
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie

Direktor: Professor Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

Evaluation der Genauigkeit der Endosonographie und Computertomographie in der präoperativen Staging-Diagnostik bei Patienten mit Ösophaguskarzinom

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg vorgelegt von

Heloise Roedenbeck-Sperandio

Hamburg 2022

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 26.06.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Enver Tahir

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Matthias Reeh

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Fragestellung.....	1
2 Einleitung	2
2.1 Definition	2
2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	2
2.3 Pathogenese und Pathologie	3
2.3.1 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	3
2.3.2 Adenokarzinom des Ösophagus	4
2.3.3 Metastasierung und Ausbreitung	5
2.4 Klassifikation und Diagnose	6
2.4.1 TNM Klassifikation	6
2.4.2 Primärdiagnostik.....	11
2.4.3 Biopsie	11
2.4.4 Staging	12
2.4.5 Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS).....	13
2.4.6 Computertomographie (CT)	18
2.4.7 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).....	20
2.4.8 Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	21
2.4.9 Ernährungsmedizinische Versorgung.....	21
2.4.10 Kurative Therapie	22
2.4.11 Multimodale Therapie	24
2.4.12 Palliativtherapie	25
3 Patientenkollektiv und Methoden	26
3.1 Datenerfassung	26
3.2 Auswertung und Statistik	27
4 Ergebnisse	28

4.1	Beschreibung der Stichprobe	28
4.2	Staging der Invasionstiefe des Tumors durch EUS und CT.....	29
4.3	Bestimmung der Lymphknotenmetastasierung mit EUS und CT	32
4.4	Subgruppenanalyse	34
5	Diskussion.....	39
5.1	Bewertung der endoskopischen Ultraschalluntersuchung	39
5.2	Bewertung der Computertomographie	43
5.3	Limitationen	44
5.4	Schlussfolgerung	45
	Zusammenfassung	47
	Summary	48
	Literaturverzeichnis	49
	Danksagung.....	61
	Lebenslauf	62
	Eidesstattliche Erklärung	64

Abkürzungsverzeichnis

AWMV	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CMV	Herpes Simplex Virus
cN	Lymphknotenbefall
cT	Ausbreitung des Primärtumors
CT	Computertomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	epidermal growth factor related
EUS	endoskopische Ultraschalluntersuchung
FDG	Fluordesoxyglucose
FNP	Feinnadelbiopsie
G	Grading
GERD	gastroösophageale Refluxerkrankung
HPV	humanes Papillomavirus
KI	Konfidenzintervall
M	Fernmetastasen
MDCT	Multidetektorcomputertomographie
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
N	regionäre Lymphknoten
NBI	Narrow Band Imaging
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
T	Primärtumor
TNM	Tumorklassifikation nach Eindringtiefe, Lymphknotenbeteiligung und Metastasierung

UICC

Union Internationale Contre le Cancer

UKE

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

VEGF

vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms.....	12
Abbildung 2: Endoskop für lineare Sonographie mit Biopsienadel.....	13
Abbildung 3: Endoskopische Ultraschalluntersuchung mit 20Mhz.....	14
Abbildung 4: Endoskopische Ultraschalluntersuchung eines Karzinoms mit submukosaler Invasion.....	15
Abbildung 5: Maligner Tumor mit teilweiser Obstruktion.	16
Abbildung 6: MDCT Aufnahme eines 64-jährigen Mannes mit einem Plattenepithelkarzinom T-Status T3 und Lymphknotenbeteiligung.	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T Skala für Ösophaguskarzinome	7
Tabelle 2: N Skala für Ösophaguskarzinome	7
Tabelle 3: M Skala für Ösophaguskarzinome	8
Tabelle 4: histopathologisches Grading (G-Skala).....	8
Tabelle 5: Klinisches Stadium des Adenokarzinoms nach TNM.....	10
Tabelle 6: Klinisches Stadium des Plattenepithelkarzinoms nach TNM	10
Tabelle 7: Sichtbare Schichten beim endoskopischen Ultraschall (EUS).....	16
Tabelle 8: Gepoolte Sensitivität und Spezifität von endoskopischem Ultraschall bei der T- und N-Stadiumsbestimmung von Ösophaguskarzinomen allgemein und von Plattenepithelkarzinomen.....	17
Tabelle 9: Charakteristik der Stichprobe und Stadium der Ösophaguskarzinome nach TNM.....	28
Tabelle 10: Eindringtiefe (cT-Status) nach Diagnose im CT versus des histopathologischen Befundes (pT)	30
Tabelle 11: Eindringtiefe (uT-Status) nach Diagnose im EUS versus des histopathologischen Befundes (pT)	31
Tabelle 12: Lymphknotenmetastasierung nach CT-Untersuchung (cN) versus des histopathologischen Befundes (pN).....	32
Tabelle 13: Lymphknotenmetastasierung nach EUS-Untersuchung (uN) versus des histopathologischen Befundes (pN).....	33
Tabelle 14: Sensitivität und Spezifität von CT bzw. EUS für den Lymphknotenstatus	33
Tabelle 15: Histopathologischer Befund (pT) der Subgruppen T2 und T3 versus Eindringtiefe (cT-Status) nach CT-Untersuchung.....	34
Tabelle 16: Histopathologischer Befund (pT) der Subgruppen T2 und T3 versus Eindringtiefe (uT-Status) nach EUS-Untersuchung	35
Tabelle 17: Korrekte Diagnose des Status T2 bei nodal negativen Tumoren mittels CT bzw. EUS	36
Tabelle 18: Korrekte Diagnose des Status N0 bei T2 Tumoren mittels CT bzw. EUS .	36
Tabelle 19: Korrekte Diagnose des Status N1 bei T3 und T4 Tumoren mittels CT bzw. EUS	36

Tabelle 20: CT-Befund (cT-CT) und EUS-Befund (uT-EUS) der histologisch bestimmten Subgruppen T3 und T4 bei histologisch gesicherten N1 Tumoren	37
Tabelle 21: Histopathologischer Befund (pN) der Subgruppen N0 und N1 nodaler Befall (cN-Status) nach CT-Untersuchung.....	37
Tabelle 22: Histopathologischer Befund (pN) der Subgruppen N0 und N1 versus nodaler Befall (uN-Status) nach EUS-Untersuchung	38

1 Fragestellung

Das Ösophaguskarzinom zählt zu den selteneren Krebserkrankungen, ist jedoch mit einer schlechten Prognose verbunden. Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt nur 22 % (Krebs in Deutschland für 2015/2016, Robert Koch Institut, 2019). Häufig wird die Erkrankung erst in einem späten Stadium festgestellt, deshalb spielt die präzise Diagnostik eine wichtige Rolle bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms.

In der Mehrheit der Fälle wird das Ösophaguskarzinom erst entdeckt, wenn es bereits metastasiert ist. Weiterhin werden viele Ösophaguskarzinome fälschlich als frei von Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, obwohl diese tatsächlich bereits vorliegen und dies einen starken Einfluss auf die Prognose hat (Markar et al., 2016; Stiles et al., 2011). Daher sind eine exakte Diagnostik und die korrekte Bestimmung des Tumorstadiums entscheidend für die erfolgreiche Behandlung des Karzinoms. Die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) und die Computertomographie (CT) sind derzeit der Goldstandard bei Diagnostik und Staging. Sie werden jedoch in der Literatur hinsichtlich ihrer Spezifität und Sensitivität kontrovers diskutiert (Bergeron et al., 2014; Goense et al., 2015; Luo et al., 2016; Young et al., 2010).

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Genauigkeit dieser beiden Methoden hinsichtlich der Bestimmung der Ausbreitung des Primärtumors in der CT (cT) bzw. EUS (uT) und des Lymphknotenbefalls (cN bzw. uN) beim Ösophaguskarzinom zu untersuchen.

Hierfür wurde in dieser Promotionsarbeit eine retrospektive Analyse durchgeführt, bei der EUS Befunde und CT Befunde von Patienten mit Ösophaguskarzinom mit den tatsächlichen histopathologischen Befunden nach der Primäroperation ohne neoadjuvante Therapie (n = 159) verglichen wurden.

2 Einleitung

2.1 Definition

Beim Ösophaguskarzinom handelt sich um eine maligne neoplastische Erkrankung des Ösophagus. Je nach Ausgangsgewebe wird zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom unterschieden. Die Präkanzerose des Adenokarzinoms ist der Barrett-Ösophagus (Iyer & Kaul, 2019), während die des Plattenepithelkarzinoms die epitheliale Dysplasie ist (Singhi et al., 2017).

2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Neuerkrankungsrate für Krebserkrankungen des Ösophagus lag 2015/16 in Deutschland bei 9,0 pro 100.000 für Männer und 2,1 für Frauen (Robert Koch Institut, 2017). Außerdem verursachen Neoplasien des Ösophagus in Deutschland etwa 3,5 % aller mit Krebs assoziierten Todesfälle bei Männern und rund 1,2 % bei Frauen. In Deutschland und den meisten anderen westlichen Ländern ist diese Krebserkrankung damit relativ selten. Es gibt jedoch Gebiete in Zentralasien und Ost-Afrika mit 20–30fach erhöhter Prävalenz, die als so genannter „Speiseröhrenkrebsgürtel“ bezeichnet werden (Zhang, 2013).

Männer erkranken in Deutschland vier- bis fünfmal häufiger und mit 67 Jahren im Mittel vier Jahre früher als Frauen. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten gehen bei beiden Geschlechtern für die Altersgruppen unter 60 Jahre zurück, während sie in den höheren Altersgruppen tendenziell ansteigen. Plattenepithelkarzinome machen dabei 50 % bis 60 % aller Krebserkrankungen des Ösophagus aus. Der Anteil der Adenokarzinome ist jedoch in den vergangenen Jahren auf über 40 % angestiegen (Robert Koch Institut, 2019).

Das Ösophaguskarzinom gehört mit relativem 5-Jahres-Überlebensraten von 21 % für beide Geschlechter zu den Krebserkrankungen mit ungünstigen Überlebenschancen (Robert Koch Institut, 2019). Dies liegt unter anderem am Zeitpunkt der Diagnosestellung: Die Krankheit wird meist zu spät diagnostiziert und nur bei 22 % der Patienten werden keine regionale oder weitreichende Metastasierung diagnostiziert (Zhang, 2013).

Einflüsse, die zu Irritationen des Ösophagus führen, erhöhen das Risiko für neoplastische Veränderungen. Zu den beiden häufigsten dieser Risikofaktoren gehören Alkohol- und Tabakkonsum. Nikotinkonsum erhöht das Risiko für sowohl das Adenokarzinom als auch das Plattenepithelkarzinom (Cook et al., 2010; Lubin et al., 2012), während Alkohol vor allem das Risiko des Plattenepithelkarzinoms erhöht. Zusätzliches Rauchen kann diesen Effekt weiter verstärken (Pandeya et al., 2009). Andere begünstigende Faktoren sind der übermäßige Konsum heißer Getränke, ein schlechter Ernährungszustand und Übergewicht (Zhang, 2013).

Adenokarzinome entstehen meist auf der Basis einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), welche zum Barrett-Ösophagus führt. Dieser Zustand wird häufig als Krebsvorstufe angesehen (Lagergren et al., 1999). Es wurden außerdem genetische Faktoren mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Wie bei vielen anderen Krebserkrankungen, wurden auch beim Adenokarzinom des Ösophagus Genmutationen im Zellzyklus identifiziert (Cancer Genome Atlas Research Network, 2017; Dighe et al., 2021; Lin et al., 2014; Y. Song et al., 2014). Überexpression des *vascular endothelial growth factors* (VEGF) wird beispielsweise mit einem höheren Risiko für eine lymphatische Metastasierung in Verbindung gebracht (Xie et al., 2013). Auch Mutationen im *epidermal growth factor related* (EGFR)-Rezeptor wurden festgestellt, welche wichtig für die spezifische Behandlung mit EGFR-Rezeptor Antagonisten sein können (Z. Gao et al., 2014; X. Wang et al., 2016).

2.3 Pathogenese und Pathologie

2.3.1 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Das Plattenepithelkarzinom tritt überwiegend im mittleren Drittel des Ösophagus auf. Der Tumor kann flach, polypoid oder ulzerierend sein (Jain & Dhingra, 2017). Die Präkanzerose ist hierbei eine epitheliale Dysplasie (Dawsey et al., 1994). Histopathologisch zeigen die Zellen verschiedene zytologische Veränderungen wie vergrößerte Nuclei, Hyperchromasie, abnormale Mitoseaktivität und Pleomorphismus. Je nach Schweregrad wird zwischen leichter, mittlerer oder schwerer Dysplasie sowie Carcinoma in situ unterschied-

den, wobei diese in der verwendeten Reihenfolge der Aufzählung ein aufsteigendes Risiko zeigen, sich zu einem vollständigen Karzinom zu entwickeln (G.-Q. Wang et al., 2005).

Wenn eine Invasion in die Lamina propria und tiefere Schichten stattfindet, liegt schließlich ein Karzinom vor. Die Tumore können hierbei unterschiedlich differenziert sein. Gut differenzierte Tumore zeigen Keratinperlen und interzelluläre Brücken, welche schlecht differenzierte Tumore nicht zeigen. Innerhalb dieser Tumore gibt es weiterhin morphologische Subtypen wie den basaloiden Typus mit dem adenoiden zystischen Karzinom als Differenzialdiagnose (Wei et al., 2017).

Das verruköse Karzinom ist ein exophytisch papillär wachsender Tumor, der schwer von einem Papillom zu unterscheiden ist. Bei den sehr seltenen Karzinosarkomen findet eine Differenzierung in morphologisch unterschiedliche Typen, wie Spindelzellen, mesenchymale, aber auch osteoide und chondroide Zellen statt. Karzinosarkome sind generell mit einer besseren Prognose assoziiert, was möglicherweise auf einem stärkeren intraluminalen Wachstum und damit früheren klinischen Symptomen basiert. Dadurch werden sie in früheren Stadien diagnostiziert (Schizas et al., 2018).

2.3.2 Adenokarzinom des Ösophagus

Das Adenokarzinom tritt überwiegend im unteren Drittel des Ösophagus auf. Es erscheint makroskopisch in den frühen Stadien als irreguläre Mukosa, später als exophytische und ulzerierende Läsion. Die Präkanzerose ist der Barrett Ösophagus, bei dem es zu einer Metaplasie von einem Plattenepithel ausgehend zu einem zylindrischen Becherepithel des Ösophagus kommt. Dies ist somit ähnlich dem Dünndarm und erscheint makroskopisch als lachsfarbene Mukosa. Hierbei zeigen die Zellen zunehmend eine fehlende Stratifizierung, Hyperchromasie, Verlust der Polarität der Nuclei, vermehrte Mitosen und insgesamt vermehrt sich das Drüsengewebe. Der Übergang zum intramukosalen Adenokarzinom erfolgt mit der Invasion der Lamina propria jedoch nicht der Lamina muscularis mucosae. Das voll ausgebildete Karzinom kann verschieden stark differenziert sein und verfügt über einen Anteil an Drüsengewebe von 50–95 %. Es besteht somit zumindest zur Hälfte aus Drüsengewebe und kann beinahe vollständig dazu transformiert sein (Jain & Dhingra, 2017).

Es gibt, wenn auch selten, Tumore, die hinsichtlich ihrer Eigenschaften eine Zusammenführung von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen sind und somit Charakteristika von beiden aufweisen (Terada & Maruo, 2012).

2.3.3 Metastasierung und Ausbreitung

Da der Ösophagus keine Serosa besitzt, kann der Tumor Nachbarstrukturen in Thorax und Hals, wie beispielsweise Lunge, Trachea, Schilddrüse, Perikard und andere Strukturen bzw. Organe leichter infiltrieren (Napier et al., 2014). Zudem gibt es eine intensive komplexe Innervierung des lymphatischen Systems, welche eine erleichterte und weitreichende lymphatische Ausbreitung erlaubt. So sind in 60 % der Fälle mit lymphatischer Metastasierungen nicht nur die nahe des Tumors gelegenen Sentinel-Lymphknoten, sondern auch weiter entfernte Lymphknoten befallen (Sgourakis et al., 2011), wobei beim Adenokarzinom statistisch eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine lokale Ausbreitung vorliegt (Stein et al., 2005). Mediastinale Lymphknoten sind hierbei am häufigsten betroffen (Isono et al., 1991).

Das Plattenepithelkarzinom hat generell eine höhere Metastasierungsrate als das Adenokarzinom (Stein et al., 2005). Der Grad der Lymphknotenmetastasierung ist dabei einer der stärksten prognostischen Faktoren (Lieberman et al., 1995). Dabei gilt: Je mehr Lymphknoten betroffen sind, desto schlechter ist die Prognose (Akutsu & Matsubara, 2011). Bei Tumoren ohne Infiltration der Submukosa, besteht kaum die Gefahr einer Lymphknotenmetastasierung (Cho et al., 2014). Im Umkehrschluss kann davon ausgegangen werden, dass sich die Gefahr eines Lymphknotenbefalls mit der Infiltrationstiefe des Tumors in das Gewebe erhöht (Rice et al., 1998).

Metastasen in anderen Geweben treten früh auf. Bei der Erstdiagnose haben etwa die Hälfte der Patienten bereits Fernmetastasen (Enzinger & Mayer, 2003). Fernmetastasen haben generell eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 10 Monaten. Die häufigsten Lokalisationen für Fernmetastasen sind dabei die Leber, nicht regionale Lymphknoten, Knochen, seltener das Gehirn (S.-G. Wu et al., 2017). Seltene Lokalisationen für Metastasen können auch Kopf, Nacken, Haut und Muskeln sein (Shaheen et al., 2017).

