

**Aus der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätskrankenhauses
Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. med. N. SOEHENDRA)**

**Ultraschall Oesophagoprobe 'Blindprobe' zum
präoperativen Staging hochgradig stenosierender
Ösophaguskarzinome**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

**Jun-Young Jung
aus Korea**

Hamburg 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
Der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan:

Referent:

Koreferent:

Inhaltsübersicht	Seite
1. Allgemeines, Epidemiologie	1
1.1 Tumorstaging.....	6
1.2 Endosonographie.....	9
1.3 Staging bei Tumorstenosen.....	10
1.4 Aufgabenstellungen.....	16
2 Patienten und Methodik.....	17
2.1 Patientenauswahl	17
2.2 Echoendoskop.....	17
2.3 Untersuchungsgang.....	19
2.4 Befundbeurteilung.....	20
2.5 Tumorklassifikation.....	21
2.6 Auswertung	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Allgemeine und Biographische Daten	26
3.2 Pathologische Anatomie.....	27
3.3 Stadienhäufigkeiten und –Verteilungen.....	29
3.3.1 T-Staging.....	29
3.3.2 N-Staging.....	30
3.3.3 M-Staging.....	30
3.4 Tumorthherapie	31
3.5 EUS: Staging-Qualität.....	32
3.5.1 T-Staging.....	32
3.5.2 N-Staging	33

3.5.3	M-Staging.....	34
3.6	Sicherheitsprofil.....	35
4	Diskussion	36
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48
A	Verzeichnis der Tabellen	56
B	Verzeichnis der Abbildungen	58
C	Lebenslauf	60
D	Danksagung	61
E	Erklärung zur Authentizität der Arbeit	62

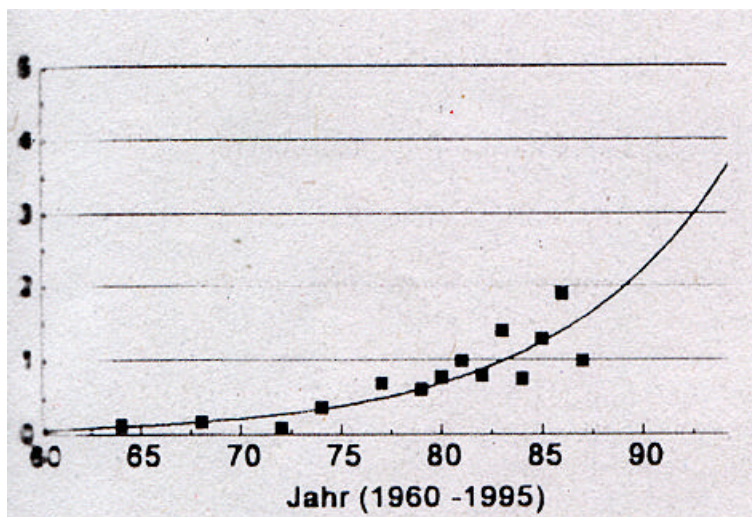
1. Allgemeines, Epidemiologie

Das Karzinom der Speiseröhre weist in der Prävalenz bei untersuchten Bevölkerungsstichproben zahlreicher Regionen eine breite Streuung auf. Dies kann z.T. bereits sehr auffällig in geringeren Entfernungen von nur wenigen hundert Kilometern für einige Cluster beobachtet werden: 70fache Differenzen zwischen Kasachstan und Georgien, 60fach zwischen Honan und Shansi in China, 20fach zwischen einzelnen Provinzen von Kenya und Uganda, 16 fach zwischen der Bretagne und der Normandie in Nordfrankreich (D.P.BURKITT, 1979). Gerade letztere Stichproben wurden von A.J.TUYNS, G.PEQUINOT und D.M.JENSEN (1979) näher analysiert. Dabei stellte sich in der Feinanalyse der Nahrungsbestandteile eine kumulative dosisabhängige Belastung durch Alkohol und Tabak bei Kranken mit Ösophaguskarzinom gegenüber einer Kontrollstichprobe heraus. In einer zweiten epidemiologischen Studien von Patienten im Nordiran um das Kaspische Meer ergaben sich demgegenüber besondere Belastungsmerkmale für die ärmere Landbevölkerung durch Defizite für qualitativ hochwertige Proteine und Vitamine.

Im zeitlichen Längsschnitt ergibt sich das offenbar einheitlich beobachtete Phänomen, daß der relative Anteil von Ösophaguskarzinomen vor allem in den Ländern mit westlichem Lebensstil ansteigt. Dies geschieht möglicherweise durch eine Zunahme vor allem von Adenokarzinomen speziell in der distalen Hälfte der Speiseröhre (K.F.BINMOELLER, 1997). Als pathogenetischer Schrittmacher wird die Barrett-Metaplasie des ösophago-gastralen Übergangs angesehen. Ihre Prävalenz wird klinisch - und damit auch epidemiologisch - offensichtlich unterschätzt. A.J.CAMERON (1993) stellt dabei fest, daß die Prävalenz in Autopsie-Studien etwa 20fach über der bekannten klinischen Prävalenz einzuschätzen ist. Dabei konnten männliches Geschlecht, Länge des Barrett-Segments und Rauchen als eindeutige Risikomerkmale für maligne Umwandlungen der Barrett-Dysplasie gesichert werden (M.B.E.MENKE-PLUYMERS et.al.,1991; G.W.FALK, 1994). Zur Geschwindigkeit des Risikoanstiegs berichten E.BOLLSCHWIELER, P.SCHNEIDER und A.HÖLSCHER (1997) in einer MEDLINE-gestützten Recherche von Mitteilungen aus neun Staaten der USA, Schweden, Dänemark, England und Deutschland (Krebsregister Saarland). Sie ermittelten dabei eine Zunahme

von Adenokarzinomen des Ösophagus in den letzten 10 Jahren von etwa 10% mit einem tendenziell exponentiellem Wachstum (Abb.1).

Abb. 1: Zunahme der Häufigkeit von Adenokarzinomen der Speiseröhre. Der Kurvenverlauf stellt die gewichteten Inzidenzen von Studien aus Regionen der USA, England, Dänemark, Schweden und Deutschland dar.



Der relative Anteil stenosierend wachsender Karzinome an der Gesamtstichprobe ist häufig nicht präzise bestimmt. Man darf realistisch davon ausgehen, daß mit dieser Wachstumsform überwiegend die Tumoren der Stadien T3 und T4 der AJCC/UICC (Tabelle 1) beschrieben werden, die Stadien T2 dürften selten, die im Stadium T1 praktisch nicht beteiligt sein.

Tabelle I: Übersicht zum AJCC/UICC Staging von Karzinomen der Speiseröhre

<u>Primary tumor (T)</u>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
TO	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structure
<u>Regional lymph nodes (N)</u>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
NO	No regional lymph node metastasia
N I	Regional lymph node metastagia
<u>Distant metastasis (M)</u>	
MX	Presence of distant metastasia cannot be assessed
MO	No distant metastasia
M1	Distant metastasia

Überschlägt man die von K.F.BINMOELLER (1997) erarbeiteten 2 Sammelstatistiken so darf man von rund 60%-70% aller Tumoren für die Stadien T3 und T4 ausgehen, wobei das Stadium T3 mit fast 50% eindeutig führt. (Tabelle 2).

Tabelle 2: Relative Anteile der verschiedenen T-Stadien am Ösophaguskarzinom aus zwei Sammelstatistiken n.K.F.BINMOELLER, 1997

Tumorstadium	Sammelstatistik I (n=910)	Sammelstatistik II (n=292)
T1	20.3%	23,6%
T2	16,8%	
T3	46%	49%
T4	16,8%	27,4%

Von indikatorischer Bedeutung für die spezielle Behandlungswahl ist weiterhin, daß ein höheres Tumorstadium mit Stenosierung der Ösophaguspassage kein Verlust der Resektionsfähigkeit bedeutet. Daher geht es speziell um den präoperativen möglichst präzisen Nachweis der Resektionsfähigkeit trotz einer vorliegenden Stenosierung. K.F.BINMOELLER (1997) schätzt den relativen Anteil aller Tumoren mit durch konventionelle EUS-Geräte nicht passierbarer Stenosierung auf etwa ein Drittel bis annähernd der Hälfte aller Fälle von Ösophaguskarzinomen (**Tabelle 3a**). In seiner eigenen untersuchten Patientenstichprobe betrug dieser Anteil 32%. S.MALLERY und J.VAN DAM (1999) stellen eine homogenere Übersicht ohne echte Ausreißerquoten vor (Tab.3b)

Tab.3: Passagerate von Echoendoskopen bei stenosierenden Ösophaguskarzinomen. In dieser Sammelstatistik fehlen differenzierende Angaben zum Ausmaß der Stenose.

Tab 3a: Passageraten nach K.F.BINMOELLER (1997):

First Autor	(Year)	N	Passage rate(%)
Ziegler	1991	37	81
Tio	1989	74	76
Botet	1991	50	74
Dittler	1993	167	74
Van Dam	1993	79	73
Nattermann	1993	44	72
Rösch	1992	44	70
Heintz	1992	63	67
Heyder	1986	35	64
Murata	1988	269	64
Hordijk	1993	41	63
Vilgrain	1990	51	50
Dancygier	1989	32	37

Tab.3b: Stenoseraten nach S.MALLERY u.J.VAN DAM (1999)

Source	Total no. of patients	Percent nontraversable
Rice et al.	28	21.0
Grimm et al.	67	21.0
Catalano et al.	204	25.0
Tio et al.	74	26
Van Dam et al.	79	26.6
Kalantzis et al	28	28.5
Dittler and Siewert	253	30.0
Grimm et al.	63	31.6
Fok et al.	63	31.6
Hordijk et al.	41	36.4
Dancygier and Classen	38	37.5
Kallimanis et al.	63	38.0

M.F.CATALANO und Co-Autoren (1995) fanden in einer Studie mit 204 Patienten dagegen nur 51 Fälle mit einer nicht passierbaren Stenose (25%). Bei 34 von Ihnen wurde präliminar dilatiert; dabei erwiesen sich 90% als Karzinome vom Stadium T3 und T4 UICC und 10% als günstigere Stadien. Bei geringer Stenosierung ohne erforderliche Bougierung (n=74) lag nur in 54 Fällen (=59%) ein Stadium T3 oder T4 vor. Auch H.GRIMM, K.F.BINMOELLER und N.SOEHENDRA (1992) berichten in einer konsekutiven Studie von 10 Patienten mit dem Stadium T2 aus einer Gesamtstichprobe von 87 Patienten mit stenosierenden Karzinomen (= 11,5%). J.MENZEL und Co-Autoren aus der Arbeitsgruppe von W.DOMSCHKE (1998) berichten analog über Einzelfälle von nicht passierbaren Stenosen bei den Tumorstadien T2 und sogar T1.

P.FOCKENS und Co-Autoren (1994) berichten global über eine breite Streuung der Angaben zum relativen Anteil stenosierender Karzinome der Speiseröhre und kommen zu ähnlichen durchschnittlichen Inzidenzen: „*Percentages of esophageal strictures not permitting passage range from 12% zu 62%, with an average of about 30%* “.

1.1 Tumorstaging

Untersuchungsziel der präoperativen EUS ist die Erfassung des Tumorwachstums in die Tiefe in der gesamten Ausdehnung des Karzinoms von proximal des Raumes nach distal. Es geht speziell um die Erfassung der zunächst nicht resektionsfähigen Tumorstadien T4 mit Überwachsen auf benachbarte Organe im Mediastinum und des Stadiums M1, das durch Lymphknotenbefall der zöliakalen Achse definiert ist. Diese metastatische Ausbreitung hat nicht nur Bedeutung für Tumoren der distalen Speiseröhre sondern in quantitativ erheblichem Ausmaß auch für solche der proximalen Abschnitte (L.FRAUNBERGER et al., 1996). K.F.BINMOELLER (1997) beschreibt das Problem in zwei Bemerkungen sehr präzise:

„The detection of distant metastasis (M-Staging), however, is difficult due to the limited penetration depth of the ultrasound transducer. The single excep-

tion is the detection of metastatic lymphnodes in the region of the celiac axis. If metastatic lymphnodes are seen there, the tumorstage qualifies as M1."

und weiter dazu auch a.a.O.:

„ Staging a tumor above the Stenosis has the obvious problem of potential understaging, since the tumor may be of a more advanced stage distal to the position of the transducer. Furthermore, celiac axis imaging is not possible, which precludes the M-staging of esophageal carcinoma. Accuracy rates have been usually less than 50%. "

Aber auch das Problem des overstaging eines Tumors durch ungünstiges schräges Schallfenster des Echoendoskops ohne Passage der Stenose ist quantitativ nicht zu vernachlässigen. K.F.BINMOELLER (1997) bezieht sich dabei auf Analysen von M.L.HORDIJK, T.C.Kok and Ko-Autoren (1993) mit Quoten von Overstaging in derartigen Situationen bei 54% der Patienten. W.G.ZOLLER, M.SIEBECK und L.SCHWEIBERER (1996) kommen nach einer Umfrage an Universitätskliniken zur EUS in einer Gesamtstichprobe von 1154 Patienten mit T-Staging und 1035 Patienten mit N-Staging zu ähnlichen Daten und Schlußfolgerungen:

„Probleme gibt es im endosonographischen Staging des Ösophagus- und Magenkarzinoms vor allem durch peritumoröse entzündliche und fibröse Veränderungen, die zu einer Überschätzung (Overstaging) führen können, was vor allem bei T2-Tumoren und ulzerierten Magenkarzinomen der Fall ist. Stenosierende Tumoren im Ösophagus können eine vollständige Passage der Echoendoskope verhindern, so daß nur der obere Rand des Malignoms beurteilt werden kann. "

Die Aufgabenstellung der Echoendoskopie dient nicht nur der Indikationspräzisierung unmittelbar vor einer geplanten operativen Therapie. Es geht in dieser Situation konkret um die Vermeidung eines fehlerhaften Verzichts auf einen Eingriff durch overstaging einerseits - andererseits sollen auch alle Patienten erfaßt werden, die durch einen Eingriff wegen nicht erreichbarer Radikalität nicht profitieren können (Operationsausschluß). Dieses Konzept eines möglichst exakten präoperativen Staging hat Eingang in die offiziellen Leitlinien der wissenschaftlichen chirurgischen Fachgesellschaften gefunden.

