziert und in einer Excel-Datenbank zusammengefasst. Von diesen 8001 PatientInnen wurden nun diejenigen eingeschlossen, bei denen eine Endosonographie zum primären Staging eines Ösophaguskarzinoms durchgeführt worden war, was auf 1476 PatientInnen zutraf. Davon wurden 511 PatientInnen ausgeschlossen, da sie nach dem Primärstaging eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten und 523 weitere, bei denen keine Operation im Verlauf stattgefunden hatte. Von den nun verbliebenen 442 PatientInnen, waren bei 304 die vollständigen postoperativen Daten in der Datenbank „PathoPro“ der Pathologie zu finden. Diese 304 PatientInnen stellen unser endgültiges Studienkollektiv dar, welches diejenigen einschließt, die bei Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms ein primäres endosonographisches Staging durchlaufen hatten, keine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten hatten, zeitnah operiert worden waren und deren pathologischer Befund des Operationsresektats vollständig in den Archiven zu finden war.

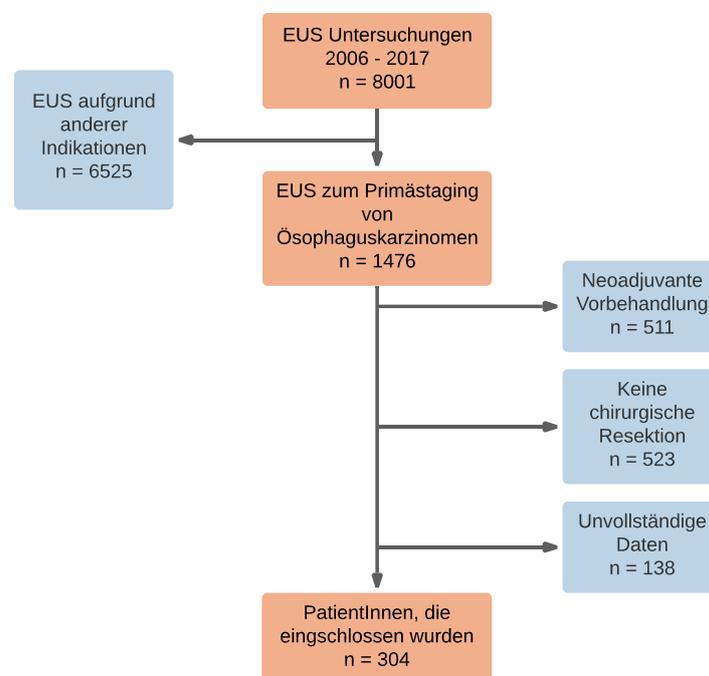


Abbildung 9: Flussdiagramm zur Entstehung des Studienkollektivs

### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Im Folgenden sollen die Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst dargestellt werden.

#### **Einschlusskriterien:**

Für eine Teilnahme an der Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Der/die PatientIn leidet unter einem malignen Ösophagus- oder Übergangskarzinom (AEG)
- Ein Primärstaging erfolgte an der Universitätsklinik Köln im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2017
- Der/die PatientIn wurde operiert und eine pathologische Untersuchung des Resektats fand in der Universitätsklinik Köln statt

#### **Ausschlusskriterien**

PatientInnen, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, mussten ausgeschlossen werden:

- Der/die PatientIn wurde neoadjuvant vorbehandelt
- Die Daten in der Datenbank der Pathologie waren unvollständig (T- oder N-Stadium waren nicht vermerkt)

### **3.3 Datenerfassung und Verarbeitung**

Alle verwendeten Daten wurden retrospektiv aus verschiedenen Datenbanken der beteiligten Abteilungen der Universitätsklinik Köln gesammelt. Zunächst erfolgte die Suche nach den in Frage kommenden PatientInnen, die (irgend-)eine endosonographische Untersuchung in dem festgelegten Zeitraum erhalten hatten, mit Hilfe der Datenbank des endoskopischen Befundsystems „Clinic WinData“ (Version 8.05; E&L medical system GmbH, Erlangen, Deutschland). Dieser Datensatz enthielt folgende Informationen: PatientInnen-ID, Name, Geburtsdatum, Untersuchungsdatum, Erster und Zweiter Untersucher, Indikation, Befund sowie die Beurteilung, der wir das endosonographisch eingeschätzte T- und N-Stadium entnehmen konnten. Der besagte Datensatz wurde in einer Übersichtstabelle mit Hilfe des Microsoft Programms „Excel“ (Version 14.3.6; Microsoft Corporations, Redmond, USA) zusammengefasst. Anhand der Filterfunktion von Excel vollzogen wir den oben erläuterten Ausschlussprozess der großen Datenmenge.

Alle PatientInnen, die danach noch Teil unseres zu untersuchenden Studienkollektivs waren, wurden manuell in die Datenbank der Pathologie der Universitätsklinik Köln „PathoPro“ (Version 9.0.9070, ifms GmbH, Saarbrücken, Deutschland) eingegeben.

Durch diese Methode konnten wir unseren Datensatz um die Tumorentität (Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom), das Grading, die pT-Kategorie, sowie die Anzahl der entnommenen und die der befallenen Lymphknoten (pN-Kategorie) erweitern. Da nicht alle PatientInnen aus der Datenbank WinData im Archiv von PathoPro zu finden waren, verkleinerte sich die Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen weiter auf 304.

Um möglichst viele potenzielle Zusammenhänge berücksichtigen zu können, wurden zu den eingeschlossenen PatientInnen noch weitere Informationen gesammelt. Dazu benutzten wir das Krankenhaus-Informationssystem der Universitätsklinik Köln „ORBIS“ (Sol.-Vers.: 08.04.27.02.1006500/ DB-Vers.: 08.04.27.02, Kernel-Vers.: 2.33.93.-rc01 (Realease), Agfa HealthCare, Morsel, Belgien). Hier wurde manuell nach den folgenden Charakteristika gesucht: Gewicht, Größe und dem ASA-Score, welcher durch den/die AnästhesistIn bestimmt worden und wie die anderen genannten Informationen im Anästhesie Protokoll vermerkt war. Außerdem konnten wir den archivierten Arztbriefen aus ORBIS die Tumorlokalisation entnehmen, welche in cm ab Zahnreihe angegeben war.

Alle ermittelten Daten wurden in einer Tabelle zusammengefasst, um anschließend eine Auswertung derselben durchführen zu können.

### **3.4 Endosonographisches Staging**

#### **3.4.1. Untersuchungsablauf**

Die Staging Untersuchungen von ösophagealen und junktionalen Tumoren wurden unter der Leitung der viszeralchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Köln in Zusammenarbeit mit der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsklinik Köln durchgeführt.

Die endosonographische Untersuchung verlief in der gesamten Studienperiode nach dem folgenden Schema: Der/die PatientIn liegt in einer links lateralen Position und ist während der gesamten Untersuchung sediert. Sofern es sich um RisikopatientInnen handelte, wurde die Untersuchung unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. In der Regel erfolgte jedoch eine Sedierung mit Midazolam (z.b. Roche Pharma AG, Deutschland) und Propofol (z.b. Fresenius Kabi, Deutschland GmbH), in manchen Fällen ausschließlich mit Propofol. Die endosonographische Untersuchung wurde in der gleichen Sitzung wie die endoskopische Untersuchung durchgeführt, sofern die PatientInnen dem vorher zugestimmt hatten und den Eingriff tolerierten.

Alle untersuchten PatientInnen durchliefen zusätzlich eine abdominale und thorakale Computertomographie, um den Staging Prozess zu vervollständigen.

### 3.4.2. Technische Grundlagen

Während des Studienzeitraums wurde nur ein Ultraschallprozessor (Hitachi, Aloka, SSD prosound alpha 10) für die Endosonographien verwendet. Diese wurden mit einem Echoendoskop mit Radialscanner (GF-UE160, Olympus Tokyo, UF150, Hitachi, Tokyo) der Firma Olympus durchgeführt. In der Regel wurde mit Frequenzen zwischen 7,5 und 10 MHz gearbeitet.



Abbildung 10: Foto des verwendeten Ultraschallprozessors (Hitachi) links (Quelle: eigene Aufnahme)



Abbildung 11: Foto des verwendeten Echoendoskops (Olympus) rechts (Quelle: eigene Aufnahme)

Tab. 5: Technische Daten des Olympus GF-UM 160 Echoendoskop

Länge	1560 mm
Außendurchmesser flexible Röhre	10,5 mm
Außendurchmesser starre Spitze	12,7 mm
Endoskopische Blickrichtung	50° schräg
Ultraschallprinzip	Mechanischer Radialscan 360°
Ultraschallfrequenz	5, 7,5, 10 und 20 MHz
Fokuspunkt	20-23 mm

### 3.4.3. Ergebnisdokumentation

Bei der endosonographischen Einteilung des T-Stadiums orientierten die Untersucher sich an den verschiedenen Wandschichten des Ösophagus und der jeweiligen Eindringtiefe des Tumors. Die unterschiedliche Echogenität der Wandschichten im endosonographischen Untersuchungsbild erlaubt dabei die Zuteilung zum jeweiligen histologischen Korrelat (siehe 2.2.4. Indikationen – Tumorstaging).

Die Zuordnung der T-Kategorie erfolgte nach der TNM-Klassifikation der AJCC/UICC, welche zwischen den letzten beiden Auflagen nicht umformuliert wurde und nach wie vor gilt <sup>41</sup>:

Tabelle 5: TNM-Klassifikation nah den AJCC/UICC-Kriterien, gleichbleibend in der 7. und 8. Auflage <sup>41,66</sup>

<b>Klassifikation</b>	<b>Tumor</b>
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tis	Carcinoma in situ
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor (Tumor infiltriert die Lamina propria, die Muscularis mucosae oder die Submucosa)
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
N0	keine regionären* Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

\*paraösophageal, sukarnial, mediastinal, perigastrisch, zöliakal

Der Verdacht auf einen oder mehrere maligne Lymphknoten wurde erhoben, wenn bei der Betrachtung der Lymphknoten mindestens eine der folgenden Eigenschaften zutrafen:

- Durchmesser  $\geq 10$  mm
- Deutlich erkennbare Grenzen
- Echoarme Erscheinung
- Runde Form

Im Sinne der Übersichtlichkeit wurden vereinfachte N-Stadien dargestellt: Es wurden für die Lymphknoten Dignität lediglich die beiden Gruppen N- und N+ gebildet. Die Entscheidung

trafen wir unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass die Therapiestrategie weniger nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten gewählt wird, sondern danach, ob überhaupt befallene Lymphknoten vorliegen oder nicht.

Die Einteilung der Tumorlokalisationen erfolgte nachträglich anhand der 8. Ausgabe der Staging Anleitung von Ösophaguskarzinomen der AJCC/UICC. Der Ösophagus wurde demzufolge in einen zervikalen (15-20 cm) Abschnitt, einen oberen (20-25 cm), mittleren (25-30 cm) und distalen thorakalen (30-40 cm) Abschnitt, sowie in eine Übergangszone (5 cm vor bis 2 cm nach der Z-Linie) eingeteilt <sup>41</sup>. Die Übergangskarzinome, welche alle histologisch den Adenokarzinomen zugeordnet werden konnten, wurden nach Siewert den Klassen AEG I-III zugeordnet <sup>41,140</sup>.

Unter Berücksichtigung der histopathologisch festgestellten T- und N-Stadien, erfolgte zusätzlich die Einteilung in Tumorstadien nach dem Schema der UICC, welches bis 2017 hierzulande gebräuchlich war (7. Auflage, AJCC/UICC, 2010) <sup>48</sup>.

*Tabelle 6: Stadieneinteilung der 7. TNM-Klassifikation unabhängig von den histologischen Subtypen nach AJCC/UICC-Kriterien <sup>66</sup>*

<b>Stadien</b>	<b>TNM</b>
<b>IA</b>	T1 N0
<b>IB</b>	T2 N0
<b>IIA</b>	T3 N0
<b>IIB</b>	T1-2 N1
<b>IIIA</b>	T1-2 N2, T3 N1, T4a N0
<b>IIIB</b>	T3 N2
<b>IIIC</b>	T4a N1-2, T4b jedes N, jedes T N3
<b>IV</b>	Jedes T, jedes N M1

### **3.5 Histopathologische Beurteilung**

Nach der abgeschlossenen Diagnostik erfolgte in der Regel innerhalb von vier Wochen die leitliniengerechte Operation in der viszeralchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Köln (damalige Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. A. Hölscher).

Das Operationsresektat einschließlich zugehöriger Lymphknotenpräparate wurde anschließend dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik Köln unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. R. Büttner zugeführt. Hier wurde sowohl die histopathologische Beurteilung als auch die entsprechende Eingliederung nach dem gängigen pTNM-System durchgeführt.

### **3.6 Statistik**

Die Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows (Version 27, IBM Corp. Armonk, New York, USA).

Im ersten Schritt erfolgte die deskriptive statistische Analyse der demographischen Daten sowie der Daten aus der Endoskopie und der Pathologie. Um die einzelnen Untersuchungen besser miteinander und mit anderen Studien vergleichen zu können wurden außerdem noch Sensitivitäten, Spezifitäten sowie positive und negative prädiktive Werte bestimmt.

Vor Durchführung der statistischen Analysen wurden die Voraussetzungen der verschiedenen Tests geprüft und bei Verletzung entsprechende robustere Verfahren durchgeführt. Zur Ermittlung eines potenziellen Zusammenhangs zwischen Staginggenauigkeit und demographischen Parametern wurden Varianzanalysen erstellt.

Bei intervallskalierten Merkmalen (UICC-Stadium, Tumorlokalisation und ASA-Klassifikation) fand dabei die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) Anwendung. Sofern Signifikanzen festgestellt werden konnten, wurde mittels Post-Hoc Test ermittelt welche Untergruppen sich signifikant voneinander unterscheiden.

Die übrigen normalverteilten Parameter (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und Tumorgröße) wurden mittels Zweistichproben t-Test geprüft.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Testverfahren als  $p < .05$  definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Basisdaten

#### 4.1.1. Demographische Parameter

Von den 304 eingeschlossenen PatientInnen waren 245 (81%) männlich und 59 (19%) weiblich. Das Geschlechterverhältnis m:w für alle Ösophaguskarzinome beträgt 4,2:1, für das AC 5,8:1 und für das PEC 1,7:1.

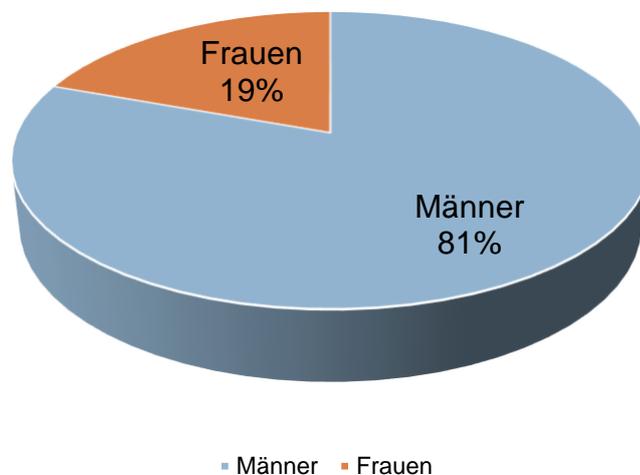


Abbildung 12: Tortendiagramm zur Geschlechterverteilung

Die Altersspanne der PatientInnen zum Untersuchungszeitpunkt umfasste 30 bis 87 Jahre. Im Durchschnitt waren die PatientInnen 65 Jahre und 5 Monate alt. Der Altersmedian betrug für beide Geschlechter zusammen 66 Jahre (67 Jahre für Männer, 64 Jahre für Frauen).

Die Körpergröße der PatientInnen konnte in 301 Fällen den Arztbriefen entnommen werden. Der Mittelwert aller PatientInnen lag bei 174 cm, die Frauen waren im Mittel 164cm groß und die Männer 177 cm.

Das Körpergewicht der 299 PatientInnen, deren Angaben vorhanden waren, betrug im Mittel 81 kg. Das Maximum waren 157 kg, und das Minimum 42 kg.

Sofern sowohl die Größe als auch das Gewicht der PatientInnen angegeben waren, errechneten wir den Body-Mass-Index (BMI) anhand folgender Formel:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} : (\text{Körpergröße})^2$$

Der daraus errechnete Mittelwert ergab einen BMI von 27 kg/m<sup>2</sup>, der damit im Bereich der Präadipositas liegt.

Eine Übersicht über die Eigenschaften unseres Studienkollektivs bietet Tab. 7.

Tabelle 7: Demographische Parameter im Überblick

	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Spannweite	Standardabweichung
Größe in m	1.74	1.75	2.02	1.5	0.52	0.09
Gewicht in kg	81	80	157	42	115	18
BMI in kg/m <sup>2</sup>	27	26	48	14	33	5
Alter in Jahren	65	66	87	30	57	12

#### 4.1.2. Tumorspezifische Parameter

Die histopathologische Untersuchung ergab bei 239 (79%) PatientInnen ein Adenokarzinom und bei 65 (21%) ein Plattenepithelkarzinom, das Verhältnis von AC: PEC beträgt 3,7:1.

Von den 239 Adenokarzinomen handelte es sich bei 66 (28%) um ein Karzinom, das aus einer Barrett-Metaplasie entstanden ist (B-Adenokarzinom).

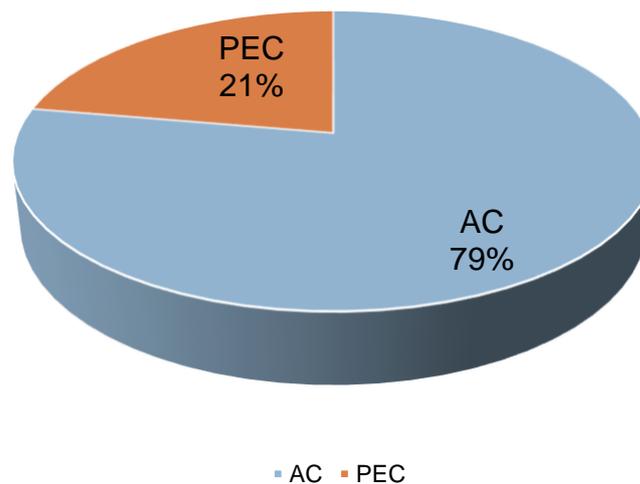


Abbildung 13: Tortendiagramm zur Verteilung der Tumorhistologie im Studienkollektiv

Die Tumorlokalisation konnte bei 303 PatientInnen bestimmt werden, in einem Fall fehlen die Angaben diesbezüglich. Unterteilt in die histologischen Subtypen stellt sich die Verteilung der Höhenlokalisation der Tumore wie folgt dar:

Tabelle 8: Verteilung der Tumorlokalisation nach Höhe und Histologie

	<b>AC</b>	<b>PEC</b>	<b>Summe</b>	
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	in %
<b>Zervikaler Ö.</b>	0	1	1	0.3
<b>Oberer thorakaler Ö.</b>	2	5	7	2.3
<b>Mittlerer thorakaler Ö.</b>	5	18	23	7.6
<b>Distaler thorakaler Ö.</b>	5	41	46	15.2
<b>AEG Typ I</b>	108	-	108	35.6
<b>AEG Typ II</b>	99	-	99	32.7
<b>AEG Typ II</b>	19	-	19	6.3
<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>65</b>	<b>303</b>	<b>100.0</b>

In 287 Fällen konnte die gesamte Länge des Tumors endoskopisch bestimmt werden. Innerhalb dieser PatientInnen betrug die Länge des Tumors unabhängig von der Lokalisation bei 210 (73%) PatientInnen weniger oder genau 5 cm, 77 (27%) PatientInnen hatten einen Tumor, der länger war als 5cm. Ein Ösophaguskarzinom war in unserem Studienkollektiv im Mittel 4,2 cm lang. Die genaue Verteilung nach Tumurlänge stellt sich in Abb. 14 dar. Bei 17 PatientInnen fehlen die Daten diesbezüglich. In acht Fällen lag ein stenotisches Tumorstadium vor, während in neun Fällen keine Angaben im Endoskopiebefund zu finden waren.