2.4 Klassifikation und Diagnose

2.4.1 TNM Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist eine weitverbreitete Facettenklassifikation von Krebserkrankungen, die es ermöglicht, maligne Tumore in verschiedene Stadien einzuteilen. Sie wurde in den Jahren 1943–1952 von Pierre Denoix am Institute Gustave-Roussy entwickelt, von der französischen Organisation UICC (Union Internationale Contre le Cancer) weiterentwickelt und in den klinischen Alltag eingeführt (Sobin, 2001). Mittlerweile hat sich die TNM-Klassifikation in vielen Ländern durchgesetzt.

Die Grundlage der TNM-Klassifikation ist das lokale Infiltrationsausmaß des Tumors, die Infiltration benachbarter Gewebe, der Befall regionärer und entfernter Lymphknoten mit Tumorgewebe sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen. Anhand der TNM-Klassifikation lassen sich prognostische Aussagen bezüglich der Tumorerkrankung treffen, weshalb sie oft eine entscheidende Rolle in der Therapieplanung einnimmt. TNM ist dabei ein Akronym für die drei Aspekte des Tumorwachstums, die in dieser Klassifikation erfasst werden:

T steht für Tumor und beschreibt die Ausdehnung sowie das Wachstumsverhalten des Primärtumors im Gewebe.

N steht für Lymphknoten bzw. nodale Metastasierung und beschreibt den Grad der Metastasierung in regionäre Lymphknoten. Die Ausbreitung des Primärtumors in regionäre Lymphknoten bezeichnet man als Lymphknotenmetastase. Metastasen in andere Lymphknoten als den regionären werden zu den Fernmetastasen gezählt. Beim Ösophaguskarzinom entsprechen alle Lymphknoten im Abflussgebiet des Ösophagus und die paraösophagealen Lymphknoten des Halses den regionären Lymphknoten. Bei Tumoren am ösophagogastralen Übergang werden auch die Lymphknoten des Magens hinzugezählt.

M steht für Metastasen und somit für den Grad der Fernmetastasierung in nicht regionäre Lymphknoten und andere Organe.

Neben T, N und M gibt es weitere Parameter wie a, m, r, y: „a“ bedeutet, dass die Diagnose erst bei der Autopsie gestellt wurde, „m“ zeigt das Vorhandensein von multiplen

Primärtumoren an „r“ kennzeichnet einen Rezidivtumor, „y“ gibt an, dass die Klassifikation während einer multimodalen Therapie erfolgt ist. Darüber hinaus gibt es noch einige Symbole und fakultative Deskriptoren wie „L“, der eine Invasion der Lymphgefäße anzeigt, und „V“, welches für die Invasion von Venen steht.

TNM ist dabei eine rein klinische Klassifikation. Für pathologische Befunde gibt es darüber hinaus die pTNM-Skala. Hier gibt es auch zusätzlich noch eine G-Skala, die den Tumor nach der histologischen Differenzierung klassifiziert. Die Klassifikationen der T (Tabelle 1), N (Tabelle 2), M (Tabelle 3) und G Skala von Ösophaguskarzinomen (Tabelle 4) ist im Folgenden dargestellt.

Tabelle 1: T Skala für Ösophaguskarzinome

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2018)

Tabelle 2: N Skala für Ösophaguskarzinome

N-regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten

N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

(Leitlinienprogramm Onkologie, 2018)

Tabelle 3: M Skala für Ösophaguskarzinome

M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

(Leitlinienprogramm Onkologie, 2018)

Tabelle 4: histopathologisches Grading (G-Skala)

Histopathologisches Grading	
GX	Differenzierungsgrad ist nicht bestimmbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

(Wittekind, 2005)

Aus den einzelnen Subskalen der TNM Klassifikation kann ein klinisches Gesamtstadium gebildet werden. Die 7. Version der TNM Klassifikation zeigt hierbei eine gute Korrelation des Outcomes der Patienten mit steigendem Stadium (Hsu et al. 2010), die neueste, 8. Version führt weiterhin ein unterschiedliches klinisches, pathologisches und pathologisch-prognostisches Staging bei Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen ein (Daiko & Kato, 2020). Diese sind für das Adenokarzinom in Tabelle 5 und für das Plattenepithelkarzinom in Tabelle 6 dargestellt.

Table 5: Klinisches Stadium des Adenokarzinoms nach TNM

Adenokarzinom				
Stadium	T	N	M	G
0	Tis	0	0	1
Ia	1	0	0	1–2
Ib	1	0	0	3
	2	0	0	1–2
IIa	2	0	0	3
IIb	3	0	0	jede
	1–2	1	0	jede
IIIa	1–2	2	0	jede
	3	1	0	jede
	4a	0	0	jede
IIIb	3	2	0	jede
IIIc	4a	1–2	0	jede
	4b	jede	0	jede
	jede	3	0	jede
IV	jede	jede	1	jede

(übersetzt nach Rice et al., 2010)

Table 6: Klinisches Stadium des Plattenepithelkarzinoms nach TNM

Plattenepithelkarzinom					
Stadium	T	N	M	G	Lokalisation*
0	Tis	0	0	1	jede
Ia	1	0	0	1	jede
Ib	1	0	0	2–3	jede
	2–3	0	0	1	unterer
IIa	2–3	0	0	1	mittel, oberer
	2–3	0	0	2–3	unterer
IIb	2–3	0	0	2–3	mittel, oberer
	1–2	1	0	jede	jede
IIIa	1–2	2	0	jede	jede
	3	1	0	jede	jede
	4a	0	0	jede	jede
IIIb	3	2	0	jede	jede
IIIc	4a	1–2	0	jede	jede
	4b	jede	0	jede	jede
	jede	3	0	jede	jede
IV	jede	jede	1	jede	jede

(übersetzt nach Rice et al., 2010), *: Lokalisation der Läsion im Ösophagus

2.4.2 Primärdiagnostik

Die initiale Diagnostik beginnt in der Regel mit einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Zum Nachweis von Ösophaguskarzinomen besitzt die hochauflösende Videoendoskopie hier die höchste Sensitivität. Falls Dysphagie, gastrointestinale Blutung, rezidivierendes Erbrechen, Dyspepsie, Gewichtsverlust oder Inappetenz vorliegen, sollte diese durchgeführt werden. Beim Vorfinden von Läsionen sollte im Rahmen der Endoskopie eine Biopsie der betroffenen Stellen für die Histologie genommen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Bei Hochrisikopatienten, die bereits einmal an einem Ösophagus- oder Plattenepithelkarzinom des Mund- oder Rachenraums sowie des Bronchialsystems erkrankt waren, kann die Chromoendoskopie eingesetzt werden. Hierbei wird der Ösophagus mit einer Lugolschen Lösung angefärbt, um die Sichtbarkeit von Läsionen zu erhöhen. Beim Plattenepithelkarzinom können so wesentlich mehr Läsionen identifiziert werden (Chow et al., 2009).

Es gibt bereits Verfahren, wie beispielsweise die virtuelle Chromoendoskopie, in welcher durch Farbfilter und Postprozessierung der Bilder, Blutgefäße besser dargestellt werden können. Studien, welche diese Methoden untersucht haben, zeigen sowohl eine bessere Detektionsrate (Everson et al., 2019; Neumann et al., 2014), als auch eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungen untereinander. Die virtuelle Chromoendoskopie wird daher von der gegenwärtigen S3 Leitlinie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

2.4.3 Biopsie

Biopsien sind ein essentieller Bestandteil der Diagnosestellung in der Tumordiagnostik. Es gibt für die Diagnostik von Neoplasien des Ösophagus jedoch keine genauen Richtlinien, die besagen, wie viele Biopsien entnommen werden sollen. Wissenschaftliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine höhere Anzahl an Biopsien die Diagnosestellung positiv beeinflussen (Harrison et al., 2007). In der aktuellen S3 Leitlinie wird daher empfohlen, vier mukosale Biopsien aus suspekten Regionen zu entnehmen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

2.4.4 Staging

Um das Stadium des Tumors zu bestimmen, wird ein Algorithmus vorgeschlagen, bei welchem nach der Anamnese und klinischer Untersuchung eine Endoskopie mit Biopsie durchgeführt wird, um festzustellen, ob es sich um ein Karzinom handelt. Mit Ultraschalluntersuchungen, CT oder Magnetresonanztomografie (MRT) (siehe nachfolgende Abschnitte für detaillierte Beschreibung) wird in der Folge das genaue Stadium bestimmt und darauf basierend ein Therapieplan erstellt. Das genaue Vorgehen ist in Abbildung 1 als Diagnostikpfad dargestellt.

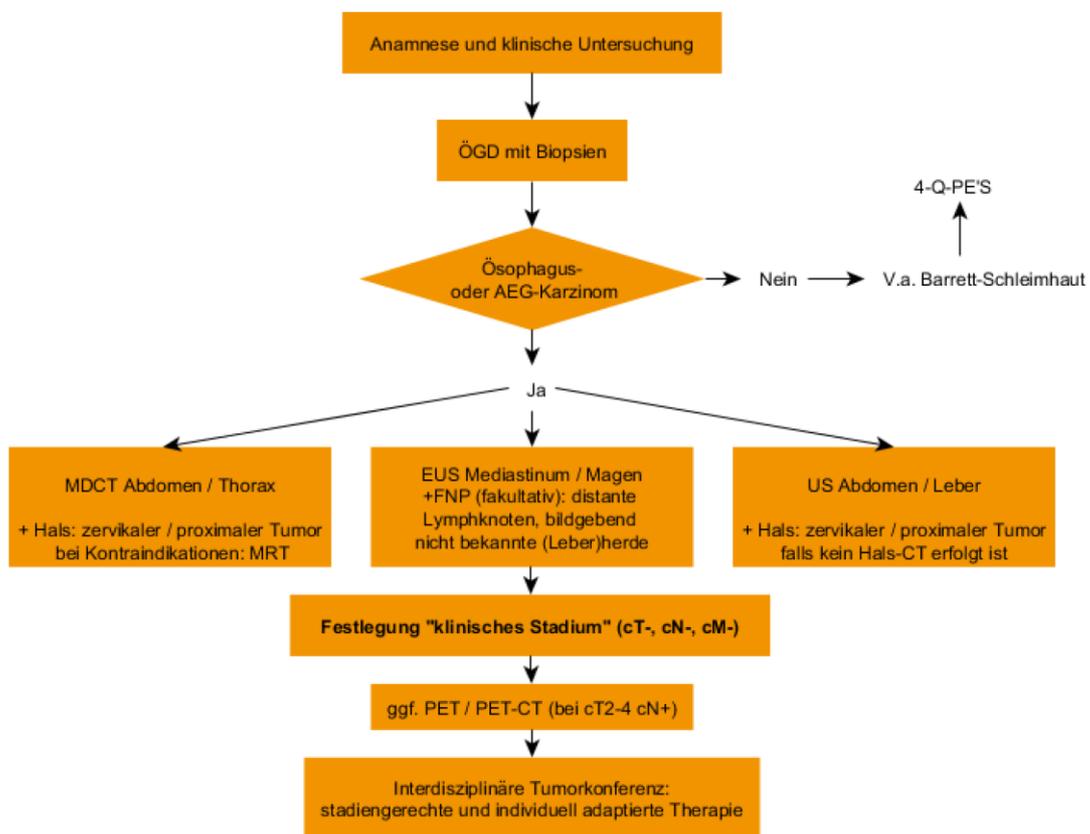


Abbildung 1: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms

AEG: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs; CT: Computertomografie; EUS: endoskopischer Ultraschall; FNP: Feinnadelbiopsie; MDCT: Multidetektor-Computertomografie; ÖGD: Endoskopie; PET: Positronenemissionstomografie; US: Ultraschall; 4-Q-PEs: 4-Quadranten Probeexzisionen; (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; eigene Darstellung).

2.4.5 Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS)

Die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) gehört zum Goldstandard bei der Diagnose vom Ösophaguskarzinomen. Dabei wird wie bei der Videoendoskopie eine Sonde mitsamt Schlauch in den Ösophagus eingeführt. Ein Flüssigkeitskontakt ist notwendig, um die akustische Kopplung sicherzustellen. Dies kann durch einen wassergefüllten Ballon (Inoue et al., 1998), mithilfe von gelbasierten Systemen (Esaki et al., 2006) oder durch ein System zur ständigen Umspülung der Sonde sichergestellt werden (Chak et al., 1997). Die gel- und wasserbasierten Systeme werden bevorzugt, da der Ballon bei der Bestimmung des Stadiums ohne Infiltration in die Submukosa Probleme bereiten kann (Esaki et al., 2006).

Der Ultraschall kann radial oder linear in Richtung des Endoskops ausgesendet werden. Hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität sind beide Methoden vergleichbar (Nesje et al., 2000). Mit der linearen Methode ist es außerdem möglich, Gewebeproben durch eine Feinnadelbiopsie (FNP) zu erhalten (Chung & Kwan, 2009), bei welcher eine Biopsienadel an dem Endoskopkopf platziert ist (Abbildung 2; Iglesias-García et al., 2015).

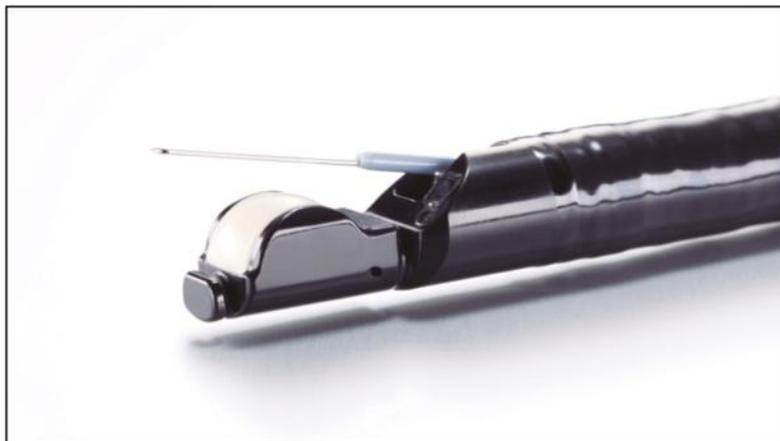


Abbildung 2: Endoskop für lineare Sonographie mit Biopsienadel

Aus: Iglesias-García, J., Lariño-Noia, J., Vallejo-Senra, N., de-la-Iglesia-García, D., Abdulkader-Nallib, I., Domínguez-Muñoz, J. E. (2015). Feasibility of endoscopic ultra-sound (EUS) guided fine needle aspiration (FNA) and biopsy (FNB) with a new slim linear echoendoscope. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 107(6), 359–365.

Die Sensitivität bei der Bestimmung des N-Stadiums ist mit einer Feinnadelbiopsie genauer (Sensitivität 97 %, Spezifität 96 %), allerdings zeigen die wenigen dazu publizier-

ten Studien ein heterogenes Bild (Nucci et al., 2021; Puli et al., 2008). Eine seltene Komplikation der Feinnadelbiopsie ist die Aussaat von Tumorzellen, die einen weiteren Tumor entstehen lassen können (Minaga et al., 2017).

Mit dem EUS können die einzelnen Schichten des Ösophagus dargestellt werden, die dabei als hypo- und hyperechogene Schichten erscheinen. Die erste Schicht stellt sich hierbei als hyperechogen dar und besteht aus dem Epithel des Ösophagus. Mit einem konventionellen endoskopischen Ultraschall können fünf unterschiedliche Schichten erkannt werden, die mit dem Epithel, der Mukosa, der Lamina muscularis propria, der Submukosa und der Adventitia korrespondieren (Cho, 2013).

Mit hochfrequentem Ultraschall können sogar bis zu neun Schichten dargestellt werden (Murata et al., 1996), was folglich eine noch genauere Bestimmung des T-Stadiums erlaubt. Insbesondere zur Unterscheidung von der Infiltration von Mukosa und Submukosa bei frühen Karzinomen bietet hochfrequenter Schall die notwendigen technischen Voraussetzungen (Hasegawa et al., 1996). Abbildung 3 zeigt ein solches Ultraschallbild.

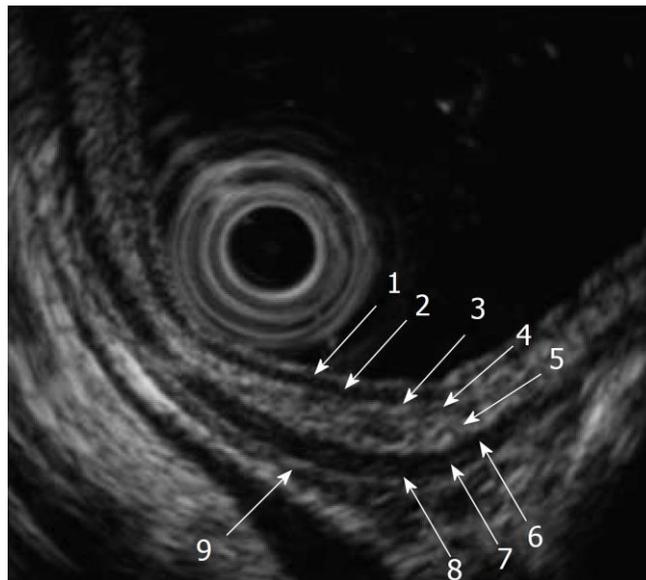


Abbildung 3: Endoskopische Ultraschalluntersuchung mit 20Mhz.

Die Zahlen markieren die einzelnen Schichten; 1 und 2: Lamina epithelialis mucosae, 3: Lamina propria mucosae, 4: Lamina muscularis mucosae, 5: Submucosa, 6 und 7: Stratum circulare der Tunica muscularis, 8: Stratum longitudinale der Tunica muscularis, 9: Adventitia. Aus: Yoshinaga, S., Oda, I., Nonaka, S., Kushima, R., Saito, Y. (2012). Endoscopic ultra-sound using ultrasound probes for the diagnosis of early esophageal and gastric cancers. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 4(6), 218–226.

Karzinome zeichnen sich durch hypoechogene Strukturen aus, die Invasionstiefe wird durch die Zahl der zerstörten Schichten definiert (Yoshinaga et al., 2012). Die nachfolgende Abbildung 4 zeigt die unterschiedlichen Aufnahmen eines Karzinoms, welches bereits die Submukosa infiltriert hat.