Sie definieren dabei die EUS als Verfahren der Wahl (Th.JUNGINGER, P.DUTKOWSKI, 1997). Ein weiterer Aspekt des präoperativen Staging bezieht sich auf die primär nicht resektionsfähigen Ösophaguskarzinome. Deren Behandlungsfähigkeit kann durch eine präliminare neo-adjuvante Radio-Chemotherapie in zuvor nicht vermutetem Ausmaß erneut erreicht werden. Dieses präoperative Down-staging ist durch mehrere geplante und kontrollierte Studien seit etwa 1980 in seiner Wirksamkeit belegt.

Eine wichtige Mitteilung zur differentiellen Wertung beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre (Squamous cell carcinoma) stammt von U.FINK et al. (1990) aus der Arbeitsgruppe um J.R.SIEWERT. Nach ihrer Datenanalyse an 31 Patienten mit den Tumorstadien T3/T4 fanden sie nach präoperative Radio-Chemotherapie (30Gy, Mitomycin C und 5-FU) einen Anteil von RO-Resektion von 67%. Aufgrund der primär günstigen RO-Resektionsquote der Tumorstadien T1 und T2 bezweifeln sie dort einen meßbaren Effekt durch eine entsprechende perioperative Therapie. B.KREMER und Co-Autoren (1998) belegen den Effekt der präoperativen Radio-Chemotherapie beim Down-Staging von T3 / T4-Tumoren unabhängig vom histologischen Tumortyp an einer Stichprobe von 60 Patienten. Bei 13 von 27 (=48,2%) entsprechend vorbehandelten Kranken konnte das Behandlungsziel erreicht werden, 11 von 27 (= 40,7%) verhielten sich konstant und nur in 3 Fällen (11,1%) kam es unter der Behandlung zur Tumorprogression. Belegt wurden die Effekte durch endosonographisches Re-Staging und durch Analyse der Operationspräparate. H. SCHÄFER und Co-Autoren (2000) berichten über vergleichbare Daten aus einer prospektiven Studie mit 20 Patienten. Hierbei kam es zur Tumorregression mit Besserung der Stenose in 11 von 20 Fällen, vereinzelt (n=2) zum vollständigen Verschwinden nachweisbarer Tumorteile. Auch T.E.LERUT et.al.(1994) und K.E.GRUND, J.NOETZEL und C.ZINDEL (1996) belegen die Möglichkeiten des Down-staging durch Radio-Chemotherapie. Letztere weisen aber auf die nur relativen Responderquoten bei einem Drittel der Patienten hin. Als Belastung sehen sie jedoch ein deutlich erhöhtes Therapierisiko durch lokoregionäre Komplikationen der später operierten Patienten. In der Niederlegung der Leitlinien zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms der DGC weisen Th.JUNGINGER und P.DUTKOWSKI (1997) auf das Downstaging als Ergebnis eines Experten-

Konsensus hin ohne Daten anzuführen, jedoch mit Präzisierung des Verfahrens (5-FU, Cisplatin, 30-40 Gy Strahlendosis).

1.2 Endosonographie

Zur Methodik des lokoregionären Staging hat sich die Endosonographie als Verfahren der Wahl eindeutig und nachhaltig durchgesetzt.

T.LOK TIO et al. (1989), H.GRIMM et.al.(1990) und K.F.BINMOELLER (1997) vergleichen die Ergebnisqualität zum historisch konkurrierenden Verfahren der Computer-Tomographie (CT) - Tabelle 4. Dabei ergeben sich für letztere insbesondere für die korrekte Einschätzung der Stadien T1, T4 sowie N1 bemerkenswerte Defizite für die CT-Analyse, die aus einer Summe von Mängeln der Sensitivität und Spezifität resultieren.

Tabelle 4: Vergleich der Staging-Qualität von CT und EUS für die lokoregionäre Tumorklassifikation des Ösophaguskarzinoms.

Stage	N	EUS(%)	CT(%)
T1/2	69	65	29
T3	143	92	71
T4	80	91	49
NO	66	63	77
N1	158	89	47

W.G.ZOLLER, M.SIEBECK und L.SCHWEIBERER (1996) kommen in einer Sammelstatistik mit 339 Patienten zu vergleichbaren Ergebnissen: Die Raten der Treffsicherheit betragen dabei für die T-Stadien 85% (EUS) gegen 58% (CT) und für die N-Stadien 7% (EUS) gegen 54% (CT). Gerade für die N-Stadien sehen sie dabei Verbesserungsbedürftigkeit. Sie vermuten hier ein spezielles technologisches ungehobenes Potential:

„Möglicherweise führen EUS-gesteuerte Feinnadelbiopsien hier zu besseren Ergebnissen; allerdings ist dies nur mit einem Curved-Array-Transducer möglich.“

Diese Vermutung konnte durch die Arbeiten u.a. von A.FRITSCHER-RAVENS und N.SOEHENDRA (2000) eindrucksvoll als realistisch belegt werden. Sie berichten über technische Erfolgsraten zwischen 89% und 96% mit Nachweisgrenzen von Lymphknoten ab 5 mm Durchmesser. Auch das zuvor angesprochene Problem von Lymphknotenanalysen der coeliakalen Achse ist mit dieser technischen Ergänzung zur Endosonographie (EUS-FNA) befriedigend sicher abgrenzbar. Sie schätzen die Inzidenz dieser Absiedlungen mit ca. 20°/o der Tumoren ein mit einer Nachweisgenauigkeit von 95%.

1.3 Staging bei Tumorstenosen

Zur technischen Lösung des Problems der EUS bei stenosierenden Karzinomen bieten sich drei Verfahren an:

1. Die Bougierung von Tumoren (blind, unter Sicht) bis auf eine Lichtungsweite, die die Passage konventioneller Echoendoskope zulässt (13mm Schaftdurchmesser);
2. Die Einführung einer Minisonde (2-3 mm) über den Biopsiekanal eines prograden Endoskops und
3. Die Verwendung eines bougierenden Gerätes mit konischer Spitze ohne Sicht (Blindprobe) mit und evtl. auch ohne Einsatz eines Führungsdrahts (Schaftdurchmesser 7,8 mm)

Bis etwa 1990 wurde die fehlende Passagemöglichkeit mit dem Echoendoskop zunächst als gegeben hingenommen und als Risiko für ein fehlerhaftes Staging angesehen, ohne dies quantitativ zu belegen (H.-J.DITTLER et al., 1991; A.H.HOLSCHER et al.,1994). Kompensationen wurden z.T. in radiologischen (CT) und perkutan-sonographischen Untersuchungstechniken versucht und angegeben sowie durch indirekte Schlüsse mit

angegeben sowie durch indirekte Schlüsse mit Wahrscheinlichkeitscharakter aus dem Wachstum und der Ausdehnung des Primärtumors (J.VAN DAM et al.,1993).

Die präliminare Bougierung einer Tumorstenose wurde danach mehrere Jahre überwiegend wegen fehlender technischer Alternativen praktiziert. Da das konventionelle Echoendoskop einen Schaftdurchmesser von 13mm aufweist, muß die Aufweitung auf mindestens 15 mm ausgeführt werden.

K.F.BINMOELLER (1997) weist auf die auch dann noch weiterbestehenden Probleme bei der Durchführung der EUS hin:

„Despite aggressive dilation - which carries its own inherent risk of perforation - there remains a substantiell risk of complications with passage of the echoendoscope due to the fact that the optics are oblique viewing, hence the insertion is relatively „ blind“. Furthermore, the distal tip of the instrument contains a rigid 4 cm long transducer, which will not mould itself in to the lumen of the esophagus. "

Das konkrete Sicherheitsprofil dieses Ansatzes wurde wiederholt ermittelt. Pars pro toto sollen die Daten der Arbeitsgruppen um J.VAN DAM (1993) und M.F.CATALANO (1995) allein das Perforationsrisiko illustrieren (Tabelle 5).

Tabelle 5: EUS bei stenosierenden Ösophaguskarzinomen; Perforationsrisiko infolge präliminarer Dilatation

Autoren	Jahr	n	Komplikationsrate (%)
VanDam J.et al.	1993	21	24%
CatalanoMFet al.	1995	21	24%

Zusätzlich belegten M.F.CATALANO et al. (1995), daß der Informationszuwachs zur Stagingqualität durch Bougierung nicht überzeugend ist mit nur 33% korrektem Staging verglichen mit 28% Richtigkeit ohne Dilatation hochgradiger Stenosen. Bei passierbaren Stenosen konnte demgegenüber ein korrektes Staging in 81% der Fälle (n = 74) erreicht werden.

Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen wiesen G.E.KALAMANIS und Co-Autoren (1995) aus der Arbeitsgruppe um D.E.FLEISCHER bei 63 Patienten nach, daß bei 14 Dilatationen keine behandlungsbedürftigen Komplikationen auftraten. Bei weiteren 10 Patienten konnte das Echoendoskop auch nach Dilatation nicht passieren - offenbar wurde die Dilatation nicht mit letzter Intensität ausgeführt. In dieser letzten nicht passierten Gruppe kam es in 5 Fällen zum Understaging (T3 statt T4 im Operationspräparat); in der ersten Gruppe mit gelungener Passage nach Bougierung in einem Fall zu einem Overstaging (T3 statt T2 im Op-Präparat).

Historisch hat es sich so abgespielt, daß nach 1995 von keinen weiteren repräsentativen Stichproben mit präliminarer Bougierung bei konventionellem Staging berichtet wird. Anders ist die Situation für die Durchführung einer EUS-gesteuerten Feinnadel-Aspirationsbiopsie (FNA). Hier bestehen zum Einsatz stärkerkalibriger Linear-array Sektorscanner keine miniaturisierten Alternativen, so daß Bougierungen zur Punktion von Lymphknoten speziell der zöliakalen Achse unumgänglich sind. Über diese Situation berichten M.F.CATALANO und Co-Autoren (1999) in der oben zitierten multizentrischen Studie auch über 22 Patienten mit Ösophagusstenosen (=10.3% der Gesamtstichprobe). Sie wurden offensichtlich technisch erfolgreich untersucht, ohne daß Probleme oder Zwischenfälle berichtet werden („There were no complications directly related to EUS with FNA "). Dilatation und EUS-Untersuchung erfolgten dabei stets in gleicher Sitzung.

Eine einzelne Vorab-Mitteilung zum Einsatz miniaturisierter Sonden bei stenosierenden Ösophaguskarzinomen stammt von P.FOCKENS, H.M.van DULLEMEN und G.N.J.TYTGAT (1994). Deren Durchmesser betrug 2,4mm, nach Ausstattung mit einem Latex-Ballonkatheter 3,2 mm. Sie berichten über

erste Erfahrungen mit einem Prototypen an 4 Patienten und sehen eine gute Brauchbarkeit für das T-Staging und N-Staging vor allem für die 12 MHz Sonde. Hinsichtlich der Ergebnisqualität zum M-Staging, speziell der zöliakalen Achse geben sie lediglich einer Hoffnung Ausdruck: *„Hopefully, with this technique we will be able to identify the celiac axis in all patients. Studies with more patients will further elucidate this point and supply us with data on the durability of these new ultra-thin probes “*.

Weitere Überprüfungen mit kommerziell verfügbaren Mini-Sonden stammen danach aus 1997 und 1998 (A.CHAK et al.; M.HÜNERBEIN et al., M.CHEN). M.S.BHUTANI (1998) faßt in einem Editorial die Bedeutung der miniaturisierten Sonden für stenosierende fortgeschrittene Karzinome kritisch zusammen:

„Technical disadvantages of the ultrasound miniprobe include the limited depth of penetration (usually less than 2 cm) of these high-frequency catheters..... The limited penetration of the miniprobe also makes it less sensitive for detecting lymph node metastasis. Thus the miniprobe is best suited for small lesions that are 2 cm or less in depth. “

Die von Y.MURATA et al., N.HASEGAWA et al., H.YANAI et al. und A.CHAK et al. fast synchron in den Jahren 1996 und 1997 publizierten Ergebnisse belegen diese Einschätzung: das bevorzugte Feld der endosonographischen Analyse durch Hochfrequenz-Minisonden ist die Identifikation von Frühkarzinomen des GI-Trakts. Hier kommt die sehr gute Schichtauflösung im Nahbereich der inneren Wandschichten zum Tragen. Auf diese Weise lassen sich präinvasive Schleimhautkarzinome des Stadium T I m identifizieren, die wegen weitestgehend fehlender Metastasierung lokal endoskopisch reseziert werden können (EMR-M.KITAJIMA et al., 2000).

Eine erste Mitteilung zur „blinden“ bougierenden Ultraschall-Ösophagoprobe stammt von H.GRIMM, K.F.BINMOELLER und N.SOEHENDRA (1992). Sie berichten über erste Erfahrungen mit einem nicht kommerziell erhältlichen Prototypen mit geringerem Gerätedurchmesser (entwickelt aus einem pädiatrischen prograden Gastroskop), einer konischen aufdehnenden Metallspitze und einem begleitenden Führungsdraht, der zuvor unter Sicht durch die Ste-

nose gelegt und in einem Kanal an der Gerätespitze fixiert wird. 6 Patienten wurden mit diesem Gerät nach erfolglosem Versuch mit konventionellem Echoendoskop untersucht. Die EUS-Analyse war in allen Fällen nach unmittelbar zuvor vorgenommener einmaliger Bougierung mit einem 33 F-Savary-Gilliard-Dilatator erfolgreich. In allen Fällen konnten die regionären Lymphknoten, die zöliakale Achse, Milzregion und Umgebungsorgane beurteilt werden. Komplikationen traten - auch nach Dilatation - nicht auf. Wegen fehlender Wassereinlaß- und Absaugvorrichtung wurde eine Weiterentwicklung des Geräts vorgeschlagen.