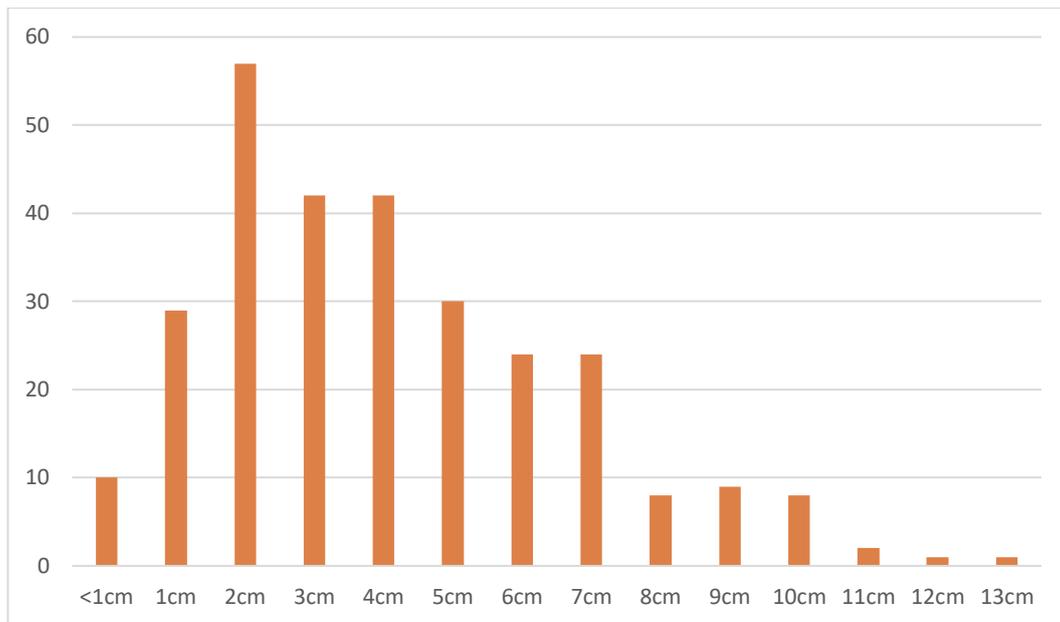


Abbildung 14: Säulendiagramm zur Verteilung der Tumorlänge

Eine Stenose durch den Tumor wurde bei 13 PatientInnen dokumentiert. In vier Fällen war eine Längenangabe des Tumors dennoch möglich (4 cm, 6 cm, 7 cm, 7 cm).

### 4.1.3. Untersuchungsspezifische Parameter

#### Entnommene Lymphknoten

Insgesamt wurden im Rahmen der Tumorresektionen 9641 Lymphknotenpräparate entnommen und in der Pathologie ausgewertet. Dabei lagen minimal 3 und maximal 113 Lymphknotenpräparate vor, im Durchschnitt wurden pro PatientIn 32 Lymphknoten entfernt.

#### Untersuchungszeitraum

Diese Studie schließt 304 Primärstaginguntersuchungen über einen Zeitraum von zwölf Jahren ein. Die Verteilung der Untersuchungen über die Jahre zeigt folgende Tab. 10:

Tabelle 9: Verteilung der Untersuchungen über die Jahre

Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Anzahl</b>	7	19	34	20	40	28	22	25	30	30	28	21
<b>Anteil</b>	2,3 %	6,3 %	11,2 %	6,6 %	13,2 %	9,2 %	7,2 %	8,2 %	9,9 %	9,9 %	9,2 %	6,9 %

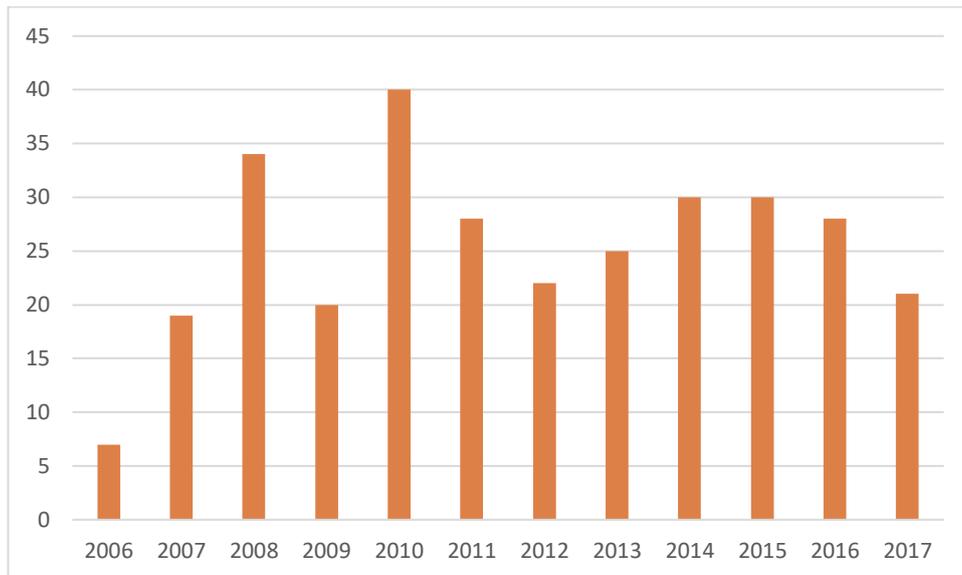


Abbildung 15: Säulendiagramm zur Anzahl der Untersuchungen pro Jahr

## 4.2 Verteilung der Tumorstadien

### 4.2.1. Endosonographische Einschätzung

Die Verteilung der beim Primärstaging endosonographisch eingeschätzten T- Stadien verhält sich wie in Tab. 10 aufgelistet und in Abb. 16 dargestellt.

Tabelle 10: Verteilung der uT-Stadien

uT-Stadium	uT1	uT2	uT3	uT4
<b>Anzahl</b>	62	100	141	1
<b>Anteil</b>	20,4%	32,9%	46,4%	0,3%

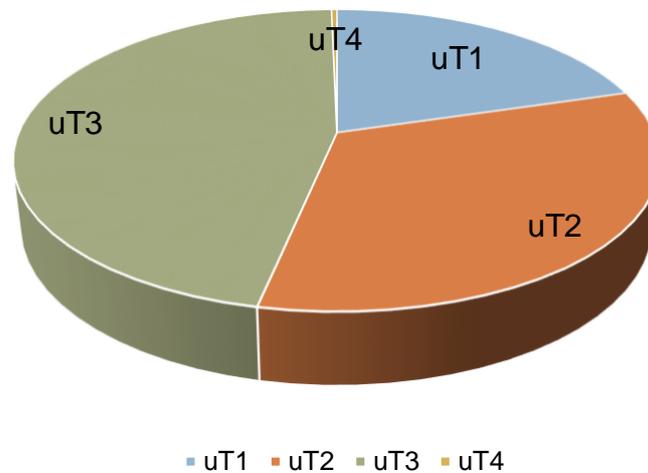


Abbildung 16: Tortendiagramm zur Verteilung der uT-Stadien

Das endosonographisch eingeschätzte N-Stadium beschreibt, ob der Untersucher malignitätssuspekte Lymphknoten gesehen hat oder nicht. Das Verhältnis von uN- zu uN+ bilden Tab. 11. und Abb. 17 ab.

Tabelle 11: Verteilung der uN-Stadien

uN-Stadium	uN -	uN +
Anzahl	156	148
Anteil	51,3%	48,7%

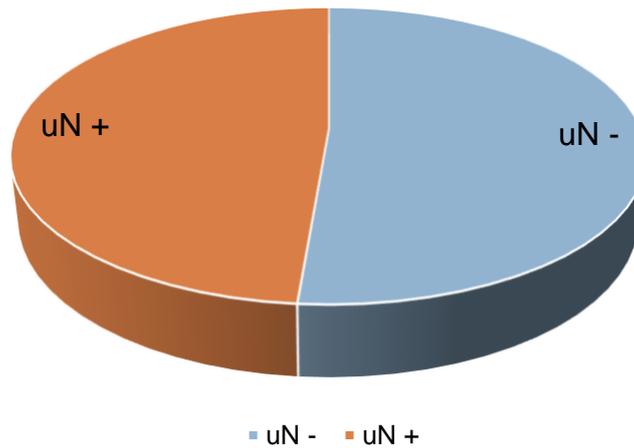


Abbildung 17: Tortendiagramm zur Verteilung der uN-Stadien

#### 4.2.2. Histopathologische Beurteilung

Die Verteilung der histopathologisch beurteilten pT-Stadien verhält sich wie in Tab. 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Verteilung der pT-Stadien

pT-Stadium	pT1	pT2	pT3	pT4
Anzahl	143	48	105	8
Anteil	47%	15,8%	34,5%	2,6%

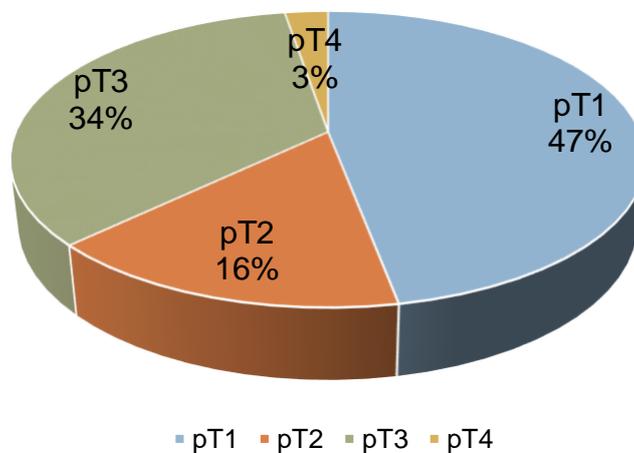


Abbildung 18: Tortendiagramm zur Verteilung der pT-Stadien

Der histopathologisch bestimmte Lymphknotenstatus teilt die Tumore in pN- ein, wenn kein Lymphknoten befallen ist, und pN+, wenn mindestens ein befallener Lymphknoten vorliegt. Das Verhältnis derselben bildet Tab. 13 ab.

Tabelle 13: Verteilung der pN-Stadien

pN-Stadium	pN -	pN +
Anzahl	160	144
Anteil	52,6%	47,4%

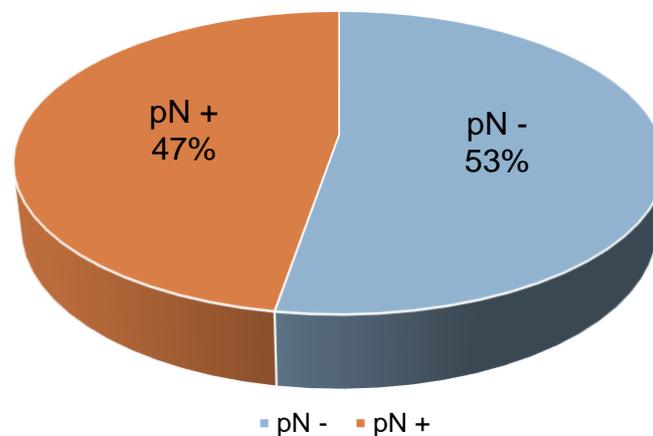


Abbildung 19: Tortendiagramm zur Verteilung der pN-Stadien

Die Tumore wurden anhand des histopathologisch bestimmten pTN-Status nach der 7. Auflage der AJCC/UICC-Klassifikation einem Tumorstadium zugeordnet <sup>48</sup>. Die Verteilung der UICC-Stadien innerhalb des Studienkollektivs stellt Tab. 14 dar.

Tabelle 14: Verteilung der Stadien nach UICC-Kriterien

UICC-Stadium	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
Anzahl	120	19	21	34	54	19	30	7
Anteil	40%	6%	7%	11%	18%	6%	10%	2%

## 4.3 Übereinstimmungen der T- und N-Stadien

### 4.3.1. Gesamtgenauigkeit

Fasst man sowohl die T-Staging Untersuchungen als auch die N-Staging Untersuchungen zusammen, haben 608 endosonographische Untersuchungen zur Einschätzung der Tumorausbreitung stattgefunden. Dabei ergibt sich eine Gesamtgenauigkeit von 58% (354/608). Bei 104 (34%) PatientInnen war sowohl eine korrekte Beurteilung des T-Stadiums als auch des Lymphknotenstatus gelungen. Ein korrektes T-Stadium konnte in 154 (51%) Fällen und ein korrektes N-Stadium in 200 (66%) Fällen verzeichnet werden.

Tabelle 15: Übereinstimmung von uT- und pT-Stadium

	Anzahl	Anteil
<b>Übereinstimmung</b>	154	50,7%
<b>Keine Übereinstimmung</b>	150	49,3%

Tabelle 16: Übereinstimmung von uN- und pN-Stadium

	Anzahl	Anteil
<b>Übereinstimmung</b>	200	65,8%
<b>Keine Übereinstimmung</b>	104	34,2%

### 4.3.2. Übereinstimmung des T-Stadium

Das T-Stadium konnte in 51% korrekt mittels EUS bestimmt werden und in 49% lagen die Untersucher daneben. Insgesamt wurde das Tumorstadium häufiger overstaged also überschätzt (39%, 118/304) als understaged also unterschätzt (11%, 32/304). Weiterhin variieren die Genauigkeiten zwischen den einzelnen T-Stadien erheblich. Tab. 17. stellt die Verteilung der richtig und falsch bewerteten Ultraschalluntersuchungen und die Genauigkeiten innerhalb der uT-Stadien dar. Dabei fällt die geringe Trefferquote von 16% im uT2-Stadium negativ auf und, dass 50% der tatsächlichen T2-Tumore (pT2) überschätzt und als uT3-Tumore gestaged wurden. Hervorzuheben ist außerdem, dass 50% der pT1-Karzinome als uT2-Tumore befundet worden waren, das sind 14% mehr als korrekt klassifizierte Karzinome in diesem pT-Stadium. Die Auswertungen des Tumorstadiums pT4 können aufgrund der kleinen Kohorten vernachlässigt werden. Das darauffolgende gestapelte Histogramm (Abb. 20) visualisiert für welches uT-Stadium die einzelnen pT-Stadien gehalten wurden.

Tabelle 17: Kontingenztafel T-Kategorie

	pT1	pT2	pT3	pT4	Summe	Korrekt bewertet
<b>EUS T1</b>	<b>50</b>	8	4	0	62	81%
<b>EUS T2</b>	72	<b>16</b>	12	0	100	16%
<b>EUS T3</b>	21	24	<b>88</b>	8	141	62%
<b>EUS T4</b>	0	0	1	<b>0</b>	1	0%
<b>Summe</b>	143	48	105	8	<b>304</b>	51%
<b>Overstaged</b>	65%	50%	1%	-		
<b>Understaged</b>	-	17%	15%	100%		

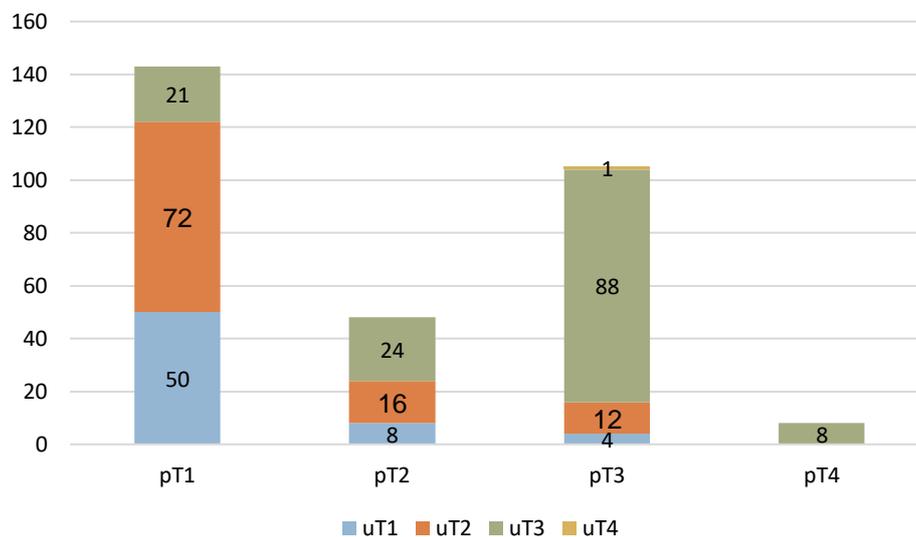


Abbildung 20: Gestapeltes Histogramm zur Zusammensetzung der pT-Stadien

### pT1-Kategorie (N = 143)

EUS korrekt bewertet:  $50/143 = 35\%$

EUS overstaged:  $93/143 = 65\%$

EUS understaged: nicht möglich

pT1a-Stadium; N = 54

EUS korrekt bewertet:  $25/54 = 46\%$

EUS overstaged:  $29/54 = 53\%$

EUS understaged: nicht möglich

pT1b-Stadium; N = 89

EUS korrekt bewertet: 25/89 = 28%

EUS overstaged: 64/89 = 72%

EUS understaged: 0/89 = 0%

#### **pT2-Kategorie (N = 48)**

EUS korrekt bewertet: 16/48 = 33%

EUS overstaged: 24/48 = 50%

EUS understaged: 8/48 = 17%

#### **pT3-Kategorie (N = 105)**

EUS korrekt bewertet: 88/105 = 84%

EUS overstaged: 1/105 = 1%

EUS understaged: 16/108 = 15%

#### **pT4-Kategorie (N = 8)**

EUS korrekt bewertet: 0/108 = 0%

EUS overstaged: nicht möglich

EUS understaged: 8/8 = 100%

### **4.3.3. Übereinstimmung des N-Stadiums**

In Bezug auf das N-Stadium erfolgte in 66% eine korrekte Bewertung und in 34% lagen die Untersucher daneben. Overstaging (18%, 54/304) und Understaging (16%, 50/304) kamen unter den Fehlbewertungen in einem ähnlichen Verhältnis vor. So verhielt es sich auch mit den Genauigkeiten innerhalb der uN-Stadien mit einer Trefferquote von 68% bei uN- und 64% bei uN+ (Tab. 18). Das nachfolgende gestapelte Histogramm (Abb. 21.) visualisiert für welches uN-Stadium die einzelnen pN-Stadien gehalten wurden.