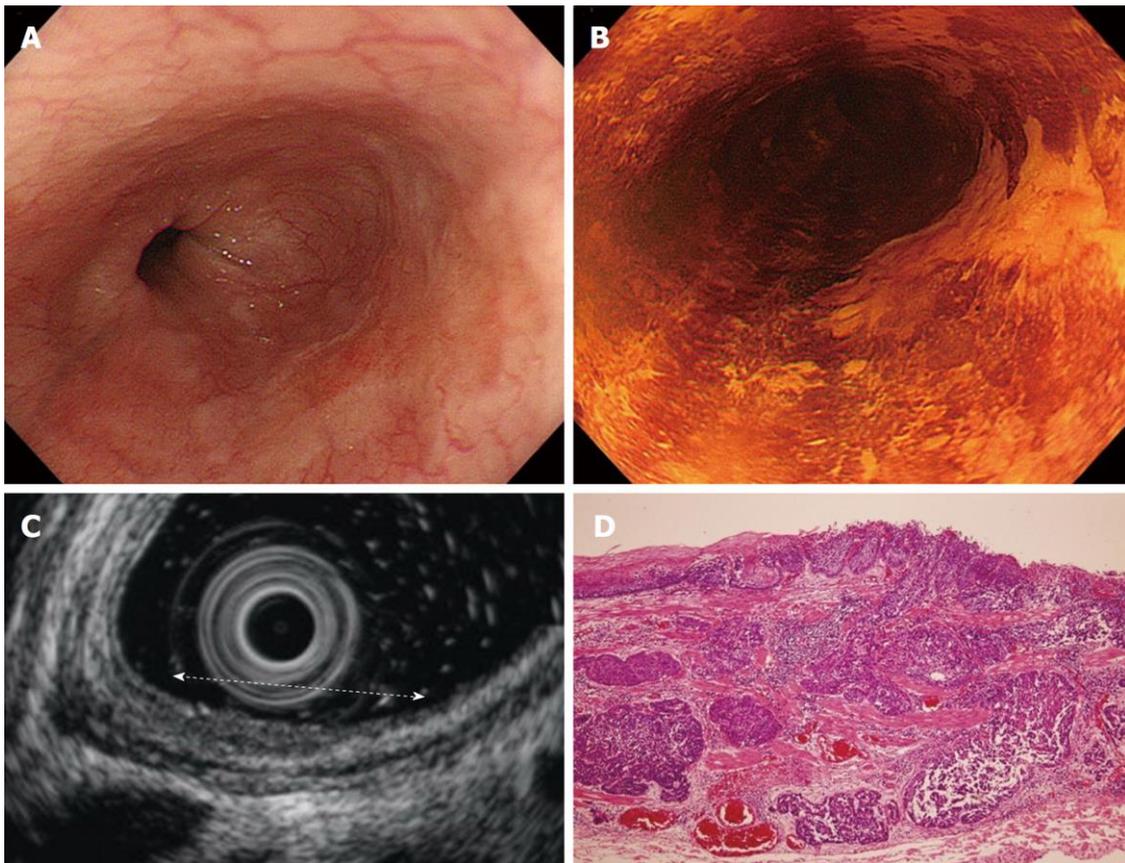


Abbildung 4: Endoskopische Ultraschalluntersuchung eines Karzinoms mit submukosaler Invasion.

(A) Kamerabild einer Läsion im posterioren Bereich an der rechten Ösophaguswand in der Mitte. (B) Endoskopie nach Iod-Anfärbung. (C) Sonographie des Tumors. Die weiße Linie markiert den Tumor. Die zweite Schicht ist verdickt und die 3. und 4. Schicht sind verschwunden. (D) Histopathologische Darstellung des Tumors. Aus: Yoshinaga, S., Oda, I., Nonaka, S., Kushima, R., Saito, Y. (2012). Endoscopic ultra-sound using ultrasound probes for the diagnosis of early esophageal and gastric cancers. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 4(6), 218–226.

Lymphknoten mit Metastasen erscheinen im Ultraschall als hypoechogene Strukturen (> 1 cm) mit runder Form und scharfer Abgrenzung (Krill et al., 2019), wie Abbildung 5 zeigt.

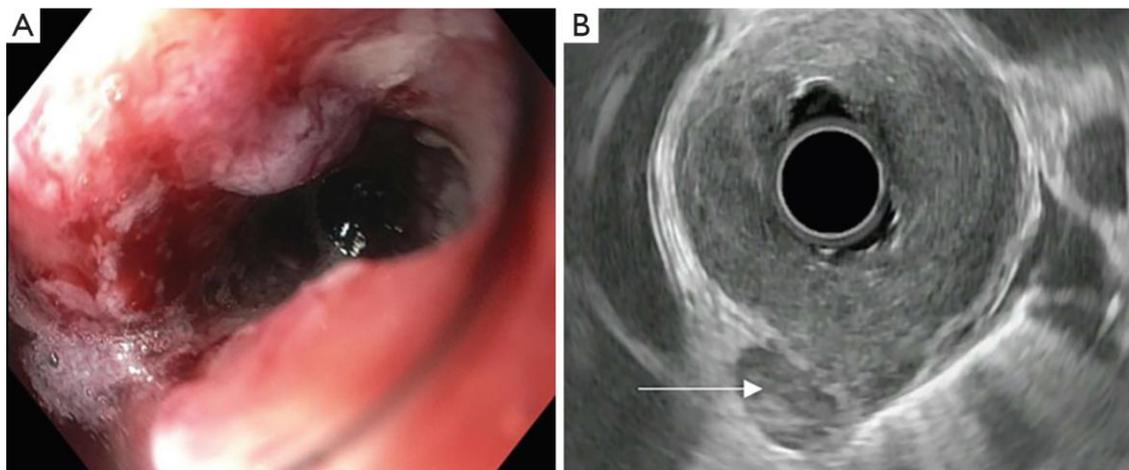


Abbildung 5: Maligner Tumor mit teilweiser Obstruktion.

(A) Kamerabild der Endoskopaufnahme des Tumors. (B) Endosonographische Aufnahme des Tumors. Der Pfeil markiert einen Lymphknoten mit Metastasierung. Aus: Krill, T., Baliss, M., Roark, R., Sydor, M., Samuel, R., Zaibaq, J., Guturu, P., Parupudi, S. (2019). Accuracy of endoscopic ultrasound in esophageal cancer staging. *Journal of thoracic disease*, 11(Suppl 12), S1602-S1609.

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die technischen Möglichkeiten der unterschiedlichen EUS zum Vergleich hinsichtlich der damit detektierbaren Schichten (Cho, 2013; Yoshinaga et al., 2012). Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, werden dabei das Epithel sowie die Tunica muscularis oder Muscularis propria im hochfrequenten EUS als mehrschichtig wahrgenommen, wohingegen sie im nicht-hochfrequenten Schall lediglich als eine einzelne Schicht dargestellt werden können.

Tabelle 7: Sichtbare Schichten beim endoskopischen Ultraschall (EUS).

Ösophagus Schicht		Im EUS sichtbar	Im hochfrequenten EUS sichtbar
Mukosa	Epithel	1	1–2
	Lamina propria	2	3
	Mukosa muscularis		4
Submukosa		3	5
Muscularis propria		4	6–8
Adventitia		5	9

(Cho, 2013; Yoshinaga et al., 2012)

Eine der wenigen Limitationen der Methode ist, dass bei höheren Frequenzen die Tendenz besteht, das T-Stadiums zu überschätzen (Waxman, 2006).

Wegen der allgemein guten Darstellung eignet sich EUS besonders gut, die Eindringtiefe des Tumors und damit das Tumorstadium festzustellen. Die allgemeine Sensitivität und Spezifität von Ösophaguskarzinomen wird mit 81 % bzw. 77 % angegeben, wobei die stadienspezifische Sensitivitäten und Spezifitäten in der nachfolgenden Tabelle 8 angegeben ist. Wie daraus ersichtlich ist, sind für Plattenepithelkarzinome im Speziellen die Sensitivität und Spezifität stets niedriger (Luo et al. 2016).

Tabelle 8: Gepoolte Sensitivität und Spezifität von endoskopischem Ultraschall bei der T- und N-Stadiumsbestimmung von Ösophaguskarzinomen allgemein und von Plattenepithelkarzinomen

T-Stadium	Sensitivität (%)		Spezifität (%)	
	Allgemein	Plattenepithelkarzinom	Allgemein	Plattenepithelkarzinom
1	81,6	77	99,4	95
2	81,4	66	96,3	88
3	91,4	87	94,4	87
4	92,4	84	97,4	96
N-Stadium	84,7 (96,7) ^a	81	84,6 (95,5) ^a	76

Ösophaguskarzinome: Daten aus Puli et al., 2008; Plattenepithelkarzinome: Daten aus Luo et al., 2016. a: EUS mit Feinnadelbiopsie (Puli et al., 2008).

Im Allgemeinen neigt die Diagnostik mittels EUS dazu, bei T1 und T2 das Stadium zu überschätzen, während es bei T3 und T4 tendenziell zur Unterschätzung des Stadiums kommt (Puli et al., 2008). Bei der Einschätzung des nodalen Befalls zeigt sich ebenfalls eine hohe Sensitivität und Spezifität, die in Kombination mit Feinnadelbiopsien verbessert werden kann. Bei der Diagnose von Fernmetastasen kann die Kombination aus Feinnadelbiopsien mit EUS sowohl paraaortale als auch parathyreoidale Fernmetastasen erkennen. Mit kontrastmittelverstärkter Sonographie (CE-EUS) können außerdem kleinere Herde beispielsweise in der Leber entdeckt werden (Nicolau et al., 2006).

Präoperativ wird EUS empfohlen, jedoch weist dieser auch einige Limitationen in der Diagnostik auf. So ist EUS nur wenig akkurat bei wenig oder nicht passierbaren Tumoren

(Kelly et al., 2001). Weiterhin ist diese Methode der Diagnostik wenig akkurat bei der Bestimmung von frühen oberflächlichen Adenokarzinomen und Dysplasien im Fall des Plattenepithelkarzinoms (Young et al., 2010).

Nach neoadjuvanter Therapie weist der EUS ebenfalls eine zu geringe Spezifität bei der Detektion von Residualtumoren auf (van Rossum et al., 2016). Ursachen hierfür sind hauptsächlich Entzündungen, Fibrosen und die Resterkrankung (Wong & Malthaner, 2000).

2.4.6 Computertomographie (CT)

Computertomographiebilder (CT) werden mittels Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Winkeln erstellt. Hierbei werden Röntgenstrahlen fächerartig um den Patienten angewandt. Die dabei entstehenden unterschiedlichen Schnitte werden in Folge miteinander verrechnet, um ein Bild von allen Organen im untersuchten Bereich zu erstellen (Zechmann et al., 2019).

Durch die Entwicklung von Spiral CT und Multidetektor CT (MDCT) in den 1990er Jahren konnte die Geschwindigkeit und die Auflösung der Darstellung verbessert werden. Mit Spiral CT konnte die Aufnahmezeit von zuvor zwei Minuten auf 20 Sekunden reduziert werden. Dies ermöglicht es beispielsweise Aufnahmen mit angehaltenem Atem durchzuführen oder Organe in multiplen Phasen während der Kontrastmittelverteilung abzubilden. Des Weiteren sind verschiedene Darstellungsmöglichkeiten der CT Aufnahmen möglich, wie beispielsweise eine 3D gerenderte Darstellung der Organe (Zechmann et al., 2019).

Bei der Multidetektor CT werden mehrere Detektoren verwendet. Dies hat den Vorteil einer höheren Aufnahmegeschwindigkeit, sowie einer besseren longitudinalen Auflösung. Dies bedeutet, dass feinere Schnittebenen erstellt werden können, wobei die Schichtdicke bei der MDCT variabel eingestellt werden kann (Blum et al., 2000). Gefäße können außerdem mittels jodhaltiger Kontrastmittel dargestellt werden (Zechmann et al., 2019).

In der Diagnostik von Ösophaguskarzinomen wird überwiegend MDCT mit mindestens 16-Zeilen-Detektoren eingesetzt. Für die Vorbereitung wird empfohlen, dass die Patien-

ten mindestens einen Liter Wasser aufnehmen und 20 bis 40 Minuten vor der Untersuchung zusätzlich weitere 150 bis 200 ml zu sich nehmen. Des Weiteren ist die intravenöse Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel notwendig (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Die einzelnen Schichten des Ösophagus sind mit CT weniger gut darstellbar, deswegen ist die Bestimmung des T-Stadiums mittels CT allgemein weniger gut möglich als mittels EUS, mit einer geringen Sensitivität von 60 % (L.-F. Wu et al., 2003) und einer Genauigkeit von 42 % (Lowe et al., 2005). Dies kann jedoch mit der Hydro-Technik (Ba-Ssalamah et al., 2011) oder mit der dreidimensionalen Darstellung des Gewebes (Onbaş et al., 2006) verbessert werden. Bei der Detektion von regionären Lymphknoten ergibt sich ebenfalls eine geringe Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 83 % (van Vliet et al., 2008).

Damit erscheint die CT als eine weniger verlässliche Methode beim Staging als EUS, jedoch ermöglicht die CT eine Darstellung des gesamten Körpers und somit können auch Fernmetastasen erkannt werden. Auch hierbei ist zwar die Sensitivität mit 52 % geringer als beim EUS, jedoch ist die Spezifität deutlich höher und erreicht Werte um 92 % (van Vliet et al., 2008).

In Kombination mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigt die CT insbesondere bei rezidivierenden Tumoren eine hohe Sensitivität (Goense et al., 2015; H. Guo et al., 2007). Da eine geringe Detektionsrate beim T und N Staging sowohl bei der CT als auch dem EUS vorliegt, ist die CT komplementär zum Ultraschall anzusehen (Walker et al., 2011). Die nachfolgende Abbildung 6 zeigt eine Multidetektor CT Aufnahme eines Plattenepithelkarzinoms mit Lymphknoteninvasion (Pongpornsup et al., 2012).



Abbildung 6: MDCT Aufnahme eines 64-jährigen Mannes mit einem Plattenepithelkarzinom T-Status T3 und Lymphknotenbeteiligung.

(A) Axiales CT mit einer irregulären Läsion mit einer Vergrößerung des Weichgewebes (schwarzer Pfeil). (B) Vergrößerter Lymphknoten im gastrischen Bereich deutet auf eine Lymphknotenbeteiligung. (C) Verdichtungen des Fettgewebes im periösophagalen Bereich mit kleinen fokalen Extensionen von der Ösophaguswand. Dies deutet auf ein Karzinom mit T3-Status hin. (D) Sagittale CT Aufnahme des Tumors. Aus: Pongpornsup, S., Posri, S., Totanarungroj, K. (2012). Diagnostic accuracy of multide-tector computed tomography (MDCT) in evaluation for mediastinal invasion of esophageal cancer. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 95(5), 704–711.

2.4.7 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Falls eine Unverträglichkeit des Kontrastmittels bei der CT vorliegt, kann auch die MRT zur Diagnostik eingesetzt werden. Es handelt sich dabei ebenfalls um ein bildgebendes Verfahren, jedoch beruht es auf der resonanten Anregung der Wasserstoffatome und der

daraus resultierenden Induktion eines elektrischen Signals in einem Empfängerstromkreis, statt auf Röntgenstrahlung (Zechmann et al., 2019). Es ist vergleichbar mit CT hinsichtlich der Genauigkeit beim T und N Staging (Sohn et al., 2000) und zeigt demzufolge im Allgemeinen diagnostisch keine Überlegenheit zum CT (Wong & Malthaner, 2000). Allerdings ist die Diagnostik per MRT für den Patienten im Gegensatz zur Diagnostik per CT mit keiner Strahlenbelastung verbunden.

2.4.8 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein weiteres bildgebendes Verfahren. Hierbei wird ein Positronen-emittierendes Kontrastmittel eingesetzt. Durch die Interaktion der Positronen mit der Umgebung werden energiereiche Photonen emittiert, die dann detektiert werden können. Dadurch kann ein Bild erstellt werden. Bei der Detektion von Tumoren hat sich der Einsatz von Fluordesoxyglukose (FDG) als praktisch erwiesen, da Tumore einen erhöhten Bedarf an Glukose haben und sich so dieses Kontrastmittel stärker in den Tumoren als im restlichen Gewebe konzentriert (Zechmann et al., 2019).

Ähnlich der Computertomografie hat die FDG PET eine niedrige Sensitivität (57 %) und Spezifität (85 %) bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Wie bei der CT, ist FDG-PET auch geeignet Fernmetastasen zu erkennen und hat hierbei sogar eine höhere Sensitivität als CT-Untersuchungen mit 71 %. Auch die Spezifität liegt mit 93 % über der des CTs (van Vliet et al., 2008).

Generell können die CT und die PET mit Fluordesoxyglukose kombiniert eingesetzt werden, um die Genauigkeit der Diagnostik zu erhöhen (Bar-Shalom et al., 2005). Therapie

2.4.9 Ernährungsmedizinische Versorgung

Der Primärtumor kann Schluckbeschwerden (Dysphagie) verursachen, die in weiterer Folge zu Gewichtsverlust und Mangelernährung führen können. Der Ernährungsstatus korreliert hierbei mit der allgemeinen Überlebensdauer des Patienten (Söderström et al., 2017) und dem Outcome (Davies et al., 2021).

Ernährungsmedizinische Maßnahmen sind daher bei Patienten mit Schluckbeschwerden beim Ösophaguskarzinom indiziert (Riccardi & Allen, 1999).