Umfangreichere Erfahrungen mit dem danach entwickelten Prototypen 2 finden sich in einer Mitteilung der gleichen Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1995 (K.F.BINMOELLER, H.SEIFERT, U.SEITZ, J.R.IZBICKI, M.KIDA und N.SOEHENDRA). In einer Stichprobe von 87 Patienten mit höhergradiger Tumorstenose der Speiseröhre konnte derart in allen Fällen endosonographisch erfolgreich untersucht werden. Nur bei 10 Probanden war eine präliminare Bougierung auf 33 F (=11 mm) erforderlich. Schwierigkeiten stellten sich speziell für das M-Staging der zöliakalen Achse bei 15 Patienten ein. Die Qualitätsprüfung der EUS am Operationspräparat von 13 danach operierten Patienten ergaben Trefferquoten für das T-Staging insgesamt von 89% (T2 =80%, T3 = 95%, T4 = 84%), für das N-Staging insgesamt von 79% (NO = 44%, N1 = 90%) und für das M-Staging insgesamt von 91% (MO = 94%, M1 =75%). Ursache für die rechnerisch ungünstigen Ausreißer waren speziell die kleinen Stichprobengrößen für die Stadien T2 (n = 10) mit 2 Fällen von overstaging, T4 (n=8) mit einem Fall von understaging sowie NO (n=9) mit 5 Fällen von overstaging. Die Untersuchungen incl. der präliminaren Bougierung wurden komplikationsfrei durchgeführt.

Eine zweite größere publizierte Stichprobenanalyse zu diesem Verfahren folgte im Abstand von 4 Jahren (1999) von S.MALLERY und J.VAN DAM. Sie berichten über die Ergebnisse des dann kommerziell erhältlichen „blinden“ Echoendoskops Olympus MH-908, über dessen Prototypen die Arbeitsgruppen um N.SOEHENDRA bereits 1992 (Prototyp 1) und 1995 (Prototyp 1 und Prototyp 2) publizierten. Das endgültige Gerät ist zusätzlich mit einem Ein-

mal-Latexballon an der Spitze versehen, um die Ultraschallankopplung ggfls. zu verbessern.

Insgesamt wurden 100 Patienten mit stenosierendem Ösophaguskarzinom in die Auswertung eingeschlossen. Eine Passage mit konventionellem Echoendoskop gelang bei 67/100 mit verwertbaren Darstellungen bei 60 Patienten. Bei 30 von ihnen wurde zusätzlich mit der blinden drahtgeführten Ösophagoprobe in allen Fällen erfolgreich und komplikationsfrei nachuntersucht. Ein vollständiges Staging war danach bei 27 von 30 Patienten möglich. Die Ergebnisqualität der EUS-Analyse wurde in 2 Punkten gegenüber dem Standardinstrumentarium entscheidend verbessert: durch Reduzierung des Overstaging für T4-Stadien (von 13% auf 5,7%) und durch verbesserten Nachweis von Femmetastasen (von 11% auf 34%) insbesondere im Bereich der zöliakalen Achse. Eine quantitative Ermittlung der Ergebnisqualität (Sensitivität, Spezifität, Treffgenauigkeit) wurde wegen des speziellen Studiendesigns nicht durchgeführt.

MALLERY und VAN DAM folgern hinsichtlich der Verfahrenswahl zum präoperativen Staging stenosierender Ösophaguskarzinome und zum Einsatz von CT und NMR sehr eindeutig:

„EUS has been criticized for its ability to evaluate the celiac axis in cases of stenotic tumors. The ability to overcome this limitation has been proposed as a major advantage of CT und MRI. The present study demonstrates that both the primary tumor and the celiac axis (a frequent site of metastatic disease) can be evaluated with this device despite the presence of high-grade stenotic lesion, thereby eliminating a major limitation of EUS..... The identification of M1 disease may alter the goals of therapy (depending on the practice pattern at a given institution) ".

1.4 Aufgabenstellung

Die eigene hier vorgelegte Studie gilt einer erneuten Evaluation der Stagingqualität mit Hilfe der „blinden“ drahtgeführten Endoechosonde. Konkret geht es um:

1. Die Qualität des T-, N- und M-Staging bei stenosierenden Ösophaguskarzinomen gemessen am p-Staging des Operationspräparates;
2. Das Sicherheitsprofil des Verfahrens, insbesondere bei zusätzlicher simultaner Bougierung sehr hochgradiger Stenosen;
3. Eine differentielle Analyse einzelner Aspekte des Staging:
Welche Tumormerkmale profitieren besonders von dieser technologischen EUS-Variante ?
Lassen sich besondere Korrelationen von Tumor- und Patientenmerkmalen zu Staging-irrtümern, speziell Understaging und Overstaging, eruieren ?

2. Patienten und Methodik

2.1 Patientenauswahl

Das Verfahren zur Prüfung der Brauchbarkeit der „blinden“ Ösophagoprobe für das präoperative Staging beim Ösophaguskarzinom wurde als konsekutive prospektive unkontrollierte Studie angelegt.

Zielkriterien waren das Korrekte Staging für alle Tumorparameter entsprechend der UICC: T-Staging, N-Staging, M-Staging.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit stenosierend wachsendem Ösophaguskarzinom bzw. Karzinom des ösophagokardialen Übergangs, die mit konventionellem Echoendoskop (13 mm Schaftdurchmesser) nicht komplett untersucht werden konnten.

Als Prüfungszeitraum wurde eine Dauer von 4 Jahren festgelegt, um eine ausreichend große Patientenstichprobe zu erhalten, die auch für die differenziertere Analyse von speziellen Fragestellungen geeignet sein sollte. Ausschlußkriterium war eine zuvor durchgeführte Radio-Chemotherapie, um Effekte durch ein Down-staging zu vermeiden.

Prüfparameter für die Qualität des endosonographischen Staging war das p-Staging am Resektionspräparat danach operierter Patienten. Auch aus diesem Grunde war ein langer Untersuchungszeitraum einzuplanen, da mit einem Dropout von rund 50% der Patienten wegen fehlender Resektionsfähigkeit oder Operabilität zu rechnen war.

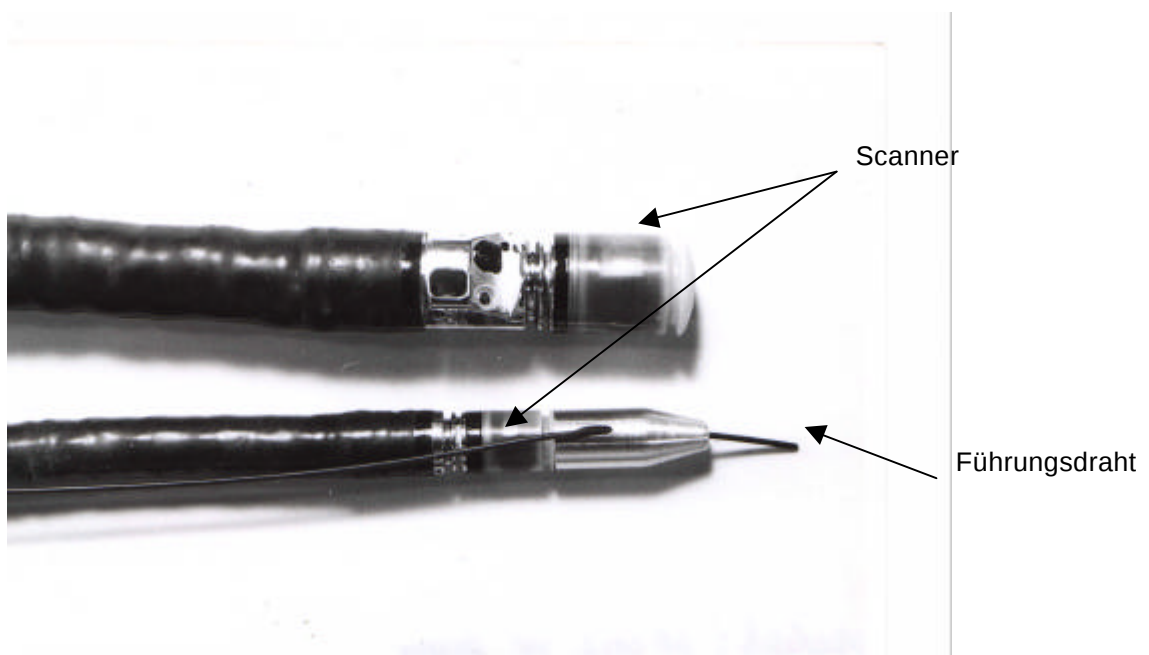
2.2 Echoendoskop

Das neuentwickelte dünnkalibrige Ultraschall-Endoskop mit bougierender Spitze wurde aus dem Prototypen 1 entwickelt, den H.GRIMM et al. 1992 in einer ersten Vorstudie mit Erfahrungen an 6 Patienten mit stenosierendem Ösophagus- und Kardia-Karzinomen vorstellten.

Ausgangspunkt der Geräteentwicklung war ein pädiatrisches progrades Endoskop GIF XP 20 (Olympus Optical Co.,Tokyo) mit einem Kaliber von 7,9 mm. Entfernt wurden alle optischen Funktionsanteile im Gerät: Bildbündel und

Lichtbündel, erhalten blieben ein Spül- und ein Saugkanal, die nach den ersten Prüfungen am Prototypen I dringend gewünscht wurde. Für die bessere Schallankopplung konnte der Transducer mit einem Wasser füllbaren Einmal-Latexballon versehen werden. Die konisch verlaufende Metallspitze enthielt einen kurzen seitlichen Kanal, um den Führungsdraht aufzunehmen. Daran anschließend befindet sich der um 360° rotierende 7,5 MHz-Scanner (Abbildung 2).

Abbildung 2: Aufbau der Instrumentenspitze der Olympus Esophagoprobe MH 908 mit einem Durchmesser von 7,9 mm (unten) im Vergleich zum konventionellen Echoendoskop Olympus GU UMS mit 13,2 mm Durchmesser.



2.3 Untersuchungsgang

Die Untersuchung wurde in linker Seitenlage nach Verabreichung einer Prämedikation von 5 mg Diazepam und Propofol vorgenommen. Zunächst wurde ein progrades Endoskop vom Typ GIF XP 20 (7,9 mm Durchmesser) eingeführt und bis an die Stenose geführt. War diese enger als der Gerätedurchmesser (Abbildung 3, Endoskopisches Bild eines hochgradig stenosierend wachsenden Ösophaguskarzinoms) erfolgte zunächst eine Aufbougieung mit Savary-Gilliard-Dilatator (Wilson-Cook Medical Inc., Winston Salem, N.C.) in der Regel bis auf 33 F (11 mm). Nach Passage des pädiatrischen Endoskops in den Magen wurde dieser überprüft und ggfls. störender Mageninhalt abgesaugt. In die Magenlichtung wurde danach über den Biopsiekanal ein 0,038-Inch-Führungsdraht (Terumo Corp., Tokyo) platziert und das Endoskop entfernt.

Abbildung 3: hochgradig stenosierend wachsendes Ösophaguskarzinom. Zur Passage des prograden dünnkalibrigen Endoskops ist vorab eine Bougieung mit einem Dilatator erforderlich.



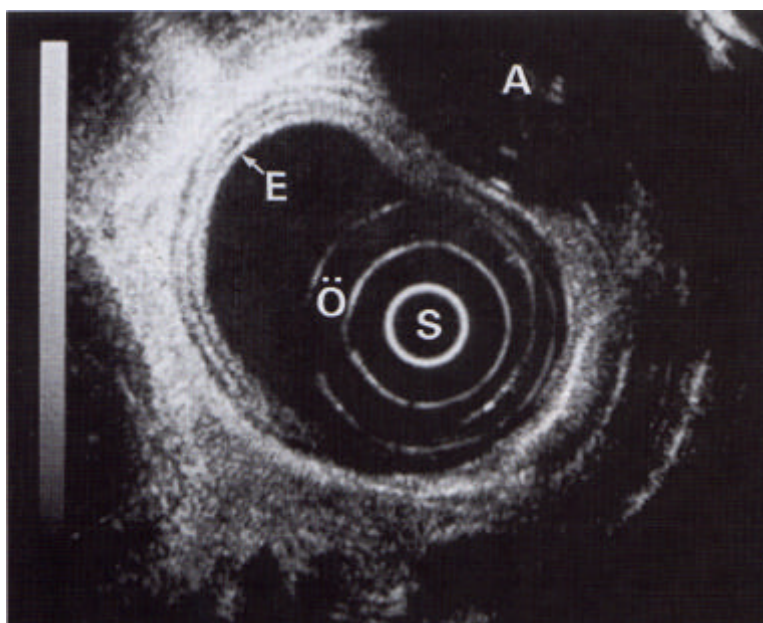
Im nächsten Schritt folgte die Einführung des blinden Echoendoskops über den an der Gerätespitze fixierten Führungsdraht bis in den Magen hinein. Der Latexballon wurde in dieser Position mit Wasser aufgefüllt.

2.4 Befundbeurteilung

Grundlage der Befundbeurteilung ist die Schichtendarstellung der Speiseröhre im Ultraschallbild in 5 Hauptschichten, die sich mit dem 7,5 MHz Transducer in der Regel sicher differenzieren lassen (Abbildung 4). Dies sind von innen nach außen:

1. innere echoreiche Schicht als Eintrittsecho und Mukosaoberfläche;
2. echoarme Schicht der L.mucosa;
3. zweite echoreiche Schicht der L.submucosa mit Grenzfläche zur L.muscularis propria;
4. zweite echoarme Schicht der L.muscularis propria und
5. dritte echoreiche Schicht der äußeren Grenzfläche der L.muscularis propria und der Adventitia.

Abbildung 4: Echoaufbau der normalen Ösophaguswand(Ö) in fünf abwechselnd echoreichen und echoarmen Schichten (E=Epithel, A=Aorta, S=Sonde)



2.5 Tumorklassifikation

Die Tumorklassifikation der Ösophaguskarzinome orientierte sich an der TNM-Klassifikation in der Revision von 1987 (UICC, Tab.1, Tab.6). Dabei wird für die T- Klassifikation ausschließlich die Infiltrationstiefe verwertet, die Kriterien der Tumorausdehnung sowie des Stenosegrades bleiben unberücksichtigt. Auch die speziellen Feinbewertungen von Frühkarzinomen der Schleimhautzone sind in dieser Klassifikation nicht aufgenommen.