Tabelle 18: Kontingenztabelle N-Kategorie

	pN-	pN+	Summe	Korrekt bewertet
<b>EUS N-</b>	<b>106</b>	50	156	68%
<b>EUS N+</b>	54	<b>94</b>	148	64%
<b>Summe</b>	160	144	<b>304</b>	66%
<b>Overstaged</b>	34%	-		
<b>Understaged</b>	-	35%		

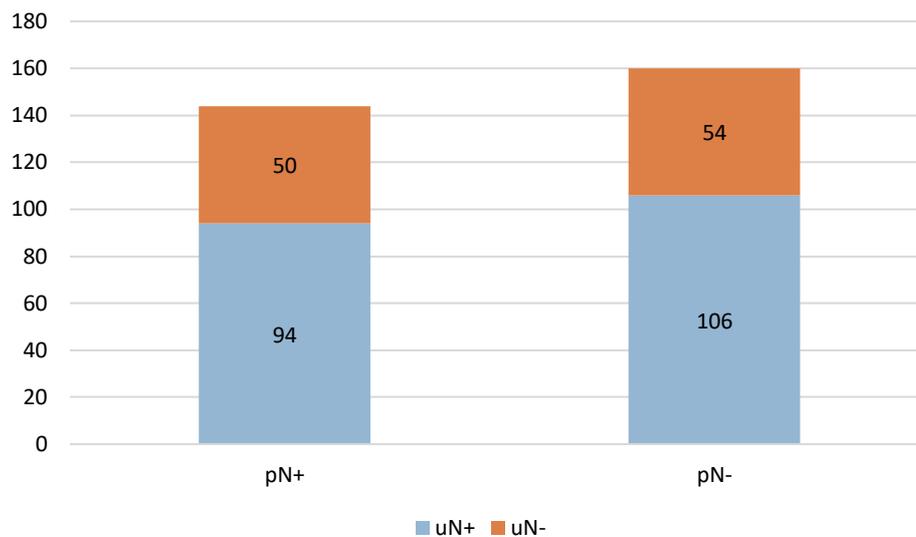


Abbildung 21: Gestapeltes Histogramm zur Zusammensetzung der pN-Stadien

### pN- Kategorie (N = 160)

EUS korrekt bewertet:  $106/160 = 66\%$

EUS overstaged:  $54/160 = 34\%$

EUS understaged: nicht möglich

### pN+ Kategorie (N = 144)

EUS korrekt bewertet:  $94/144 = 65\%$

EUS overstaged: nicht möglich

EUS understaged:  $50/144 = 35\%$

#### 4.4 Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV

Um die Qualität eines diagnostischen Instruments innerhalb der Subgruppen sowie mit anderen Studien vergleichen zu können bietet sich die Bestimmung der Sensitivitäten und Spezifitäten sowie der positiv und negativ prädiktiven Werte (PPV und NPV) an.

Berechnet wurden diese Werte wie folgt:

##### Für die pTN-Stadien am Beispiel pT1N0

Sensitivität = korrekt bewertet als uT1N0 / Alle pT1N0

Spezifität = korrekt bewertet als ≠ uT1N0 / Alle ≠ pT1N0

PPV = korrekt bewertet als uT1N0 / Alle uT1N0

NPV = korrekt bewertet als ≠ uT1N0 / Alle ≠ uT1N0

##### Für das N-Staging allgemein

Sensitivität = korrekt bewertet als uN+/ Alle pN+

Spezifität = korrekt bewertet als uN-/ Alle pN-

PPV = korrekt bewertet als uN+ / Alle uN+

NPV = korrekt bewertet als uN-/ Alle uN-

Die Wahrscheinlichkeiten entsprechend der pTN- Stadien sind in Tab. 20 gelistet. Der PPV also die Wahrscheinlichkeit, dass das geschätzte uTN-Stadium eines Tumors dem tatsächlichen pTN-Stadium entspricht, ist bei pT2N--Tumoren auffallend gering (6,2%) und bei sehr frühen (pT1N-) sowie bei fortgeschrittenen Stadien (pT3N+) deutlich höher (75% und 50%). Ähnlich verhält es sich mit der Sensitivität also der Wahrscheinlichkeit, dass ein/e PatientIn mit einem gewissen pTN-Stadium auch den entsprechenden EUS-Befund erhält. Analog dazu gibt die Spezifität an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein/e PatientIn, der/die ein gewisses pTN-Stadium nicht aufweist, auch dementsprechend endosonographisch beurteilt wurde. Genau wie der NPV, der Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Ausschluss eines gewissen TN-Stadiums, dieses auch wirklich nicht vorliegt, ist die Spezifität insgesamt höher als Sensitivität und PPV.

Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der einzelnen pTN-Stadien

		Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
pT1	N-	30.0%	93.5%	75.0%	67.2%
	N+	4.3%	95.4%	7.1%	92.4%
pT2	N-	21.1%	78.6%	6.2%	93.7%
	N+	13.8%	88.7%	11.4%	90.7%
pT3	N-	47.6%	88.3%	23.3%	95.8%
	N+	58.3%	77.7%	50.0%	83.0%
pT4	N+	0.0%	99.7%	0.0%	97.4%

Die Sensitivität und die Spezifität sowie die positiv und negativ prädiktiven Werte beim Einschätzen des Lymphknotenstatus mittels EUS sind in Tab. 20 aufgeführt.

Tabelle 20: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des EUS N-Staging

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
EUS N-Staging	65.3 %	66.3 %	63.5 %	67.9 %

## 4.5 Einfaktorielle Varianzanalyse

### 4.5.1. UICC-Stadium

Um den Einfluss des UICC-Stadiums auf die Genauigkeit des T- und N-Stagings zu untersuchen, wurde für beide Kategorien eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Zur Übersichtlichkeit wurden die acht UICC-Stadien nach folgendem Schlüssel zu vier Gruppen zusammengefasst:

- IA und IB = Gruppe 1
- IIA und IIB = Gruppe 2
- IIIA, IIIB und IIIC = Gruppe 3
- IV = Gruppe 4

Folgende Tabelle 21 bietet eine Übersicht über die Genauigkeiten bei der Bewertung des T- und N-Stadiums in Abhängigkeit vom UICC-Stadium und deren Standardabweichung.

Tabelle 21: T- und N-Match in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

UICC-Stadium	Match	Korrekt bewertet	Standardabweichung
IA	T-Match	38 %	0,49
	N-Match	70%	0,46
IB	T-Match	47%	0,51
	N-Match	58%	0,51
IIA	T-Match	90%	0,3
	N-Match	52%	0,51
IIB	T-Match	18%	0,39
	N-Match	56%	0,5
IIIA	T-Match	69%	0,47
	N-Match	69%	0,47
IIIB	T-Match	84%	0,37
	N-Match	74%	0,45
IIIC	T-Match	60%	0,5
	N-Match	63%	0,49
IV	T-Match	43%	0,53
	N-Match	71%	0,49

## T-Stadium

In Bezug auf das T-Stadium zeigte sich in der ANOVA ein signifikantes Ergebnis für das UICC-Stadium,  $F(1,3) = 7.56$ ,  $p < .001$ .

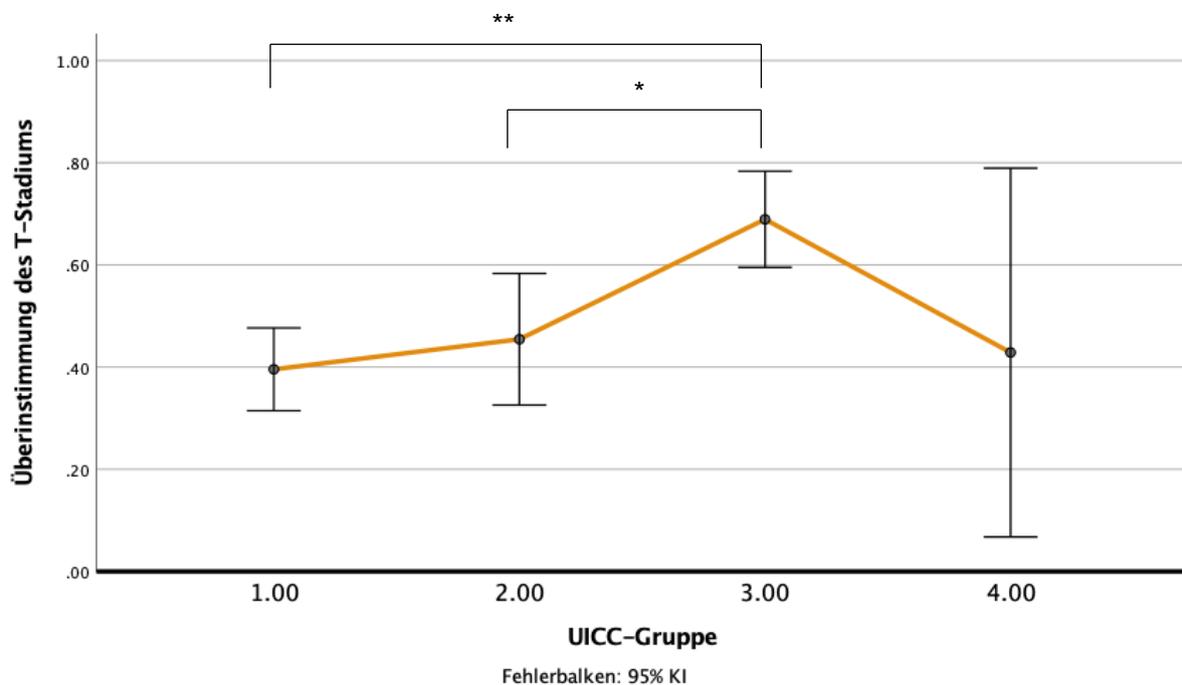


Abbildung 22: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des T-Stadiums in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .001$

Um den genauen Einfluss des UICC-Stadiums zu untersuchen, wurden Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Hierbei zeigte sich, dass sich die Übereinstimmung signifikant zwischen den Gruppen 1 und 3 unterschied,  $p < .001$ . Außerdem unterschied sich die Übereinstimmung signifikant zwischen den Gruppen 2 und 3,  $p = .024$  (dargestellt in Abb. 22).

Dies bedeutet, dass die Genauigkeit im T-Staging in den UICC-Gruppen 1 und 2 signifikant geringer war als in der Gruppe 3.

### N-Stadium

In Bezug auf das N-Stadium zeigte sich in der ANOVA kein signifikantes Ergebnis für das UICC-Stadium,  $F(1,3) = 1.27$ ,  $p = .285$ .

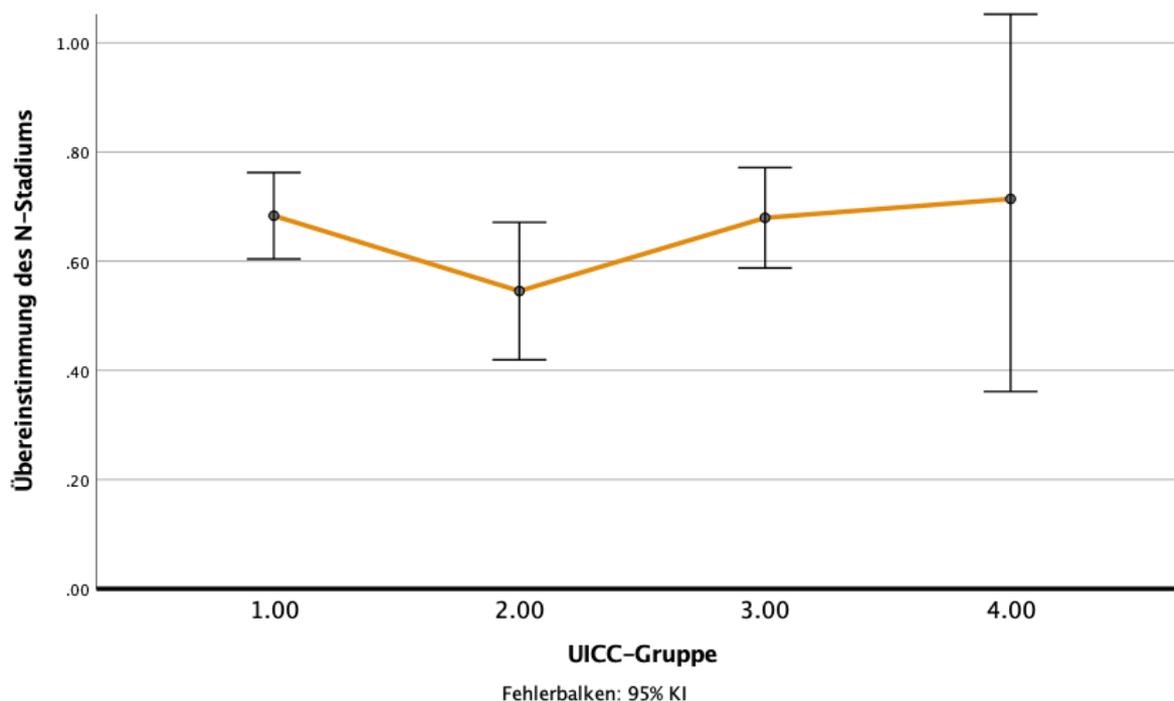


Abbildung 23: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des N-Stadiums in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Dies bedeutet, dass das UICC-Stadium keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit im N-Staging hatte.

## 4.5.2. Tumorlokalisation

Um den Einfluss der Höhenlokalisation des Tumors auf die Genauigkeit des T- und N-Stagings zu untersuchen, wurde für beide Kategorien eine ANOVA durchgeführt.

### T-Stadium

In Bezug auf das T-Stadium zeigte sich in der ANOVA kein signifikantes Ergebnis für die Tumorlokalisation,  $F(1,6) = 0.16$ ,  $p = .715$ .

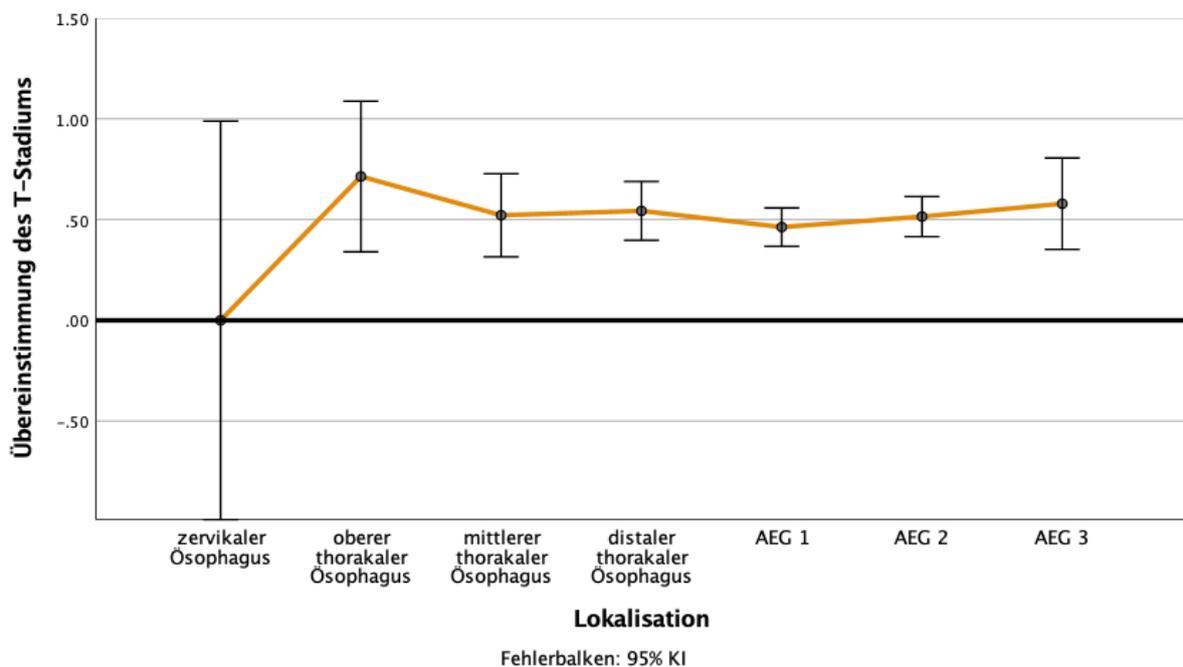


Abbildung 24: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des T-Stadiums in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Dies bedeutet, dass die Tumorlokalisation keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit im T-Staging hatte.

### N-Stadium

In Bezug auf das N-Stadium zeigte sich in der ANOVA kein signifikantes Ergebnis für die Tumorlokalisation,  $F(1,6) = 1.23$ ,  $p = .292$ .

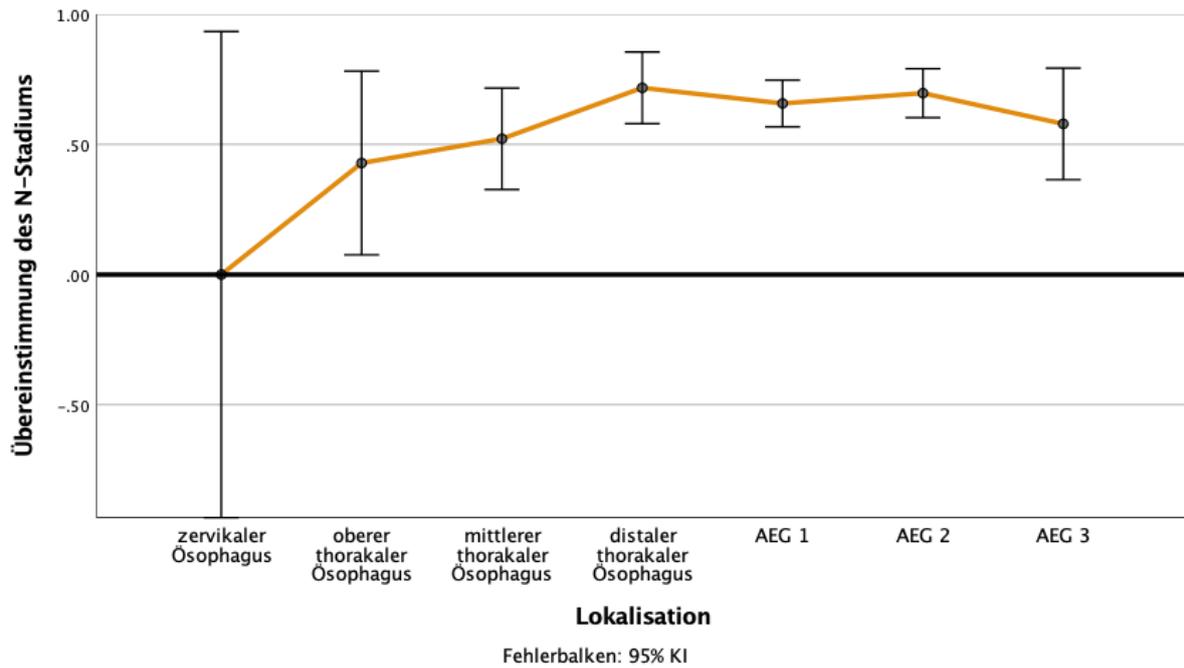


Abbildung 25: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des N-Stadiums in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Dies bedeutet, dass die Tumorlokalisierung keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit im N-Staging hatte.

#### 4.5.3. ASA-Klassifikation

Um den Einfluss der ASA-Klasse der/s PatientIn auf die Genauigkeit des T- und N-Stagings zu untersuchen, wurde für beide Kategorien eine ANOVA durchgeführt.

##### T-Stadium

In Bezug auf das T-Stadium zeigte sich in der ANOVA ein signifikantes Ergebnis für die ASA-Klassifizierung,  $F(1,3) = 2.81$ ,  $p = .040$ .