2.4.10 Kurative Therapie

Die Therapieentscheidung beim Ösophaguskarzinom variiert in Abhängigkeit vom Tumorstadium und stellt insgesamt hohe fachliche Anforderungen an das behandelnde Personal. Daher sollte von einer Tumorkonferenz mit Beteiligung mehrerer Fachrichtungen über den Therapieplan entschieden werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

2.4.10.1 Endoskopische Therapie

Die endoskopische Therapie wird bei Frühkarzinomen (pT1) verwendet und umfasst verschiedene Verfahren. Bei oberflächlichen mukosalen Adenokarzinomen und hochgradigen intraepithelialen Neoplasien kann eine endoskopische Resektion angewandt werden, die bei diesen Formen des Ösophaguskarzinoms bei gleicher Kurationsrate eine geringere Morbiditäts- und Mortalitätsrate aufweisen als eine komplette Ösophagusresektion (Moss et al., 2010; Pech et al., 2008; Pech et al., 2014).

Eine zweistufige Therapie kann hier die Ergebnisse weiter verbessern, indem nach einer Resektion die Ablation der Barretttschleimhaut erfolgt (Pouw et al., 2010; van Vilsteren et al., 2011). Nach der Erstresektion erfolgt eine histopathologische Untersuchung des Resektats. Je nach Eindringtiefe und Differenzierungsgrad können Schlüsse über einen eventuellen Lymphknotenbefall gemacht werden, welche eine Ösophagusresektion indizieren könnten. Des Weiteren könnte eine weitere endoskopische Resektion indiziert sein, falls der pathologische Befund aufzeigt, dass die Resektion nicht vollständig war oder die Resektion in kleinen Stücken (piecemeal) erfolgt. Da die Rezidivrate hoch ist, werden engmaschige Nachuntersuchungen empfohlen.

2.4.10.2 Chirurgische Therapie

Bei geringdifferenzierten Tumoren mit fortgeschrittener Invasion kann der Tumor chirurgisch mittels einer Ösophagusresektion entfernt werden. Eine Ösophagusresektion wird empfohlen, wenn eine Lymph- oder Veneninvasion vorliegt, der Tumor schlecht differenziert ist ($> G3$) oder der Tumor bereits tief in die Submukosa vorgedrungen ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Wenn bereits Fernmetastasen vorhanden sind, sollte dagegen keine Resektion vorgenommen werden, da dies die Überlebensdauer der Patienten nicht nachweislich verbessert, mit Ausnahme von kleinen vereinzelt Metastasen außerhalb der Leber (Erhunmwunsee et al., 2015).

Im Fall einer chirurgischen Resektion sollte die Operation in Kliniken mit hohen chirurgischen Fallzahlen und insbesondere mit einem hohen Personalanteil von Chirurgen durchgeführt werden. Die Gründe hierfür liegen in der signifikant geringeren Mortalität, wenn die behandelnden Personen bereits viel chirurgische Erfahrung haben (Brusselaers et al., 2014; Mamidanna et al., 2016; Swisher et al., 2000).

Die Tumorlokalisation, das TNM-Stadium, die Ergebnisse der Histologie und die Ausdehnung der Neoplasie bestimmen das Ausmaß der Resektion. Bei Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs sollte mindestens eine Resektion des distalen Teils des Ösophagus durchgeführt werden. Sofern auch eine Infiltration des Magens vorliegt, sollte eine Gastrektomie angeschlossen werden. Im distalen und mittleren Teil des Ösophagus wird eine subtotale Entfernung des Ösophagus empfohlen. Im oberen thorakalen Bereich sollte die Resektion weiter nach oral ausgedehnt werden. Im zervikalen Bereich sollte besonders Nutzen und Risiko abgewogen werden und eventuell eine komplette Ösophagusresektion durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Das häufigste Verfahren ist die subtotale Ösophagusresektion mit Resektion des proximalen Magens, intra-thorakaler Anastomose und Magenhochzug (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; B. Li et al., 2015; Putnam et al., 1994).

Bei einem Resektionsausmaß bis in den oralen Bereich wird eine zervikale Anastomose durchgeführt. Die weitere Entfernung von anderen benachbarten Strukturen sollte mit einer en bloc Resektion bei fortgeschrittenen Tumoren im Stadium T4 erfolgen. Dies kann auf Lunge, Perikard, Pleura oder Zwerchfell ausgeweitet werden. Aorta, Wirbelkörper oder Trachea gelten als nicht resezierbar (Berry, 2014).

In der Standardtherapie erfolgt außerdem eine Entfernung der Lymphknoten im thorakalen und abdominellen Bereich, was als Zweifeld-Lymphadenektomie bezeichnet wird. Die Lymphadenektomie im zervikalen Bereich wird jedoch nur bei Tumoren im oberen Drittel des Ösophagus empfohlen (Fujita et al., 2003; Lerut et al., 2004). Im Mittel werden bei der Zweifeld-Lymphadenektomie 28 Lymphknoten entfernt (Bollschweiler et al., 2006). Generell entsteht dadurch ein prognostischer Vorteil, wenn mehr als 23 Lymphknoten entfernt werden (Peyre et al., 2008). Im Zuge dessen wird empfohlen, zur pathohistologischen Bestimmung des N-Stadiums, mindestens sieben Lymphknoten davon zu untersuchen (Hu et al., 2010).

Zervikale Ösophaguskarzinome stellen einen Sonderfall dar. Entweder kann eine regionale Resektion des Ösophagus mit einem Jejunuminterponat oder totalen Resektion des Ösophagus mit Magenhochzug zur Rekonstruktion durchgeführt werden. Diese Therapie ist risikoreicher und es sollte zwischen Radiochemotherapie und Resektion als Therapie abgewogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Alternativ zu offenen Operationen können auch minimalinvasive Verfahren angewandt werden. Hierzu zählen laparoskopische Verfahren zur Entfernung des Magens und thorakoskopische Methoden zur Ösophagusresektion (Y. Gao et al., 2011). Im Vergleich zu offenen Verfahren haben sie geringere perioperative Komplikationen und führen statistisch zu kürzeren Aufenthalten in der Intensivstation (Biere et al., 2012; Kinjo et al., 2012). Insgesamt sind beide Verfahren auf lange Zeit hinsichtlich des Outcomes vergleichbar, jedoch fehlen hierzu randomisierte kontrollierte Studien (Patel et al., 2020).

Offene und minimalinvasive Verfahren können außerdem als Hybridverfahren kombiniert werden, beispielsweise in Form von minimalinvasiver Laparoskopie, bei der die anschließende intrathorakale Anastomose mittels einer offenen Operation durchgeführt wird. Hybridverfahren haben dabei den Vorteil des besseren Outcomes als rein offene Verfahren. Zusätzlich sind sie mit einer besseren Lebensqualität assoziiert (Fourdrain et al., 2019).

2.4.11 Multimodale Therapie

Chirurgische- und Radiochemotherapie können ebenfalls kombiniert werden. Die fünf-Jahres Überlebensrate beträgt hier 25 % (Gkika et al., 2014). Die Ergebnisse zur präoperativen Radiochemotherapie sind widersprüchlich und nur eine geringe Zahl von randomisierten kontrollierten Studien sind vorhanden. Insgesamt scheint sich jedoch ein positiver Effekt auf die Mortalität bei der Anwendung von Radiochemotherapie zu ergeben (van Hagen et al., 2012). Chemotherapie ohne Bestrahlung führt ebenfalls zu einer Verbesserung in der Überlebenszeit beim Adenokarzinom, jedoch nicht bei Plattenepithelkarzinom (Kranzfelder et al., 2011; Sjoquist et al., 2011).

In der S3-Leitlinie für Ösophaguskarzinom wird eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie bei operablen Patienten mit Ösophaguskarzinom der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4-Tumoren konkret empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Nach der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie sollte ein Restaging erfolgen. Eine postoperative Behandlung mit Chemotherapie zeigt bei Adenokarzinomen Vorteile (Ronellenfisch et al., 2013), jedoch auch hier bleiben die gewünschten Effekte beim Plattenepithelkarzinom aus (Malthaner et al., 2004).

2.4.12 Palliativtherapie

Bei Fernmetastasen und nicht resezierbaren Neoplasien kann den Patienten lediglich eine rein palliative Therapie angeboten werden. Hierbei stehen die Verminderung der Symptome und der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Es sollte somit hierbei möglichst gut auf den Patienten eingegangen werden und der Therapieplan sollte in einem multidisziplinären Team besprochen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Hier kann auch eine Radiochemotherapie angewandt werden. Beim Ösophaguskarzinom sind vor allem die durch den Tumor verursachte Dysphagien als problematisch anzusehen. Diese können mittels Stents durch eine Erweiterung der Speiseröhre gemindert werden. Auch ist eine lokale Strahlenquelle (Brachytherapie) zur Verminderung der Schluckbeschwerden möglich. Insbesondere in Kombination mit Einbringung eines Stents kann die Brachytherapie die dysphagiefreie Zeit verlängern (Amdal et al., 2013).

3 Patientenkollektiv und Methoden

3.1 Datenerfassung

Es wurden Daten von 264 Patienten erhoben, welche zwischen 2012 und 2016 am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) aufgrund eines Ösophaguskarzinoms operiert worden sind. Eine systematische Aufbereitung des Operationsregisters der Chirurgischen Klinik des UKE erfolgte über das Computerprogramm OpDis (Meierhofer AG, München). Patienten, die unter der Operationsbezeichnung „cervico-thorako-abdominal“, „thorako-abdominal“ oder „abdomino-zervikal“ sowie „abdomino-thorakal“, „Ösophagus“, „Merendino“ (Verfahren zur Ösophagusresektion und Ersatz mit Dünndarmstück) oder „DaVinci“ (roboterassistierter Eingriff) eingeordnet worden sind, wurden für die Auswertung herangezogen. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die einem primären Eingriff unterzogen wurden.

Über das Krankenhausinformationssystem Soarian (Cerner, North Kansas City, USA) wurden folgende Daten erfasst:

- Fallnummer
- Name und Vorname, Geburtsdatum
- Diagnose
- histologischer Tumor Typ
- Lokalisation
- erfolgte neoadjuvante Therapie
- präoperatives TNM Stadium von CT und EUS Untersuchungen
- OP-Datum und OP-Technik
- postoperatives TNM Stadium nach histopathologischer Untersuchung
- Morbidität, Mortalität
- Rezidiv und adjuvante Therapie

Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

3.2 Auswertung und Statistik

Zur Analyse der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Version 22 verwendet. Die klinischen Parameter wurden der Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf entnommen. Alle Daten wie histologische Klassifikation, Tumorinvasionstiefe, Lymphknotenmetastasierung und Erkrankungsstadium waren prospektiv dokumentiert.

Die Korrelationen zwischen den einzelnen klinischen und pathologischen Parametern wurden abhängig von den Größen der Subgruppen mit dem Chi-Quadrat- oder dem Exakten Test nach Fisher erstellt. Eine statistische Signifikanz galt ab einem p-Wert $< 0,05$. Für die multivariate Analyse zur Evaluation der verschiedenen Tumorklassifikationen wurde die Cox-Regressionsanalyse verwendet. Die Signifikanzgrenze wurde bei p-Werten $< 0,05$ im bidirektionalen Test gesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt erfüllten 159 von 264 Patienten im Alter zwischen 30 und 92 Jahren die Einschlusskriterien für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte retrospektive Studie. Die Details der Patienten und ihre Diagnose sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Charakteristik der Stichprobe und Stadium der Ösophaguskarzinome nach TNM

Eigenschaften		N	(%)
Geschlecht	männlich	131	(82,4)
	weiblich	28	(17,6)
Diagnose	Adenokarzinom	106	(66,7)
	Plattenepithelkarzinom	48	(30,2)
	gemischt	3	(1,9)
	neuroendokrine Tumore	2	(1,3)
Tumor Lokalisation	distal	130	(81,8)
	mittleres Drittel	23	(14,5)
	proximal	6	(3,8)
T Stadium	pT1	53	(33,3)
	pT2	19	(11,9)
	pT3	81	(50,9)
	pT4	6	(3,8)
N Stadium	pN0	71	(44,7)
	pN1	31	(19,5)
	pN2	28	(17,6)
	pN3	29	(18,2)
M Stadium	M0	144	(90,6)
	M1	15	(9,4)
Grading	G1	13	(8,2)
	G2	72	(45,3)
	G3	56	(35,2)
	keine Angabe	18	(11,3)
Ausschlusskriterium	neoadjuvante Therapie	105	(39,8)

insgesamt 264 Patienten im Alter von 30–92 Jahren

Die Mehrheit der Patienten war männlich (82,4 %) und wurde mit einem Adenokarzinom diagnostiziert (66,7 %). Verglichen dazu hatte lediglich ein Drittel der Patienten (30,2 %) ein Plattenepithelkarzinom. Jeweils unter 2,0 % der Stichprobe hatten einen gemischten oder neuroendokrinen Tumor entwickelt. Die überwiegende Zahl der Tumore war distal lokalisiert (81,8 %), unter 4,0 % waren proximal und 14,5 % wurden im mittleren Drittel des Ösophagus gefunden.

Des Weiteren war die Mehrheit der Tumore im fortgeschrittenen Stadium mit einer Eindringtiefe von mindestens T2 (66,6 %), ein Befall der Lymphknoten lag bei 55,3 % der Stichprobe vor und als schlecht differenziert und somit mindestens G2 Graduierung wurden Tumore in 81,8 % der Fälle beschrieben. Fernmetastasen waren hingegen mit 9,4 % selten in der untersuchten Stichprobe dokumentiert, genauso wie die Invasion von Nachbarstrukturen. So kam die Graduierung T4 lediglich bei 3,8 % der Patienten vor.

Aus der Stichprobe mussten insgesamt 105 Patienten und somit knapp 40,0 % des ursprünglichen Patientenpools von der Studie ausgeschlossen werden, da diese eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten.

4.2 Staging der Invasionstiefe des Tumors durch EUS und CT

Das Stadium des Karzinoms wurde bei den inkludierten Patienten initial mit CT und/oder EUS bestimmt. Postoperativ wurde das jeweilige Ergebnis der bildgebenden Diagnostik dann mit dem pathohistologisch bestimmten Stadium des resezierten Tumors und der intraoperativ entfernten Lymphknoten verglichen.

Bei allen 159 Patienten der Stichprobe wurde eine CT-Untersuchung durchgeführt und bei 92 davon zusätzlich ein EUS. Bei der CT ergab sich insgesamt eine Genauigkeit von 41,8 % hinsichtlich des T-Status, welche signifikant niedriger war als die Genauigkeit des EUS mit 59,8 % (X^2 , $df = 1$, $p < 0,001$).

Bei der Computertomografie war es weiterhin in 23,3 % der Fälle nicht möglich, den Tumor darzustellen, während bei dem endoskopischen Ultraschall alle Tumore dargestellt werden konnten. Die Zusammensetzung der Tumore hinsichtlich des T-Status unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden bildgebenden Methoden (X^2 , $df = 3$, $p = 0,08$).

Der Anteil an Over- und Understaging für CT und EUS ist in Tabelle 10 (CT) und Tabelle 11 (EUS) dargestellt. Für die Computertomografie ergibt sich eine Sensitivität und Spezifität bezüglich des T-Status bzw. für T1 von 18,9 % und 98,1 %, für T2 liegen diese beiden Werte bei 68,4 % und 59,3 %, für T3 bei 34,6 % und 88,3 % und für T4 wird eine Sensitivität von 0,0 % und eine Spezifität von 98,0 % erreicht.

Tabelle 10: Eindringtiefe (cT-Status) nach Diagnose im CT versus des histopathologischen Befundes (pT)

cT- CT	pT				n	korrekt %
	1	2	3	4		
1	10	1	1	0	12	83,3
2	16	13	41	0	70	18,6
3	0	3	28	6	37	75,7
4	0	0	3	0	3	0
Tumor nicht darstellbar	27	2	8	0	37	
Gesamt	53	19	81	6	159	41,8
overstaged %	61,5	17,6	4,1	–		
understaged %	–	5,9	57,5	100,0		
Sensitivität %	18,9	68,4	34,6	0,0		
KI (0,95) %	9–31	43–87	24–46	0–46		
Spezifität %	98,1	59,3	88,3	98,0		
KI (0,95) %	93–99	51–68	79–95	94–99		

KI: Konfidenzintervall, n = 159.

Es zeigt sich für die CT-Untersuchung, dass im Stadium T1 0,0 % der Stichprobe unterdiagnostiziert waren, dieser Wert bis zum Stadium T4 auf 100,0 % ansteigt. Stadium T3 wird zu fast 60,0 % unterdiagnostiziert. Umgekehrt zeigt sich für das Overstaging, dass über 60,0 % im Stadium T1 überschätzt werden, während ab Stadium T2 die Rate bei unter 20,0 % liegt und bis zum Stadium T3 auf unter 5,0 % absinkt.

Bei der endoskopischen Ultraschalluntersuchung (Tabelle 11) ergab für das T-Status eine Sensitivität und Spezifität von 80,0 % und 90,4 % für T1, 11,1 % und 71,1 % für T2, 55,0 % und 86,5 % für T3 und 0,0 % und 98,9 % für T4.

Tabelle 11: Eindringtiefe (uT-Status) nach Diagnose im EUS versus des histopathologischen Befundes (pT)

uT- EUS	pT				n	korrekt %
	1	2	3	4		
1	32	4	1	0	37	86,5
2	8	1	16	0	25	4,0
3	0	4	22	3	29	75,9
4	0	0	1	0	1	0,0
Gesamt	40	9	40	3	92	59,8
overstaged %	20,0	44,4	2,5	–		
understaged %	–	44,4	42,5	100,0		
Sensitivität %	80,0	11,1	55,0	0,0		
KI (0,95) %	64–91	0–48	38–71	0–71		
Spezifität %	90,4	71,1	86,5	98,9		
KI (0,95) %	79–97	60–81	74–94	94–99		

KI: Konfidenzintervall, n = 92.