Die Kriterien des N-Staging wurden entsprechend den Angaben von T.LOK TIO et al. (1986) und Y.MURATA et al.(1988) vorgenommen. Danach werden normal große sowie echoreiche und unscharf begrenzte Lymphknoten als eher gutartig - vergrößerte, echoarme und scharf begrenzte Knoten eher als maligne verändert eingestuft. Liegen zwei von drei Kriterien vor, wird entsprechend eingeordnet. (Tabelle 6)

Tabelle 6: UICC Klassifikation (1987) des Ösophaguskarzinoms

T-Staging (Primärtumor)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TO	Primärtumor nicht nachweisbar
T1	Primärtumor der L.mucosa und L.submucosa, ohne diese zu überschreiten (Abb. 5)
T2	Primärtumor infiltriert die L.muscularis propria (Abbildung 6)
T3	Primärtumor infiltriert das periösophageale Gewebe (Abbildung 7)
T4	Primärtumor infiltriert umgebende Organe (Abbildung 8)

N-Staging (Regionäre Lymphknoten)

NX	Lymphknotenstatus nicht zu beurteilen
NO	Regionäre Lymphknoten sind nicht befallen
N1	Regionäre Lymphknoten befallen

M-Staging (Fernabsiedlungen)

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
MO Fernmetastasen sind nicht nachweisbar
M1 Fernmetastasen (incl. Befall der zöliakalen Achse) nachweisbar

Abbildung 5: Endosonographisches Bild eines T1 -Tumors der die L.mucosa und L.submucosa befällt, ohne deren äußere Grenze zu überschreiten

LA=left atrium, AO=aorta, mp=muscularis propria, white Arrow= tumor

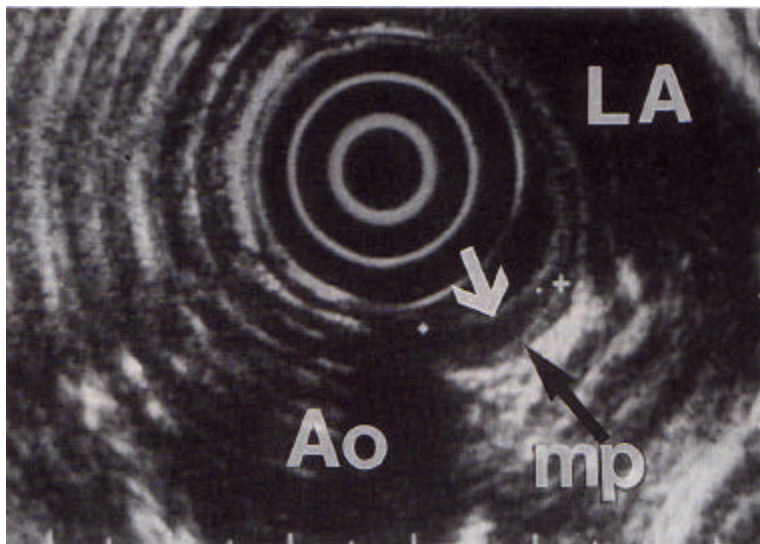


Abbildung 6: T2-Tumor(T2) im endosonographischen Bild mit Befall der L.muscularis propria.(LA=left atrium, Ao=Aorta, AV=azygos vein, LN=lymph node, TU=tumor)

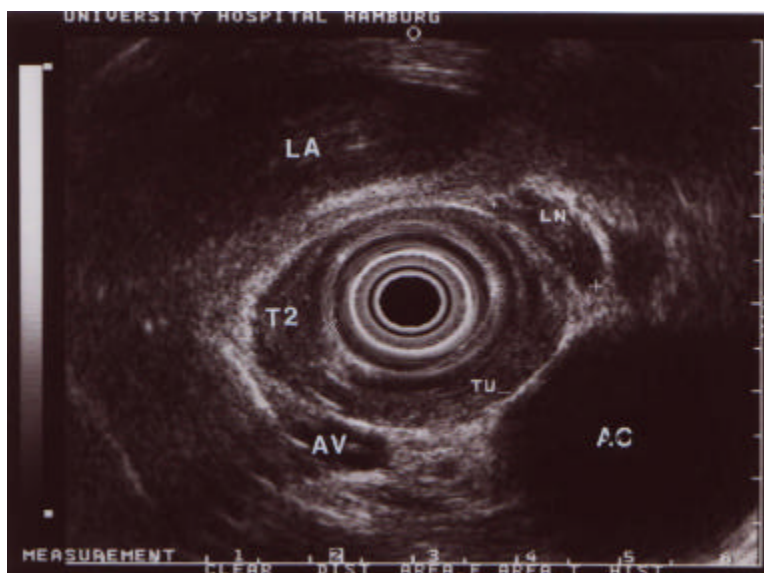
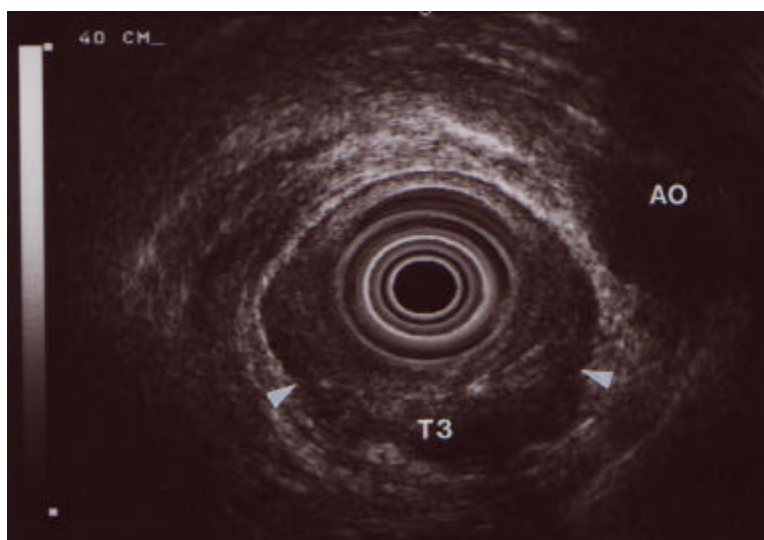


Abbildung 7: a.Endosonographisches Bild eines T3-Tumors(T3) mit Infiltration aller Wandschichten incl. der periösophagealen Adventitia; **b.** pathologisch-anatomischer Makro-Schnitt eines T3-Tumors mit Befall aller Wandschichten.

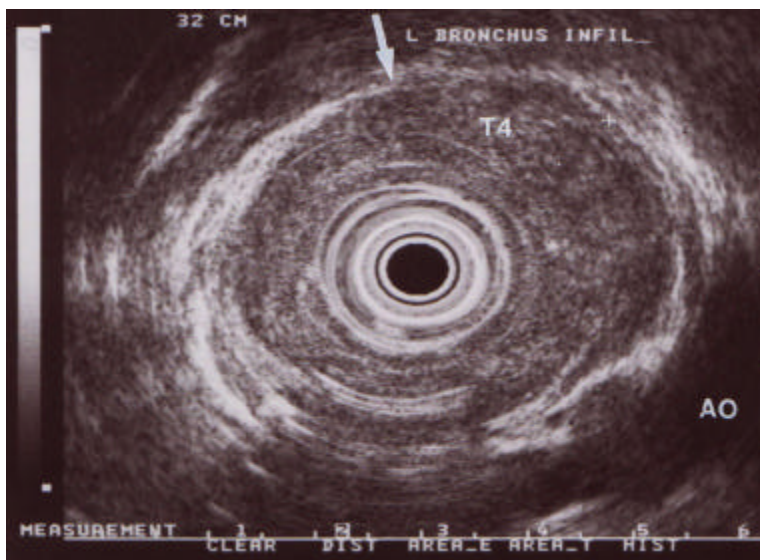
a.



b.



Abbildung 8: Endosonographisches Bild eines T4-Tumors(T4) mit Infiltration von Umgebungsorganen. (AO=Aorta)



2.6 Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte deskriptiv durch Ermittlung der absoluten und relativen Häufigkeiten. Die diagnostische Qualität der Endosonographie gemessen am pathologisch-anatomischen Befund des zugehörigen Operationspräparates wurde nach den Rechenregeln für Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit ermittelt. Zur Analyse von Merkmalszusammenhängen wurde als verteilungsfreies Verfahren ein Mehrfelder-Test durchgeführt, als Signifikanzgrenze wurde eine verbleibende Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei zweiseitiger Fragestellung festgelegt.

3. Ergebnisse

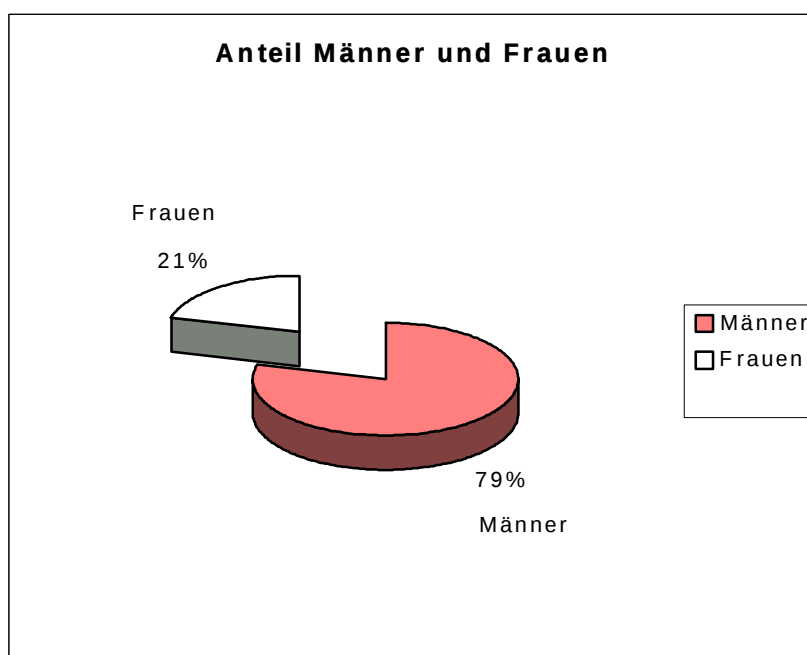
3.1 Allgemeine und Biographische Daten

In die geplante konsekutive prospektive Studie wurden vom März 1992 bis zum September 1996 insgesamt 221 Patienten mit stenosierend wachsendem Ösophagus- und Kardiakarzinom eingeschlossen. Bei allen wurde mit der „blinden“ Ösophagoprobe ein Staging vorgenommen.

Wegen des Ausmaßes der Stenose mußte bei 18 Patienten (= 8%) eine präliminare Bougierung in der o.g. Technik vorgenommen werden, um mit dem Positionierungsgerät XP-20 den Führungsdraht in die Magenlichtung einzulegen. Bei der untersuchten Stichprobe handelte es sich um 174 Männer (= 79%) und 46 Frauen (= 21%) Abbildung 9.

Das durchschnittliche Alter betrug 61 Jahre (Altersmedian).

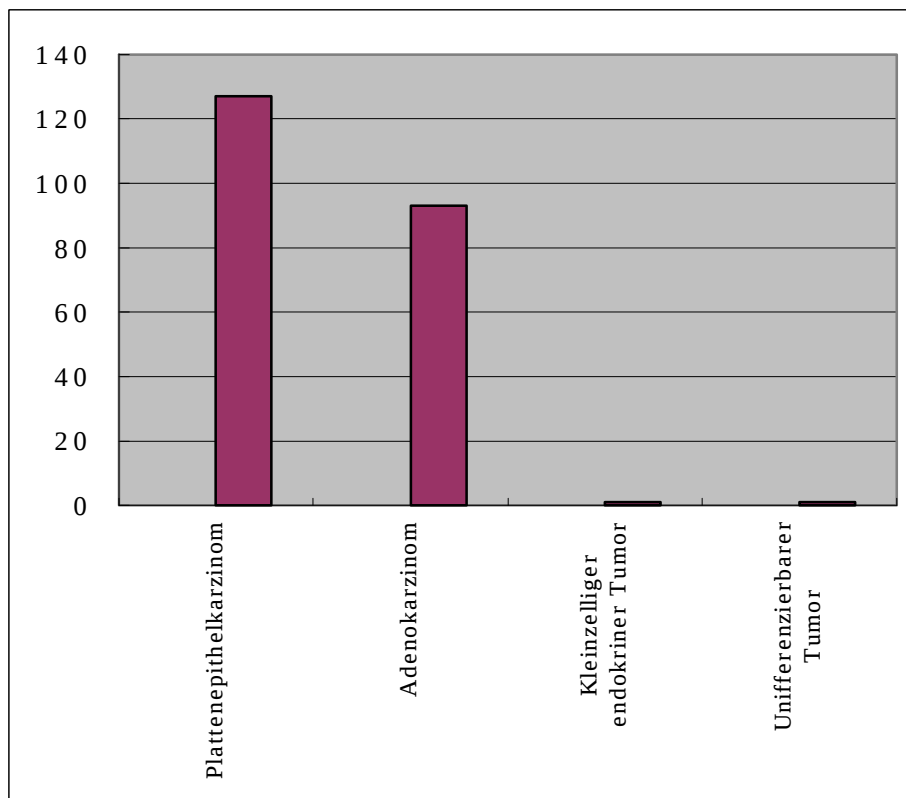
Abbildung 9: Geschlechtsverteilung der 221 endosonographisch Untersuchten Patienten mit stenosierenden Tumoren des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.



3.2 Pathologische Anatomie

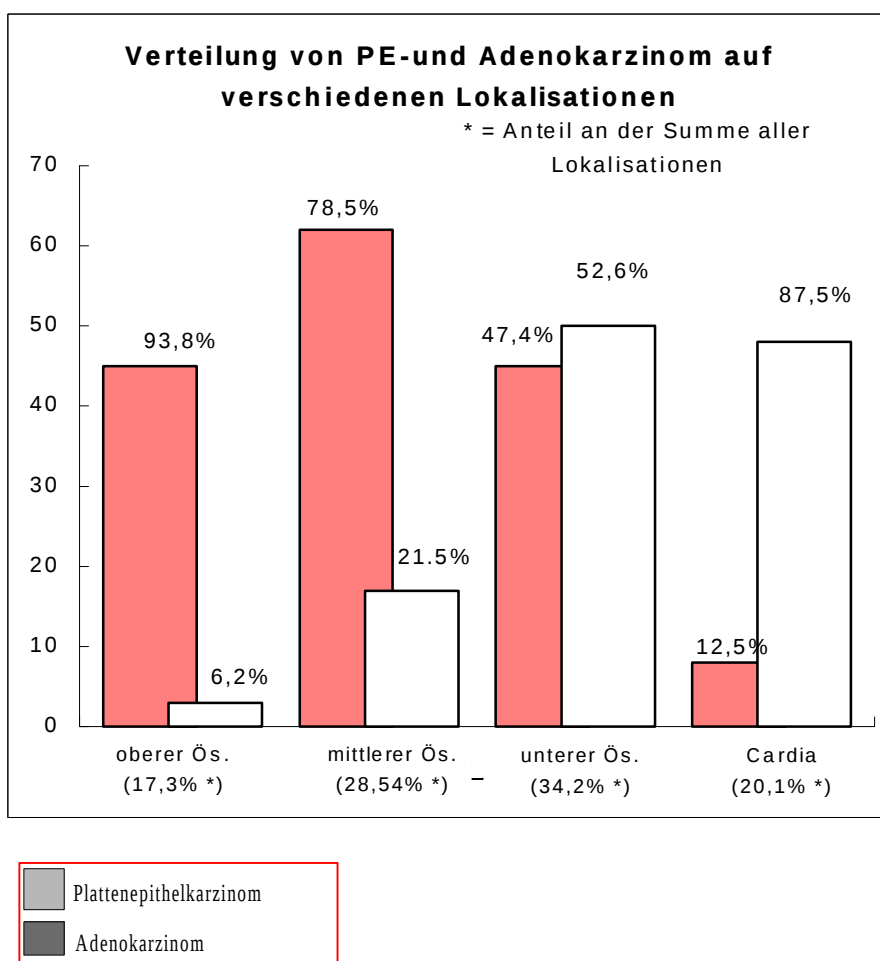
Bei 127 der 221 Patienten (= 57%) lag ein Plattenepithelkarzinom vor (squamous cell carcinoma SCC), bei 93 Patienten ein Adenokarzinom (= 42%), bei 2 Patienten sog. seltene Tumoren (1 kleinzelliger endokriner Tumor, 1 nicht differenzierbarer Tumor) - Abbildung 10.