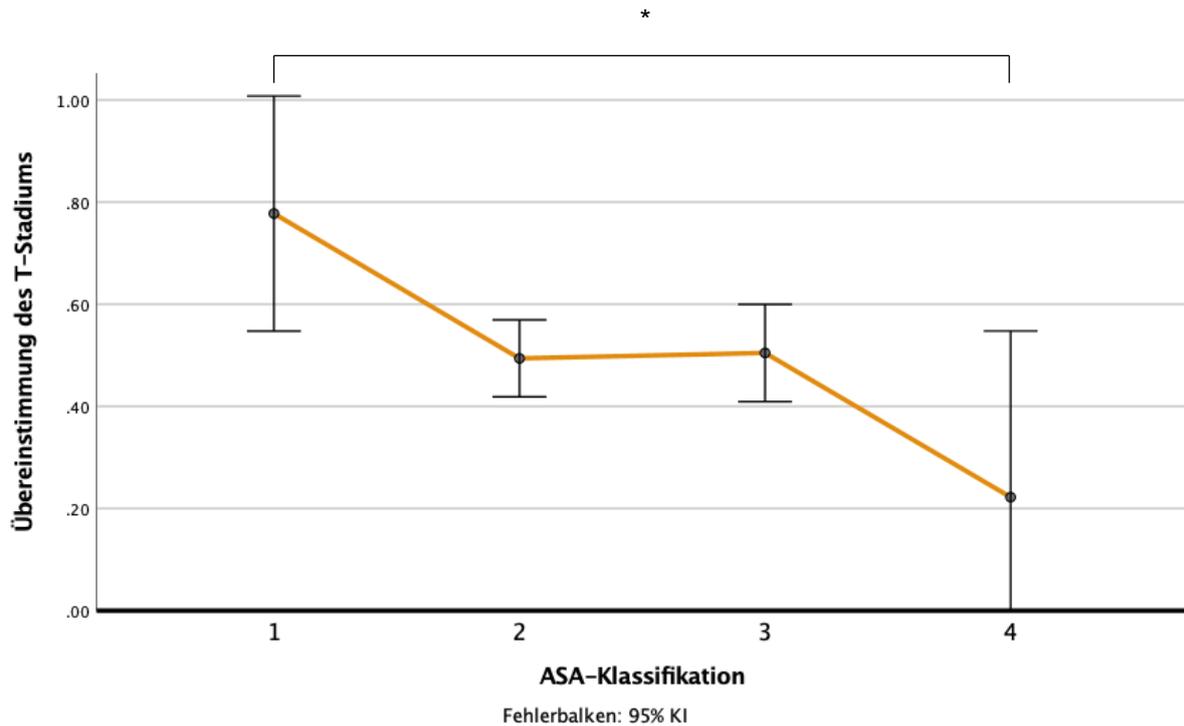


Abbildung 26: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des T-Stadiums in Abhängigkeit von der ASA-Klassifizierung  
\*  $p < .050$

Um den genauen Einfluss der ASA-Klassifizierung zu untersuchen, wurden Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Hierbei zeigte sich, dass sich die Übereinstimmung signifikant zwischen ASA 1 und ASA 4 unterschied,  $p = .039$  (dargestellt in Abb. 26).

Dies bedeutet, dass die Genauigkeit im T-Staging bei PatientInnen in ASA-Klasse 4 signifikant geringer war als bei PatientInnen in ASA-Klasse 1.

### N-Stadium

In Bezug auf das N-Stadium zeigte sich in der ANOVA kein signifikantes Ergebnis für die ASA-Klasse der/s PatientIn,  $F(1,6) = 0.38$ ,  $p = .770$ .

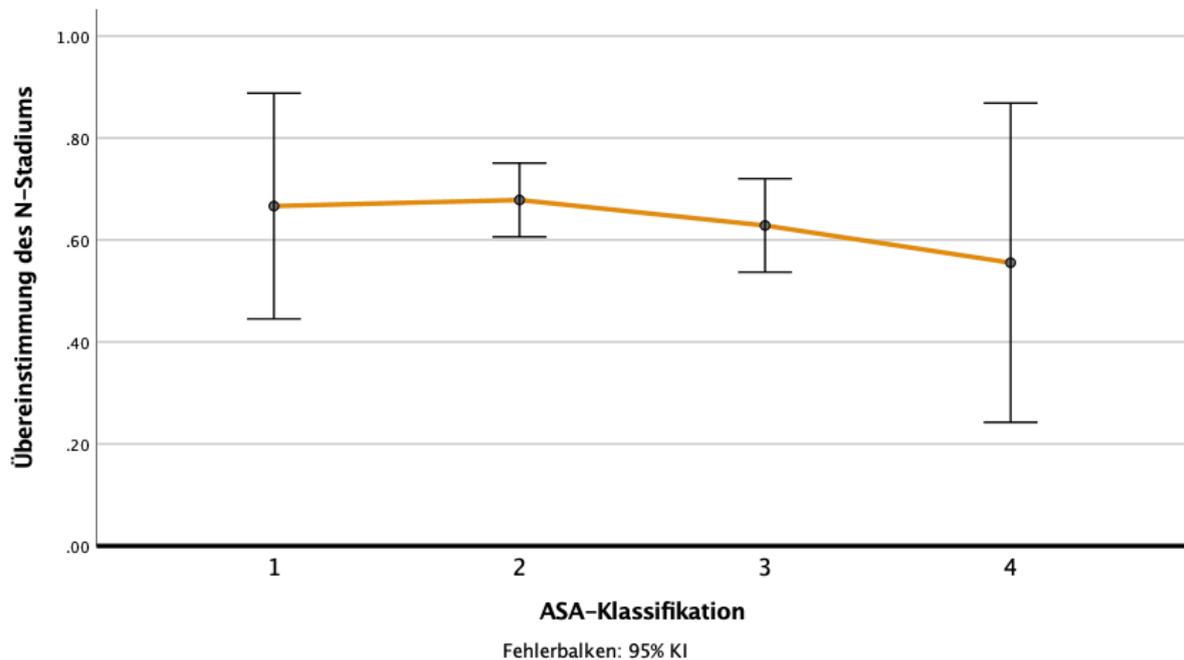


Abbildung 27: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des N-Stadiums in Abhängigkeit von der ASA-Klassifizierung

Dies bedeutet, dass die ASA-Klasse keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit im N-Staging hatte.

## 4.6 t-Test

### 4.6.1. Alter, Größe, Gewicht, BMI und Tumorgroße

#### T-Stadium

Im t-Test für unabhängige Stichproben zum Einfluss der demographischen Parameter auf die Genauigkeit im T-Staging zeigte sich nur in Bezug auf das Gewicht bzw. den BMI ein signifikantes Ergebnis ( $p = .004$  bzw.  $p = .010$ ).

Tabelle 22: Übereinstimmung der T-Stadien in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht, BMI und Tumorgroße

	Übereinstimmung (M, SD)	Keine Übereinstimmung (M, SD)	Statistik
<b>Alter</b>	65.7, 11.9	65.1, 11.3	t (302) = -0.46, p = .645
<b>Größe in m</b>	1.74, 0.09	1.75, 0.1	t (299) = 0.9, p = .371
<b>Gewicht in kg</b>	78.5, 16.3	84.4, 18.9	t (297) = 2.88, p = .004
<b>BMI</b>	26.0, 5.0	27.5, 5.3	t (297) = 2.58, p = .010
<b>Tumorgroße in cm</b>	4.5, 2.4	4.0, 2.6	t (275) = -1.52, p = .129

Dies bedeutet, dass PatientInnen mit einem höheren Gewicht bzw. BMI eine signifikant geringere Übereinstimmung des endosonographischen mit dem hisopathologischen Befund bezüglich des T-Stadiums hatten.

#### N-Stadium

Im t-Test für unabhängige Stichproben zum Einfluss der demographischen Parameter auf die Genauigkeit im N-Staging zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 23: Übereinstimmung der N-Stadien in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und BMI

	Übereinstimmung (M, SD)	Keine Übereinstimmung (M, SD)	Statistik
<b>Alter</b>	65.6, 11.3	65.1, 12.2	t (302) = -0.36, p = .718
<b>Größe in m</b>	1.74, 0.09	1.74, 0.1	t (299) = -0.80, p = .425
<b>Gewicht in kg</b>	82.4, 17.7	79.5, 18.1	t (297) = -1.33, p = .183
<b>BMI</b>	27.0, 5.4	26.2, 5.0	t (297) = -1.29, p = .200

Dies bedeutet, dass Alter, Größe, Gewicht und BMI die Übereinstimmung der N-Stadien in den Befunden nicht signifikant beeinflusst haben.

#### 4.6.2. Geschlecht

Im t-Test für unabhängige Stichproben zum Einfluss des Geschlechts auf die Genauigkeit im T- und N-Staging zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 24: Übereinstimmung der T- und N-Stadien in Abhängigkeit vom Geschlecht

	<b>Frauen (M, SD)</b>	<b>Männer (M, SD)</b>	<b>Statistik</b>
<b>T-Match in %</b>	53.5, 50.4	50.2, 50.1	t (302) = -0.32, p = .748
<b>N-Match in %</b>	59.3, 49.5	67.4, 47.0	t (302) = 1.165, p = .245

Dies bedeutet, dass das Geschlecht die Übereinstimmung der T- und N-Stadien in den Befunden nicht signifikant beeinflusst hat.

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Basisdaten

Das Geschlechterverhältnis männlich: weiblich betrug innerhalb unseres Studienkollektivs 4,2:1 und entspricht den epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts für Ösophaguskarzinome in Deutschland. Die aktuellsten Zahlen beziehen sich auf die Prävalenz im Jahr 2018 und beschreiben ein Verhältnis von 3,1:1 <sup>12</sup>.

Der in dieser Studie ermittelte Altersmedian von 67 Jahren für Männer nahezu identisch mit den Zahlen des Robert-Koch-Instituts (68 Jahre). Die Frauen unserer Studienpopulation waren im Vergleich mit den oben genannten Daten im Median sieben Jahre jünger (64 Jahre vs. 71 Jahre) <sup>12</sup>. Dies ist vermutlich auf eine Verzerrung durch die Einschlusskriterien dieser Studie zurückzuführen <sup>141</sup>. Auf Grund zunehmendem Tumorprogress sowie häufigeren Komorbiditäten im Alter konnten ältere PatientInnen vermutlich häufiger nicht operiert werden und entfallen damit unserer Studienpopulation <sup>142</sup>.

Histologisch dominierte in unserem Kollektiv das Adenokarzinom deutlich gegenüber dem Plattenepithelkarzinom (79% vs. 21%). Dazu passt die statistisch belegte Inzidenzzunahme von Adenokarzinomen in westlichen Industrienationen <sup>15,16,18</sup>. Andere Studien mit vergleichbarer Zielsetzung beschreiben bezüglich der genannten Basisdaten eine sehr ähnliche epidemiologische Verteilung <sup>7,10,143</sup>. Die eigene Studienpopulation stellt somit ein mit der Literatur vergleichbares Studienkollektiv dar.

### 5.2 Diskussion der histopathologischen Stadienverteilung

Die tatsächliche Tiefe der Tumorf infiltration wurde in der pathologischen Abteilung der Universitätsklinik Köln ermittelt. Mehr als die Hälfte, der im Rahmen dieser Arbeit begutachteten Tumoren sind auf das pT1- und das pT2-Stadium beschränkt (47% und 16%). Diese Werte sind vergleichbar mit den Angaben in der Literatur bei ähnlichen Fragestellungen <sup>7,9,10,143,144</sup>. Die Verteilung der Tumorstadien, welche durch das Robert-Koch-Institut erfasst wurde und alle primär-operierten, vorbehandelten und nicht-operierten PatientInnen berücksichtigt, sieht jedoch anders aus: Je nach Geschlecht handelt es sich zum Zeitpunkt der Diagnose bei 70-71% der PatientInnen um einen fortgeschrittenen T3/4 Tumor <sup>12</sup>. Die Verteilung der Tumorstadien unseres Kollektivs ist gegenüber der Grundgesamtheit zu Gunsten lokal begrenzter Tumore verzerrt. Grund dafür scheinen die bereits erwähnten Einschlusskriterien zu sein: Bei fortgeschrittenen Tumorstadien (T3/4) wird häufiger auf einen chirurgischen Eingriff verzichtet, beziehungsweise sind die PatientInnen öfter inoperabel oder werden vorbehandelt <sup>5</sup>. In allen genannten Fällen werden diese PatientInnen in unserem

Studiendesign nicht berücksichtigt. Die Tatsache, dass lediglich acht pT4-Tumoren in unserer Studiengruppe enthalten sind, ist vermutlich ebenfalls darauf zurückzuführen.

Obwohl 63% der PatientInnen ein frühes Tumorstadium aufweisen, wurde histopathologisch bei 47% der Fälle bereits ein Lymphknotenbefall nachgewiesen. Es ist zwar bekannt, dass Lymphknotenmetastasen eher bei fortgeschrittenen Tumorstadien zu finden sind, gleichzeitig haben Studien gezeigt, dass Ösophaguskarzinome sich bereits sehr früh lymphatisch ausbreiten<sup>64,145,146</sup>: Hölscher et al. detektierten bei 56% der Tumoren mit Submukosainfiltration (pT1b) bereits Lymphknotenmetastasen<sup>147</sup>. Schlussfolgernd ist zu vermuten, dass die Entscheidung für eine Operation und gegen eine endoskopische Therapie bei vielen der PatientInnen dieser Untersuchung mit einem pT1-Karzinom trotz Overstaging keine Überbehandlung, sondern aufgrund der hohen Rate metastatischer Lymphknoten im Studienkollektiv angemessen war.

## **5.3 Diskussion der Staging-Genauigkeiten**

### **5.3.1. T-Staging**

Die korrekte Einschätzung der T-Kategorie durch die endosonographische Untersuchung gelang im Rahmen dieser Arbeit bei nur 51% der 304 PatientInnen. Diese Bilanz liegt unterhalb der Werte, welche in der Literatur nach 2000 zu finden sind. Die Richtigkeit der Einschätzung des pT-Stadiums reichte in diesen Untersuchungen von 55% bis 83%<sup>7,9-11,143</sup>.

Die Gründe dafür sind sicherlich multifaktoriell, Erklärungsansätze sollen im Folgenden diskutiert werden (siehe 5.5. Erklärungsansätze)

Für das pT1-Stadium zeigte sich im eigenen Krankengut eine Richtigkeit von 35% (50/143). Damit liegt der erhobene Wert im Bereich der in der Literatur beschriebenen Genauigkeiten bei diesem Tumorstadium von 29% bis 85%<sup>7,9-11,40,143</sup>. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass innerhalb unseres Studienkollektivs der Großteil der pT1-Tumore (62%, 89/143) bereits die Submukosa infiltriert hat (Stadium pT1b). Auf die Mukosa beschränkte Frühkarzinome (Stadium pT1a) waren nur selten vertreten (38%, 54/143). Dieses Verhältnis könnte damit begründet werden, dass pT1b-Karzinome im EUS-Befund tendenziell dem Tumorstadium uT2 zugeschrieben wurden, da endosonographisch nicht zwischen uT1a und uT1b differenziert wurde. Im Gegensatz zu korrekt eingeschätzten pT1a Karzinomen wurden diese nicht endoskopisch reseziert, sondern leitliniengerecht primär operiert und damit in unser Studienkollektiv eingeschlossen<sup>5</sup>.

Einige Autoren beschreiben ebenfalls die Tendenz, dass pT1b-Tumoren im EUS-Staging häufiger falsch eingeschätzt werden als pT1a-Tumore<sup>40,148,149</sup>. In einer vergleichbaren Studie aus Wiesbaden lag bei elf der 17 falsch zugeordneten pT1-Tumoren eine Submukosainfiltration vor<sup>7</sup>. Auch May et al. beschreiben einen Unterschied der

Treffsicherheiten mit 91% bei mukosalen gegenüber 48% bei submukosalen Läsionen, allerdings wurden in dieser Studie Minisonden (20 MHz) zur Verbesserung der Staging-Qualität bei Frühkarzinomen eingesetzt<sup>148</sup>. Zwar arbeiteten unsere Untersucher mit einer Ultraschallfrequenz von 7.5 MHz, die beschriebene Tendenz kann jedoch durch Genauigkeiten von 46% bei pT1a- und 28% bei pT1b-Tumoren bestätigt werden.

Erwähnenswert ist hier die Wichtigkeit der korrekten Unterscheidung innerhalb der Frühkarzinome, insbesondere der Abgrenzung von T1a gegenüber T1b und T2. Es ist bekannt, dass die Infiltrationstiefe des Tumors den entscheidenden Faktor für den Befall von Lymphknoten darstellt und damit prognostisch sehr relevant ist<sup>64,145-147,150</sup>. Darauf basiert eine weitere Unterklassifizierung von Submukosakarzinomen des Ösophagus entsprechend ihrer Tiefeninfiltration in drei Schichten: sm1 (bis 1000 µm), sm2 (1000 – 2000 µm) und sm3 (> 2000 µm). Während sm1-Tumore, ähnlich wie Mukosakarzinome, vermutlich eine geringe Tendenz zur lymphogenen Metastasierung haben, besitzen sm3-Tumore mit 34% bis 56% bereits ein deutlich erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen<sup>146,147,150</sup>. Ob bei einer Infiltration des oberen Submukosadrittels daher eine endoskopische Resektion als kurative Therapie ausreicht, hängt von weiteren Risikokriterien (Größe, Tiefeninvasion, Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion, Grading, Ulzerationen) ab und wird in Fachkreisen diskutiert<sup>5</sup>. Dafür spricht, dass die ER neben dem therapeutischen auch einen diagnostischen Zweck bei der Frage der Tiefeninfiltration erfüllt und Ösophaguskarzinome, die fehlerhaft der Kategorie cT1a zugeschrieben wurden, nachträglich chirurgisch reseziert werden können. Ein sogenanntes „Understaging“ (Tumor wurde einem niedrigeren Stadium zugeordnet als er tatsächlich ist) kann damit korrigiert werden.

Im Gegensatz dazu zieht ein versehentliches „Overstaging“ (Tumor wurde einem höheren Stadium zugeordnet als er tatsächlich ist) als Konsequenz einen radikaleren Eingriff für den/die PatientIn nach sich. Innerhalb unserer Studienpopulation mussten sich dementsprechend 29 der 54 PatientInnen der pT1a-Kategorie einer klassisch onkologischen Operation unterziehen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei unserem klinischen Setting um eine chirurgische Abteilung handelt. Dorthin werden die Erkrankten bereits mit dem Gedanken einer operativen Therapie bei mutmaßlich fortgeschrittenen Tumoren überwiesen. Dies wird eventuell die Beurteilung grenzwertiger, lokal beschränkter Tumoren durch den Untersucher zu Gunsten operativer Strategien verzerrt haben.

Ösophaguskarzinome des Stadiums pT2 wurden in 33% (16/48) der Fälle korrekt eingeordnet. Damit liegt bei diesem pT-Stadium die höchste Ungenauigkeit von allen pT-Stadien vor. Die Literatur beschreibt hier ebenfalls die geringste Genauigkeit im Vergleich zu den übrigen pT-Stadien mit Werten von 33% bis 67% (siehe Tab. 25)<sup>7,9-11,143</sup>. Die meisten pT2 Karzinome (50%) wurden in dieser Arbeit fortgeschrittener eingeschätzt, als sie waren. Pech et al. beschreiben mit 47% Overstaging, Kutup et al. mit 55% und Zuccaro et al. mit 54%

vergleichbare Werte<sup>7,9,143</sup>. Zuverlässig mittels EUS pT1b- von pT2-Karzinomen und pT2- von pT3-Karzinomen zu unterscheiden, scheint demnach eine verbreitete Problematik zu sein. Gerade diese Differenzierung ist jedoch wichtig für die leitliniengerechte Behandlung mit oder ohne multimodale Therapiekonzepte<sup>47</sup>. Welche Ursachen für diese Schwierigkeit verantwortlich sein könnten und wo Verbesserungsansätze zu finden sind, soll im Rahmen dieser Diskussion noch ausführlich erläutert werden.

Deutlich weniger Fehleinschätzungen finden sich bei Karzinomen des pT3-Stadiums. Hier lag laut unseren Daten eine Richtigkeit von 84% (88/105) vor. Auch dieses Ergebnis wird durch den Blick auf vergleichbare Studien untermauert. Dort finden sich Genauigkeiten von 83% bis 84%<sup>7,9,10,143</sup>. Lediglich Shimpi et al. erreichten hier eine 100% Quote bei einem vergleichsweise kleinen Studienkollektiv<sup>11</sup>.

Alle acht pT4-Karzinome wurden in unserem Kollektiv unterschätzt und fälschlicherweise für das Stadium uT3 gehalten. Bei derart wenigen PatientInnen lassen sich aus diesem Ergebnis jedoch keine relevanten Schlüsse ziehen.