Für den EUS zeigt sich, dass ab Stadium T2 etwa die Hälfte aller Fälle der Stichprobe unterdiagnostiziert wurden, im Stadium T4 steigt der Wert auf 100,0 % an. Umgekehrt werden 20,0 % der Fälle im Stadium T1 überdiagnostiziert, über 40,0 % der Fälle im Stadium T2, und 2,5 % aller Patienten im Stadium T3.

Insgesamt ist im Stadium T4 jeder der Patienten sowohl durch EUS als auch durch CT unterdiagnostiziert worden.

4.3 Bestimmung der Lymphknotenmetastasierung mit EUS und CT

55,3 % der Patienten (88 von 159) hatten eine histopathologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasierung. Jedoch wurde dies nur in der Minderheit der EUS- und CT-Untersuchungen erkannt. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der CT, in Tabelle 13 die des EUS dargestellt. Der Vergleich der Sensitivität und Spezifität der beiden Diagnoseverfahren für das Auffinden von Lymphknotenmetastasen ist in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 12: Lymphknotenmetastasierung nach CT-Untersuchung (cN) versus des histopathologischen Befundes (pN)

cN-CT	pN			korrekt %
	0	1	n	
0	58	47	105	55,2
1	13	41	54	75,9
gesamt	71	88	159	
overstaged %	18,3	-		
understaged %	-	53,4		

Durch die CT wurden bei 54 der 159 Patienten Metastasen in den Lymphknoten erkannt. Davon stellten sich 13 nach histologischer Untersuchung als falsch positiv heraus. So konnten in 46,6 % der insgesamt 88 Fälle mit histopathologisch nachweisbaren Metastasen in den Lymphknoten durch die CT präoperativ korrekt erkannt werden (41 von 88). Von den 105 Fällen, die als metastasenfrei eingestuft wurden, wurde das Ergebnis in 58 Fällen (55,2 %) bestätigt, bei 47 Fällen wurden histologisch doch Metastasen in den Lymphknoten gefunden. Es ergibt sich somit eine Sensitivität für die Computertomographie in Höhe von 46,6 %, bei einer Spezifität von 81,7 %.

Tabelle 13: Lymphknotenmetastasierung nach EUS-Untersuchung (uN) versus des histopathologischen Befundes (pN)

uN-EUS	pN			korrekt %
	0	1	n	
0	35	22	57	61,4
1	13	22	35	62,9
Gesamt	48	44	92	
overstaged %	27,1	–		
understaged %	–	50,0		

Durch den EUS wurden bei 35 der 92 damit untersuchten Patienten Metastasen in den Lymphknoten erkannt. Davon stellten sich 13 nach histologischer Untersuchung als falschpositiv heraus. So konnten in 50,0 % der insgesamt 44 Fälle mit histopathologisch nachweisbaren Metastasen in den Lymphknoten durch den EUS präoperativ korrekt erkannt werden. Von den 57 Fällen, die als metastasenfrei eingestuft wurden, wurde das Ergebnis in 35 Fällen (61,4 %) bestätigt, bei 22 Fällen wurden histologisch doch Metastasen in den Lymphknoten gefunden. Es ergibt sich somit eine Sensitivität für den EUS in Höhe von 50,0 %, bei einer Spezifität von 72,9 %.

Tabelle 14: Sensitivität und Spezifität von CT bzw. EUS für den Lymphknotenstatus

Parameter	CT n = 159	EUS n = 92
Sensitivität %	46,6	50,0
Konfidenzintervall (0,95) %	36–58	35–65
Spezifität %	81,7	72,9
Konfidenzintervall (0,95) %	71–90	58–85

Insgesamt kann beim Vergleich der beiden diagnostischen Methoden kein valider Vorteil der einen gegenüber der anderen Methode erkannt werden. Bei dem Vergleich der gefundenen Metastasen in Lymphknoten besteht kein signifikanter Unterschied (X^2 , $df = 1$,

p = 0,19). Auch beim Vergleich der bildgebenden Untersuchungen mit denen der Histopathologie und somit einem Vergleich der falschpositiven Fälle liegt in den Unterschieden ebenfalls keine Signifikanz vor (X^2 , df = 1, p = 0,11).

4.4 Subgruppenanalyse

Basierend auf der Leitlinien-Empfehlung zur neoadjuvanten Therapie des Ösophaguskarzinoms, die besagt, dass Tumore im Stadium T3 und resektable Tumore im Stadium T4 eine neoadjuvante Therapie erhalten sollen, wurde eine Subgruppenanalyse für die Stadien pT2 vs. pT3 und pT3 vs. pT4 sowie pN0 und pN1 erstellt. Dabei sollte überprüft werden, ob die entsprechenden Tumorstadien in der CT- bzw. EUS-Untersuchung korrekt erkannt werden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Histopathologischer Befund (pT) der Subgruppen T2 und T3 versus Eindringtiefe (cT-Status) nach CT-Untersuchung

pT	cT-CT						korrekt %
	1	2	3	4	x	n	
2	1	13	3	0	2	19	68,4
3	1	41	28	3	8	81	34,6
Gesamt	2	54	31	3	10	100	
understaged%	–	5,3	51,8	–	–		
overstaged %	–	15,8	3,7	–	–		

x- Tumor nicht darstellbar

Von den 81 Tumoren, die histologisch als T3 klassifiziert wurden, wurden 28 (34,6 %) mittels CT korrekt eingestuft. Dagegen wurden 3 (3,7 %) overstaged und 42 (51,8 %) wurden understaged. In 8 Fällen (9,9 %) konnte der Tumor im CT nicht dargestellt werden. Wird hier lediglich die Indikation zur neoadjuvanten Behandlung berücksichtigt, wäre in 38,3 % der Fälle die leitliniengemäße Behandlung initiiert worden, in mehr als 50,0 % der Fälle wäre diese Behandlung unterblieben. Wurden pT2-Tumore mittels CT klassifiziert (19), erfolgte eine korrekte Klassifizierung in 68,4 % der Fälle (13). Eine

nicht leitliniengemäße neoadjuvante Behandlung wäre in 3 Fällen initiiert worden (15,8 %).

Der entsprechende Vergleich wurde mit einer Klassifizierung mittels EUS durchgeführt (Tabelle 16). Hier konnte gezeigt werden, dass 44,4 % der Patienten mit pT2 overstaged wurden und 42,5 % der Patienten mit pT3 understaged. Damit hätten in der hier vorgelegten Studie 4 Patienten eine nicht leitliniengerechte neoadjuvante Behandlung erhalten, obwohl ihr Tumor „nur“ pT2 war, wohingegen 17 die Behandlung versagt worden wäre, obwohl eine Indikation dafür bestand.

Tabelle 16: Histopathologischer Befund (pT) der Subgruppen T2 und T3 versus Eindringtiefe (uT-Status) nach EUS-Untersuchung

pT	uT-EUS				n	korrekt %
	1	2	3	4		
2	4	1	4	0	9	11,1
3	1	16	21	1	40	52,5
Gesamt	5	17	26	1	49	
understaged%	–	44,4	42,5	–		
overstaged %	–	44,4	2,5	–		

Weiterhin wurde untersucht, ob bei Patienten mit histologisch bestätigtem Status pT2 und pN0 eine korrekte Diagnose der beiden Parameter durch CT bzw. EUS erfolgen kann. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 (pT2) bzw. Tabelle 18 (pN0) zusammengefasst. Es zeigte sich, dass im CT die meisten der Tumoren in ihrem Stadium korrekt mit T2 diagnostizieren ließen (73,0 %; 8 von 11), jedoch im EUS keiner der 5 Tumoren korrekt diagnostiziert wurden. Wird die Feststellung des Lymphknotenbefalls untersucht, konnte mittels CT in 10 von 11 Fällen dieser als korrekt nicht vorhanden diagnostiziert werden. Mittels EUS wurde jedoch nur 3 von 5 negative Knoten diagnostiziert, bei den anderen beiden wurde ein Befall falschpositiv diagnostiziert.

Tabelle 17: Korrekte Diagnose des Status T2 bei nodal negativen Tumoren mittels CT bzw. EUS

Methode	n	c/uT			
		1	2	3	nicht darstellbar
CT	11	1	8	1	1
EUS	5	3		2	

Tabelle 18: Korrekte Diagnose des Status N0 bei T2 Tumoren mittels CT bzw. EUS

Methode	n	c/uN	
		0	1
CT	11	10	1
EUS	5	3	2

Weiterhin wurde untersucht, ob bei den Tumoren der Subgruppen T3 und T4 ein histologisch nachgewiesener nodaler Befall korrekt mittels CT bzw. EUS diagnostiziert werden kann (Tabelle 19). Es zeigte sich, dass durch beide Diagnosemethoden nur jeweils die Hälfte der Fälle mit Lymphknotenbeteiligung auch als solche diagnostiziert wurden.

Tabelle 19: Korrekte Diagnose des Status N1 bei T3 und T4 Tumoren mittels CT bzw. EUS

Methode	n	cN	
		0	1
CT	69	36	33
EUS	32	16	16

Weiterhin wurde untersucht, ob Tumoren mit einer großen Eindringtiefe (T3 und T4) und nodaler Beteiligung korrekt mit Hilfe von EUS bzw. CT dargestellt werden können (Tabelle 20). Dabei zeigte sich, dass im CT ca. 40,0 % der T3 Tumoren korrekt diagnostiziert wurden, im EUS mehr als 50,0 %. Allerdings wurden die T4 Tumoren mit beiden Verfahren understaged.

Tabelle 20: CT-Befund (cT-CT) und EUS-Befund (uT-EUS) der histologisch bestimmten Subgruppen T3 und T4 bei histologisch gesicherten N1 Tumoren

pT	cT-CT						korrekt %
	1	2	3	4	x	n	
3	1	28	23	3	8	63	36,5
4	0	0	6	0	0	6	0,0
Gesamt	1	28	29	3	8	69	

	uT-EUS						
	1	2	3	4	x	n	
3	1	13	15			29	51,7
4	0	0	3			3	0,0
Gesamt	1	13	18			32	

x: Tumor nicht darstellbar

Die korrekte Diagnose einer nodalen Beteiligung ist in Tabelle 21 (CT) und Tabelle 22 (EUS) zusammengefasst. Wenn keine Lymphknotenbeteiligung besteht, wird dies von CT und EUS in etwa 2/3 der Fälle korrekt erkannt. Besteht jedoch Lymphknotenbeteiligung, sinkt der Wert auf etwa 50,0 %.

Tabelle 21: Histopathologischer Befund (pN) der Subgruppen N0 und N1 nodaler Befall (cN-Status) nach CT-Untersuchung

pN	cN-CT			korrekt %
	0	1	n	
0	58	13	71	81,7
1	47	41	88	46,6
Gesamt	105	54	159	

Tabelle 22: Histopathologischer Befund (pN) der Subgruppen N0 und N1 versus nodaler Befall (uN-Status) nach EUS-Untersuchung

pN	uN-EUS			korrekt %
	0	1	n	
0	35	13	48	72,9
1	22	22	44	50,0
Gesamt	57	35	92	

Auch bei der Subgruppenanalyse zeigte sich keines der beiden diagnostischen Verfahren allein als zuverlässig in der Bestimmung der Beteiligung der Lymphknoten oder der genauen Bestimmung der Eindringtiefe.

5 Diskussion

Der EUS und die CT zusammen mit der ÖGD gelten derzeit als Goldstandard bei Diagnostik und Staging von Karzinomen des Ösophagus. Ihre Spezifität und Sensitivität sind jedoch nach wie vor umstritten. Daher wurde im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit die Genauigkeit dieser Methoden hinsichtlich der Bestimmung der Ausbreitung des Primärtumors (c/uT) und des Lymphknotenbefalls (c/uN) beim Ösophaguskarzinom untersucht.

Es zeigte sich dabei, dass eine bessere Sensitivität des EUS für Stadium T1 (80,0 % vs 18,9 %) und der CT für Stadium T2 (68,4 % vs 11,1 %) besteht. Für den T-Status T3 wiesen beide Methoden ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten auf. Für das Stadium T4 war die Fallzahl zu niedrig, um abschließende Aussagen treffen zu können. Bei der Bestimmung des N-Status ergab sich eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität für den EUS und die CT. Aus den Daten der hier vorgestellten Studie, auch aus der Subgruppenanalyse, kann keine Überlegenheit einer der beiden Methoden abgeleitet werden. Insgesamt stimmten nur bei 5 Patienten die Ergebnisse aller Untersuchungsmethoden überein.

5.1 Bewertung der endoskopischen Ultraschalluntersuchung

Für den EUS ergab sich bei der Invasionstiefe und mit Ausnahme vom T-Status T1 eine niedrigere Sensitivität und Spezifität als in vergleichbaren Studien. Die hier vorgelegte Studie mit Daten von 159 Patienten weist eine Sensitivität und Spezifität für den EUS von 80,0 % und 90,4 % für T1, 11,1 % bzw. 71,1 % für T2, 55,0 % bzw. 86,5 % für T3 und 0,0 % bzw. 98,9 % für T4 auf. Allerdings muss bei der geringen Sensitivität vor allem für T4 berücksichtigt werden, dass die vorliegende Studie in einigen Stadien über eine sehr niedrige Fallzahl verfügt, wie zum Beispiel pT4 mit $n = 6$, was die Ergebnisse stark beeinflusst.

Vergleichbare Studien haben in der Regel eine höhere Fallzahl. Zum Beispiel schließt die Meta-Analyse von 49 Studien von Puli et al., 2008 zwar 2558 Patienten ein und erreicht damit eine Sensitivität und Spezifität für den EUS für das T-Stadium T1 von 81,6 % bzw.

99,4 %, T2 von 81,4 % bzw. 96,3 %, T3 von 91,4 % bzw. 94,4 % und T4 von 92,4 % bzw. 97,4 %. Allerdings haben die Einzelstudien, auf denen diese Meta-Analyse basiert, im Schnitt 52 Patienten und damit lediglich ein Drittel der Fallzahl der hier präsentierten Auswertung.

Retrospektive Studien mit vergleichbaren Bedingungen weisen im Gegensatz zur Puli-Metaanalyse eine niedrigere Sensitivität und Spezifität aus, die jedoch in allen Fällen höher war als die in dieser Studie. Zum Beispiel wurden in die retrospektive Studie von Pech et al., 2010 n = 179 Patienten eingeschlossen. Es konnte eine Sensitivität und eine Spezifität für den EUS jeweils von 82 % und 91 % für T1, 43 % und 85 % für T2, 83 % und 86 % für T3 etabliert werden. T4 mit n = 4 wurde nicht mit in die Studie aufgenommen. DeWitt et al., 2005 mit 102 Patienten gibt eine Genauigkeit des EUS von 72 %, für T1, T2, T3 und T4 von jeweils 42 %, 50 %, 88 % und 50 % an. Die Genauigkeit der Lymphknotenstatusbestimmung lag bei 78 % für N0 und 73 % für N1. Eine Studie von J. Guo et al., 2020 an 79 Patienten konnte eine Sensitivität von 96–99 % und eine Spezifität von 59–66 % erreichen, wobei hier nur die Unterscheidung T1/2 oder T3/4 getroffen wurde, womit geringe Patientenzahlen für T4 umgangen worden sind. Bei van Vliet et al., 2006 mit 244 Patienten war die Genauigkeit für T1 am niedrigsten mit 21 % und für T3 am höchsten mit 85 %.

Eine neuere Meta-Analyse (Klamt et al., 2021) ergab eine Genauigkeit des Tumor-Stagings (T) von 65,5 %. Für T1 betrug die Sensitivität 64,7 % und die Spezifität 89,1 %, bei einer Genauigkeit von 89,6 %. Für T2 lagen Sensitivität und Spezifität bei 35,7 % bzw. 89,2 % mit einer Genauigkeit von 87,1 %. Für T3 lagen Sensitivität und Spezifität bei 82,5 % bzw. 83,0 % mit einer Genauigkeit von 87,0 %. Für T4 betrug Sensitivität und Spezifität 38,6 % bzw. 94,0 % bei einer Genauigkeit von 66,4 %. Für das Lymphknoten-Staging (N) lag die Sensitivität bei 77,3 % und die Spezifität bei 67,4 %, bei einer Genauigkeit von 77,9 %. Interessanterweise ist bei Klamt et al. die Sensitivität bei T2 und T4 ebenfalls weit geringer als bei den anderen Tumorstadien.

Verschiedene Faktoren können zur niedrigen Sensitivität und Spezifität führen. Größere Tumore können den Zugang mit dem Endoskop erschweren oder die Durchführung der Diagnostik gänzlich verhindern. Somit sinkt auch die Sensitivität von EUS, in Fällen, in denen das Lumen des Ösophagus verlegt ist (van Vliet et al., 2006). Diese Obstruktionen treten erst bei Tumoren mit höherem Stadium auf (van Vliet et al., 2006) und können vor

allem die Genauigkeit verringern, was zu den Ergebnissen dieser Arbeit passt, denn alle Stadien mit Ausnahme des T1 Stadiums weisen niedrigere Sensitivitäten und Spezifitäten auf.

Die Genauigkeit der EUS-Untersuchung hängt auch von der Erfahrung des durchführenden Arztes ab. Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass dies nach etwa 100 durchgeführten Untersuchungen erreicht werden kann (Fockens et al., 1996). Diesbezüglich zeigt sich, dass Kliniken mit einer hohen Zahl von EUS (mehr als 50 Untersuchungen pro durchführenden Mediziner pro Jahr) eine höhere Sensitivität und Genauigkeit aufweisen als Zentren mit einer geringeren Zahl (van Vliet et al., 2006). Auch eine Studie in einem entsprechenden Setting in Mailand mit durchschnittlich 90 EUS-Patienten im Jahr verteilt auf mehrere untersuchende Mediziner, bei der das genaue Staging der Patienten mit T2N0 genauer untersucht wurde, zeigte eine Genauigkeit von lediglich 60 % (Nucci et al., 2021). Allerdings wurden alle Untersuchungen zur hier vorgestellten Studie in der Klinik und Poliklinik für interdisziplinäre Endoskopie des UKE durchgeführt, die ca. 500 EUS-Untersuchungen im Jahr durchführte und damit eine hohe Anzahl von Untersuchungen pro durchführende Mediziner aufweist.