Abbildung 10: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen verschiedener histologischer Tumortypen, absolute Zahlen, Gesamtstichprobe n = 221.



Für die topographische Verteilung von Plattenepithel - und Adenokarzinomen zeigte sich eine zu erwartende Zunahme von Adenokarzinomen von proximal nach distal (Abbildung 11)

Abbildung 11: Relative Anteile von Plattenepithel- und Adenokarzinomen in den Verschiedenen Abschnitte der Speiseröhre. Die Verteilung entspricht der zu erwartenden Zunahme von Adenokarzinomen von proximal nach distal hin.



Bei den makromorphologischen Wachstumsformen handelte es sich in 173 von 221 Fällen (~ 78%) um ein zirkuläres Wachstum mit Befall der gesamten Zirkumferenz, bei 20 Patienten (= 90%) umfaßte der Tumor drei Viertel und bei 25 Patienten (= 11%) etwa die Hälfte der Zirkumferenz. Nur in drei Fällen war weniger als die Hälfte des Umfangs betroffen.

Die durchschnittliche Ausdehnung des Tumors betrug 6 cm.

Bei allen untersuchten Patienten konnte ein endosonographisches Staging erfolgreich und komplett durchgeführt werden.

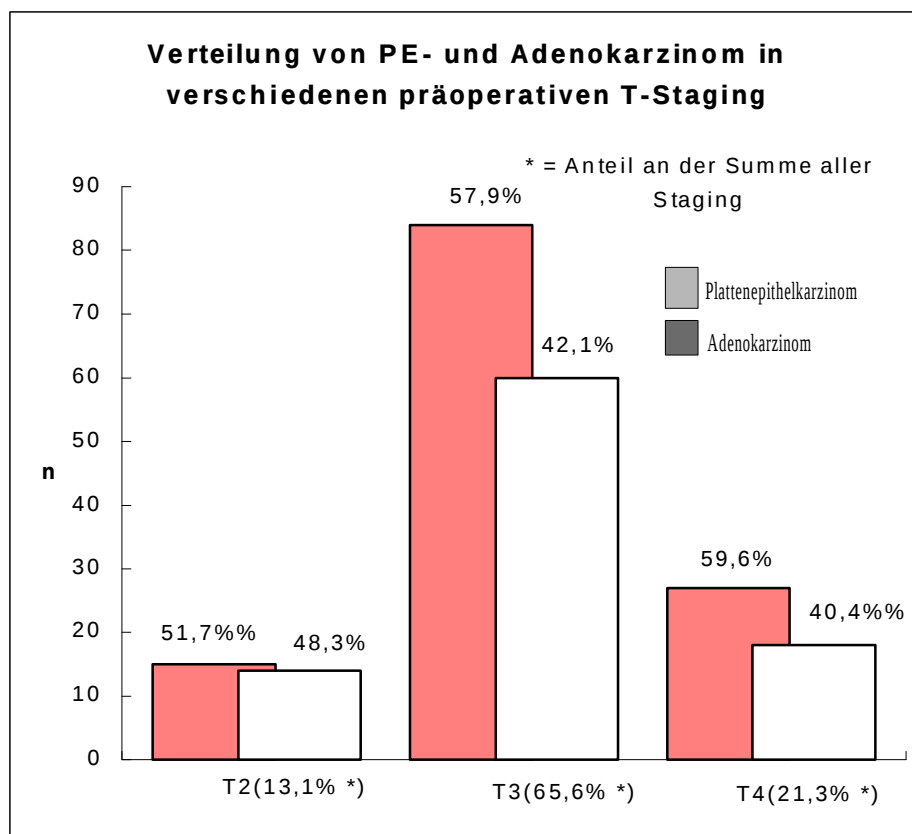
3.3 Stadienhäufigkeit und -Verteilung

3.3.1 T-Staging

T1 = 0; T2 = 28 (13%); T3 = 146 (66%); T4 = 47 (21%)

Die relativen Anteile bezogen auf Plattenepithel- und Adenokarzinome entsprachen nicht immer den relativen Anteilen an der Gesamtstichprobe. Speziell im Tumorstadium T2 waren Adenokarzinome überrepräsentiert, und Tumorstadium T4 leicht unterrepräsentiert. Die Unterschiede konnten statistisch nicht abgesichert werden und sind eher zufällig - Abbildung 12.

Abbildung 12: Relative Anteile der T-Stadien an Plattenepithel- und Adenokarzinomen bei einer Verteilung der Grundgesamtheit von 57% zu 42%.



3.3.2 N-Staging

Zur Prüfung des Tumorbefalls der regionären Lymphknoten wurden die ermittelten Tumor T-Stadien in Beziehung zur Lymphknotenabsiedlung gebracht. Dabei stellten sich als auffälligste Befunde bemerkenswerte Anteile an NO-Stadien auch bei sehr fortgeschrittenem lokalen Tumorwachstum ein: in 21 von 146 Fällen mit T3 (= 14,4%) fehlt ein Lymphknotenbefall (NO), des gleichen bei 5 von 47 Fällen mit T4 (= 10,6%) - Übersicht s. **Tabelle 7**.

Die Verteilung der ermittelten Häufigkeiten weicht signifikant von einer zufälligen Verteilung ab ($p < 0,05$).

Tabelle 7: Verteilung des endosonographisch ermittelten LK-Status auf die verschiedenen T-Stadien bei insgesamt 221 untersuchten Patienten.

	N0	N1	Total
T2	9	19	28(13%)
T3	21	125	146(66%)
T4	5	42	47(21%)
Summe	35(16%)	186(84%)	221(100%)

3.3.3 M-Staging

Bei der Überprüfung der Fernmetastasen wurden von 28(100%) Patienten im T2-Stadium in 23 Fällen(82%) ein M0 diagnostiziert und in 3 Fällen(11%) wurden Fernmetastasen entdeckt. Bei 2 Patienten(7%) konnte keine Fernmetastasenbeurteilung erfolgen. Bei 146(100%) T3-Patienten war die Verteilung: 111Fälle(76%) M0, 28 Fälle(19%) M1 und 7 Fälle(5%) mit MX. Bei 47(100%) T4-Patienten war die Verteilung: 34 Fälle(72%) M0, 10 Fälle(22%) M1 und in 3 Fällen (6%) konnte keine Beurteilung erfolgen.

Somit wurde bei insgesamt 221 Patienten in 172 Fällen(78%) M0, in 42 Fällen(19%) M1 und in 7 Fällen(3%) MX festgestellt. Übersicht s. Tabelle 8

Auffällig ist der überzufällige Anstieg des Fernmetastasenanteils mit der Höhe des Tumorstadiums. Der Anteil an nicht zu beurteilenden Patienten von insgesamt 6% ist auf Artefakte zurückzuführen, verursacht durch abdominelle Luftansammlungen.

Tabelle 8: Verteilung des endosonographisch ermittelten Fernmetastasen-Status auf die verschiedenen T-Stadien bei insgesamt 221 untersuchten Patienten.

	M0	M1	MX	Total
T2	23(82%)	3(11%)	2(7%)	28
T3	111(76%)	28(19%)	7(5%)	146
T4	34(72%)	10(22%)	3(6%)	47
Summe	168(76%)	41(18%)	12(6%)	221

3.4 Therapie

Von allen untersuchten 221 Patienten wurden 91 (= 41.2%) primär chirurgisch behandelt mit dem Ziel einer RO-Resektion; 73 Patienten (= 33%) wurden durch Radio-Chemotherapie vorbehandelt, z.T. mit dem Ziel, ein Down-staging zu erreichen. 42 Patienten (= 19%) wurden endoskopisch palliativ durch Einlage einer Ösophagus-Endoprothese versorgt, 15(= 6,8%) wurden nicht behandelt oder lehnten eine Behandlung ab. Über das Schicksal von 10 Patienten (= 4,5%) ist nichts bekannt (Drop-out).

3.5 Endosonographische Staging-Qualität

Die Ergebnisqualität des endosonographischen Staging wurde durch Vergleich am pathologisch-anatomischen Resektionspräparat ermittelt. Dazu standen die Daten von 88 der 91 operierten Patienten zur Verfügung.

3.5.1 T-Staging

Im pathologisch-anatomischen p-staging fanden sich bei 25 Patienten das Stadium T2. Davon wurden 18 (72%) endosonographisch zutreffend erfaßt, bei 7 wurde der Tumor fehlerhaft als T3 eingeschätzt (overstaging). Von 47 Patienten im p-Stadium T3 wurden 44 (= 94%) korrekt erfaßt, 3 Patienten fehlerhaft zu niedrig eingestuft (understaging). Von 16 Patienten des p-Stadium T4 wurden 13 (=81%) korrekt bestimmt, 3 wurden ebenfalls zu niedrig eingestuft (understaging).

(Übersicht S.Tabelle 9)

Tabelle 9: Treffsicherheit des endosonographischen T-Staging gemessen am p-Staging des Operationspräparates bei 88 chirurgisch behandelten Patienten

	n	Endosonogr. Understaging	Endosonogr. Overstaging	Korrekt. Staging	Treffer- quote
pT2	25	0	7	18	72%
pT3	47	3	0	44	94%
pT4	16	3	-	13	81%
Summe	88	6	8	75	84%

Insgesamt resultieren damit Schwächen des endosonographischen T-Staging bei stenosierenden Karzinomen vor allem für die Stadien T2 durch fehlerhaftes Overstaging und T4 durch fehlerhaftes Understaging.

3.5.2 N-Staging

Ausgewertet wurden hier ebenfalls die Daten von 88 der 91 operativ behandelten Patienten. Von 23 Patienten mit tumorfreien regionären Lymphknoten wurden nur 9 korrekt präoperativ erfaßt (= 39%), immerhin wurden 61% (!) fehlerhaft als positiv bewertet (overstaging).

Von den 65 Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten wurden 60 (= 92%) präoperativ korrekt ermittelt, in 5 Fällen kam es zum Understaging.

(Übersicht s. Tabelle 10)

Tabelle 10: Vorhersagequalität des endosonographischen N-Staging im Vergleich zum p-Staging am Resektionspräparat bei 88 der 91 operierten Patienten.

	Summe n	eN0	eN1
pN0	23	9	14
pN1	65	5	60
Summe	88	14	74

Bei stenosierenden Ösophagus- und Kardiakarzinomen kommt es offenbar noch zu unbefriedigend sicherer Staging-Qualitäten vor allem für die korrekte Vorhersage des Stadium NO. Hier liegen noch so hohe Fehlerquoten vor, dass von systematischen Fehlbeurteilungen ausgegangen werden muß.

3.5.3 M-Staging

Bei ebenfalls 88 der 91 operierten Patienten war eine endosonographische Analyse der Lymphknoten im Bereich der zöliakalen Achse auswertbar.

Im p-staging der Resektionspräparate fanden sich diese ersten Fernabsiedlungen in 70 Fällen (= 82%). Bei 57 der 70 Patienten (= 81,4%) wurde der Befund endosonographisch richtig befundet, 10 mal wurde fehlerhaft ein Tumorbefall diagnostiziert (= 14,3%) und in drei Fällen war ein Staging nicht möglich.

Bei 18 Patienten wurden Tumorabsiedlungen in der zöliakalen Achse nachgewiesen. 14 von ihnen wurden endosonographisch korrekt klassifiziert (= 77,8%), in 4 Fällen wurde der Befund falsch negativ voruntersucht. (Übersicht s. Tabelle 11)

Tabelle 11: Treffsicherheit des endosonographischen M-Staging im Bereich der zöliakalen Achse verglichen mit den Befunden am Resektionspräparat.

	Summe n	eMx	eMO	eM1
pM0	70	3	57	10
PM1	18	0	4	14
Summe	88	3	61	24

Beim endosonographischen M-Staging resultieren demnach etwa im gleichen Ausmaß Irrtümer durch Understaging und Overstaging. Quantitativ ist das Ausmaß der Fehleinschätzung in beide Richtungen doch noch bemerkenswert.

3.6 Sicherheitsprofil

Bei keinem der untersuchten Patienten kam es zu behandlungsbedürftigen Zwischenfällen. Auch die Unterstichprobe der durch Dilatation vorbehandelten Patienten war nicht durch Komplikationen belastet.