*Tabelle 25: Vergleich der eigenen Daten mit anderen Studien zur Genauigkeit des endosonographischen T-Stagings im Überblick<sup>7,9-11,143</sup>*

Autor	Jahr	N	pT gesamt	pT1	pT2	pT3	pT4	Overstaging pT2
<b>Eigene Studie</b>	2020	304	51%	35%	33%	84%	0%	50%
<b>Shi</b>	2017	86	83%	85%	80%	84%	80%	10%
<b>Pech</b>	2010	179	74%	82%	43%	83%	0%	47%
<b>Kutup</b>	2007	214	66%	69%	41%	84%	14%	55%
<b>Shimpi</b>	2007	42	76%	67%	33%	100%	n.a.	33%
<b>Zuccaro</b>	2005	266	55%	29%	42%	83%	20%	54%

### 5.3.2. N-Staging

Im Rahmen der Lymphadenektomien wurden bei den PatientInnen dieser Studie insgesamt 9641 Lymphknoten entnommen. Der Median lag bei 30 Lymphknoten pro PatientIn, welche histopathologisch beurteilt werden konnten. Das liegt weit über dem empfohlenen Mindestwert von 20 zu entnehmenden Lymphknoten bei einer Zweifeld-Lymphadenektomie laut der aktuellen Leitlinie<sup>5</sup>.

Die Genauigkeit der Endosonographie beim N-Staging stellte sich in der vorliegenden Untersuchung höher als beim T-Staging dar. Mit einer Richtigkeit von insgesamt 66% (200/304) ist aber auch dieses Ergebnis noch nicht ausreichend. In der aktuellen Literatur

finden sich mit Trefferquoten von 64% bis 89% bei den N-Stadien ebenfalls verbesserungsbedürftige Werte <sup>7,9-11,143</sup>.

Dabei gab es keine wesentlichen Unterschiede innerhalb der Untergruppen: Bei PatientInnen mit Lymphknotenbefall wurde dies in 65% (94/144) korrekt bewertet. Keine vorliegenden Lymphknoten-Metastasen wurden bei 66% (106/160) richtig vorhergesagt. Die Studie aus Wiesbaden von Pech et al. wies eine ähnliche Verteilung auf (Genauigkeit: pN+: 71%, pN-: 74%) <sup>7</sup>. Sowohl bei Pech et al. als auch bei uns, wurde demnach zu fast gleichen Teilen Over- und Understaged.

Im Hinblick darauf, dass beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sowohl bei Adeno- als auch bei Plattenepithelkarzinomen eine neoadjuvante Behandlung empfohlen wird, sollen im Folgenden auch diesbezüglich potentielle Ursachen und Verbesserungsmöglichkeiten diskutiert werden <sup>5</sup>.

*Tabelle 26: Vergleich der eigenen Daten mit anderen Studien zur Genauigkeit des endosonographischen N-Stagings im Überblick <sup>7,9-11,143</sup>*

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>N</b>	<b>pN gesamt</b>	<b>pN-</b>	<b>pN+</b>
<b>Eigene Studie</b>	2020	304	66%	66%	65%
<b>Shi</b>	2017	86	85%	85%	85%
<b>Pech</b>	2010	179	73%	74%	71%
<b>Kutup</b>	2007	214	64,5%	20%	94%
<b>Shimpi</b>	2007	42	89%	96%	75%
<b>Zuccaro</b>	2005	266	75%	90%	59%

#### **5.4 Hypothetischer Einfluss auf die Therapieentscheidung**

Die Therapiestrategien bei Ösophaguskarzinomen sind komplex und unterlagen im Laufe der Jahre einem stetigen Wandel. Im europäischen Raum ist der heutige Konsens weitgehend folgender:

Lokale, auf die Mukosa begrenzte Karzinome können endoskopisch abgetragen werden (T1a), eine tiefere Infiltration macht eine chirurgische Resektion notwendig. Bei einer Infiltration über die Tunica muscularis propria hinaus (T3/4) und/oder positiven Lymphknoten (N+) sollen multimodale Therapiekonzepte hinzugezogen werden. Bei Plattenepithelkarzinomen handelt es sich dabei meistens um eine neoadjuvante Radiochemotherapie, Adenokarzinome sollen je nach Lokalisation eine perioperative Chemotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten <sup>5</sup>.

Bis 2009 stand in der Universitätsklinik Köln sowie in vielen anderen Zentren noch die primäre Resektion im Vordergrund. Der Verzicht auf nicht operative Maßnahmen machte unter

anderem diese große Kohorte nicht vorbehandelter PatientInnen möglich. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Therapieempfehlungen zum Zeitpunkt der Datenentstehung andere als heute waren.

Bei der folgenden Skizzierung des hypothetischen Einflusses, welchen das unkorrekte endosonographische Staging auf die Therapieentscheidung haben könnte, werden die Empfehlungen der aktuell geltenden S3-Leitlinie der AWMF von 2021 angewandt. Dabei wird außer Acht gelassen, dass ein Primärstaging neben dem EUS auch ein CT, eine Abdomensonographie sowie weitere optionale Diagnosebausteine enthalten sollte <sup>5</sup>.

#### **5.4.1. Overstaging**

Von den 304 eingeschlossenen PatientInnen hatten 139 Ösophaguskarzinome des Stadiums IA oder IB entsprechend der damals aktuellen 7. TNM-Klassifikation der AJCC/UICC <sup>48</sup>. Eine neoadjuvante Vorbehandlung wird in diesen Fällen nicht empfohlen, da der lebensverlängernde Effekt hier vermutlich gering ist <sup>5</sup>. Von diesen 139 Karzinomen wurden 51 (37%) fälschlicherweise dem Stadium IIA und höher zugeteilt, hätte man sich ausschließlich auf den endosonographischen Untersuchungsbefund verlassen und keine weitere Bildgebung hinzugezogen (CT, Abdomensonographie, PET).

Diesen PatientInnen wäre demnach eine neoadjuvante Therapie empfohlen worden, die wahrscheinlich keinem günstigen Nutzen-Risiko-Profil entsprochen hätte. Im Detail handelte es sich um 15 Plattenepithelkarzinome, die eine Radiochemotherapie erhalten hätten und 35 Adenokarzinome, die mit einer Radiochemotherapie oder eine reine Chemotherapie behandelt worden wären. Betrachtet man die relativen Zahlen, wären sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch bei Pech et al. Plattenepithelkarzinome häufiger von einer falschen Therapieentscheidung betroffen gewesen als Adenokarzinome <sup>7</sup>.

Um die Folgen einer sogenannten „Überbehandlung“ für die PatientInnen verstehen zu können, soll die hypothetische Überlegung fortgeführt werden: Aufgrund der signifikant lebensverlängernden Wirkung ist seit 2014 an der Uniklinik Köln für die kombinierte Radiochemotherapie das CROSS-Protokoll der Standard. Van Hagen et al. dokumentierten in ihrer 2012 veröffentlichten Studie die toxischen Effekte des CROSS-Therapie Regimes: Insgesamt kam es bei 23% zu schweren toxischen Organschädigungen (häufigsten: Leukopenie 28%, Neutropenie 10%, Anorexie 23%, Fatigue 13%) <sup>4</sup>. Übertragen auf unsere Fehleinschätzungen hätten drei bis vier der 15 PatientInnen mit Plattenepithelkarzinom mindestens eine schwere Nebenwirkung unnötigerweise erlitten. Gleichzeitig konnte eine Vorbehandlung nach dem CROSS-Modell das Gesamtüberleben um fast 26 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe, die eine alleinige Ösophagektomie erhalten hatte, verlängern (49,4 vs. 24 Monate) <sup>4</sup>. Der lebensverlängernde Effekt ist jedoch vor allem für fortgeschrittene

Karzinome belegt, bei pT1/2 Tumoren fehlen noch aussagekräftige Untersuchungen <sup>5</sup>. Der fragwürdige Benefit bei hohen Nebenwirkungsraten unterstreicht die Bedeutung eines pT2-Overstaging im Vergleich zu einem pT3-Overstaging. Letzteres hat weniger therapeutische Konsequenz, da der Überlebensvorteil sowohl für T3- als auch für T4-Tumore bewiesen ist <sup>4</sup>. Die perioperative Chemotherapie bei Adenokarzinomen wird an der Uniklinik Köln seit 2016 leitliniengerecht nach dem FLOT-Schema durchgeführt <sup>5</sup>. In der dazugehörigen Studie berichten Al-Batran et al. von schweren Neutro- und Leukopenien bei 51% und 27%, Haarausfall bei 28% und schweren Infektionen als Folge der Immunsuppression bei 18% als die häufigsten hochgradigen Nebenwirkungen <sup>3</sup>. Ebenfalls lebensverlängernde Cisplatin-haltige Regimes haben ähnlich schwere toxische Effekte <sup>85,86</sup>. Die Mehrheit der 35 PatientInnen mit einem überschätzten Adenokarzinom hätten dementsprechend mindestens eine schwere Nebenwirkung erfahren, die durch ein korrektes Staging vermeidbar gewesen wäre. Die Studienpopulation von Al-Batran et al. besteht zu 80% aus T3-T4 Tumoren, sodass auch hier der lebensverlängernde Effekt für lokal begrenzte Karzinome nicht ausreichend belegt ist <sup>3</sup>.

#### **5.4.2. Understaging**

Innerhalb unserer Studiengruppe gab es 165 Karzinome des Stadiums IIA oder höher mit Indikation für eine Vorbehandlung. Davon hätten 24 (15%) als Folge von Understaging nicht die adäquate Tumortherapie erhalten. Im Vergleich mit den Studien von Pech et al. (22% Unterbehandlung) und Kutup et al. (32% Unterbehandlung, nur nach uN-Staging) ist diese Rate niedriger <sup>7,9</sup>. Hier ist nochmal ausdrücklich zu erwähnen, dass die Annahme hypothetisch ist und andere Diagnosemittel vollständig ausschließt.

Betrachtet man den Überlebensgewinn, den eine multimodale Behandlung PatientInnen mit fortgeschrittener Erkrankung im Mittel bringt, lassen sich die Folgen einer solchen Fehldiagnose für den Einzelnen ableiten. Theoretisch wären sechs PatientInnen mit Plattenepithelkarzinom fälschlicherweise sofort operiert worden. Laut der randomisierten Phase-III-Studie aus den Niederlanden hätte damit die mittlere Überlebensdauer statt der vier Jahre, wenn nach CROSS-Protokoll behandelt worden wäre, nur zwei Jahre betragen <sup>4</sup>. Ein Understaging an dieser Stelle (Stadium IIA Tumor wird fälschlich einem niedrigeren Stadium zugeordnet) kann hypothetisch betrachtet die Lebenszeit um 26 Monate reduzieren.

Perioperative Chemotherapien erreichen ebenso, vor allem in den fortgeschrittenen Tumorstadien (T3/4), eine signifikante Verbesserung der 5 Jahres-Überlebensrate: 36% nach der Behandlung mit ECF/X (Epirubicin, Cisplatin und 5FU oder Capecitapin) und 45% nach der Behandlung mit FLOT gegenüber 23% bei alleiniger Operation <sup>3,85</sup>. Ohne die

Fehleinschätzung wären theoretisch von den 18 Erkrankten mit unterbehandeltem Adenokarzinom nach fünf Jahren noch acht statt vier PatientInnen am Leben.

Die potenziellen Folgen eines Understaging wurden hier theoretisch modelliert und sind sicherlich nicht vollständig auf die Realität übertragbar. Ergibt nach einer primären Resektion der histopathologische Befund, dass der Tumor fortgeschrittener war als zunächst vermutet, kann bei Adenokarzinomen postoperativ in gewissen Fällen eine Radiochemotherapie durchgeführt werden<sup>5</sup>. Analysen zeigen jedoch, dass der Vorteil für das Gesamtüberleben nach adjuvanter Therapie zwar signifikant aber immer noch sehr gering ist (5,8% nach 5 Jahren)<sup>151-153</sup>.

### **5.4.3. Sonderfall cT2-Karzinome**

Wird ein Ösophaguskarzinom nach dem Primärstaging als cT2N0 Tumor kategorisiert, existieren verschiedene Behandlungsmöglichkeiten: neoadjuvante Vorbehandlung oder primäre Operation. Die S3-Leitlinie von 2021 spricht hier aus mehreren Gründen eine „kann“ Empfehlung aus<sup>5</sup>. Karzinome in diesem TN-Stadium waren zwar Teil von Kohorten, die einen signifikant lebensverlängernden Effekt durch multimodale Therapiekonzepte erfahren haben. Der Anteil an diesen Kohorten war jedoch entweder nicht angegeben oder mit 9% - 36,8% sehr klein<sup>85,86,154,155</sup>. Auf der anderen Seite kommen drei Studien, die das Gesamtüberleben ausschließlich bei cT2N0 Tumoren untersucht haben, gemeinsam zu dem Schluss, dass durch eine Vorbehandlung kein Überlebensvorteil entsteht<sup>156-158</sup>. Vermutlich profitiert jemand ohne Lymph- und Fernmetastasen weniger als jemand mit fortgeschrittenem Krankheitsgeschehen<sup>5</sup>.

Diese Überlegungen werden komplexer, wenn man von einer Ungenauigkeit beim Primärstaging ausgeht. Oder kann die Tendenz des fehlerhaften Stagings bei Therapieentscheidungen auch richtungsweisend sein? Feststeht, dass gerade bei uT2 Tumoren die Staginggenauigkeit mangelhaft ist: Das zeigte sowohl diese Untersuchung (16%), als auch bei andere (18%,37%,51%)<sup>7,9,143</sup>. Selbst Studien, die die Endosonographie um weitere Untersuchungen ergänzt haben, erreichen keine zufriedenstellenden Werte (26,7%, 27,4%)<sup>156,157</sup>. Letztere berichten von einer Tendenz zum Understaging, während wir, Pech et. al sowie Zuccaro et al. bei uT2 Tumoren vermehrt Overstaging beobachtet haben<sup>7,143,156,157</sup>. Es scheint ein klinisches Dilemma vorzuliegen, dem die S3-Leitlinie von 2021 vier verschiedene Vorgehensweisen entgegensetzt, angelehnt an das Editorial von Thuss-Patience et al. aus der Charité<sup>5,159</sup>:

*„1) Der fatalistische Ansatz hält sich an das präoperative Staging und akzeptiert, dass auch im Stadium cT2N0 das 5-Jahres-Überleben nur 40% ist <sup>158</sup>.*

*2) Der pragmatische Ansatz empfiehlt für die Patienten, die am Resektat ein höheres Stadium als initial vermutet diagnostiziert bekommen eine postoperative Therapie. Diese ist allerdings für Plattenepithelkarziome nicht belegt und bei Adenokarzinomen von kaukasischen Patienten nur bei weniger als der Hälfte durchführbar <sup>85 3</sup>.*

*3) Der aggressive Ansatz behandelt auch T2 N0 Patienten mit einer präoperativen Therapie und baut darauf, dass bei den Patienten, die dadurch eventuell eine Überbehandlung bekommen, eine präoperative Therapie in Studien zumindest nicht schadet <sup>4,85-87</sup>.*

*4) Der wissenschaftliche Ansatz versucht mittels elaborierter Staginguntersuchungen (PET-CT, Feinnadelpunktion) und Biomarkern (MSI = Mikrosatelliteninstabilität) die aktuell noch nicht validiert sind, Hinweise zu finden, welche Patienten von einer präoperativen Therapie profitieren.“*

Der Datenlage unserer Untersuchung nach ist im klinischen Setting eher davon auszugehen, dass ein cT2N0 Tumor die Ösophaguswand weniger tief infiltriert als endosonographisch vermutet. Wie schon erwähnt, kann die fehlende Unterscheidung von Subgruppen innerhalb des uT1-Stadiums zu dieser Tendenz beigetragen haben. Nichtsdestotrotz scheint unter der Annahme, dass eine Überbehandlung das Leben weder verlängert noch verkürzt, jedoch Lebensqualität einschränkende Nebenwirkungen mit sich bringt, bei der hohen Rate an Fehldiagnosen der wissenschaftliche Ansatz der attraktivste. Zwar ist in unserem Kollektiv eine Overstaging-Tendenz zu erkennen, generell ist die Datenlage jedoch sehr heterogen, sodass bei einem cT2N0 Tumor keine Schlüsse auf das „wahrscheinlichere“ Tumorstadium gezogen werden können. Es ist also dringend notwendig, die Staging-Qualität zu verbessern, um jedem/r Erkrankten die Therapie zukommen zu lassen, von der er/sie am meisten profitiert. Mit erweiterten Therapiestrategien, vor allem auf molekulargenetischer Ebene (Mikrosatelliteninstabilität, Targeted Therapy,  $\beta$ -Tubulin, Hormonstatus etc.), erlangt auch die histopathologische Untersuchung der Biopsie einen größeren Stellenwert. Außerdem bedarf es sicherlich zusätzlicher Instrumente, um die Staging-Genauigkeit zu erhöhen, da der Endosonographiebefund allein nicht ausreicht. Alternative und ergänzende Diagnosemittel werden im Folgenden ausgeführt (siehe 5.6. Verbesserungsansätze).

## 5.5 Erklärungsansätze

### 5.5.1. PatientInnen- und tumorbezogene Merkmale

Ob verschiedene demographische Parameter die Genauigkeit der Endosonographie beeinflussen oder nicht, war eine der Fragestellungen dieser Arbeit. Die statistischen Analysen ergaben diesbezüglich mehrere signifikante Ergebnisse. Bei den Merkmalen, die sich auf die PatientInnen beziehen, zeigte sich, dass ein hohes Gewicht und ein hoher BMI mit einer signifikant niedrigeren Übereinstimmung im T-Staging einhergehen. Ebenfalls die PatientInnen betreffend ist die ASA-Klassifikation, wobei das T-Stadium von Erkrankten der ASA-Klasse 4 mit einer Signifikanz von  $p = .039$  weniger häufig korrekt bewertet wurde als das T-Stadium von PatientInnen der ASA Klasse 1. In Zusammenschau scheint es schwieriger, die Tumore multimorbider, adipöser Personen endosonographisch richtig einzuschätzen. In der Literatur finden sich diesbezüglich keine vergleichbaren Ergebnisse oder Erklärungsansätze. Da jedoch bekannt ist, dass das Komplikationsrisiko auch bei kurzen Untersuchungen maßgeblich durch den allgemeinen Gesundheitszustand des/der Erkrankten beeinflusst wird, lässt sich nur vermuten, dass die Untersucher in diesem Sinne die Untersuchung und damit die Belastung für die Erkrankten möglichst kurz halten wollten<sup>160,161</sup>. Ob dabei die Genauigkeit unter der Schnelligkeit, den Untersuchungsbedingungen oder auf Grund anderer Faktoren gelitten hat sind reine Hypothesen und müssen näher geprüft werden. Als einziger tumorabhängiger Parameter zeigte sich das UICC-Stadium als ein Faktor mit statistischer Relevanz. Hier wiesen Tumore der UICC-Gruppe 1 und 2 mit Signifikanzen von  $p < .001$  und  $p = .024$  weniger Übereinstimmungen des T-Stadiums auf als solche der UICC-Gruppe 3. Dass frühe Tumorstadien ungenauer gestaged wurden als fortgeschrittene fällt schon beim Vergleich der Genauigkeiten der einzelnen pT-Stadien auf, ausgenommen pT4-Tumoren. Diese Beobachtung machten auch andere Arbeitsgruppen<sup>7,128-130,135</sup>. Dabei heben einige Autoren die Schwierigkeiten bei der Beurteilung von pT1b und pT2-Tumoren hervor und erklären diese mit verschiedenen Ansätzen: Entzündliche Umgebungsreaktion des Tumors (siehe 5.5.2. Inflammatorische Umgebungsprozesse des Tumors), psychologische Tendenz des/der Untersuchenden zum Overstaging, Verzerrung der Einschätzung durch Zusatzinformationen wie Gewichtsverlust und Tumurlänge<sup>7,40,143</sup>. In dieser Untersuchung könnte auch ein Bias und zwar die fehlende Unterscheidung zwischen den Subgruppen uT1a und uT1b dazu beigetragen haben, dass Frühkarzinome mit Submukosainfiltration augenscheinlich overstaged wurden. Auch das sind hypothetische Überlegungen und noch nicht wissenschaftlich belegt.