Jedoch liegt in der hier vorgestellten Studie eine andere Verteilung der Genauigkeit beim T-Staging vor als bei Van Vliet et al. (2006). Die Genauigkeit war in dieser Arbeit untersuchtem Patientenkollektiv des UKEs für T1 am höchsten (86,5 %) und niedrigerer für T2 (4,0 %) und T3 (75,9 %). Im Gegensatz dazu zeigten die Untersuchungen von van Vliet et al. (2006) eine Genauigkeit für T1 von lediglich 21 % und für T3 von 85 %. Auch bei van Vliet et al. hatte das Patientenkollektiv vor allem Adenokarzinome. Es kann daher nicht abschließend geklärt werden, wie es zu diesen unterschiedlichen stadienabhängigen Genauigkeiten der Diagnose kommen konnte.

Der Befall von Lymphknoten ist einer der stärksten Prognosefaktoren für Patienten mit Ösophaguskarzinom (Lieberman et al., 1995) und in Folge auch von großer Bedeutung für die Planung der Therapie. Ein kurativer Ansatz verlangt in diesem Fall eine Ösophagusresektion (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Endoskopische Therapien sind mit einer geringeren perioperativen Mortalitätsrate und einer besseren Lebensqualität für den Patienten verbunden (Pech et al., 2014; Shimizu et al., 2013). Deswegen ist die genaue Bestimmung von frühen Stadien sehr wichtig für die Therapieentscheidung.

Die Infiltration in die Submukosa hat prognostisch generell hohe Bedeutung, denn das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung steigt von 0–5 % auf 16–34 % beim Adenokarzinom sobald eine solche vorliegt (Feith et al., 2003; Merkow et al., 2014). Da mukosale Karzinome kaum Lymphknotenbeteiligung aufweisen, kann hier eine endoskopische Therapie angewendet werden und es ist keine Ösophagusresektion notwendig. Dies gilt sowohl für das Adeno- als auch das Plattenepithelkarzinom (Aadam & Abe, 2018; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; Shimizu et al., 2013).

Die hier vorliegenden Daten weisen der EUS-Untersuchung im Stadium T1 die höchste Sensitivität und auch eine hohe Spezifität zu. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass EUS in frühen Stadien gut geeignet ist, um das Staging durchzuführen. Dennoch zeigen die insgesamt gemischten Ergebnisse anderer Studien, dass ein Bedarf für die Entwicklung neuer Diagnoseverfahren oder Verbesserung der vorhandenen besteht, besonders für frühe Karzinome und vor allem für die Bestimmung der Invasionstiefe.

Während eine Arbeit über EUS eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung zwischen mukosalen und submukosalen Karzinomen aufweist (Thosani et al., 2012), bescheinigt eine weitere, die sich auf individuelle Patientendaten beruft, eine zu geringe Sensitivität und Spezifität, um sinnvoll zum Staging von T1-Karzinomen eingesetzt zu werden (Young et al., 2010).

Beim Staging des Lymphknotenbefalls zeigte sich in der vorliegenden Studie eine relativ niedrige Sensitivität von 50,0 % im Vergleich zu Befunden in Metastudien, wie zum Beispiel bei Van Vliet et al. 2008 mit einer Sensitivität von 80 %, während die Spezifität vergleichbar ist mit 72,9 % in der vorliegenden Studie und 70 % in der Metastudie von Van Vliet et al. 2008. Diese niedrige Werte können ähnliche Ursachen wie die niedrige Sensitivität bei der Bestimmung des T-Status haben.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eignet sich EUS als alleinige Methode aufgrund der geringen Sensitivität jedoch kaum für die Bestimmung der Lymphknotenmetastasierung und sollte durch weitere diagnostische Verfahren ergänzt werden.

5.2 Bewertung der Computertomographie

Entsprechend den Erwartungen zeigte sich, dass die CT eine bei Bestimmung des T-Status geringe Sensitivität aufweist. In der vorliegenden Studie war diese mit einer Sensitivität und Spezifität für T1 von 18,9 % und 98,1 %, für T2 von 68,4 % bzw. 59,3 %, für T3 von 34,6 % bzw. 88,3 % und für T4 von 0,0 % bzw. 98,0 % insgesamt niedriger als in anderen, vergleichbaren Studien (Onbaş et al., 2006; Pongpornsup et al., 2012; L.-F. Wu et al., 2003).

Die verwendete CT-Technik kann die Diagnosegenauigkeit beeinflussen, weswegen die verschiedenen Techniken einzeln betrachtet werden könnten. So werden bei CT mit Hydrotechnik von Sensitivitäten von bis zu 95 % beim T-Staging berichtet (Ba-Ssalamah et al., 2011). Im Einsatz von MDCT unter Anwendung von Wasser oder Luft als Kontrastmittel ergibt sich keine signifikante Differenz beider Methoden in Bezug auf Sensitivität und Spezifität (Kumano et al., 2012), so dass beide sich für die Diagnostik von gastroösophagealen Tumoren eignen.

Es zeichnet sich ab, dass mittels MRT-Untersuchung eine höhere Spezifität und Sensitivität zu erreichen ist, als mittels CT und womöglich auf eine Verfeinerung der CT-Diagnostik zugunsten der MRT-Diagnostik verzichtet werden könnte (J. Guo et al., 2020). Allerdings ist die CT als komplementäres Verfahren für die Überprüfung von vorhandenen Fernmetastasen parenchymatöser Organen wie Leber und Lunge besser geeignet (Lauenstein et al., 2004). Auch eine Aussage bezüglich der Position des Tumors, Organüberschreitung oder Infiltration von Gefäßen und Nachbarorganen ist durch die CT möglich (Hoepfner et al., 2020).

Die Sensitivität und Spezifität bei Bestimmung der Lymphknotenmetastasierung war in der hier vorgelegten Studie ebenfalls gering und ist vergleichbar zur gepoolten Sensitivität der Computertomographie in Metastudien (van Vliet et al., 2008). Es bestätigen sich hiermit frühere Einschätzungen zur CT als Diagnosemethode, welche nicht ausreichend akkurat ist, um als einziges Diagnoseverfahren eingesetzt zu werden aber in Kombination mit anderen Untersuchungen als sinnvoller Bestandteil des Stagings ist.

5.3 Limitationen

Da es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt, müssen bestimmte Limitationen beachtet werden. Zunächst ist die Heterogenität der Patientenpopulation bei retrospektiven Studien ein häufiges Problem. So wurden alle Patienten mit CT untersucht, jedoch nur ein Teil davon mit EUS. Hier besteht die Gefahr einer Stichprobenverzerrung.

Gründe für diese Ungleichheit könnten in der Ablehnung von EUS durch die Patienten liegen, ebenfalls kommen Obstruktionen des Ösophagus und somit eine physikalische Einschränkung, EUS einzusetzen, in Frage. Es könnte ebenfalls denkbar sein, dass ein Diagnoseverfahren vermehrt bei einer bestimmten Patientengruppe oder einem bestimmten Tumortypus eingesetzt wurde. Wegen des besseren Stagings von frühen Tumoren könnte EUS beispielsweise bei frühen Tumoren vermehrt eingesetzt worden sein. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Zusammensetzung der Tumore hinsichtlich ihres T- und N-Stadiums und der Verwendung von EUS oder CT in dieser Arbeit.

Hinsichtlich des Tumortyps und der Differenzierung des Tumors könnten ebenfalls Unterschiede zwischen beiden diagnostischen Gruppen auftreten. Die Reihenfolge der Untersuchungen kann ebenfalls einen Einfluss haben. Wenn bereits durch eine Methode eine Diagnose gestellt worden ist und eine weitere Untersuchung somit nicht mehr durchgeführt wird oder ein längerer Zeitraum zwischen CT und der Untersuchung mittels EUS liegt, kann das Ergebnis der zweiten Methode beeinflusst werden oder von der ersten Methode abweichen. Beispielsweise wäre die Diagnosemethode, die kurz vor einer Operation durchgeführt wird, aktueller und entspräche somit eher dem postoperativen pathohistologischen Befund der resezierten Tumormasse.

In dieser Studie gab es bei den Patienten keine vorgegebene Reihenfolge, wann die CT und wann der EUS angewendet wurden. Es gab auch keinen festgelegten Zeitraum zwischen den beiden Methoden, das heißt, die beiden Verfahren konnten direkt hintereinander oder aber mit einigen Wochen Differenz durchgeführt werden. Auch dies könnte eine Quelle für die Inkonsistenz darstellen.

Des Weiteren können die Mediziner, welche die Diagnostik durchführen, über die Zeit wechseln und da insbesondere bei Untersuchungen mittels EUS die praktische Erfahrung

einen großen Einfluss auf die Genauigkeit der Diagnose hat (Fockens et al., 1996), können hier auch Inhomogenitäten durch unterschiedliche Untersucher auftreten.

Es gab in der vorliegenden Studie nur wenig Fälle mit dem T-Status T2 (n = 19) und T4 (n = 6), weswegen die Ergebnisse zu den Daten bei diesen Stadien für die Bestimmung der Genauigkeit von EUS und CT als unzureichend anzusehen sind. Diese Daten können dennoch gepoolt in Metastudien eingesetzt werden.

5.4 Schlussfolgerung

EUS und CT hatten in dieser Studie unterdurchschnittliche Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität bei der Bestimmung des TNM-Stadiums im Vergleich zu früheren Studien. EUS erreichte die höchste Genauigkeit für frühe Karzinome im Stadium T1, die CT hingegen im Stadium T2. Folglich eignet sich EUS eher für die Differenzierung von frühen Karzinomen, was wichtig für die Therapieentscheidung ist und CT für fortgeschrittene Tumoren, besonders wenn Fernmetastasen detektiert werden müssen, was mit EUS nicht möglich ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen daher die Ansicht, dass verschiedene Verfahren zur Diagnose von Ösophaguskarzinomen eingesetzt werden müssen und diese komplementär eingesetzt werden sollten. Es zeigt sich jedoch auch, dass Bedarf besteht, besonders für frühe Karzinome die Diagnoseverfahren zu verbessern, da dies kritisch ist für neue Therapieverfahren wie endoskopischer Therapie sind.

Möglicherweise wird sich jedoch die MRT als sensitivstes Diagnoseinstrument erweisen, zumindest deuten die Studien der Arbeitsgruppen um Guo bzw. um Yu darauf hin (H. Guo et al., 2007; Yu et al., 2019). In anderen Ländern erfolgt die Diagnostik bereits mit PET und der EUS wird nur bei der Biopsie oder Behandlung eingesetzt (O'Rourke et al., 2020). Die limitierte Leistungsfähigkeit des EUS beim Staging der Tumore wurde bereits in der Vergangenheit diskutiert (z. B. Pennathur et al., 2013).

Weiterhin gibt es Bestrebungen, Biomarker zu etablieren, die eine maligne Entwicklung in Richtung eines Ösophaguskarzinoms anzeigen, ehe Symptome auftreten und die damit eine frühzeitige und erfolgreiche Behandlung ermöglichen oder anhand derer Vorhersagen über das Outcome getroffen werden können. Auch hier ist möglicherweise die MRT

in Kombination mit Stoffwechselfdaten der Tumorzellen auf Basis von FDG richtungsweisend (Yu et al., 2019). Kandidaten als Biomarker sind JK-1 (Tang et al., 2018) oder PDLIM2 (G. Song et al., 2019). Dennoch sind bildgebende Verfahren weiterhin von großer Bedeutung, um den Grad des Fortschreitens der Tumoren bestimmen und überwachen zu können.

Zusammenfassung

Hintergrund: Karzinome des Ösophagus haben eine schlechte Prognose und werden in der Mehrheit der Fälle erst spät erkannt, oft wenn diese bereits metastasiert sind. Eine genaue Diagnostik des Tumorstadiums ist daher von entscheidender Bedeutung für die Behandlung. In dieser Arbeit wurden Endosonographie (EUS) und Computertomographie (CT) als Diagnoseverfahren für die Bestimmung des Stadiums hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität untersucht.

Methode: Retrospektiv wurden die Befunde hinsichtlich der Bestimmung der Invasions-tiefe (T-Status) und des Lymphknotenbefalls (N-Status) präoperativ ohne neoadjuvante Therapie mittels CT (n = 159) und EUS (n = 92) mit den postoperativen histopathologi-schen Befunden verglichen. Die Daten wurden vom Universitätsklinikum Hamburg Ep-pendorf zwischen 2012 und 2016 erhoben.

Ergebnisse: Für die CT waren Sensitivität und Spezifität hinsichtlich des T-Status für T1 mit 18,9 % und 98,1 % am niedrigsten und T2 mit 68,4 % und 59,3 % am höchsten. Für T3 ergab eine Sensitivität und Spezifität von 34,6 % und 88,3 % und T4 0,0 % und 98,0 % wobei T4 mit n=6 eine geringe Aussagekraft aufweist. Für den EUS ergab sich bei der Invasionstiefe und mit Ausnahme vom T-Status T1 eine niedrigere Sensitivität und Spe-zifität als in vergleichbaren Studien. Die hier vorgelegte Studie mit Daten von 159 Pati-enten weist eine Sensitivität und Spezifität für den EUS von 80,0 % und 90,4 % für T1, 11,1 % bzw. 71,1 % für T2, 55,0 % bzw. 86,5 % für T3 und 0,0 % bzw. 98,9 % für T4 auf. Als Sensitivität und Spezifität respektive bei der Erkennung von Lymphknotenmeta-stasen ergab sich bei CT 46,6 % und 81,7 % sowie bei EUS 50,0 % und 72,9 %.

Schlussfolgerung: Die Sensitivität und Spezifität bei der Stadiumsbestimmung von Öso-phaguskarzinomen war für EUS und CT in der vorliegenden Studie unterdurchschnittlich gering. EUS hatte die höchste Genauigkeit bei Karzinomen mit T-Status T1 und ist daher für das Staging von frühen Karzinomen geeignet. Die niedrige Sensitivität bestätigt die Ansicht, dass zur sicheren Stadiumsbestimmung verschiedene Diagnoseverfahren ver-wendet werden sollten.

Summary

Background: Esophageal Cancer have in general a bad prognosis. In most cases, they are detected late, when metastasis is already present. Therefore, the staging of the tumor is important for the treatment. In this thesis the sensitivity and specificity of endoscopic ultrasound (EUS) and computer tomography (CT) are investigated as diagnostic methods for the staging of esophageal cancer.

Method: The stage of esophageal cancer regarding its invasion depth (T-status) and lymph node involvement (N-status) were compared between the preoperative staging by CT and EUS and the postoperative histopathological results. No neoadjuvant therapy was applied before the surgery. The data were obtained from the Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf between 2012 and 2016.

Results: For CT, the sensitivity and specificity of the T status were lowest for T1 at 18.9% and 98.1% and the highest for T2 at 68.4% and 59.3%, respectively. For T3 a sensitivity and specificity of 34.6% and 88.3% and T4 0.0% and 98.0% were found, whereby T4 with $n = 6$ has a low informative value. For the EUS, the invasion depth and, with the exception of T status T1, were less sensitive and specific than in comparable studies. The study presented here with data from 159 patients shows a sensitivity and specificity for the EUS of 80.0% and 90.4% for T1, 11.1% and 71.1% for T2, 55.0% and 86.5% for T3 and 0.0% and 98.9% for T4. The sensitivity and specificity were for the lymph node involvement (N-status) respective 46.6% and 81.7% for CT and 50.0% and 72.9% for EUS.

Conclusion: The sensitivity and specificity for EUS and CT for the staging of esophageal cancer was below average. EUS had the highest for the T-status T1 and is therefore useful to stage early cancer. The low sensitivity of both methods confirms that a single diagnostic method is not sufficient for staging of esophageal cancer.