4. Diskussion

Die Bedeutung des Stagings für die Therapiewahl und das langfristige Behandlungsergebnis (outcome) ist ansatzweise dokumentiert und in vernünftig begründeten Arbeitshypothesen fixiert. M.HIELE et al. (1997) analysierten die Überlebenszeiten und Überlebenswahrscheinlichkeiten für verschiedene Tumor- und Stagingmerkmale. Sie fanden dabei signifikante Zusammenhänge für die Merkmale: Stenosierung der Passage, T-Status (T2 vs. T3 vs. T4), N-Status (NO vs. N1) und Befall der Lymphknoten der zöliakalen Achse (MO vs. M1). Auch J.R. SIEWERT und H.J.DITTLER (1993) betonen die Bedeutung der möglichst kompletten Tumorausdehnungsanalyse und ziehen sehr konkrete klinisch-indikatorische Schlüsse:

„If EUS indicates an infiltration of these structures (i.e. surrounding areas of the esophagus) or if intraabdominal lymph node metastases are suspected (which have to be considered as distant metastases due to their prognostic significance), preoperative chemotherapy should be performed and subsequently followed by esophagectomy only in the event of response to treatment. Unquestionably, reliable preoperative staging of esophageal cancer is now possible. In our opinion, this has great influence on treatment and, therefore, for the first time, preoperative therapy has become available on a rational basis. With detailed and reliable preoperative staging, the patient can also be informed about the different options most appropriate for each tumor stage. Finally, meticulous preoperative staging is also of great help in planning surgical procedures. ”

Mit diesen genannten Vorzügen zur Bedeutung des präoperativen und z.T. wiederholten Staging beim Ösophaguskarzinom sind alle wesentlichen klinischen Aspekte erfaßt.

Besondere Aufmerksamkeit soll im folgenden den technischen Problemen der Echoendoskopie und deren Lösung beim stenosierend wachsenden Karzinom der Speiseröhre und des ösophagokardialen Übergangs gewidmet werden.

Bei der Leistungsprüfung zum Staging der eigenen Studie sind Vergleiche zu den Resultaten mit gleichem Instrumentarium (= führungsdraht-assoziierte „blinde“ EUS, MH-908) zu den Daten zweier weiterer Arbeitsgruppen möglich: Es handelt sich um die Analysen von K.F.BINMOELLER et al. (1995) und die von S.MALLERY und J.VAN DAM (1999).

Eine weitere Studie von J.MENZEL et al.(1998) prüft intern die Leistungsquoten verschiedener technologischer Ansätze bei stenosierenden Tumoren und verwendet dabei alle Varianten der Echoendoskopie: konventionelle Echoendoskope vs. Minisonden vs. Bougie-Endosonographie mit MH 908. Das Design der Studie ist allerdings so konzipiert, daß alle technischen Variationen nicht an der gleichen Stichprobe eingesetzt werden und damit der Vergleich methodische Defizite mit entsprechend begrenzter Aussagegenauigkeit aufweist.

Eine Übersicht zu den Grunddaten der zuerst genannten Stichproben ist in Tabelle 12 enthalten:

Tabelle 12: Staging bei stenosierenden Karzinomen der Speiseröhre und des ösophagokardialen Übergangs - Übersicht zu den Stichprobenmerkmalen.

Autoren	n	Bougierungen	Auswertbares vollständ. Staging	Komplikationen	Chir.kontr. Staging
K.F.Binmoeller et al(1995)	87	9/87(=10%)	72/87(83%)	0	38/87(44%)
S.Mallory und J.Van Dam(1999)	30	0	27/30(90%)	0	?
Eigene Studie (1992-1996)	221	18/221(8%)	221/221	0	88/99(87%)

Aus diesen orientierenden Vergleichsdaten lassen sich einige bemerkenswerte erste Folgerungen ableiten: das bougierende guidewire-geführte Echoendoskop MH-908 ist sehr wohl geeignet, stenosierende Ösophaguskarzinome präoperativ zu klassifizieren, vorausgesetzt man nutzt die Technologie konsequent in allen Aspekten aus. Dazu gehört auch der Einsatz der prälimi-

naren Bougierung in gleicher Sitzung. Dies ist offenbar problem- und risikolos möglich, sofern man die Dilatation auf 33 French begrenzt. Ausmaße von risikobelasteten Dilatationen auf 45-54 Fr., wie sie M.F.CATALANO et al. (1998) angeben, sind bei den vorhandenen speziellen Echoendoskopen unnötig. Der Verzicht auf diese begrenzten Dilatationen korreliert eindeutig mit Informationsverlusten: auf diese Weise sind die Ausfälle bei S.MALLORY (10%) und z.T. auch bei K.F.BINMOELLER von 17% beim M-Staging zu erklären.

Ein Vergleich der Staging-Qualität selbst unter Verwendung des gleichen Instrumentariums läßt sich allerdings nur mit den Daten von K.F.BINMOELLER et al. (1995) vornehmen. Für die EUS-Befunde von S.MALLORY und J.VAN DAM (1999) liegen keine histopathologischen Kontrollen vor. Diese gibt es ersatzweise aus der EUS-Studie von M.F.CATALANO et al.(1999) ebenfalls nur bei stenosierenden Karzinomen der Speiseröhre mit Hilfe konventioneller Echoendoskope mit und ohne Bougierung. Dort wurden 145 von 214 untersuchten Patienten operativ kontrolliert (p-Staging).

Die Staging-Qualität für die T-Stadien ergibt sich aus einer tabellarischen Übersicht zur Treffsicherheit des Verfahrens (Accuracy) - (Tabelle 13)

Tabelle 13: Kontrollierte Qualität des T-Staging bei stenosierenden Karzinomen der Speiseröhre und des ösophagokardialen Übergangs.

Autoren	p-Staging (n)	T-Qualität overall	T1	T2	T3	T4
M.F. Catalano et.al (1999)	145	89%	86%	84%	94%	88%
K.F.Binmoeller et al. (1995)	38	89%	--	80%	95%	88%
Eigene Studie (1992-1996)	88	85%	--	72%	94%	81%

Gleichförmig gute Qualitäten finden sich für das Stadium T3. Bemerkenswerte Differenzen lassen sich allerdings vor allem für das T2-Stadium aufzeigen. Hier liegen bei der eigenen Stichprobe vergleichsweise hohe Irrtumsquoten durch Overstaging (T3 statt richtig T2) vor. Die speziellen Ursachen sollten demnach für diese Abgrenzung nachevaluiert werden, um zukünftig höhere Trefferquoten zu erzielen.

Für die Wertung des N-Staging der eigenen Stichprobe sind in gleicher Weise die Vergleichsdaten von M.F.CATALANO et al. (1999) und von K.F.BINMOELLER et al. (1996) geeignet. Zusätzlich Globalwertungen zum N- Staging können der vergleichenden Studie von N.MENZEL et al. (1998) für verschiedene Echo-Sonden entnommen werden (Übersicht Tabelle 14)

Tabelle 14: Kontrollierte Qualität des N-Staging bei stenosierenden Tumoren der Speiseröhre und des ösophagokardialen Übergangs

Autoren	p-Staging(n)	Overall accuracy	N0	N1
M.F. Catalano et.al (1999)	145	73%	63%	79%
K.F.Binmoeller et al. (1995)	38	79%	44%	90%
Eigene Studie (1992-1996)	88	78%	39%	92%
J.Menzel et al.(1998)				
Minisonde	53	67,9%	?	?
Um 3	30	60%	?	?
MH 908	20	55%	?	?

Damit kann eindeutig und einheitlich ein Qualitätsdefizit für das Staging der mediastinalen Lymphknotenstationen dokumentiert werden. Insbesondere die Treffsicherheit im Stadium NO ist bemerkenswert niedrig und durch systematisches Overstaging charakterisiert. Offensichtlich sind die zuerst von TL TIO und GJN TYTGAT (1986) angegebenen EUS-Kriterien zum Lymphknoten-

staging nicht ausreichend geeignet. Die dort angegebene Treffsicherheit von rund 80% kann zwar für die Overall-Accuracy bestätigt werden, jedoch nicht annähernd für die Festlegung des Stadium NO. Die Spezifität der Entscheidungskriterien ist dafür ungenügend validiert.

Auch M.HIELE et al. (1997) decken bei ihrer Analyse von Auswirkungen des Stagings auf den Krankheitsverlauf (outcome) kritische Qualitätsprobleme für das N-Staging auf. Sie konnten für das Stadium NO unerwartet hohe Quoten von Overstaging (ca. 50%) und für N I eine Rate von ca. 20% für ein Understaging nachweisen. Zusätzlich wurde die Qualität noch durch unsicheres und nicht verwertbares Staging in 10 von 78 Fällen belastet.

Auf diese offensichtliche und einheitlich vorhandene Lücke des präoperativen N-Staging weisen speziell auch A.FRITSCHER-RAVENS und N.SOEHENDRA (2001) hin. Sie zeigen zugleich auch den Ausweg aus dem Dilemma auf:

„Die alleinige Verwendung morphologischer Strukturkriterien im Ultraschallbild reicht für eine klinisch sichere Differenzierung von gut- und bösartig nicht aus“ und „Daher bleibt beim Nachweis von Lymphknoteneine histologische oder zytologische Sicherung durch CT-gesteuerte oder endosonographisch geführte Feinnadelpunktion unerlässlich.“

Sie bevorzugen wegen der Ergebnisqualität und wegen des geringen Aufwands mit vernachlässigbarem Risiko die EUS-gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie (EUS-FNA). Sie verwenden dazu lineare Ultraschalleinheiten mit Sectorscanner parallel zur Geräteachse, um die Richtung und Strecke der Punktionsnadel permanent kontrollieren zu können.

Bei technischen Erfolgsraten zwischen 89% und 96% in eigenen Stichproben konnten sie bemerkenswerte Ergebnisverbesserungen mit schwerwiegenden klinischen Auswirkungen quantifizieren:

„ Sensitivität und Spezifität der EUS-FNA in der Diagnosestellung betragen 97% bzw. 100%. Das weitere Vorgehen wurde in 77% der Fälle modifiziert“

Letzteres gilt speziell auch für die diagnostische Qualität von Analysen im Bereich der zöliakalen Achse.

Tumorabsiedlungen dieser topographischen Region entsprechen bereits Fernmetastasierung (s.a. Zitat von J.R.SIEWERT und H.J.DITTLER,1993, auf S.54). Sie sind primär chirurgisch nicht radikal zu behandeln, gegebenenfalls

jedoch nach einem Down-Staging durch Radio-Chemotherapie. Für die Beurteilung der Staging-Qualität (M-Staging) durch EUS beim stenosierend wachsenden Karzinom bestehen besondere technische Probleme. Zur befriedigend genauen Echo-Darstellung dieser Zone ist eine Passage der Tumorstenosose unerlässlich.

P.FOCKENS et al.(1994), die für diese Aufgabe eine miniaturisierte Sonde in einer Pilotstudie vorstellten, halten dazu lapidar fest und beziehen sich dabei auf das Staging durch konventionelle Echoendoskope: „*In these patients, the preoperative staging for T-Stage, N-Stage, and for the detection of distant malignant lymphnodes near the celiac axis (M-Stage) is incomplete* ”

Aber auch ihre Ansätze zur Problemlösung durch eine miniaturisierte Echo-sonde brachten nicht den erwarteten Erfolg. K.F.BINMOELLER et al. (1996) bewerten diesen Ansatz kritisch so:

„*Fockens et al. have recently used a prototype balloon-fitted miniprobe to stage highly stenotic esophageal carcinomas in four patients. Complete T- and N- Staging was feasible, however M-Staging was not possible despite water-filling of the balloon contained in the outer sheath.* ”

Die eigenen Daten zur Qualität des M-Staging bei stenosierenden Karzinomen gemessen an der histopathologischen Klassifikation der entsprechenden Operationspräparate (p-staging) ergibt sich in der Übersicht aus Tabelle 15:

Tabelle 15: Qualität des M-Staging im Bereich der zöliakalen Achse bei Patienten mit stenosierendem Karzinom der Speiseröhre und des ösophagokardialen Übergangs.

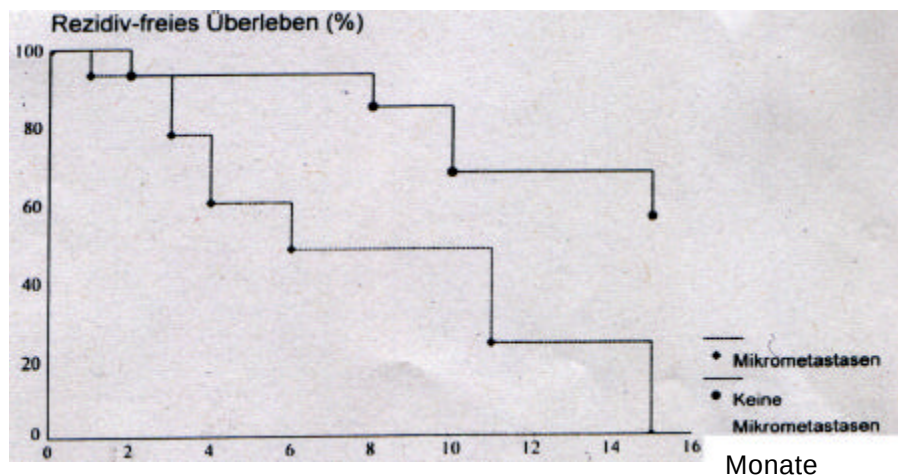
Autoren	p-Staging(n)	Overall accuracy	M0	M1
M.F. Catalano et.al (1999)	145	96%	?	79%
K.F.Binmoeller et al. (1995)	38	91%	94%	75%
Eigene Studie (1992-1996)	88	80%	81%	78%

Konträr zur Staging-Qualität beim Nachweis tumorbefallener mediastinaler Lymphknoten haben wir einheitlich für die zöliakalen Lymphknoten Schwächen beim Qualitätsmerkmal „Sensitivität“. Die Quoten fehlerhaft negativ klassifizierter Lymphknoten erscheinen mit etwa einem Viertel aller Patienten unangemessen hoch. Gerade für diese Lokalisation muß demnach die Forderung von A.FRITSCHER-RAVENS und N.SOEHENDRA (2001) nach einer obligaten Absicherung der Echo-Diagnostik durch feingewebliche Zusatzinformationen mit Hilfe ultraschallgesteuerter Feinnadelpunktion (EUS- FNA) nachdrücklich betont werden.

Ungeachtet der wünschenswerten befriedigenden Qualitätsverbesserung des präoperativen Staging durch die unterschiedlichen technischen Modifikationen der EUS und EUS-FNA werden damit vermutlich nur Teile des Problems der Tumorausbreitung und deren Feststellung erfaßt.