Die übrigen analysierten Faktoren hatten in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die prognostische Validität des EUS. In der Untersuchung von Heeren et al. wurden Tumore  $< 5$

cm signifikant häufiger und Tumore am ösophagogastralen Übergang signifikant seltener richtig eingeschätzt. Letzteres wird durch die anatomischen Verhältnisse des Übergangs erklärt, welche eine Abknickung der EUS-Sonde erforderlich machen <sup>162</sup>. Die Faktoren Tumurlänge und Tumorlokalisation waren auch Bestandteil der Auswertung dieser Studie und zeigten keine statistische Relevanz.

### **5.5.2. Inflammatorische Umgebungsprozesse des Tumors**

Bereits 1992 führten Rösch et al. ihre endosonographisch überschätzten Karzinome (insgesamt 23% Fehleinschätzungen, davon 88% overstaged) unter anderem auf inflammatorische Umgebungsprozesse und fibrinöse Veränderungen außerhalb des vitalen Tumors zurück <sup>120</sup>. Auch Hölscher et al. und später Pech et al. greifen die Vermutung auf, dass es schwierig ist, mittels EUS zwischen Tumor und der damit häufig einhergehenden Entzündungsreaktion zu unterscheiden <sup>7,119</sup>. Dass gerade pT2 Tumore davon betroffen sind, könnte mit der Serosa als äußere Grenzschicht der Muscularis propria zusammenhängen, bei deren Infiltration mindestens ein T3-Stadium vorliegen würde. Das Entzündungsgeschehen oder der Tumor selbst scheinen diese Grenzschicht unscharf für die Endosonographie zu machen <sup>7</sup>. Es fehlen jedoch weiterhin Untersuchungen, die die Korrelation zwischen solchen Umgebungsreaktionen und Overstaging durch EUS belegen können.

### **5.5.3. Lymphknotengröße als Malignitätskriterium**

Eine Reihe von Studien verglichen das endosonographische Erscheinungsbild von Lymphknoten mit dem histopathologischen Ergebnis nach Resektion oder Biopsie <sup>163-165</sup>. Diese Forschungsergebnisse ergaben den heutigen wissenschaftlichen Konsens, dass folgende Kriterien auf Malignität hinweisen: Runde Form, Hypoechogenität, scharfe Begrenzung und ein Durchmesser größer als 10 mm <sup>6</sup>. Auch in dieser Studie haben die Untersucher die genannten Merkmale angewandt, um die Lymphknotendignität zu ermitteln. Entsprechende Untersuchungen konnten bei Vorliegen aller vier Kriterien in 80% bis 100% der Fälle auch nodal Tumorzellen nachweisen <sup>166,167</sup>. Gleichzeitig waren Tumormetastasen bei 20% zu finden, obwohl keines der Malignitätskriterien erfüllt gewesen war <sup>166</sup>. Darin kann ein Erklärungsansatz für die 35% Understaging in der N-Kategorie dieser Studie zu finden sein. Speziell die Lymphknotengröße scheint nur bedingt Aufschluss auf die Dignität geben zu können: Untersuchungen haben gezeigt, dass bis zu 50% aller paraösophagealen und paragastralen Lymphknotenmetastasen kleiner als 5 mm sind <sup>122,123,168</sup>. Kleinere Lymphknoten können demnach von Mikrometastasen befallen sein und so unerkant bleiben. Ein erheblicher Anteil scheint also durch das Raster der endosonographischen Malignitätskriterien

zu fallen. Es ist anzunehmen, dass dies nicht nur bei uns zu vielen falsch negativen Befunden geführt haben könnte.

## **5.6 Verbesserungsansätze**

Die Endosonographie ist seit Jahren zentraler Bestandteil des Staging Instrumentariums bei Ösophaguskarzinomen, weil sie die genaueste Aussage über die lokoregionäre Ausbreitung des Tumors ermöglicht. Mehrere Meta-Analysen belegen die Qualität des EUS mit gepoolten Sensitivitäten von 81% bis 92% und Spezifitäten von 86% bis 97% bezogen auf das T-Stadium<sup>169-172</sup>. Obwohl die Überlegenheit der Endosonographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren bewiesen ist, existieren einige Studien, die dem Staging mittels EUS verbesserungsbedürftige Ungenauigkeiten zuschreiben<sup>7,9,11,143</sup>. Die vorliegende Arbeit gehört ebenfalls dazu. Auch wenn die Heterogenität der Ergebnisse vielseitige Ursachen haben kann, da sich die klinischen Settings und Kohortengrößen unterscheiden, die Geräte variieren, die UntersucherInnen unterschiedlich viel Erfahrung hatten und verschiedene Bias eine Rolle gespielt haben, lohnt es sich, einen Blick auf Optimierungsmöglichkeiten des Staging Prozesses zu werfen.

### **5.6.1. Alternative oder ergänzende Stagingmethoden**

#### **Minisonden**

Minisonden sind deutlich dünner als konventionelle EUS-Sonden und können über den Biopsiekanal eines Echoendoskops vorgeschoben zur Erhöhung der örtlichen Bildauflösung genutzt werden<sup>6</sup>. Durch hohe Frequenzen (15- 25 MHz) ermöglichen sie die Darstellung der Ösophaguswand in sieben statt der konventionellen fünf Schichten (siehe 2.2.3. Indikationen - Tumorstaging). Dabei stellt sich die Muscularis propria unterteilt in eine echoarme innere Ringmuskelschicht und eine echoarme äußere Längsmuskelschicht, getrennt durch ein echoreiches dünnes Bindegewebsband, dar<sup>173</sup>. Aufgrund der geringeren Eindringtiefe von 2- 3 cm spielen Minisonden vor allem bei der Kategorisierung von mukosalen Frühkarzinomen eine Rolle<sup>173</sup>. Dies gelingt in entsprechenden Studien mit einer Genauigkeit von 74% bis 80%<sup>40,148,174</sup>. Auch im direkten Vergleich zur konventionellen Endosonographie konnte mit Minisonden bei oberflächlichen Tumoren eine höhere Treffsicherheit erzielt werden (Minisonde: 81-92% vs. EUS: 56-76% im T-Staging)<sup>175,176</sup>. Auf der anderen Seite betrug die Sensitivität von Minisonden bei der Detektion einer Submukosa Infiltration laut Pech et al. nur 27%<sup>40</sup>. Wie erfolgreich die Untersucher unserer Studie bei der Unterscheidung zwischen pT1a und pT1b-Tumoren waren, konnte aus dem vorliegenden Datensatz mangels entsprechender Dokumentation nicht abgeleitet werden. Eine Gesamtgenauigkeit im gesamten T1-Stadium von 35% ist jedoch verbesserungswürdig. Abschließend sind sich viele AutorInnen einig, dass

sich der differenzierte Einsatz verschiedener Endosonographiegeräte lohnt und zur Verbesserung der Stagingqualität besonders bei Frühkarzinomen sinnvoll scheint <sup>7,9,10,143,148,177,178</sup>.

Der Einsatz von Minisonden bei stenotischen Tumoren aufgrund der besseren Passierbarkeit bei geringerem Sondendurchmesser wird ebenfalls in der Literatur diskutiert. Wegen der Eindringtiefe des Ultraschalls von max. 3 cm ist der zusätzliche Informationsgewinn jedoch begrenzt, außerdem fehlt häufig die therapeutische Konsequenz einer genauen Kategorisierung, da stenotische Tumoren in den allermeisten Fällen mindestens einem T3 Stadium angehören <sup>173</sup>.

### **Computertomographie**

Eines der wichtigsten diagnostischen Verfahren generell, die Computertomographie, ist auch bei Ösophaguskarzinomen fester Bestandteil des klinischen Stagings. Die CT-Untersuchung wird derzeit primär genutzt, um Fernmetastasen zu diagnostizieren und damit die M-Kategorie zu bestimmen <sup>5</sup>. Im T- und N-Staging war die Endosonographie in mehreren Vergleichsstudien der CT überlegen <sup>40,144,170,171,179</sup>. Gerade in frühen Tumorstadien ist die Genauigkeit der CT limitiert, so konnten weder Pech et al. noch die Gruppe um Ba-Ssalamah mittels CT zuverlässig ein T1 von einem > T1-Stadium unterscheiden <sup>40,180</sup>. Bei fortgeschrittenen Stadien erreichte in letzterer Studie die CT unter Anwendung der „Hydro-Technik“ (orale Aufnahme von Wasser unmittelbar vor dem Scan) Genauigkeiten bis zu 76% und begründet damit ihren Stellenwert bei der Primärdiagnostik in den S3-Leitlinien von 2021 zum Ösophaguskarzinom <sup>5,180</sup>. Eine umfangreiche Meta-Analyse von van Vliet et al. untersuchte beide Verfahren bezüglich ihrer Genauigkeit im N-Staging und schrieb der EUS eine Sensitivität von 80% bei der Detektion von Lymphknoten Metastasen zu, während die CT nur 50% erreichte. Partieller Grund für die geringe Sensitivität der CT könnte laut der AutorInnen die Schwierigkeit derselben sein, Metastasen in normal großen Lymphknoten zu detektieren. Andererseits übertraf in der gleichen Studie die Spezifität der CT mit 83% die der EUS mit 70%. Dies sei zum Teil damit zu erklären, dass wegen der limitierten Eindringtiefe des endoskopischen Ultraschalls von 5 cm nicht alle abdominalen Lymphknoten erfasst werden können <sup>171</sup>. Beim Vergleich der genannten Forschungsergebnisse mit unserer Datenanalyse (EUS T-Staging Genauigkeit: 51%; EUS N-Staging Sensitivität: 65%, Spezifität: 66%) scheint die CT nicht nur zur Erfassung von Fernmetastasen eine unverzichtbare Ergänzung des EUS im Stagingprozess zu sein.

Nichtdestotrotz ist dadurch eine Verbesserung, speziell des nodalen Stagings, nur begrenzt zu erwarten. Da das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen gleichzeitig ein wichtiger Prognoseparameter und die Indikation für eine neoadjuvante Behandlung darstellt, wäre eine noch höhere Zuverlässigkeit beim präoperativen N-Staging wünschenswert <sup>5,181,182</sup>.

## **EUS-FNP**

Ein geeignetes Mittel zur Steigerung der diagnostischen Genauigkeit bei dieser Fragestellung könnte die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion darstellen. Wie bereits in der Einführung erwähnt, werden mit dieser Technik endosonographisch suspekt erscheinende Lymphknoten punktiert und zytologisch untersucht (siehe 2.2.3. Indikationen- Diagnostische Interventionen) <sup>132,133</sup>. In der Meta-Analyse von Puli et al. wurden 49 Studien geprüft und eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität des N-Stagings mittels EUS bei zusätzlicher FNP von 85% auf 97% und 96% beobachtet <sup>169</sup>. Eine andere, bereits erwähnte Meta-Analyse zum N-Staging aus den Niederlanden, empfiehlt ebenfalls den Einsatz der EUS-FNP sofern eine therapeutische Konsequenz vorliegt <sup>171</sup>. Die Autoren beziehen sich dabei auf diverse Studien, welche die verbesserte Staginggenauigkeit derselben bei niedrigen Komplikationsraten belegen <sup>62,171,183-185</sup>. Trotz dieser aussichtsreichen Forschungsergebnisse konnte sich die EUS-FNP aus mehreren Gründen noch nicht durchsetzen: Zum einen bringen negative Biopsiebefunde bei sonographisch eindeutig suspekten Lymphknoten den/die EndoskopikerIn in ein Dilemma, zum anderen können falsch positive Ergebnisse entstehen, wenn die Biopsieentnahme versehentlich durch den Tumor hindurch verläuft, die Probe also fälschlicherweise mit Tumorzellen kontaminiert ist <sup>186</sup>. Die Untersucher dieser Studie haben endosonographische Punktionen ebenfalls kaum durchgeführt, wodurch sich keine Daten diesbezüglich auswerten ließen. Der seltene Einsatz von EUS-FNP erfolgte hier vor allem, weil ein positives Ergebnis bei fehlenden multimodalen Konzepten zu Beginn der Datenerhebung keine therapeutische Konsequenz gehabt hätte. Jede/r Erkrankte mit fortgeschrittenem Krankheitsgeschehen erhielt in jedem Fall eine Ösophagektomie. Seit der Einführung neoadjuvanter Therapien erachten wir die gezielte Punktion suspekter Lymphknoten auch in unserem klinischen Setting als sinnvoll, um die Rate falsch positiver Befunde (36%, 54/148) zu senken. Gleichzeitig könnte dadurch eine bessere Datenlage zum Thema FNP erreicht werden, da aktuell nur wenige Studien zugleich mit erheblicher Heterogenität vorliegen <sup>5</sup>.

### **5.6.2. Neuere Methoden**

Bildverbessernde Techniken sind schon länger Bestandteil des wissenschaftlichen Diskurses, wenn es um die Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit geht. Diese beinhalten die endosonographische Elastographie (EUS-E), die kontrastverstärkte Endosonographie (CE-EUS) und experimentelle Verfahren mit Indocyaningrün (ICG). Allen gemeinsam ist die Möglichkeit, malignes und benignes Gewebe unterschiedlich in der Bildgebung darzustellen. Vor allem bei der Differenzierung auffälliger Lymphknoten erscheinen diese Methoden vielversprechend.

## **Elastographie**

Die Härtemessung (Elastographie) ist ein Ultraschallverfahren zur Messung der Gewebsteifigkeit und macht sich zunutze, dass Tumore aus festerem Gewebe bestehen als gesunde Strukturen. Veränderte mechanische Eigenschaften eines Zielgewebes können unter Kompression desselben sonographisch detektiert und in Echtzeit farbig dargestellt werden <sup>187</sup>. Dieses Verfahren wird bereits vielfältig zur nicht-invasiven Beurteilung verschiedener oberflächlicher Organe eingesetzt (Leber, Prostata, Schilddrüse) <sup>188-190</sup>. Einige Forschungsgruppen kombinierten die Elastographie mit Echoendoskopen und zeigten damit die Übertragbarkeit dieser Methode auf die Untersuchung der Dignität paraösophagealer Lymphknoten <sup>191,192</sup>. Xu und seine Arbeitsgruppe führten eine Meta-Analyse von sieben Studien durch und errechneten eine gepoolte Sensitivität von 88% und eine gepoolte Spezifität von 85%. Diese Studiengruppe empfiehlt, die EUS-E als ergänzende Methode zur EUS-FNP zu nutzen, um weniger und gezieltere Punktionen durchzuführen, sowie dadurch die Zahl falsch-negativer Resultate zu minimieren <sup>191</sup>. Janssen et al. weisen jedoch auch darauf hin, dass sehr kleine metastatische Aussaaten in Lymphknoten im elastographischen Bild wahrscheinlich nicht erkennbar sind und dadurch ebenfalls zu falsch-negativen Diagnosen leiten können. Die diagnostische Signifikanz des Verfahrens bedarf weiterer Untersuchungen <sup>187,192</sup>.

## **Kontrastverstärkte Endosonographie**

Die kontrastverstärkte Endosonographie verfolgt eine ähnliche Zielsetzung: Die Verbesserung des negativ prädiktiven Wertes des EUS und EUS-FNP bei der Differenzierung maligner und benigner Lymphknoten <sup>193</sup>. Die CE-EUS arbeitet mit einem intravenös applizierten Kontrastmittel, welches Mikroblasen enthält, die mittels Power-Doppler-EUS in den Gefäßen erfasst werden können. Durch diese Technik können Arteriolen und Venolen mit einem Echoendoskop 3-4 min lang sichtbar gemacht werden<sup>194</sup>. Anhand bestimmter Vaskularisations- und Perfusionsmuster kann der/die Untersuchende in Echtzeit bösartige Strukturen von gesunden unterscheiden <sup>195</sup>. Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse errechnete eine gepoolte Sensitivität von 82% und eine gepoolte Spezifität von 91% für die CE-EUS bei der Differenzierung von mediastinalen und abdominalen Lymphknoten. Die unzureichende Sensitivität konnte laut zwei der vier untersuchten Studien durch den Einsatz eines kontrastverstärkten harmonischen EUS (CH-EUS) auf 88% verbessert werden <sup>193</sup>. Mithilfe neuer linearer Ultraschall-Endoskope mit Breitband-Transducer kann die Mikrozirkulation präziser dargestellt werden, wodurch noch kleinere Gefäße (Kapillaren) erfasst werden können <sup>194</sup>. Einen Stellenwert hat der CH-EUS aktuell lediglich in den Leitlinien zur Unterscheidung solider Pankreasläsionen <sup>196</sup>. Es ist vorstellbar, dass der CH-EUS,

eventuell kombiniert mit der endosonographischen Elastographie, bei einer Erweiterung der Datenlage demnächst Einzug in die nodale Stagingdiagnostik verschiedener Hohlorgankarzinome erhält.

### **Indocyaningrün**

Ein weiterer diagnostischer Ansatz greift Indocyaningrün (ICG) auf, ein fluoreszierender Farbstoff, der seit den 50er Jahren zugelassen ist und vorrangig in der Kardiologie, der Augenheilkunde und der Leberfunktionsdiagnostik eingesetzt wird <sup>197</sup>. Übertragen auf die Tumorchirurgie gibt es Studien, die ICG zur Detektion von sogenannten „Wächterlymphknoten“ einsetzen. Dabei soll der erste, den Tumor drainierende Lymphknoten identifiziert und biopsiert werden, um Hinweise für oder gegen eine lymphatische Tumoraussaat zu erlangen <sup>198-200</sup>. In der Praxis wird dafür eine ICG-Lösung intraoperativ in Tumorumgebung injiziert, um anschließend Wächterlymphknoten und Lymphbahnen mit einem endoskopischen Fluoreszenzbildgebungssystem zu visualisieren <sup>199</sup>.