Literaturverzeichnis

- Aadam, A. A., Abe, S. (2018). Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Diseases of the esophagus: Official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 31(7).
- Akutsu, Y., Matsubara, H. (2011). The significance of lymph node status as a prognostic factor for esophageal cancer. *Surgery today*, 41(9), 1190–1195.
- Amdal, C. D., Jacobsen, A.-B., Sandstad, B., Warloe, T., Bjordal, K. (2013). Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 107(3), 428–433.
- Bar-Shalom, R., Guralnik, L., Tsalic, M., Leiderman, M., Frenkel, A., Gaitini, D., Ben-Nun, A., Keidar, Z., Israel, O. (2005). The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 32(8), 918–924.
- Ba-Ssalamah, A., Matzek, W., Baroud, S., Bastati, N., Zacherl, J., Schoppmann, S. F., Hejna, M., Wrba, F., Weber, M., Herold, C. J., Gore, R. M. (2011). Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *European radiology*, 21(11), 2326–2335.
- Bergeron, E. J., Lin, J., Chang, A. C., Orringer, M. B., Reddy, R. M. (2014). Endoscopic ultrasound is inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 147(2), 765-71: Discussion 771-3.
- Berry, M. F. (2014). Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *Journal of thoracic disease*, 6 Suppl 3, S289-97.
- Biere, S. S., van Berge Henegouwen, M. I., Maas, K. W., Bonavina, L., Rosman, C., Garcia, J. R., Gisbertz, S. S., Klinkenbijl, J. H. G., Hollmann, M. W., Lange, E. S. M. de, Bonjer, H. J., van der Peet, D. L., Cuesta, M. A. (2012). Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 379(9829), 1887–1892.
- Blum, A., Walter, F., Ludig, T., Zhu, X., Roland, J. (2000). Scanners multicoupes: principes et nouvelles applications scanographiques [Multislice CT: principles and new CT-scan applications]. *Journal de radiologie*, 81(11), 1597–1614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104975/>
- Bollschweiler, E., Baldus, S. E., Schröder, W., Schneider, P. M., Hölscher, A. H. (2006). Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? *Journal of surgical oncology*, 94(5), 355–363.
- Brusselaers, N., Mattsson, F., Lagergren, J. (2014). Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 63(9), 1393–1400.
- Cancer Genome Atlas Research Network (2017). Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*, 541(7636), 169–175.
- Canto, M. I., Anandasabapathy, S., Brugge, W., Falk, G. W., Dunbar, K. B., Zhang, Z., Woods, K., Almario, J. A., Schell, U., Goldblum, J., Maitra, A., Montgomery, E.,

- Kiesslich, R. (2014). In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointestinal endoscopy*, 79(2), 211–221.
- Chak, A., Canto, M., Stevens, P. D., Lightdale, C. J., van de Mierop, F., Cooper, G., Pollack, B. J., Sivak, M. V. (1997). Clinical applications of a new through-the-scope ultrasound probe: prospective comparison with an ultrasound endoscope. *Gastrointestinal endoscopy*, 45(3), 291–295.
- Chang, C., Worrell, S. G. (2020). Viruses and esophageal cancer. *Diseases of the esophagus: Official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 33(12).
- Cho, J. W. (2013). The role of endoscopic ultrasonography in T staging: early gastric cancer and esophageal cancer. *Clinical endoscopy*, 46(3), 239–242.
- Cho, J. W., Choi, S. C., Jang, J. Y., Shin, S. K., Choi, K. D., Lee, J. H., Kim, S. G., Sung, J. K., Jeon, S. W., Choi, I. J., Kim, G. H., Jee, S. R., Lee, W. S., Jung, H.-Y. (2014). Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma: An Endoscopist's View. *Clinical endoscopy*, 47(6), 523–529.
- Chow, T.-L., Lee, D. T.-Y., Choi, C.-Y., Chan, T. T.-F., Lam, S.-H. (2009). Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 135(9), 882–885.
- Chung, A., Kwan, V. (2009). Endoscopic ultrasound: an overview of its role in current clinical practice. *Australasian journal of ultrasound in medicine*, 12(2), 21–29.
- Cook, M. B., Kamangar, F., Whiteman, D. C., Freedman, N. D., Gammon, M. D., Bernstein, L., Brown, L. M., Risch, H. A., Ye, W., Sharp, L., Pandeya, N., Webb, P. M., Wu, A. H., Ward, M. H., Giffen, C., Casson, A. G., Abnet, C. C., Murray, L. J., Corley, D. A., Nyrén, O., Vaughan, T. L., Chow, W.-H. (2010). Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(17), 1344–1353.
- Daiko, H., Kato, K. (2020). Updates in the 8th edition of the TNM staging system for esophagus and esophagogastric junction cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 50(8), 847–851.
- Davies, S. J., West, M. A., Rahman, S. A., Underwood, T. J., Marino, L. V. (2021). Esophageal cancer: The effect of early nutrition support on clinical outcomes. *Clinical nutrition ESPEN*, 42, 117–123.
- Dawsey, S. M., Lewin, K. J., Wang, G. Q., Liu, F. S., Nieberg, R. K., Yu, Y., Li, J. Y., Blot, W. J., Li, B., Taylor, P. R. (1994). Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China. *Cancer*, 74(6), 1686–1692.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. (2018). *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018,AWMF Registernummer: 021/023OL*. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>
- DeWitt, J., Kesler, K., Brooks, J. A., LeBlanc, J., McHenry, L., McGreevy, K., Sherman, S. (2005). Endoscopic ultrasound for esophageal and gastroesophageal junction cancer: Impact of increased use of primary neoadjuvant therapy on preoperative locoregional staging accuracy. *Diseases of the esophagus: Official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 18(1), 21–27.

- Dighe, S. G., Chen, J., Yan, L., He, Q., Gharahkhani, P., Onstad, L., Levine, D. M., Palles, C., Ye, W., Gammon, M. D., Iyer, P. G., Anderson, L. A., Liu, G., Wu, A. H., Dai, J. Y., Chow, W.-H., Risch, H. A., Lagergren, J., Shaheen, N. J., Bernstein, L., Corley, D. A., Prenen, H., deCaestecker, J., MacDonald, D., Moayyedi, P., Barr, H., Love, S. B., Chegwidden, L., Attwood, S., Watson, P., Harrison, R., Ott, K., Moebus, S., Venerito, M., Lang, H., Mayershofer, R., Knapp, M., Veits, L., Gerges, C., Weismüller, J., Gockel, I., Vashist, Y., Nöthen, M. M., Izbicki, J. R., Manner, H., Neuhaus, H., Rösch, T., Böhmer, A. C., Hölscher, A. H., Anders, M., Pech, O., Schumacher, B., Schmidt, C., Schmidt, T., Noder, T., Lorenz, D., Vieth, M., May, A., Hess, T., Kreuser, N., Becker, J., Ell, C., Ambrosone, C. B., Moysich, K. B., MacGregor, S., Tomlinson, I., Whiteman, D. C., Jankowski, J., Schumacher, J., Vaughan, T. L., Madeleine, M. M., Hardie, L. J., Buas, M. F. (2021). Germline variation in the insulin-like growth factor pathway and risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, 42(3), 369–377.
- Enzinger, P. C., Mayer, R. J. (2003). Esophageal cancer. *The New England journal of medicine*, 349(23), 2241–2252.
- Erhunmwunsee, L., Englum, B. R., Onaitis, M. W., D'Amico, T. A., Berry, M. F. (2015). Impact of pretreatment imaging on survival of esophagectomy after induction therapy for esophageal cancer: who should be given the benefit of the doubt? esophagectomy outcomes of patients with suspicious metastatic lesions. *Annals of surgical oncology*, 22(3), 1020–1025.
- Esaki, M., Matsumoto, T., Moriyama, T., Hizawa, K., Ohji, Y., Nakamura, S., Hirakawa, K., Hirahashi, M., Yao, T., Iida, M. (2006). Probe EUS for the diagnosis of invasion depth in superficial esophageal cancer: a comparison between a jelly-filled method and a water-filled balloon method. *Gastrointestinal endoscopy*, 63(3), 389–395.
- Everson, M. A., Lovat, L. B., Graham, D. G., Bassett, P., Magee, C., Alzoubaidi, D., Fernández-Sordo, J. O., Sweis, R., Banks, M. R., Wani, S., Esteban, J. M., Ragunath, K., Bisschops, R., Haidry, R. J. (2019). Virtual chromoendoscopy by using optical enhancement improves the detection of Barrett's esophagus-associated neoplasia. *Gastrointestinal endoscopy*, 89(2), 247-256.e4.
- Faccioli, N., Dietrich, C. F., Foti, G., Santi, E., Comai, A., D'Onofrio, M. (2019). Prozessorientierte Kostenanalyse sonografisch detektierter fokaler Pankreasläsionen unter Einbeziehung der transkutanen Kontrastmittelsonografie (CEUS) [Activity-Based Cost Analysis of Including Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Diagnostic Pathway of Focal Pancreatic Lesions Detected by Abdominal Ultrasound]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 40(5), 618–624.
- Feith, M., Stein, H. J., Siewert, J. R. (2003). Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World journal of surgery*, 27(9), 1052–1057.
- Fockens, P., van den Brande, J. H., van Dullemen, H. M., van Lanschot, J. J., Tytgat, G. N. (1996). Endosonographic T-staging of esophageal carcinoma: a learning curve. *Gastrointestinal endoscopy*, 44(1), 58–62.
- Fourdrain, A., Thomas, P. A., D'Journo, X. B. (2019). *Hybrid approaches to minimally invasive esophagectomy* (Bd. 2). https://www.researchgate.net/profile/pascal-thomas-3/publication/338142619_hybrid_approaches_to_minimally_invasive_esophagectomy <https://doi.org/10.21037/aoe.2019.12.01>
- Fugazza, A., Gaiani, F., Carra, M. C., Brunetti, F., Lévy, M., Sobhani, I., Azoulay, D., Catena, F., de'Angelis, G. L., de'Angelis, N. (2016). Confocal Laser Endomicroscopy

- in Gastrointestinal and Pancreatobiliary Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2016, 4638683.
- Fujita, H., Sueyoshi, S., Tanaka, T., Fujii, T., Toh, U., Mine, T., Sasahara, H., Sudo, T., Matono, S., Yamana, H., Shirouzu, K. (2003). Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy. *World journal of surgery*, 27(5), 571–579.
- Gao, Y., Wang, Y., Chen, L., Zhao, Y. (2011). Comparison of open three-field and minimally-invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 12(3), 366–369.
- Gao, Z., Meng, X., Mu, D., Sun, X., Yu, J. (2014). Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma for patients receiving chemoradiotherapy. *Oncology letters*, 7(4), 1118–1122.
- Gkika, E., Gauler, T., Eberhardt, W., Stahl, M., Stuschke, M., Pöttgen, C. (2014). Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Diseases of the esophagus: Official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 27(7), 678–684.
- Goense, L., van Rossum, P. S. N., Reitsma, J. B., Lam, M. G. E. H., Meijer, G. J., van Vulpen, M., Ruurda, J. P., van Hillegersberg, R. (2015). Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 56(7), 995–1002.
- Guo, H., Zhu, H., Xi, Y., Zhang, B., Li, L., Huang, Y., Zhang, J., Fu, Z., Yang, G., Yuan, S., Yu, J. (2007). Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 48(8), 1251–1258.
- Guo, J., Wang, Z., Qin, J., Zhang, H., Liu, W., Zhao, Y., Lu, Y., Yan, X., Zhang, Z., Zhang, T., Zhang, S., Dominik, N. M., Kamel, I. R., Li, H., Qu, J. (2020). A prospective analysis of the diagnostic accuracy of 3 T MRI, CT and endoscopic ultrasound for preoperative T staging of potentially resectable esophageal cancer. *Cancer Imaging*, 20(1), 64.
- Harrison, R., Perry, I., Haddadin, W., McDonald, S., Bryan, R., Abrams, K., Sampliner, R., Talley, N. J., Moayyedi, P., Jankowski, J. A. (2007). Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *The American journal of gastroenterology*, 102(6), 1154–1161.
- Hasegawa, N., Niwa, Y., Arisawa, T., Hase, S., Goto, H., Hayakawa, T. (1996). Pre-operative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. *Gastrointestinal endoscopy*, 44(4), 388–393.
- Hoepfner, J., Plum, P.S., Buhr, H., Gockel I., Lorenz D., Ghadimi M, Bruns C. (2020). Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms – Qualitätsindikatoren für Diagnostik und Therapie. *Chirurg* 92, 350–360.
- Hu, Y., Hu, C., Zhang, H., Ping, Y., Chen, L.-Q. (2010). How does the number of resected lymph nodes influence TNM staging and prognosis for esophageal carcinoma? *Annals of surgical oncology*, 17(3), 784–790.

- Iglesias-García, J., Lariño-Noia, J., Vallejo-Senra, N., de-la-Iglesia-García, D., Abdulkader-Nallib, I., Domínguez-Muñoz, J. E. (2015). Feasibility of endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle aspiration (FNA) and biopsy (FNB) with a new slim linear echoendoscope. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 107(6), 359–365.
- Inoue, H., Kawano, T., Takeshita, K., Iwai, T. (1998). Modified soft-balloon methods during ultrasonic probe examination for superficial esophageal cancer. *Endoscopy*, 30 Suppl 1, A41-3.
- Isono, K., Sato, H., Nakayama, K. (1991). Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology*, 48(5), 411–420.
- Iyer, P. G., Kaul, V. (2019). Barrett Esophagus. *Mayo Clinic proceedings*, 94(9), 1888–1901.
- Jain, S., Dhingra, S. (2017). Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *Annals of cardiothoracic surgery*, 6(2), 99–109.
- Kawasaki, M., Ikeda, Y., Ikeda, E., Takahashi, M., Tanaka, D., Nakajima, Y., Arakawa, S., Izumi, Y., Miyake, S. (2021). Oral infectious bacteria in dental plaque and saliva as risk factors in patients with esophageal cancer. *Cancer*, 127(4), 512–519.
- Kelly, S., Harris, K. M., Berry, E., Hutton, J., Roderick, P., Cullingworth, J., Gathercole, L., Smith, M. A. (2001). A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*, 49(4), 534–539.
- Kinjo, Y., Kurita, N., Nakamura, F., Okabe, H., Tanaka, E., Kataoka, Y., Itami, A., Sakai, Y., Fukuhara, S. (2012). Effectiveness of combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy: comparison of postoperative complications and midterm oncological outcomes in patients with esophageal cancer. *Surgical endoscopy*, 26(2), 381–390.
- Klamt, A. L., Neyeloff, J. L., Santos, L. M., Da Mazzini, G. S., Campos, V. J., Gurski, R. R. (2021). Echoendoscopy in Preoperative Evaluation of Esophageal Adenocarcinoma and Gastroesophageal Junction: Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 47(7), 1657–1669.
- Klose, T., Leidl, R., Buchmann, I., Brambs, H. J., Reske, S. N. (2000). Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. *European journal of nuclear medicine*, 27(10), 1457–1464.
- Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H., Büchler, P. (2011). Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *The British journal of surgery*, 98(6), 768–783.
- Krill, T., Baliss, M., Roark, R., Sydor, M., Samuel, R., Zaibaq, J., Guturu, P., Parupudi, S. (2019). Accuracy of endoscopic ultrasound in esophageal cancer staging. *Journal of thoracic disease*, 11(Suppl 12), S1602-S1609.
- Kumano S, Okada M, Shimono T, Kuwabara M, Yagyu Y, Imaoka I, Ashikaga R, Ishii K, Murakami T. (2012). T-staging of gastric cancer of air-filling multidetector-row CT: comparison with hydro-multidetector-row CT. *European Journal of Radiology*. 81(11):2953-60.
- Lagergren, J., Bergström, R., Lindgren, A., Nyrén, O. (1999). Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*, 340(11), 825–831.

- Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, Ruehm SG, Barkhausen J. (2004). Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*. 139-48.
- Lerut, T., Naftoux, P., Moons, J., Coosemans, W., Decker, G., Leyn, P. de, van Raemdonck, D., Ectors, N. (2004). Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Annals of surgery*, 240(6), 962-72; discussion 972-4.
- Li, B., Xiang, J., Zhang, Y., Li, H., Zhang, J., Sun, Y., Hu, H., Miao, L., Ma, L., Luo, X., Chen, S., Ye, T., Zhang, Y., Zhang, Y., Chen, H. (2015). Comparison of Ivor-Lewis vs Sweet esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA surgery*, 150(4), 292–298.
- Li, X., Zhu, S., Zhang, T., Chen, X. (2021). Association between oral microflora and gastrointestinal tumors (Review). *Oncology reports*, 46(2).
- Lieberman, M. D., Shriver, C. D., Bleckner, S., Burt, M. (1995). Carcinoma of the esophagus: Prognostic significance of histologic type. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 109(1), 130–139.
- Lin, D.-C., Hao, J.-J., Nagata, Y., Xu, L., Shang, L., Meng, X., Sato, Y., Okuno, Y., Varela, A. M., Ding, L.-W., Garg, M., Liu, L.-Z., Yang, H., Yin, D., Shi, Z.-Z., Jiang, Y.-Y., Gu, W.-Y., Gong, T., Zhang, Y., Xu, X., Kalid, O., Shacham, S., Ogawa, S., Wang, M.-R., Koeffler, H. P. (2014). Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. *Nature genetics*, 46(5), 467–473.
- Lowe, V. J., Booya, F., Fletcher, J. G., Nathan, M., Jensen, E., Mullan, B., Rohren, E., Wiersema, M. J., Vazquez-Sequeiros, E., Murray, J. A., Allen, M. S., Levy, M. J., Clain, J. E. (2005). Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Molecular imaging and biology*, 7(6), 422–430.
- Lubin, J. H., Cook, M. B., Pandeya, N., Vaughan, T. L., Abnet, C. C., Giffen, C., Webb, P. M., Murray, L. J., Casson, A. G., Risch, H. A., Ye, W., Kamangar, F., Bernstein, L., Sharp, L., Nyrén, O., Gammon, M. D., Corley, D. A., Wu, A. H., Brown, L. M., Chow, W.-H., Ward, M. H., Freedman, N. D., Whitman, D. C. (2012). The importance of exposure rate on odds ratios by cigarette smoking and alcohol consumption for esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer epidemiology*, 36(3), 306–316.
- Luo, L.-N., He, L.-J., Gao, X.-Y., Huang, X.-X., Shan, H.-B., Luo, G.-Y., Li, Y., Lin, S.-Y., Wang, G.-B., Zhang, R., Xu, G.-L., Li, J.-J. (2016). Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. *PloS one*, 11(7), e0158373.
- Malthaner, R. A., Wong, R. K., Rumble, R. B., Zuraw, L. (2004). Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 2, 35.
- Mamidanna, R., Ni, Z., Anderson, O., Spiegelhalter, D., Bottle, A., Aylin, P., Faiz, O., Hanna, G. B. (2016). Surgeon Volume and Cancer Esophagectomy, Gastrectomy, and Pancreatectomy: A Population-based Study in England. *Annals of surgery*, 263(4), 727–732.