Erstmals 1985 berichteten B.PASSLICK et al. aus der Arbeitsgruppe um J.R.IZBICKI und C.E.BROELSCH über den Nachweis von Mikrometastasen in Lymphknoten beim Ösophaguskarzinom. In einer ersten Studie an 37 Patienten untersuchten sie immunhistochemisch durch Markierung mit monoklonalen antiepithelialen AK (APAAP, Ber-EP4) alle histopathologisch zunächst unauffälligen Lymphknoten (n = 187). Bei 24 der 187 LK (12,8%) konnten sie positive Reaktionen nachweisen. Davon waren 16 der 37 Patienten (= 43,2%) betroffen. Die klinische Bedeutung des Befundes wurde durch die vergleichende Analyse der Überlebenszeiten von Patienten mit freien und markierten Lymphknoten belegt (Abbildung13)

Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben bei 37 Patienten mit operiertem Ösophaguskarzinom mit (n=15) und ohne (n=17) nodalen Mikrometastasierungen; $P < 0,01$, Log rank Test (nach B.PASSLACK et al., 1995).



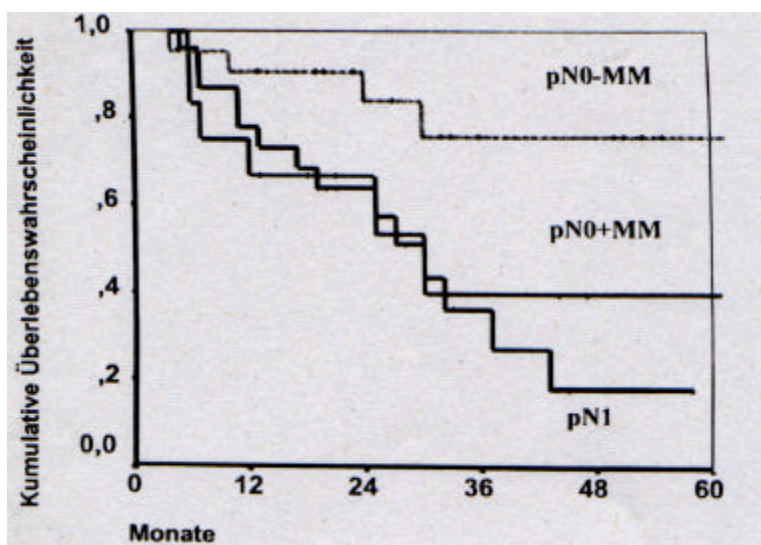
In Fortsetzung dieser ersten Erfahrungen publizierte die gleiche Arbeitsgruppe unter J.R.IZBICKI (1997) eine weitere Analyse von jetzt 68 Patienten mit Ösophaguskarzinom (49 Plattenepithelkarzinome, 19 Adenokarzinome) mit negativen LK-Status (NO) in 30 Fällen und pNI in 38 Fällen. Insgesamt wurden für die Aufarbeitung 1308 Lymphknoten geteilt und jeweils parallel histopathologisch und immunhistochemisch (APAAP, monoklonal Ber-EP4). Die Präparate wurden kodiert und geblindet von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet.

Bei 76 von 399 histopathologisch tumorfreien LK (= 17%) wurden Ber-EP4-positive Zellen nachgewiesen, diese gehörten zu 42 von 68 Patienten (=62%). In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte der Nachweis von Ber-EP4-Zellen als prognostisch unabhängiges Merkmal für die Dauer der Rezidivfreiheit und für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Alle Patienten, die sowohl histopathologisch als auch immunhistochemisch tumorfrei waren, zeigten im Kontrollzeitraum von 2 Jahren kein Tumorrezidiv. Spezielle Untersuchungen zur biologischen Bedeutung dieser Mikrosatellitenzellen nahm erneut die Arbeitsgruppe von J.R.IZBICKI (P.SCHEUNEMANN et al. 1999) vor. Sie züchteten dazu eine permanente Tumorzelllinie aus einem nur im-

munhistochemisch positiven Lymphknoten (LN1590) und parallel aus dem Primärtumor (PT1590) eines Patienten mit Ösophaguskarzinom. Nach Transplantation der Zelllinien in SCID-Mäuse verhielten sich beide proliferationsfähig, tumorig und bildeten Mikrometastasen aus. Man darf daraus schließen, daß es sich um Stammzellen späterer Makrometastasen handelt.

Eine Arbeitsgruppe um J.R.SIEWERT (M.FEITH et al., 2000) untersuchte analog die Lymphknoten von 73 Patienten mit Adenokarzinomen und 69 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre mit gleicher Technik (Ber-EP4, APAAP) immunhistochemisch. Dabei ergaben sich unterschiedliche Frequenzen von Mikrometastasen für Adeno- und Plattenepithelkarzinome (9,7% vs. 31,7%). Sie konnte in gleicher Weise statistisch gesicherte unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten und –zeiten je nach Makro- und Mikrobefall der Lymphknotenstationen nachweisen (Abbildung 14)

Abbildung 14: Überlebensanalyse der Patientenstichprobe mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Kaplan-Meier). Es finden sich signifikante Unterschiede zwischen pN0 Patienten mit und ohne Mikrometastasen sowie solche mit histopathologisch positivem LK-Befall (M.Feith et al.,2000).



Für den zeitlichen Längsschnitt zur Aussaat dieser Mikrometastasen bleiben noch Fragen offen. Bemerkenswert sind dazu die Untersuchungen von N.R.FRÜHAUF et al. (2000) zur intraoperativen Tumorausschwemmung im venösen Blut. Sie konnten bei gastrointestinalen Tumoren in 78% im zirkulierenden Blut intraoperativ nach Anreicherung und immunhistochemischer Markierung Tumorzellen nachweisen. Kontrollen waren stets negativ, während bei den gleichen Karzinompatienten präoperativ nur in 33% der Proben Tumorzellen vorhanden waren. Diese Differenz ist bemerkenswert und belastet den operativen Eingriff selbst als Hauptfaktor für die Aussaat von Tumorzellen.

Die genannten neueren Analysen von Tumormetastasierungen in Lymphknoten auf mikroskopischer Ebene müssen Anlaß sein, das bisherige Prozedere des präoperativen Staging erneut zu überdenken. Echoendoskopie und assoziierte Verfahren der Tumoranalyse in Lymphknoten durch zytologische und histopathologische Analysen sind offensichtlich nicht ausreichend, einen wirklichen Lymphknotenstatus zu erfassen. Zu diesen Verfahren sollten ergänzend solche hinzukommen, die auch Absiedlungen von Mikrosatelliten und Einzelzellen identifizieren können.

5. Zusammenfassung

Die möglichst exakte Abschätzung der Tumorausdehnung ist bei den Karzinomen der Speiseröhre unabdingbar, um dem Patienten eine rational begründete differenzierte Behandlungsempfehlung aufzeigen zu können. Diese diagnostische Leistung wird derzeit durch die Endosonographie (EUS) besonders zuverlässig und schonend vorgenommen. Bei stenosierend wachsenden Tumoren stößt das Verfahren jedoch auf technische Schwierigkeiten und Grenzen, die seine Ergebnisqualität entscheidend verringern.

Um diese Situation mit zwangsläufig inkomplettem Staging durch konventionelle Echoendoskope zu überwinden, wurden technologische Innovationen für die Stenoseproblematik entwickelt. Die hier vorgestellte Arbeit präsentiert die Ergebnisse der Untersuchungen mit einem neuen drahtgeführten Bougie-Echoendoskop, das überwiegend ohne vorherige mechanische Aufweitung einer Stenose die lokale Tumorausdehnung, die regionalen Lymphknoten im Mediastinum und die entfernteren in der zöliakalen Achse (d.h. erste Femabsiedlungen) zuverlässig erfassen kann. Dazu wurden in einer prospektiven konsekutiven unkontrollierten Studie von 1992 bis 1996 insgesamt 221 Patienten mit stenosierenden Karzinomen der Speiseröhre echoendoskopisch untersucht. In nur 18 Fällen wurde eine präliminare Weitung in gleicher Sitzung erforderlich. Bei allen Patienten konnte danach ein vollständiges Staging erreicht werden.

Die Qualität des Staging wurde bei 91 operierten Patienten im pathologisch-anatomisch aufgearbeiteten Resektionspräparat (p-Staging) geprüft. 88 von ihnen mit vollständig vorhandenem Datensatz konnten für diese Prüfung verwendet werden.

Insgesamt waren für das T-Staging, die lokale Tumorausbreitung in die Tiefe des Raums, Karzinome des Stadium T3 besonders zuverlässig zu klassifizieren. Die Stadien T2 waren durch fehlerhaftes Overstaging, die Stadien T4 durch Understaging belastet.

Besondere Schwächen der echendoskopischen Diagnostik ergaben sich für das N-Staging (mediastinale Lymphknoten). Hierbei waren besonders hohe Quoten von Overstaging bei pNO-Lymphknoten auffällig. Das Ausmaß der Fehleinschätzung läßt einen systematischen Fehler bei der Wahl der Beurtei-

lungskriterien und deren Gewichtung vermuten. Die Analyse von Fernabsiedlungen im Bereich der zöliakalen Achse wurde in gleicher Weise durch Overstaging und Understaging belastet.

Danach ist der Schluß zulässig, daß die alleinige echomorphologische Klassifikation zur Ermittlung der N- und M-Stadien beim Ösophaguskarzinom nicht ausreichend zuverlässig ist. Sie sollte obligat durch zusätzliche feingewebliche Analysen der verdächtigen Lymphknotenstationen, etwa durch ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktionen (EUS-FNA) ergänzt werden. Auf diese Weise lassen sich die EUS-Defizite befriedigend kompensieren. Weitere Aufmerksamkeit sollte mikroskopischen Tumorabsiedlungen gelten, die offensichtlich mit bisher praktizierter Technologie nicht oder nicht zuverlässig zu erfassen sind. Ihre klinische Bedeutung wird erst in Ansätzen erarbeitet und ihr biologisches Gewicht für das Patientenschicksal wäre noch weiter zu verfeinern und zu evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

Bhutani MS (1998): „Probing“ the endoscopic ultrasound (EUS) catheter probe: a small Stepp for EUS or a giant leap ?

Gastrointest Endosc 48:542-545

Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ (1997): A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion.

Gastrointest Endosc 45:474-479

Binmoeller KF, Seifert H, Seitz U, Izbicki JR, Kida M, Soehendra N (1995): Ultrasonic esophagoprobe for TNM staging of highly stenosing esophageal carcinoma.

Gastrointest Endosc 41:547-552

Binmoeller KF (1997): The Ultrasonic Esophagoprobe for the TNM staging of Stenosing Esophageal and Cardia Carcinoma.

Konstanz, Schnetztor-Verlag

Bollschweiler E, Schneider P, Hölscher A (1997): Steigende Inzidenz von Adenocarcinomen in Oesophagus und in der Cardia - Einfluß epidemiologischer Daten auf Entwicklungen in der Chirurgie

Langenbecks Arch Chir Suppl II : 372-374

Burkitt DP (1979): Epidemiologica Features of Gastrointestinal Cancer.

Front.gastrointest Res. S4, 86-95 (Karger, Basel)

Catalano MF, Van DJ, Sivak MJ (1995): Malignant esophageal strictures: Staging accuracy of ultrasonic endoscopy.

Gastrointest Endosc 41: 535-539

Catalano MF, Alcocer E, Chac A, Nguyen CC, Raijman I, Geenen J, Sivak MV (1999): Evaluation of metastatic celiac axis lymph nodes in patients with esophageal carcinoma: accuracy of EUS.

Gastrointest Endosc 50:352-356

Chak A, Canto M, Gerdes H, Lightdale CJ, Hawes RH, Wiersema MJ, Kallimanis G, Tio TL, Rice TW, Boyce HW, Sivak MV (1995): Prognosis of esophageal cancers preoperatively staged to be locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound (EUS): a multicenter retrospective cohort study.

Gastrointest Endosc 42:501-506

Chak A, Canto M, Stevens PD, Lightdale CJ, van de Mierop F, Cooper G, Pollack BJ, Siva MV (1997): Clinical applications of a new through-the-scope ultrasound probe: prospective comparison with an ultrasound endoscope.

Gastrointest Endosc 45:291-295

Chak A, Soweid A, Hoffman B, Stevens P, Hawes RH, Lightdale CJ, Cooper GS, Canto MI, Sivak MV (1998): Clinical implications of endoluminal ultrasonography using through-the-scope catheter probes.

Gastrointest Endosc 48:485-490

Chak A, Isenberg G, Mallery S, Van Dam J, Cooper GS, Sivak MV (1999): Prospective comparative evaluation of video US endoscope.

Gastrointest Endosc 50:695-699

Chen M (1998): Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) mit 12/20 MHz-Minipröben für das prätherapeutische Staging von Frühkarzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes.

Dissertation, Hamburg 1998

Falk GW (1999): Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: risk stratification and cancer risk.

Gastrointest Endosc 49: S29-S34

Feith M, Stein HJ, Mueller J, Werner M, Siewert JR (1999): Lymphknoten-mikrometastasen beim Adeno- und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus: Unterschiede in der Biologie des Lymphknotenbefalls ?
DGC, Kongressband 1999; Springer, Berlin-Heidelberg-NewYork

Fink U, Pfeiffer G, Gossmann A, Preusser P, Wilke HJ, Siewert JR (1990): Perioperative Chemotherapie bei Plattenepithelcarcinomen des Oesophagus.
Langenbecks Arch Chir Suppi II: 107-110

Fockens P, van Dullemen HM, Tytgat GN
Endosonography of stenotic esophageal carcinomas: preliminary experience with an ultra-thin, balloon-fitted ultrasound probe in four patients.
Gastrointest Endosc. 1994 Mar-Apr;40(2 Pt 1):226-8.

Fraunberger L, Kraus B, Dworak O (1996): Verteilung von Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen beim Ösophaguskarzinom.
Zentralbl Chir 121:102-105

Fritscher-Ravens A, Soehendra N (2001): Stellenwert der Endosonographie in der Diagnostik des Ösophaguskarzinoms.in: Izbicki JR, Chernousov A, Bröring DC, Bogopolski PM, Schreiber HW (Hrsg.): Chirurgie des Ösophagus - ein Operationsatlas.
Steinkopff, Darmstadt 2001

Frühauf NR, Oldhafer KJ, Kaudel CP, Raab R (1999): Nachweis intraoperativer freigesetzter Tumorzellen im venösen Blut bei Patienten mit GI-Tumoren.
DGC, Kongressband 1999; Springer, Berlin-Heidelberg-NewYork

Gretschel S, Hünnerbein M, Below C, Schlag PM (1997): Stellenwert der Endosonographie bei Tumoren des oberen GI-Traktes bei Vergleich unterschiedlicher Scanner (Radial 360° und Sektor-Scanner 120°)
Langenbecks Arch Chir Suppi II: 465-467

Grimm H, Soehendra N, Hamper K, Maas R (1990): Endosonography versus computed Tomography for determination of locoregional spread in esophageal cancer: a prospective controlled study. In: Ferguson MK, Little AG, Skinner DB (Ed.): Diseases of the Esophagus.