Bei Ösophaguskarzinomen könnte der Einsatz von ICG bei oberflächlichen Frühkarzinomen reizvoll sein: Aufgrund der erhöhten nodalen Metastasierungsrate bei Tumoren, die die Submukosa infiltrieren, sollte ab dem T1b-Stadium und/oder N+ eine Ösophagektomie mit Lymphknotendisektion durchgeführt werden <sup>5,64,147</sup>. Solche umfangreichen Operationen sind belastend für die PatientInnen und ein Grund dafür, dass die mangelhafte Vorhersagekraft präoperativer Staging Methoden unbedingt verbessert werden muss, um sich der Notwendigkeit einer operativen Therapie ganz sicher zu sein <sup>201,202</sup>. Eine Studie aus Japan um Tajima et al. konnte mittels ICG intraoperativ sowohl bei offenen als auch bei laparoskopischen Gastrektomien bei cT1/2 Magenkarzinomen die Wächterlymphknoten in 95% erfolgreich identifizieren. Konnten im Schnellschnitt des Wächterlymphknotens keine Metastasen gefunden werden, waren sie, wenn überhaupt vorhanden, in allen Fällen auf das lymphatische Kompartiment desselben begrenzt. Die Studiengruppe empfiehlt daher, bei negativem Schnellschnitt die Lymphknotenresektion auf das lymphatische Kompartiment des Wächterlymphknotens zu reduzieren, und nur bei positivem Ergebnis eine vollständige Lymphadenektomie durchzuführen <sup>203</sup>. Eine andere Gruppe aus Japan wandte diese Technik kombiniert mit einer computertomographischen Lymphographie bei 20 Frühkarzinomen des Ösophagus an und konnte mittels ICG Färbung in 95% der Fälle die Wächterlymphknoten lokalisieren und histopathologisch analysieren <sup>199</sup>. In der Theorie könnte das den Umfang der Lymphknotendisektion bei intraoperativ negativer Wächterlymphknotenbiopsie reduzieren und damit die postoperative Morbidität der PatientInnen verbessern <sup>199</sup>. Eine Schwierigkeit der Wächterlymphknoten-Technik sehen Kritiker in der Komplexität und dem Umfang des ösophagealen Lymphknotennetzwerks <sup>204</sup>. Die Wächterlymphknoten-Technik scheint daher bei fortgeschrittenen Krankheitsgeschehen mit multiplen metastasierten Lymphknoten nicht

anwendbar <sup>199</sup>. Letztendlich ist bis zu sicherer Anwendung dieses Verfahrens weitere Forschung notwendig, die ICG in klinischen Studien bei Ösophaguskarzinomen untersucht. Abschließend ist zu erwarten, dass allein auf Grund sich ständig weiter entwickelnder Technologien sowie verbesserter Trainingsmethoden, welche laut Puli et al. in den letzten zwei Dekaden für die Verbesserung der T-Staginggenauigkeit mitverantwortlich sind, sich die Qualität des EUS im Primärstaging verbessern wird <sup>169</sup>. Nichtsdestotrotz sehen wir auf Grund der vorliegenden verbesserungswürdigen Ergebnisse zusätzlichen Bedarf, die genannten Verfahren klinisch weiter zu prüfen und parallel dazu an neuen Methoden zu forschen.

## **5.7 Begrenzungen dieser Studie**

Die Datenerhebung erfolgte manuell aus verschiedenen Datenbanken. Die teils aus archivierten analogen Krankenakten bestehenden Dokumente und Befunde waren zum Teil unvollständig. Besonders die Merkmale Tumurlänge, ASA-Klasse und BMI konnten bei insgesamt 4 PatientInnen nicht ermittelt werden und fallen bei der Auswertung raus. Manuelle Datenerhebungen und Übertragungen in Exceltabellen können natürlich mit Tipp- oder Übertragungsfehlern einher gehen. Wir führten daher eine Stichprobe durch, die 40 PatientInnen (13% des Gesamtkollektivs) beinhaltete. Alle den 40 PatientInnen zugehörigen Werte konnten auch bei der erneuten Erhebung bestätigt werden. Flüchtigkeitsfehler werden also, wenn überhaupt aufgetreten, die Ergebnisse nicht erheblich beeinflusst haben.

Des Weiteren fehlt den Endosonographiebefunden dieser Studie eine Differenzierung zwischen uT1a und uT1b. Da mukosale und submukosale Läsionen unter uT1 zusammengefasst wurden ist die Auswertung der Staginggenauigkeit diesbezüglich eingeschränkt.

### **5.7.1. Bias**

Ebenso wie vergleichbare Studien ist auch diese Arbeit von verschiedenen Bias betroffen. Wie schon bei Pech et al. ist auch bei uns ein „Clinical review bias“ zu erwarten, da alle endosonographischen Untersucher auch Informationen bezüglich PatientIn und Tumor über den EUS-Befund hinaus hatten (CT, Abdomensonos, Vorgeschichte etc.), welche die Interpretation verzerrt haben könnte. Auf der einen Seite konnten Meining et al. 2003 eine signifikant niedrigere Treffsicherheit beobachten, nachdem EUS-Untersucher verblindet und ohne Zusatzinformationen Staginguntersuchungen durchführten <sup>205</sup>. Auf der anderen Seite können wir uns eine Overstagingtendenz, gerade bei Vorliegen außerhäuslicher Vorbefunde mit Zuweisung zur Operation bei Verdacht auf ein fortgeschrittenes Krankheitsgeschehen, in einem Setting wie der chirurgischen Abteilung einer Uniklinik durchaus vorstellen. Dem gegenüber steht beispielsweise die Studie von Pech et al. aus Wiesbaden, die in einem

gastroenterologischen Setting durchgeführt wurde, einen höheren Anteil Frühkarzinome aufwies und vermutlich zu einer Vorbelastung der EndoskopikerInnen in einem geringeren Maß führte <sup>7</sup>.

Da bekannt ist, dass das Auftreten von lymphatischen Metastasen mit aufsteigendem T-Stadium zunimmt, kann auch beim nodalen Staging ein Bias erwartet werden <sup>120</sup>. Die Untersucher werden aufgrund dessen vermutlich einen grenzwertigen Lymphknoten bei einem uT4 Tumor eher als maligne und bei einem uT1 Tumor eher als benigne eingestuft haben. Es ist außerdem davon auszugehen, dass auch das makroskopische Erscheinungsbild des Tumors einen Einfluss auf das individuelle Stagingergebnis gehabt haben wird <sup>7</sup>.

Weiterhin ist das Studienkollektiv im Vergleich zur Gesamtheit der ÖsophaguskarzinompatientInnen eingeschränkt, da ausschließlich nicht vorbehandelte, operable PatientInnen eingeschlossen wurden. Das war nötig, da wir zum einen ohne Resektat keine Vergleichswerte gehabt hätten. Zum anderen wäre das Restaging nach neoadjuvanter Vorbehandlung durch ebendiese erschwert und vom Vorbefund beeinflusst worden. Es ist bekannt, dass nach Chemotherapie die Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und entzündlich veränderten Narbengewebe schwierig sein kann und tendenziell zum Overstaging führt <sup>206,207</sup>. Es finden sich in unserer Studienpopulation überproportional frühe Tumorstadien (47% pT1), welche daher nicht das „typische“ Krankengut bei Ösophaguskarzinom widerspiegelt.

Abschließend ist ein entscheidendes Bias zu erwähnen, welches sich aus der fehlenden Unterteilung der Frühkarzinome in die Subgruppen uT1a und uT1b im EUS-Stagingbefund ergibt. Ob aufgrund dessen bei einer Submukosa Infiltration nicht mehr differenziert wurde, sondern direkt eine Zuteilung zum uT2-Stadium erfolgte und inwiefern es generell schwierig ist T1b von T2-Karzinomen zu unterscheiden, lässt sich jedoch aufgrund dieser diagnostischen Unschärfe nicht abschließend klären. Die hohe Rate tatsächlicher Frühkarzinome in unserem Studienkollektiv, die vielen uT2-Karzinome sowie die niedrige Trefferquote innerhalb dieses Tumorstadiums sprechen zumindest für die Theorie des augenscheinlichen Overstagings von pT1b-Tumoren.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; **71**(3): 209-49.
2. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *The Lancet* 2013; **381**(9864): 400-12.
3. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; **393**(10184): 1948-57.
4. van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**(22): 2074-84.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.0. 2021. AWMF Registernummer: 021/023OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> (Zuletzt aufgerufen am: 12.12. 2021).
6. Dietrich CF. Endosonographie: Leitfaden und Atlas: Georg Thieme Verlag; 2008.
7. Pech O, Gunter E, Dusemund F, Origer J, Lorenz D, Ell C. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy* 2010; **42**(6): 456-61.
8. Zuccaro G, Rice TW, Vargo JJ, et al. Endoscopic ultrasound errors in esophageal cancer. *American Journal of Gastroenterology* 2005; **100**(3): 601-6.
9. Kutup A, Link B-C, Schurr P, et al. Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy* 2007; **39**(08): 715-9.
10. Shi H, Ma S, Zhao P, et al. Endoscopic ultrasonography for preoperative staging of esophageal carcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2017; **52**(10): 1052-6.
11. Shimpi RA, George J, Jowell P, Gress FG. Staging of esophageal cancer by EUS: staging accuracy revisited. *Gastrointestinal endoscopy* 2007; **66**(3): 475-82.
12. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. . Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html) (Zuletzt aufgerufen am: 12.12. 2021).
13. Daly JM, Fry WA, Little AG, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons patient care evaluation study. *Journal of the American College of Surgeons* 2000; **190**(5): 562-72.
14. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. . Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/vergangene\\_ausgaben/fruehere\\_ausgaben\\_node.html;jsessionid=2CD12B25AADF61C82FE99A5FEB93C764.internet091](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/fruehere_ausgaben_node.html;jsessionid=2CD12B25AADF61C82FE99A5FEB93C764.internet091) (Zuletzt aufgerufen am: 12.12. 2021).
15. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2013; **19**(34): 5598.
16. Bollschweiler E, Holscher AH. Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Osophagus. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A* 2000; **97**(27): 1896-901.

17. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009; **24**(5): 729-35.
18. Coleman HG, Xie S-H, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018; **154**(2): 390-405.
19. Hoepfner J, Glatz T, Claus R, Fischer A, Kraywinkel K, Brunner T. Das Adenokarzinom des Ösophagus–Bestandsaufnahme einer drastisch zunehmenden Erkrankung. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2017; **142**(19): 1453-60.
20. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; **64**(3): 381-7.
21. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, et al. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Annals of translational medicine* 2016; **4**(2).
22. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2018; **154**(2): 360-73.
23. Sewram V, Sitas F, O'Connell D, Myers J. Tobacco and alcohol as risk factors for oesophageal cancer in a high incidence area in South Africa. *Cancer epidemiology* 2016; **41**: 113-21.
24. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *American Journal of Gastroenterology* 2010; **105**(10): 2144-9.
25. Castro C, Peleteiro B, Lunet N. Modifiable factors and esophageal cancer: a systematic review of published meta-analyses. *J Gastroenterol* 2018; **53**(1): 37-51.
26. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2014; **109**(6): 822.
27. Okaru AO, Rullmann A, Farah A, de Mejia EG, Stern MC, Lachenmeier DW. Comparative oesophageal cancer risk assessment of hot beverage consumption (coffee, mate and tea): the margin of exposure of PAH vs very hot temperatures. *BMC cancer* 2018; **18**(1): 236.
28. Yu C, Tang H, Guo Y, et al. Hot tea consumption and its interactions with alcohol and tobacco use on the risk for esophageal cancer: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine* 2018; **168**(7): 489-97.
29. Okonta KE, Tettey M, Abubakar U. In patients with corrosive oesophageal stricture for surgery, is oesophagectomy rather than bypass necessary to reduce the risk of oesophageal malignancy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2012; **15**(4): 713-5.
30. Zablotska LB, Chak A, Das A, Neugut AI. Increased risk of squamous cell esophageal cancer after adjuvant radiation therapy for primary breast cancer. *American journal of epidemiology* 2005; **161**(4): 330-7.
31. Steinberg J, Schwertner C, de Villiers E-M, et al. Koinzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre und Kopf-Hals-Karzinomen: Risiko und früherkennung. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2007; **45**(08): 710-4.
32. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology* 2013; **24**(2): 301-8.
33. Ji J, Hemminki K. Familial risk for esophageal cancer: an updated epidemiologic study from Sweden. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2006; **4**(7): 840-5.

34. Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *The Journal of nutrition* 2002; **132**(11): 3467S-70S.
35. Kim R, Weissfeld JL, Reynolds JC, Kuller LH. Etiology of Barrett's metaplasia and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 1997; **6**(5): 369-77.
36. Bloomfeld RS, Bridgers DI, Pineau BC. Sensitivity of upper endoscopy in diagnosing esophageal cancer. *Dysphagia* 2005; **20**(4): 278-82.
37. Behrens A, Labenz J, Schuler A, et al. How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK). *Zeitschrift Fur Gastroenterologie* 2013; **51**(5): 432-6.
38. Thureau K, Palmes D, Franzius C, et al. Impact of PET-CT on primary staging and response control on multimodal treatment of esophageal cancer. *World journal of surgery* 2011; **35**(3): 608-16.
39. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998; **113**(3): 687-95.
40. Pech O, May A, Günter E, Gossner L, Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *American Journal of Gastroenterology* 2006; **101**(10): 2223-9.
41. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol* 2017; **12**(1): 36-42.
42. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; **85**(11): 1457-9.
43. Rice TW, Gress DM, Patil DT, Hofstetter WL, Kelsen DP, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction—major changes in the American joint committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; **67**(4): 304-17.
44. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 1. Ausgabe. Georg Thieme Verlag New York; 2015. p. 315-6.
45. Company HMA. The American Heritage Medical Dictionary. *Med Dict* 2007; **32**: 909.
46. Schröder W, Lambertz R, van Hillegesberger R, Bruns C. Differenziertes chirurgisches Vorgehen bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. *Der Chirurg* 2017; **88**(12): 1010-6.
47. Porschen R, Buck A, Fischbach W, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 1.0–September 2015, AWMF-Registernummer: 021/023OL). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2015; **53**(11): 1288-347.
48. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2011.
49. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Annals of surgery* 2000; **232**(6): 733.
50. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Annals of surgery* 2011; **254**(1): 67-72.

51. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014; **9**: 78.
52. Pagitz M, Koch M, Hausmann J, Albert J. Endoskopische Mukosaresektion (EMR)–Schritt für Schritt. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018; **143**(14): 1032-8.
53. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; **57**(9): 1200-6.
54. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; **20**(18): 5540-7.
55. Probst A, Maerkl B, Anthuber M, Messmann H. Endoskopische Submukosadisektion (ESD) im Ösophagus. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013; **51**(08): K233.
56. McCann P, Stafinski T, Wong C, Menon D. The safety and effectiveness of endoscopic and non-endoscopic approaches to the management of early esophageal cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews* 2011; **37**(1): 11-62.
57. Rangunath K, Krasner N, Sankara Raman V, Haqqani MT, Phillips CJ, Cheung I. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2005; **40**(7): 750-8.
58. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014; **146**(3): 652-60. e1.
59. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014; **63**(9): 1393-400.
60. Hölscher A, Metzger R, Brabender J, Vallböhmer D, Bollschweiler E. High-volume centers—effect of case load on outcome in cancer surgery. *Oncology Research and Treatment* 2004; **27**(4): 412-6.
61. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) Das Zertifizierungssystem der DGAV (ZertO 6.0). 2020. <http://www.dgav.de/zertifizierung/zertifizierungsordnung.html> (Zuletzt aufgerufen am: 12.12.2021).
62. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the US: the importance of tumor length and lymph node status. *Cancer* 2002; **95**(7): 1434-43.
63. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Höfler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery* 1995; **118**(5): 845-55.
64. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World journal of surgery* 2003; **27**(9): 1052-7.
65. Rice TW, Zuccaro Jr G, Adelstein DJ, Rybicki LA, Blackstone EH, Goldblum JR. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *The Annals of thoracic surgery* 1998; **65**(3): 787-92.
66. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**(6): 103-15.

67. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Annals of surgery* 2008; **248**(4): 549-56.
68. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Annals of surgery* 2010; **251**(1): 46-50.
69. Becker H, Ghadimi MB, Rintelen H. Allgemein-und Viszeralchirurgie II-Spezielle operative Techniken: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2015.
70. Wu J, Chen Q-X, Teng L-s, Krasna MJ. Prognostic significance of positive circumferential resection margin in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery* 2014; **97**(2): 446-53.
71. Bruns C. Onkologische Chirurgie am Magen und Ösophagus. *Der Chirurg* 2017; **88**(12): 995-6.
72. Smithers BM, Gotley DC, Martin I, Thomas JM. Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy. *Ann Surg* 2007; **245**(2): 232-40.
73. Straatman J, van der Wielen N, Nieuwenhuijzen GA, et al. Techniques and short-term outcomes for total minimally invasive Ivor Lewis esophageal resection in distal esophageal and gastroesophageal junction cancers: pooled data from six European centers. *Surg Endosc* 2017; **31**(1): 119-26.
74. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJB. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery* 2001; **72**(1): 306-13.
75. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *New England Journal of Medicine* 2002; **347**(21): 1662-9.
76. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; **113**(2): 138-47.
77. Vallbohmer D, Holscher AH, Herbold T, Gutschow C, Schroder W. Diaphragmatic hernia after conventional or laparoscopic-assisted transthoracic esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**(6): 1847-52.
78. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001799.
79. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L, Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; **2**: 35.
80. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**(22): 2074-84.
81. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; **12**(7): 681-92.
82. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; **6**(9): 659-68.
83. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**(2): 305-13.

84. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011; **98**(6): 768-83.
85. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**(1): 11-20.
86. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of clinical oncology* 2011; **29**(13): 1715-21.
87. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. American Society of Clinical Oncology; 2017.
88. Kawaguchi Y, Nishiyama K, Miyagi K, Suzuki O, Ito Y, Nakamura S. Patterns of failure associated with involved field radiotherapy in patients with clinical stage I thoracic esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**(8): 1007-12.
89. Pottgen C, Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer--a meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2012; **38**(6): 599-604.
90. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; **25**(10): 1160-8.
91. Grass GD, Cooper SL, Armeson K, Garrett-Mayer E, Sharma A. Cervical esophageal cancer: a population-based study. *Head Neck* 2015; **37**(6): 808-14.
92. Besharat S, Jabbari A, Semnani S, Keshtkar A, Marjani J. Inoperable esophageal cancer and outcome of palliative care. *World J Gastroenterol* 2008; **14**(23): 3725-8.
93. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**(3): 309-18.
94. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 17048.
95. Thallinger CM, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol* 2011; **29**(35): 4709-14.
96. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **376**(9742): 687-97.
97. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008; **19**(11): 1882-7.
98. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 2016; **114**(4): 381-7.
99. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; **31**(35): 4438-44.

100. Homs MY, Kuipers EJ, Siersema PD. Palliative therapy. *J Surg Oncol* 2005; **92**(3): 246-56.
101. Sabharwal T, Hamady MS, Chui S, Atkinson S, Mason R, Adam A. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003; **52**(7): 922-6.
102. Miyayama S, Matsui O, Kadoya M, et al. Malignant esophageal stricture and fistula: palliative treatment with polyurethane-covered Gianturco stent. *J Vasc Interv Radiol* 1995; **6**(2): 243-8.
103. Alexander EP, Trachiotis GD, Lipman TO, Wadleigh RG. Evolving management and outcome of esophageal cancer with airway involvement. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**(5): 1640-4.
104. Conio M, Repici A, Battaglia G, et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**(12): 2667-77.
105. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; **364**(9444): 1497-504.
106. Javed A, Pal S, Dash NR, et al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. *Journal of gastrointestinal cancer* 2012; **43**(1): 63-9.
107. Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J, et al. Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II). *Am J Gastroenterol* 2011; **106**(9): 1612-20.
108. Eickhoff A, Jakobs R, Riemann JF. [Palliative treatment options for esophageal and gastric cancer]. *Internist (Berl)* 2004; **45**(7): 756-68.
109. Saito T, Kuwahara A, Shigemitsu Y, et al. Factors related to malnutrition in patients with esophageal cancer. *Nutrition* 1991; **7**(2): 117-21.
110. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) dAS. S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie. 2015. AWMF-Register-Nr. 073/006. <https://www.dgem.de/leitlinien> (Zuletzt aufgerufen am: 12.12. 2021).
111. Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; **17**(8): 639-45.
112. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010; **18**(7): 837-45.
113. Howry DH, Bliss WR. Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. *J Lab Clin Med* 1952; **40**(4): 579-92.
114. Newman PG, Rozycki GS. The history of ultrasound. *Surg Clin North Am* 1998; **78**(2): 179-95.
115. Strohm WD, Phillip J, Hagenmuller F, Classen M. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberoendoscope. *Endoscopy* 1980; **12**(5): 241-4.
116. Vilmann P, Hancke S, Henriksen FW, Jacobsen GK. Endosonographically-guided fine needle aspiration biopsy of malignant lesions in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1993; **25**(8): 523-7.