- Markar, S. R., Gronnier, C., Pasquer, A., Duhamel, A., Beal, H., Théreaux, J., Gagnière, J., Lebreton, G., Brigand, C., Meunier, B., Collet, D., Mariette, C. (2016). Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 56, 59–68.
- Merkow, R. P., Bilimoria, K. Y., Keswani, R. N., Chung, J., Sherman, K. L., Knab, L. M., Posner, M. C., Bentrem, D. J. (2014). Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(7).
- Minaga, K., Takenaka, M., Katanuma, A., Kitano, M., Yamashita, Y., Kamata, K., Yamao, K., Watanabe, T., Maguchi, H., Kudo, M. (2017). Needle Tract Seeding: An Overlooked Rare Complication of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Oncology*, 93 Suppl 1, 107–112.
- Morita, F. H. A., Bernardo, W. M., Ide, E., Rocha, R. S. P., Aquino, J. C. M., Minata, M. K., Yamazaki, K., Marques, S. B., Sakai, P., Moura, E. G. H. de (2017). Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 17(1), 54.
- Moss, A., Bourke, M. J., Hourigan, L. F., Gupta, S., Williams, S. J., Tran, K., Swan, M. P., Hopper, A. D., Kwan, V., Bailey, A. A. (2010). Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: an essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. *The American journal of gastroenterology*, 105(6), 1276–1283.
- Murata, Y., Suzuki, S., Ohta, M., Mitsunaga, A., Hayashi, K., Yoshida, K., Ide, H. (1996). Small ultrasonic probes for determination of the depth of superficial esophageal cancer. *Gastrointestinal endoscopy*, 44(1), 23–28.
- Napier, K. J., Scheerer, M., Misra, S. (2014). Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World journal of gastrointestinal oncology*, 6(5), 112–120.
- Nesje, L. B., Svanes, K., Viste, A., Laerum, O. D., Odegaard, S. (2000). Comparison of a linear miniature ultrasound probe and a radial-scanning echoendoscope in TN staging of esophageal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35(9), 997–1002.
- Neumann, H., Fujishiro, M., Wilcox, C. M., Mönkemüller, K. (2014). Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with i-scan and optical enhancement technology. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 26 Suppl 1, 43–51.
- Nicolau, C., Vilana, R., Catalá, V., Bianchi, L., Gilabert, R., García, A., Brú, C. (2006). Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR. American journal of roentgenology*, 186(1), 158–167.
- Nucci, G. de, Petrone, M. C., Imperatore, N., Asti, E., Rossi, G., Manes, G., Vecchi, M., Pastorelli, L., Bonavina, L., Arcidiacono, P. G. (2021). Staging esophageal cancer: low EUS accuracy in t2n0 patients. *Endoscopy international open*, 9(3), E313-E318.
- Onbaş, O., Eroglu, A., Kantarci, M., Polat, P., Alper, F., Karaoglanoglu, N., Okur, A. (2006). Preoperative staging of esophageal carcinoma with multidetector CT and virtual endoscopy. *European journal of radiology*, 57(1), 90–95.

- O'Rourke, C., Welaratne, I., Cournane, S., McLoughlin, L. C., Reynolds, J. V., Johnston, C., Sheehy, N. (2020). Diagnostic accuracy of SUVmax in predicting malignancy of supraclavicular lymph nodes from primary oesophageal cancer. *European journal of radiology*, 125, 108860.
- Pandeya, N., Williams, G., Green, A. C., Webb, P. M., Whiteman, D. C. (2009). Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 136(4), 1215-24, e1-2.
- Patel, K., Askari, A., Moorthy, K. (2020). Long-term oncological outcomes following completely minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy. *Diseases of the esophagus: Official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 33(6).
- Pech, O., Behrens, A., May, A., Nachbar, L., Gossner, L., Rabenstein, T., Manner, H., Guenter, E., Huijsmans, J., Vieth, M., Stolte, M., Ell, C. (2008). 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*, 57(9), 1200–1206.
- Pech, O., Günter, E., Dusemund, F., Origer, J., Lorenz, D., Ell, C. (2010). Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy*, 42(6), 456–461.
- Pech, O., May, A., Manner, H., Behrens, A., Pohl, J., Weferling, M., Hartmann, U., Manner, N., Huijsmans, J., Gossner, L., Rabenstein, T., Vieth, M., Stolte, M., Ell, C. (2014). Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 146(3), 652-660.e1.
- Pennathur, A., Gibson, M. K., Jobe, B. A., Luketich, J. D. (2013). Oesophageal carcinoma. *The Lancet*, 381(9864), 400–412.
- Peyre, C. G., Hagen, J. A., DeMeester, S. R., Altorki, N. K., Ancona, E., Griffin, S. M., Hölscher, A., Lerut, T., Law, S., Rice, T. W., Ruol, A., van Lanschot, J. J. B., Wong, J., DeMeester, T. R. (2008). 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*, 248(4), 549–556.
- Pongpornsup, S., Posri, S., Totanarungroj, K. (2012). Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography (MDCT) in evaluation for mediastinal invasion of esophageal cancer. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 95(5), 704–711.
- Pouw, R. E., Wirths, K., Eisendrath, P., Sondermeijer, C. M., Kate, F. J. ten, Fockens, P., Devière, J., Neuhaus, H., Bergman, J. J. (2010). Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for barrett's esophagus with early neoplasia. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8(1), 23–29.
- Preidler, K. W., Szolar, D. H. M. (2. August 2021). *PET-CT - Diagnostikum*. <https://diagnostikum.at/service/pet-ct/>
- Pryor, D. I., Porceddu, S. V., Scuffham, P. A., Whitty, J. A., Thomas, P. A., Burmeister, B. H. (2013). Economic analysis of FDG-PET-guided management of the neck after primary chemoradiotherapy for node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Head & neck*, 35(9), 1287–1294.
- Puli, S.-R., Reddy, J.-B., Bechtold, M.-L., Antillon, D., Ibdah, J.-A., Antillon, M.-R. (2008). Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-

- analysis and systematic review. *World journal of gastroenterology*, 14(10), 1479–1490.
- Putnam, J. B., Suell, D. M., McMurtrey, M. J., Ryan, M. B., Walsh, G. L., Natarajan, G., Roth, J. A. (1994). Comparison of three techniques of esophagectomy within a residency training program. *The Annals of thoracic surgery*, 57(2), 319–325.
- Qi, Y.-J., Jiao, Y.-L., Chen, P., Kong, J.-Y., Gu, B.-L., Liu, K., Feng, D.-D., Zhu, Y.-F., Ruan, H.-J., Lan, Z.-J., Liu, Q.-W., Mi, Y.-J., Guo, X.-Q., Wang, M., Liang, G.-F., Lamont, R. J., Wang, H., Zhou, F.-Y., Feng, X.-S., Gao, S.-G. (2020). Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGFβ-dependent Smad/YAP/TAZ signaling. *PLOS Biology*, 18(9), e3000825.
- Riccardi, Allen (1999). Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 6(1), 64–72.
- Rice, T. W., Zuccaro, G., Adelstein, D. J., Rybicki, L. A., Blackstone, E. H., Goldblum, J. R. (1998). Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *The Annals of thoracic surgery*, 65(3), 787–792.
- Rice, T. W., Blackstone, E. H., Rusch, V. W. (2010). 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Annals of surgical oncology*, 17(7), 1721–1724.
- Robert Koch Institut. (2017). *Krebs - Speiseröhrenkrebs*.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html
- Robert Koch Institut. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016 [Cancer in Germany in 2015/2016]*.
- Ronellenfitch, U., Schwarzbach, M., Hofheinz, R., Kienle, P., Kieser, M., Slinger, T. E., Jensen, K. (2013). Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *The Cochrane database of systematic reviews*(5), CD008107.
- Schizas, D., Mastoraki, A., Bagias, G., Ioannidi, M., Kanavidis, P., Moris, D., Tsilimigras, D., Spartalis, E., Arkadopoulos, N., Liakakos, T. (2018). Carcinosarcomas of the esophagus: systematic review of a rare nosologic entity. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 23(5), 1432–1438.
- Sgourakis, G., Gockel, I., Lyros, O., Hansen, T., Mildenerger, P., Lang, H. (2011). Detection of lymph node metastases in esophageal cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 11(4), 601–612.
- Shaheen, O., Ghibour, A., Alsaid, B. (2017). Esophageal Cancer Metastases to Unexpected Sites: A Systematic Review. *Gastroenterology research and practice*, 2017, 1657310.
- Shimizu, Y., Takahashi, M., Yoshida, T., Ono, S., Mabe, K., Kato, M., Asaka, M., Sakamoto, N. (2013). Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: current status of various techniques. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 25 Suppl 1, 13–19.
- Singhi, A. D., Arnold, C. A., Lam-Himlin, D. M., Nikiforova, M. N., Voltaggio, L., Canto, M. I., McGrath, K. M., Montgomery, E. A. (2017). Targeted next-generation

- sequencing supports epidermoid metaplasia of the esophagus as a precursor to esophageal squamous neoplasia. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 30(11), 1613–1621.
- Sjoquist, K. M., Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Zalcberg, J. R., Simes, R. J., Barbour, A., GebSKI, V. (2011). Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, 12(7), 681–692.
- Sobin, L. H. (2001). TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer*, 91(8 Suppl), 1589–1592.
- Söderström, L., Rosenblad, A., Thors Adolfsson, E., Bergkvist, L. (2017). Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *The British journal of nutrition*, 117(4), 532–540.
- Sohn, K. M., Lee, J. M., Lee, S. Y., Ahn, B. Y., Park, S. M., Kim, K. M. (2000). Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR. American journal of roentgenology*, 174(6), 1551–1557.
- Song, G., Xu, J., He, L., Sun, X., Xiong, R., Luo, Y., Hu, X., Zhang, R., Yue, Q., Liu, K., Feng, G. (2019). Systematic profiling identifies PDLIM2 as a novel prognostic predictor for oesophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(8), 5751–5761.
- Song, Y., Li, L., Ou, Y., Gao, Z., Li, E., Li, X., Zhang, W., Wang, J., Xu, L., Zhou, Y., Ma, X., Liu, L., Zhao, Z., Huang, X., Fan, J., Dong, L., Chen, G., Ma, L., Yang, J., Chen, L., He, M., Li, M., Zhuang, X., Huang, K., Qiu, K., Yin, G., Guo, G., Feng, Q., Chen, P., Wu, Z., Wu, J., Ma, L., Zhao, J., Luo, L., Fu, M., Xu, B., Chen, B., Li, Y., Tong, T., Wang, M., Liu, Z., Lin, D., Zhang, X., Yang, H., Wang, J., Zhan, Q. (2014). Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. *Nature*, 509(7498), 91–95.
- Stein, H. J., Feith, M., Bruecher, B. L. D. M., Naehrig, J., Sarbia, M., Siewert, J. R. (2005). Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Annals of surgery*, 242(4), 566-73; discussion 573-5.
- Stiles, B. M., Mirza, F., Coppolino, A., Port, J. L., Lee, P. C., Paul, S., Altorki, N. K. (2011). Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *The Annals of thoracic surgery*, 92(2), 491-6; discussion 496-8.
- Swisher, S. G., Deford, L., Merriman, K. W., Walsh, G. L., Smythe, R., Vaporicyan, A., Ajani, J. A., Brown, T., Komaki, R., Roth, J. A., Putnam, J. B. (2000). Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 119(6), 1126–1132.
- Tang, J. C., Chan, K. W., Law, S. Y. (2018). Evaluation of a novel clinicopathological marker JK-1 for human oesophageal carcinoma. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, 24 Suppl 3(3), 41–44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937447/>
- Terada, T., Maruo, H. (2012). Esophageal combined carcinomas: Immunohistochemical and molecular genetic studies. *World journal of gastroenterology*, 18(13), 1545–1551.
- Thosani, N., Singh, H., Kapadia, A., Ochi, N., Lee, J. H., Ajani, J., Swisher, S. G., Hofstetter, W. L., Guha, S., Bhutani, M. S. (2012). Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 75(2), 242–253.

- van Hagen, P., Hulshof, M. C. C. M., van Lanschot, J. J. B., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., Kate, F. J. W. ten, Creemers, G.-J., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Spillenaar Bilgen, E. J., van Dekken, H., van der Sangen, M. J. C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H. M., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., van der Gaast, A. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *The New England journal of medicine*, 366(22), 2074–2084.
- van Rossum, P. S. N., Goense, L., Meziani, J., Reitsma, J. B., Siersema, P. D., Vleggaar, F. P., van Vulpen, M., Meijer, G. J., Ruurda, J. P., van Hillegersberg, R. (2016). Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 83(5), 866–879.
- van Vilsteren, F. G. I., Pouw, R. E., Seewald, S., Alvarez Herrero, L., Sondermeijer, C. M. T., Visser, M., Kate, F. J. W. ten, Yu Kim Teng, K. C., Soehendra, N., Rösch, T., Weusten, B. L. A. M., Bergman, J. J. G. H. M. (2011). Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut*, 60(6), 765–773.
- van Vliet, E. P. M., Heijenbrok-Kal, M. H., Hunink, M. G. M., Kuipers, E. J., Siersema, P. D. (2008). Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 98(3), 547–557.
- van Vliet, E. P. M., Eijkemans, M. J. C., Poley, J.-W., Steyerberg, E. W., Kuipers, E. J., Siersema, P. D. (2006). Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointestinal endoscopy*, 63(7), 938–947.
- Walker, A. J., Spier, B. J., Perlman, S. B., Stangl, J. R., Frick, T. J., Gopal, D. V., Lindstrom, M. J., Weigel, T. L., Pfau, P. R. (2011). Integrated PET/CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre-operative staging and evaluation of esophageal cancer. *Molecular imaging and biology*, 13(1), 166–171.
- Wang, G.-Q., Abnet, C. C., Shen, Q., Lewin, K. J., Sun, X.-D., Roth, M. J., Qiao, Y.-L., Mark, S. D., Dong, Z.-W., Taylor, P. R., Dawsey, S. M. (2005). Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut*, 54(2), 187–192.
- Wang, X., Niu, H., Fan, Q., Lu, P., Ma, C., Liu, W., Liu, Y., Li, W., Hu, S., Ling, Y., Guo, L., Ying, J., Huang, J. (2016). Predictive value of EGFR overexpression and gene amplification on icotinib efficacy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 7(17), 24744–24751.
- Waxman, I. (2006). EUS and EMR/ESD: is EUS in patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma necessary prior to endoscopic mucosal resection? *Endoscopy*, 38 Suppl 1, S2-4.
- Wei, S., Henderson-Jackson, E., Qian, X., Bui, M. M. (2017). Soft Tissue Tumor Immunohistochemistry Update: Illustrative Examples of Diagnostic Pearls to Avoid Pitfalls. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(8), 1072–1091.
- Westra, W. M., Rygiel, A. M., Mostafavi, N., Wit, G. M. J. de, Roes, A. L., Moons, L. M. G., Peppelenbosch, M. P., Ouburg, S., Morré, S. A., Jacobs, M., Siersema, P. D., Repping, S., Wang, K. K., Krishnadath, K. K. (2020). The Y-chromosome F haplog-

- roup contributes to the development of Barrett's esophagus-associated esophageal adenocarcinoma in a white male population. *Diseases of the esophagus: Official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 33(9).
- Wittekind, C. (Hg.). (2005). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren* (6. Aufl., korrigierter Nachdr). Springer Medizin.
- Wong, R., Malhaner, R. (2000). Esophageal cancer: A systematic review. *Current problems in cancer*, 24(6), 293–373.
- Wu, L.-F., Wang, B.-Z., Feng, J.-L., Cheng, W.-R., Liu, G.-R., Xu, X.-H., Zheng, Z.-C. (2003). Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World journal of gastroenterology*, 9(2), 219–224.
- Wu, S.-G., Zhang, W.-W., He, Z.-Y., Sun, J.-Y., Chen, Y.-X., Guo, L. (2017). Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. *Cancer management and research*, 9, 781–788.
- Xie, L.-X., Zhai, T.-T., Yang, L.-P., Yang, E., Zhang, X.-H., Chen, J.-Y., Zhang, H. (2013). Lymphangiogenesis and prognostic significance of vascular endothelial growth factor C in gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *International journal of experimental pathology*, 94(1), 39–46.
- Yoshinaga, S., Oda, I., Nonaka, S., Kushima, R., Saito, Y. (2012). Endoscopic ultrasound using ultrasound probes for the diagnosis of early esophageal and gastric cancers. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 4(6), 218–226.
- Young, P. E., Gentry, A. B., Acosta, R. D., Greenwald, B. D., Riddle, M. (2010). Endoscopic ultrasound does not accurately stage early adenocarcinoma or high-grade dysplasia of the esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8(12), 1037–1041.
- Yu, C.-W., Chen, X.-J., Lin, Y.-H., Tseng, Y.-H., Lu, C.-C., Chen, B.-B., Wei, S.-Y., Lee, J.-M., Shih, T. T.-F. (2019). Prognostic value of 18F-FDG PET/MR imaging biomarkers in oesophageal squamous cell carcinoma. *European journal of radiology*, 120, 108671.
- Zechmann, C. M., Biedenstein, S., Giesel, F. L., Wetzke, M., Happle, C. (2019). *BA-SICS Bildgebende Verfahren* (5. Aufl.). *Basics*. Urban & Fischer in Elsevier. <http://shop.elsevier.de/978-3-437-42297-3>
- Zhang, Y. (2013). Epidemiology of esophageal cancer. *World journal of gastroenterology*, 19(34), 5598–5606.

Danksagung

Mein zutiefst empfundener Dank gilt meinem Ehemann Konrad Roedenbeck und seinem unerschütterlichen Glauben an mich und meinen Fähigkeiten. Ohne ihn wäre ich niemals so weit gekommen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Reeh, für die Bereitstellung des Themas sowie Unterstützung und Beratung. Ich bin dankbar für seine außerordentliche fachliche Kompetenz, von der ich sehr profitiert habe. Aber vor allem, bin ich dankbar dafür, dass er immer bereit war, nach wiederholten langen Pausen, die Arbeit mit mir wieder aufzunehmen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern Dorival Sperandio und Marlene Venâncio da Silva bedanken, die mir eine großartige Ausbildung ermöglicht haben. Bei meinen Schwiegereltern Dierk Neumann und Eva Neumann-Roedenbeck für den regelmäßigen Austausch um den Fokus zu behalten und schließlich bei meinen vier Kindern, Elise, Gustav, Cecilia und Ana Carolina, die mich seit Jahren in Arbeitsmodus halten und mich damit immer zum nächsten Schritt bringen.