NewYork, Futura

Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N (1992) : Ultrasonic Esophagoprobe (prototyp I). *Gastrointest Endosc* 38:490-493

Grimm H, Binmoeller KF, Hamper K, Koch J, Henne-Bruns D, Soehendra N (1993): Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer.

Endoscopy 25:224-230

Grund KE, Noetzel J, Zindel C (1996): Ösophaguskarzinom: Downstaging oder Stent ?

*Langenbecks Arch Chir Suppl.*11: 755-758

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.

Gastrointest Endosc 44:388-393

Hiele M, De Leyn P, Schurmans P, Lerut A, Huys S, Geboes K, Gevers AM, Rutgeerts P (1997): Relations between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagogastricjunction.

Gastrointest Endosc 45:381-386

Hordijk ML, Kok TC, Wilson JH, Mulder AH: Assessment of response of esophageal carcinoma to induction chemotherapy.

Endoscopy. 1993 Nov;25(9):592-6.

Hordijk ML, Zander H, van Blankenstein M, Tilanus HW:

Influence of tumor stenosis on the accuracy of endosonography in preoperative T staging of esophageal cancer.

Endoscopy. 1993 Feb;25(2):171-5.

Hünerbein M, Ghadimi GM, Haensch W, Schlag PM (1998): Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes.

Gastrointest Endosc 48:371-375

Izbicki JR, Hosch SB, Rehders A, Pantel K, Broelsch CE (1997): Prognostische und therapeutische Bedeutung einzelner disseminierter Tumorzellen in Lymphknoten beim Ösophaguskarzinom.

Langenbecks Arch Chir. Suppl I: 781-784

Junginger Th, Dutkowski P (1997): Leitlinien zur Therapie des Ösophaguskarzinoms. Langenbecks Arch Chir Suppl II: 146-151

Kimmey MB (1995): Endoscopic ultrasonography for esophageal cancer staging: impact on patient outcome (Editorial).

Gastrointest Endosc 42:593-594

Kitajima M, Kitagawa Y, Ohmori T, Kawakubo H, Ozawa S, Ando N (2000): Endoscopic and Surgical Treatment of Preneoplastic and Early Squamous Cell Cancer of the Esophagus.

DGC, Kongressband 2000, Springer, Berlin-Heidelberg-NewYork etc.

Kraerner SJM, Stein HJ, Feussner H, Siewert JR (1996): Stellenwert der erweiterten diagnostischen Laparoskopie beim Oesophaguscarcinom.

Langenbecks Arch Chir Suppl I:33-36

Kremer B, Marxsen J, Grimm H, Stoffi-egen C, Schmid A, Henne-Bruns D (1998): Oesophaguskarzinom: Die Leitlinien der chirurgischen Therapie.

Langenbecks Arch Chir Suppl II: 284-289

Lerut TE, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Cuypers P, Van Cleynenbreughel B (1994): Advanced Esophageal Carcinoma.

World J Surg 18:379-387

Mallery S, Van Dam J (1999): Increased rate of complete EUS staging of patients with esophageal cancer using nonoptical, wire-guided echoendoscope. Gastrointest Endosc 50:53-57

Menke-Pluymers MBE, Hop WCJ, Dees J (1993): Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus.

Cancer 72: 1155-1158

Menzel J, Nottberg H, Hoepffner N, Senninger N, Domschke W (1998): Präoperatives Staging stenosierender Ösophaguskarzinome - Prospektiver Vergleich der Mini-Sondensonographie mit der konventionellen Endosonographie.

Langenbecks Arch Chir Suppl II: 1354-1359

Miros M, Kerlin P, Walker N(1991): Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett' s esophagus.

Gut 32:1441-1446

Murata Y, Suzuki S, Hashimoto H (1988): Endoscopic ultrasonography of the upper gastrointestinal tract.

Surg Endosc 2:180-183

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.

Gastromtest Endosc 44:23-28

Passlick B, Izbicki JR, Rehders A, Pantel K, Broelsch CE (1995): Lymphknoten- Mikrometastasierung bei Patienten mit Ösophaguskarzinom.

Langenbecks Arch Chir Suppl 1: 221-225

Rösch T, Classen M (1990): A new ultrasonic probe for endosonographic imaging of upper GI tract.

Endoscopy 22:41-46

Roubein LD: Endoscopic ultrasonography and the malignant esophageal stricture:

implications and complications. (Editorial) (1995)

Gastromtest Endosc 41:613-615

Schäfer H, Schneider M, Metzger R, Mönig P, Flucke U, Hölscher AH (2000): Endoskopischer Stenosegrad und histologische Regression nach neoadjuvanter Radio- /Chemotherapie beim Plattenepithelcarcinom des Ösophagus.

DGC Kongressband 2000; Berlin-Heidelberg-NewYork etc., Springer

Scheunemann P, Hosch SB, Witter K, Kraus J, Speicher MR, Pantel K, Izbi-cki JR (1999): Untersuchungen aus einem Lymphknoten eines Patienten mit resektablem Ösophaguskarzinom.

Langenbecks Arch Chir Suppl 1:105-108

Siewert JR, Dittler HJ (1993): Esophageal Carcinoma: Impact of Staging on Treatment.

Endoscopy 25:28-32

Tio TL, Tytgat GNJ (1986): Endoscopic ultrasonography in analysing per-intestinal lymphnode abnormality. Preliminary results of studies in vitro and in vivo scand J Gastroenterol Suppl. 1986;123:158-63.

Tio TL, Cohen P, Coene PP, Udding J, den Hartog Jäger VGA, Tytgat gNJ (1989): Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma. Gastroenterology 96:1478-1486

Tuyns AJ, Pequignot G, Jensen DM (1979): Role of Diet, Alcohol and Tobacco in Esophageal Cancer, as Illustrated by Two Contrasting High-incidental Areas in the North of Iran and West of France.

Front. Gastrointest Res 4,101-110 (Karger, Basel)

Van Dam J, Rice TW, Catalano MF, Kirby T, Sivak MJ (1993): High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage: Risks of endosonographic evaluation.

Cancer 71:2910-2917

Yanai H, Yoshida T, Harada T, Matsumoto Y, Nishiaki M, Shigemitsu T, Tada M, Okita K, Kawano T, Nagasaki S (1996): Endoscopie ultrasonography of superficial esophageal cancers using a thin ultrasound probe system equipped with switchable radial and linear scanning modes.

Gastrintest Endosc 44:578-582

Zoller WG, Siebeck M, Schweiberer L (1996): Endosonographie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes: Routinemäßiger Einsatz gerechtfertigt ?

Langenbecks Arch Chir Suppl II: 747-752

A. Verzeichnis der Tabellen

Seite

Tabelle 1:	Übersicht zum AJCC/UICC Staging von Karzinomen der Speiseröhre	3
Tabelle 2:	Relative Anteile der verschiedenen T-Stadien am Ösophaguskarzinom aus zwei Sammelstatistiken n.K.F.BINMOELLER, 1997	4
Tabelle 3:	Passagerate von Echoendoskopen bei stenosierenden Ösophaguskarzinomen	4
Tabelle 4:	Vergleich der Staging-Qualität von CT und EUS für die lokoregionäre Tumorklassifikation des Ösophaguskarzinoms	9
Tabelle 5:	EUS bei stenosierenden Ösophaguskarzinomen; Perforationsrisiko infolge präliminarer Dilatation	11
Tabelle 6:	UICC Klassifikation (1987) des Ösophaguskarzinoms	21
Tabelle 7:	Verteilung des endosonographisch ermittelten LK-Status auf die verschiedenen T-Stadien bei insgesamt 221 untersuchten Patienten	30
Tabelle 8:	Verteilung des endosonographisch ermittelten Fernmetastasen-Status auf die verschiedenen T-Stadien bei insgesamt 221 untersuchten Patienten	31
Tabelle 9:	Treffsicherheit des endosonographischen T-Staging gemessen am p-Staging des Operationspräparates bei 88 chirurgisch behandelten Patienten	32
Tabelle 10:	Vorhersagequalität des endosonographischen N-Staging im Vergleich zum p-Staging am Resektionspräparat bei 88 der 91 operierten Patienten	33

Tabelle 11: Treffsicherheit des endosonographischen M-Staging im Bereich der zöliakalen Achse verglichen mit den Befunden am Resektionspräparat.34

Tabelle 12: Staging bei Stenosierenden Karzinomen der Speiseröhre und des Ösophagokardialen Übergangs - Übersicht zu den Stichprobenmerkmalen37

Tabelle 13: Kontrollierte Qualität des T-Staging bei stenosierenden Karzinomen der Speiseröhre und des Ösophagokardialen Übergangs.38

Tabelle 14: Kontrollierte Qualität des N-Staging bei stenosierenden Tumoren der Speiseröhre und des Ösophagokardialen Übergangs.39

Tabelle 15: Qualität des M-Staging im Bereich der zöliakalen Achse bei Patienten mit stenosierendem Karzinom der Speiseröhre und des Ösophagokardialen Übergangs.41

B. Verzeichnis der Abbildungen

Seite

Abbildung 1: Zunahme der Häufigkeit von Adenokarzinomen der Speiseröhre.....2

Abbildung 2: Aufbau der Instrumentenspitze der Olympus Esophagoprobe MH 908 mit einem Durchmesser von 7,9 mm (unten) im Vergleich zum konventionellen Echoendoskop Olympus GU UMS mit 13,2 mm Durchmesser.....18

Abbildung 3: hochgradig stenosierend wachsendes Ösophaguskarzinom.....19

Abbildung 4: Echoaufbau der normalen Ösophaguswand(Ö) in fünf abwechselnd echoreichen und echoarmen Schichten.....20

Abbildung 5: Endosonographisches Bild eines T1 -Tumors der die L.mucosa und L.submucosa befallen, ohne deren äußere Grenze zu überschreiten.....22

Abbildung 6: T2-Tumor(T2) im endosonographischen Bild mit Befall der L.muscularis propria.....23

Abbildung 7: a.Endosonographisches Bild eines T3-Tumors(T3) mit Infiltration aller Wandschichten incl. der periösophagealen Adventitia; **b.** pathologisch-anatomischer Makro-Schnitt eines T3-Tumors mit Befall aller Wandschichten.....23

Abbildung 8: Endosonographisches Bild eines T4-Tumors(T4) mit Infiltration von Umgebungsorganen.....24

Abbildung 9: Geschlechtsverteilung der 221 endosonographisch Untersuchten Patienten mit stenosierenden Tumoren des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.....26

Abbildung 10: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen verschiedener histologischer Tumortypen.....	27
Abbildung 11: Relative Anteile von Plattenepithel- und Adenokarzinomen auf die Verschiedenen Abschnitte der Speiseröhre.	28
Abbildung 12: Relative Anteile der T-Stadien an Plattenepithel- und Adenokarzinomen bei einer Verteilung der Grundgesamtheit von 57% zu 42%.....	29
Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben bei 37 Patienten mit operiertem Ösophaguskarzinom mit (n=15) und ohne (n=17) nodalen Mikrometastasierungen.....	43
Abbildung 14: Überlebensanalyse der Patientenstichprobe mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Kaplan-Meier).....	44

Curriculum Vitae

60

Name, Vorname : Jung, Jun-Young

Geburtsdatum/-Ort: 6.6.1969 / Seoul, Südkorea

Familienstand : ledig

Schulbildung :

1976-1979	Grundschule in Seoul Südkorea
1979-1980	Grundschule in Waltrop, Deutschland
1980-1987	Theodor-Heuss Gymnasium, Waltrop
1987-1990	Heilwig-Gymnasium, Hamburg mit Abschluß Abitur

Studium :

09/90-04/91	Jura, Universität Hamburg
04/91-06/98	Humanmedizin, Universität Hamburg
1993	Physikum
1995	1. Staatssexamen
1997	2. Staatsexamen
17.06.1998	3. Staatsexamen

Berufserfahrung :

1989-1997	Allgemeines Krankenhaus Hamburg Altona als Pflegehilfskraft; Evangelische Stiftung Hamburg Alsterdorf, als Erzieher(Studienbegleitend)
-----------	--

Famulatur:

03/94-04/94	Allgemeines Krankenhaus Hamburg Altona, Innere Medizin
07/95-09/95	Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf, Endoskopische Chirurgie
09/95-10/95	Universitätskinderkrankenhaus Hamburg Eppendorf, Pädiatrie
02/96-03/96	Allgemeines Krankenhaus Hamburg Heidberg, Augenheilkunde

Praktisches Jahr:

04/97-06/97	Allgemeines Krankenhaus Hamburg Barmbek, Chirurgie
06/97-08/97	Seoul National University Clinic, Chirurgie
08/97-10/97	Universitätsaugenklinik Eppendorf Augenheilkunde
10/97-12/97	Jules-Stein-Eye Institute Medical School University of California Los Angeles Augenheilkunde
12/98-02/98	Medical School University of California Los Angeles Innere
02/98-03/98	Medical School University of California San Diego Innere

Arzt in Praktikum :

09/98-07/99	TCM-Klinik Kötzing(Traditionelle-Chinesische-Medizin)
08/99-03/00	Kreiskrankenhaus Parsberg Innere

Assistenzzeit

04/00-	Albertinenkrankenhaus Dissen, Innere
--------	--------------------------------------

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. N. Soehendra, Direktor der Abteilung für Endoskopische Chirurgie des Universitätskrankenhauses Hamburg, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung Einblick und Faszination für das Gebiet der chirurgischen Endoskopie zu erwerben, für die Gelegenheit, diese Dissertation an seinem Institut entstehen zu lassen, und für seine Unterstützung.

Herrn PD. Dr. med. KF. Binmoeller, ehemals Oberarzt der Abteilung für Endoskopische Chirurgie des Universitätskrankenhauses Hamburg, danke ich herzlich für die Verfügungstellung der Daten und die Unterstützung während der gesamten Studie.

Herrn Prof. Dr. med. M. Rehner danke ich ganz besonders für die gute Betreuung und die Unterstützung der Studie.

ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