117. Vilmann P, Khattar S, Hancke S. Endoscopic ultrasound examination of the upper gastrointestinal tract using a curved-array transducer. A preliminary report. *Surg Endosc* 1991; **5**(2): 79-82.
118. Mantke RP, U. Endosonographie (EUS). Sonographie für Chirurgen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001. p. 2017-9.
119. Hölscher AH, Dittler HJ, Siewert JR. Staging of squamous esophageal cancer: accuracy and value. *World journal of surgery* 1994; **18**(3): 312-20.
120. Rösch T, Lorenz R, Zenker K, et al. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointestinal endoscopy* 1992; **38**(4): 460-7.
121. Matthes K, Bounds BC, Collier K, Gutierrez A, Brugge WR. EUS staging of upper GI malignancies: results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006; **64**(4): 496-502.
122. Mönig S, Schröder W, Baldus S, Hölscher A. Preoperative lymph-node staging in gastrointestinal cancer—correlation between size and tumor stage. *Oncology Research and Treatment* 2002; **25**(4): 342-4.
123. Mönig S, Zirbes T, Schröder W, et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. *AJR American journal of roentgenology* 1999; **173**(2): 365-7.
124. Hocke M, Ignee A, Dietrich C. Endosonographie 2017. *Verdauungskrankheiten* 2017; **35**(2): 43.
125. Ahmed M, Diggory R. The correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; **93**(1): 81-3.
126. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. 2018. AWMF-Register-Nr. 021/008. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-008.html> (Zuletzt aufgerufen am: 12.12.2021).
127. Mirbagheri SA, Mohamadnejad M, Nasiri J, Vahid AA, Ghadimi R, Malekzadeh R. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of biliary microlithiasis in patients with normal transabdominal ultrasonography. *J Gastrointest Surg* 2005; **9**(7): 961-4.
128. Thorboll J, Vilmann P, Jacobsen B, Hassan H. Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2004; **39**(3): 267-9.
129. Aronson N, Flamm CR, Mark D, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002; (50): 1-8.
130. Moon JH, Cho YD, Cha SW, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**(5): 1051-7.
131. Scharitzer M, Tamandl D, Ba-Ssalamah A. Zufallsbefunde von Leber, Gallensystem, Pankreas und Milz bei asymptomatischen Patienten. *Der Radiologe* 2017; **57**(4): 270-8.
132. Anand D, Barroeta JE, Gupta PK, Kochman M, Baloch ZW. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of non-pancreatic lesions: an institutional experience. *J Clin Pathol* 2007; **60**(11): 1254-62.
133. Jhala NC, Jhala D, Eltoum I, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a powerful tool to obtain samples from small lesions. *Cancer* 2004; **102**(4): 239-46.
134. Stoffwechselkrankheiten DGfV-u. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik und konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie

- der chronischen Pankreatitis. 2012. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-003.html> (Zuletzt aufgerufen am: 12.12. 2021).
135. Jenssen C, Faiss S, Nurnberg D. Complications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided interventions - results of a survey among German centers. *Z Gastroenterol* 2008; **46**(10): 1177-84.
136. Lachter J. Fatal complications of endoscopic ultrasonography: a look at 18 cases. *Endoscopy* 2007; **39**(8): 747-50.
137. Janssen J, Konig K, Knop-Hammad V, Johanns W, Greiner L. Frequency of bacteremia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; **59**(3): 339-44.
138. Buscarini E, De Angelis C, Arcidiacono PG, et al. Multicentre retrospective study on endoscopic ultrasound complications. *Dig Liver Dis* 2006; **38**(10): 762-7.
139. Bournet B, Miguères I, Delacroix M, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy* 2006; **38**(4): 349-54.
140. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, Gossner W. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg* 1987; **58**(1): 25-32.
141. Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe: Schattauer Verlag; 2017.
142. Germer CT, von Rahden BHA. Operationen im Alter. *Der Gastroenterologe* 2012; **7**(4): 296-301.
143. Zuccaro Jr G, Rice TW, Vargo JJ, et al. Endoscopic ultrasound errors in esophageal cancer. *The American journal of gastroenterology* 2005; **100**(3): 601.
144. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009; **24**(10): 1687-91.
145. Stiles BM, Mirza F, Coppolino A, et al. Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *The Annals of thoracic surgery* 2011; **92**(2): 491-8.
146. Zemler B, May A, Ell C, Stolte M. Early Barrett's carcinoma: the depth of infiltration of the tumour correlates with the degree of differentiation, the incidence of lymphatic vessel and venous invasion. *Virchows Archiv* 2010; **456**(6): 609-14.
147. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, Metzger R, Gutschow C, Drebber U. Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. *Annals of surgery* 2011; **254**(5): 802-8.
148. May A, Günter E, Roth F, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 2004; **53**(5): 634-40.
149. Simizu Y, Tsukagoshi H, Nakazato T, et al. Clinical evaluation of endoscopic ultrasonography (EUS) in the diagnosis of superficial esophageal carcinoma. *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology* 1995; **43**(3): 221-6.
150. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Archiv* 2005; **446**(5): 497-504.
151. Bamias A, Karina M, Papakostas P, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2010; **65**(6): 1009-21.

152. Ohri N, Garg MK, Aparo S, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2013; **86**(2): 330-5.
153. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama* 2010; **303**(17): 1729-37.
154. Law S, Fok M, Chow S, Chu K-M, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997; **114**(2): 210-7.
155. Group MRCOCW. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002; **359**(9319): 1727-33.
156. Crabtree TD, Kosinski AS, Puri V, et al. Evaluation of the reliability of clinical staging of T2 N0 esophageal cancer: a review of the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**(2): 382-90.
157. Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Induction therapy does not improve survival for clinical stage T2N0 esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2014; **9**(8): 1195-201.
158. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016; **56**: 59-68.
159. Thuss-Patience P, Vecchione L, Keilholz U. Should cT2 esophageal cancer get neoadjuvant treatment before surgery? *Journal of Thoracic Disease* 2017; **9**(9): 2819.
160. Wani S, Azar R, Hovis CE, et al. Obesity as a risk factor for sedation-related complications during propofol-mediated sedation for advanced endoscopic procedures. *Gastrointestinal endoscopy* 2011; **74**(6): 1238-47.
161. von Delius S, Schmid R, Frimberger E. Sedierung adipöser Patienten für die Endoskopie. *Der Gastroenterologe* 2008; **3**(5): 378-82.
162. Heeren P, Van Westreenen H, Geersing G, Van Dullemen H, Plukker J. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy* 2004; **36**(11): 966-71.
163. Tie T, Tytgat G. Endoscopic ultrasonography in analyzing peri-intestinal lymph node abnormality. *Scand J Gastroenterol* 1986; **21**(suppl 123): 158-63.
164. Akahoshi K, Misawa T, Fujishima H, Chijiwa Y, Nawata H. Regional lymph node metastasis in gastric cancer: evaluation with endoscopic US. *Radiology* 1992; **182**(2): 559-64.
165. Heintz A, Mildenerger P, Georg M, Braunstein S, Junginger T. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of regional lymph nodes in esophageal and gastric cancer-results of studies in vitro. *Endoscopy* 1993; **25**(03): 231-5.
166. Catalano MF, Sivak Jr MV, Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointestinal endoscopy* 1994; **40**(4): 442-6.
167. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointestinal endoscopy* 1997; **45**(6): 474-9.
168. Okuda I, Kokubo T, Udagawa H, et al. Mediastinal lymph node metastasis from esophageal carcinoma: CT assessment with pathologic correlation. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi Nippon acta radiologica* 1997; **57**(7): 391-4.
169. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; **14**(10): 1479-90.

170. Luo L-n, He L-j, Gao X-y, et al. Endoscopic ultrasound for preoperative esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; **11**(7): e0158373.
171. Van Vliet E, Heijenbrok-Kal M, Hunink M, Kuipers E, Siersema P. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2008; **98**(3): 547-57.
172. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2012; **75**(2): 242-53.
173. Pech O, Günter E, Eil C. Endosonografie Ösophagus und Magen. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008; **46**(06): 564-71.
174. Chemaly M, Scalone O, Durivage G, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy* 2008; **40**(01): 2-6.
175. Murata Y, Suzuki S, Ohta M, et al. Small ultrasonic probes for determination of the depth of superficial esophageal cancer. *Gastrointestinal endoscopy* 1996; **44**(1): 23-8.
176. Hünerbein M, Ulmer C, Handke T, Schlag P. Endosonography of upper gastrointestinal tract cancer on demand using miniprobes or endoscopic ultrasound. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques* 2003; **17**(4): 615-9.
177. Pech O, May A, Günter E, Gossner L, Eil C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2006; **101**(10): 2223.
178. Menzel J, Hoepffner N, Nottberg H, Schultz C, Senninger N, Domschke W. Preoperative staging of esophageal carcinoma: miniprobe sonography versus conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. *Endoscopy* 1999; **31**(04): 291-7.
179. Nattermann C, Dancygier H. Endoskopischer Ultraschall im präoperativen TN-Staging des Ösophaguskarzinoms. *Ultraschall in der Medizin* 1993; **14**(03): 100-5.
180. Ba-Ssalamah A, Matzek W, Baroud S, et al. Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *European radiology* 2011; **21**(11): 2326.
181. Hofstetter W, Correa AM, Bekele N, et al. Proposed modification of nodal status in AJCC esophageal cancer staging system. *The Annals of thoracic surgery* 2007; **84**(2): 365-75.
182. Chen J, Xu R, Hunt GC, Krinsky ML, Savides TJ. Influence of the number of malignant regional lymph nodes detected by endoscopic ultrasonography on survival stratification in esophageal adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; **4**(5): 573-9.
183. van Vliet EP, Eijkemans MJ, Poley J-W, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; **63**(7): 938-47.
184. Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, et al. The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single-center experience. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; **54**(6): 714-9.
185. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; **53**(7): 751-7.
186. Doi S, Yasuda I, Iwashita T, et al. Needle tract implantation on the esophageal wall after EUS-guided FNA of metastatic mediastinal lymphadenopathy. *Gastrointestinal endoscopy* 2008; **67**(6): 988-90.
187. Schrader H, Schmitz F. Endosonographische Elastographie. *Der Gastroenterologe* 2007; **2**(1): 44-7.

188. Kemper J, Sinkus R, Lorenzen J, Nolte-Ernsting C, Stork A, Adam G. MR elastography of the prostate: initial in-vivo application. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2004: © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart-New York; 2004. p. 1094-9.
189. Friedrich–Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; **134**(4): 960-74. e8.
190. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; **237**(1): 202-11.
191. Xu W, Shi J, Zeng X, et al. EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2011; **74**(5): 1001-9.
192. Janssen J, Dietrich C, Will U, Greiner L. Endosonographic elastography in the diagnosis of mediastinal lymph nodes. *Endoscopy* 2007; **39**(11): 952-7.
193. Lisotti A, Ricci C, Serrani M, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound for the differential diagnosis between benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis. *Endoscopy international open* 2019; **7**(4): E504.
194. Hocke M, Ignee A, Dietrich C. Role of contrast-enhanced endoscopic ultrasound in lymph nodes. *Endoscopic ultrasound* 2017; **6**(1): 4.
195. Napoleon B, Alvarez-Sanchetz M, Gincoul R, et al. Kontrastverstärkter harmonischer Ultraschall bei soliden Pankreasläsionen: Ergebnisse einer Pilotstudie. *Endoskopie heute* 2010; **23**(03): 213-20.
196. Janssen C, Hocke M, Fusaroli P, et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part IV–EUS-guided interventions: General aspects and EUS-guided sampling (Long Version). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound* 2016; **37**(02): E33-E76.
197. Mehdorn A, Kersebaum J, Beckmann J, Egberts J, Becker T. Roboter-assistierte Resektion hepatischer Primärtumore und Metastasen unter Nutzung von Real-time Indocyaningrün-Anreicherung. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2020; **58**(08): PCh 056.
198. Hirche C, Dresel S, Krempien R, Hünerbein M. Sentinel node biopsy by indocyanine green retention fluorescence detection for inguinal lymph node staging of anal cancer: preliminary experience. *Annals of Surgical Oncology* 2010; **17**(9): 2357-62.
199. Yuasa Y, Seike J, Yoshida T, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Using Intraoperative Indocyanine Green Fluorescence Imaging Navigated with Preoperative CT Lymphography for Superficial Esophageal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2012; **19**(2): 486-93.
200. Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Hünerbein M. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2010; **121**(2): 373-8.
201. Fang W, Kato H, Tachimori Y, Igaki H, Sato H, Daiko H. Analysis of pulmonary complications after three-field lymph node dissection for esophageal cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2003; **76**(3): 903-8.
202. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Annals of surgery* 2002; **236**(2): 177.
203. Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery in gastric cancer. *Annals of surgical oncology* 2010; **17**(7): 1787-93.
204. Endo M, Yoshino K, Kawano T, Nagai K, Inoue H. Clinicopathologic analysis of lymph node metastasis in surgically resected superficial cancer of the thoracic esophagus. *Diseases of the Esophagus* 2000; **13**(2): 125-9.

205. Meining A, Rösch T, Wolf A, et al. High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2003; **41**(05): 391-4.
206. Park SR, Lee JS, Kim CG, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2008; **112**(11): 2368-76.
207. Mesenas S, Vu C, McStay M, et al. A large series, resection controlled study to assess the value of radial EUS in restaging gastroesophageal cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Diseases of the Esophagus* 2008; **21**(1): 37-42.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite Inzidenzraten altersstandardisiert für Ösophaguskarzinome 2020 pro 100.000 <sup>1</sup> .....	13
Abbildung 2: Höhereinteilung des Ösophagus mit Zentimeterangaben gemessen ab Zahnreihe <sup>41</sup> (Mit Erlaubnis geändert, Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2017. Alle Rechte vorbehalten.) .....	16
Abbildung 3: Einteilung von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG) nach Siewert <sup>46</sup> .....	17
Abbildung 4: TNM Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (8. Auflage, AJCC/UICC, 2017) <sup>41</sup> (Mit Erlaubnis geändert, Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2017. Alle Rechte vorbehalten.) .....	18
Abbildung 5: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und chirurgisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (die Kontinuität der Pfeile entspricht der Empfehlungsstärke in der S3-Leitlinie von 2021 bzw. gibt den Hinweis, dass verschiedene Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen) <sup>5</sup> .....	29
Abbildung 6: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und chirurgisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (die Kontinuität der Pfeile entspricht der Empfehlungsstärke in der S3-Leitlinie von 2021 bzw. gibt den Hinweis, dass verschiedene Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen) <sup>5</sup> .....	29
Abbildung 7: Endosonographisches Bild eines T3-Ösophaguskarzinoms mit Auflösung der Wandschichten links (Quelle: eigene Aufnahme) .....	38
Abbildung 8: Endosonographisches Bild eines T3-Ösophaguskarzinoms mit Auflösung der Wandschichten und schematischer Beschriftung rechts (Quelle: eigene Aufnahme) .....	38
Abbildung 9: Flussdiagramm zur Entstehung des Studienkollektivs .....	42
Abbildung 10: Foto des verwendeten Ultraschallprozessors (Hitachi) links (Quelle: eigene Aufnahme) .....	45
Abbildung 11: Foto des verwendeten Echoendoskops (Olympus) rechts (Quelle: eigene Aufnahme) .....	45
Abbildung 12: Tortendiagramm zur Geschlechterverteilung .....	49
Abbildung 13: Tortendiagramm zur Verteilung der Tumorphistologie im Studienkollektiv .....	50
Abbildung 14: Säulendiagramm zur Verteilung der Tumorlänge .....	52
Abbildung 15: Säulendiagramm zur Anzahl der Untersuchungen pro Jahr .....	53
Abbildung 16: Tortendiagramm zur Verteilung der uT-Stadien .....	54
Abbildung 17: Tortendiagramm zur Verteilung der uN-Stadien .....	55
Abbildung 18: Tortendiagramm zur Verteilung der pT-Stadien .....	55

Abbildung 19: Tortendiagramm zur Verteilung der pN-Stadien .....	56
Abbildung 20: Gestapeltes Histogramm zur Zusammensetzung der pT-Stadien.....	58
Abbildung 21: Gestapeltes Histogramm zur Zusammensetzung der pN-Stadien .....	60
Abbildung 22: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des T-Stadiums in Abhängigkeit vom UICC-Stadium * p < .05, ** p < .001 .....	63
Abbildung 23: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des N-Stadiums in Abhängigkeit vom UICC-Stadium .....	64
Abbildung 24: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des T-Stadiums in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation .....	65
Abbildung 25: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des N-Stadiums in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation .....	66
Abbildung 26: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des T-Stadiums in Abhängigkeit von der ASA-Klassifizierung * p < .050 .....	67
Abbildung 27: Liniendiagramm zur Übereinstimmung des N-Stadiums in Abhängigkeit von der ASA-Klassifizierung.....	68

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (8. Auflage, AJCC/UICC, 2017) <sup>41</sup> .....	19
Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung des Adenokarzinoms des Ösophagus (8. Auflage, AJCC/UICC, 2017) <sup>41</sup> .....	19
Tabelle 3: Resektionsausmaß in Abhängigkeit von Lokalisation und Histologie <sup>5</sup> .....	24
Tabelle 4: : Korrelation der endosonographisch abgrenzbaren Wandschichten mit dem histologischen Befund und dem T-Stadium gastrointestinaler Tumoren <sup>118</sup> .....	37
Tabelle 5: TNM-Klassifikation nah den AJCC/UICC-Kriterien, gleichbleibend in der 7. und 8. Auflage <sup>41,66</sup> .....	46
Tabelle 6: Stadieneinteilung der 7. TNM-Klassifikation unabhängig von den histologischen Subtypen nach AJCC/UICC-Kriterien <sup>66</sup> .....	47
Tabelle 7: Demographische Parameter im Überblick.....	50
Tabelle 8: Verteilung der Tumorlokalisation nach Höhe und Histologie .....	51
Tabelle 9: Verteilung der Untersuchungen über die Jahre.....	52
Tabelle 10: Verteilung der uT-Stadien .....	53
Tabelle 11: Verteilung der uN-Stadien.....	54
Tabelle 12: Verteilung der pT-Stadien .....	55
Tabelle 13: Verteilung der pN-Stadien.....	56
Tabelle 14: Verteilung der Stadien nach UICC-Kriterien.....	56
Tabelle 15: Übereinstimmung von uT- und pT-Stadium.....	57

Tabelle 16: Übereinstimmung von uN- und pN-Stadium.....	57
Tabelle 17: Kontingenztabelle T-Kategorie .....	58
Tabelle 18: Kontingenztabelle N-Kategorie .....	60
Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der einzelnen pTN-Stadien .....	62
Tabelle 20: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des EUS N-Staging .....	62
Tabelle 21: T- und N-Match in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.....	63
Tabelle 22: Übereinstimmung der T-Stadien in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht, BMI und Tumorgröße.....	69
Tabelle 23: Übereinstimmung der N-Stadien in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und BMI .....	69
Tabelle 24: Übereinstimmung der T- und N-Stadien in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	70
Tabelle 25: Vergleich der eigenen Daten mit anderen Studien zur Genauigkeit des endosonographischen T-Stagings im Überblick <sup>7,9-11,143</sup> .....	74
Tabelle 26: Vergleich der eigenen Daten mit anderen Studien zur Genauigkeit des endosonographischen N-Stagings im Überblick <sup>7,9-11,143</sup> .....	75