

Aus dem Klinikum Stuttgart  
Katharinenhospital  
Zentrum Innere Medizin  
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. W. G. Zoller

Stellenwert der präoperativen Endosonographie zur stadiengerechten  
Therapieentscheidung beim Ösophaguskarzinom

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von  
Dinh Duoc Tran  
aus Vung-Tau / Vietnam

- 2012 -

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h. c. W. G. Zoller

2 Berichterstatter: Professor Dr. N. P. Malek

*Wer die Vergangenheit nicht ehrt, verliert die Zukunft.*

*Wer seine Wurzeln vernichtet, kann nicht wachsen.*

F. Hundertwasser

meinen Eltern  
sowie  
Ngân und An Hy

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie	1
1.1.1.	Inzidenz	1
1.1.2.	Mortalität	2
1.2.	Risikofaktoren	2
1.3.	Klinik	3
1.4.	Diagnostik	4
1.5.	Therapie	4
1.6.	Entwicklung der Endosonographie	5
1.7.	Endosonographie Darstellung des Ösophagus	6
1.8.	Fragestellung – Ziel der Arbeit	7
2.	Patienten, Material und Methoden	8
2.1.	Patienten	8
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	8
2.3.	Technische Grundlagen	8
2.4.	Untersuchungstechnik	9
2.5.	Ergebnisdokumentation	10
2.6.	Chirurgische Resektion und histopathologische Untersuchung	13
2.7.	Recherche	13
2.8.	Ordnungsprinzip	14
2.9.	Statistik	15
3.	Ergebnisse	17
3.1.	Gesamtkollektiv	17
3.2.	Basisdaten	18
3.3.	Histopathologische Verteilung	20
3.4.	Endosonographische Verteilung	20

3.5.	Konkordanz und Diskordanz für T- und N-Stadien	21
3.5.1.	T1-Stadium	21
3.5.2.	T2-Stadium	22
3.5.3.	T3-Stadium	23
3.5.4.	T4-Stadium	24
3.5.5.	N <sup>-</sup> -Stadium	25
3.5.6.	N <sup>+</sup> -Stadium	26
3.6.	Kontingenzanalyse für das gesamte T- und N-Stadium	27
3.7.	Gesamtgenauigkeit	27
3.8.	Kontingenzanalyse für das Geschlecht	28
3.8.1.	Frauen	28
3.8.2.	Männer	28
3.9.	Kontingenzanalyse für das Alter	29
3.9.1.	Jünger oder genau 62 Jahre	29
3.9.2.	Älter als 62 Jahre	29
3.10.	Kontingenzanalyse für die Histologische Klassifizierung	30
3.10.1.	Adenokarzinom	30
3.10.2.	Plattenepithelkarzinom	30
3.11.	Kontingenzanalyse für die Tumorlokalisierung	31
3.11.1.	Lokalisation im thorakalen Ösophagus	31
3.11.2.	Lokalisation im gastroösophagealen Übergang	31
3.12.	Kontingenzanalyse für die Tumurlänge	32
3.12.1.	Tumor kürzer oder genau 5cm	32
3.12.2.	Tumor länger als 5cm	32
3.13.	Kontingenzanalyse für die tumorbefallene Zirkumferenz	33
3.13.1.	Tumorbefall von weniger oder genau die Hälfte der kompletten Zirkumferenz	33
3.13.2.	Tumorbefall von mehr als die Hälfte bis komplette Zirkumferenz	33
3.14.	Kontingenzanalyse für das Untersuchungsgerät	34
3.14.1.	GF-UM 160	34
3.14.2.	MH 908	34

3.15.	Kontingenzanalyse für die Klinik der EUS-Untersuchung	35
3.15.1.	Interne EUS-Untersuchungen	35
3.15.2.	Externe EUS Untersuchungen	35
3.16.	Kontingenzanalyse für verschiedene Untersucher	36
3.16.1.	Untersucher mit weniger als 15 Untersuchungen	36
3.16.2.	Untersucher mit mehr als 15 Untersuchungen	36
3.17.	Exakter Fisher-Test	36
3.17.1.	Exakter Fisher-Test für T- und N-Stadien (korrekt bewertet)	37
3.17.2.	Exakter Fisher-Test für T- und N-Stadien (overstaged)	37
3.17.3.	Exakter Fisher-Test für T- und N-Stadien (understaged)	37
3.17.4.	Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im T-Stadium (korrekt bewertet)	38
3.17.5.	Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im T-Stadium (overstaged)	39
3.17.6.	Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im T-Stadium (understaged)	40
3.17.7.	Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im N-Stadium (korrekt bewertet)	41
3.17.8.	Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im N-Stadium (overstaged)	42
3.17.9.	Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im N-Stadium (understaged)	43
4.	Diskussion	44
4.1.	Gesamtkollektiv	44
4.2.	Basisdaten	45
4.3.	Histopathologische Verteilung	45
4.4.	Konkordanz und Diskordanz für die pT-Stadien	46
4.5.	Konkordanz und Diskordanz für die pN-Stadien	49

4.6.	Tumorbezogene, patientenbezogene und untersucherbezogene Merkmale	51
4.7.	Begrenzung dieser Studie	52
	4.7.1. Selektionsbias	53
	4.7.2. Untersuchervariabilität	53
4.8.	Schlussfolgerung	53
5.	Zusammenfassung	54
6.	Literaturverzeichnis	55
7.	Abbildungsverzeichnis	64
8.	Tabellenverzeichnis	64

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom
AUFL	Auflage
CIV	central intranodal blood vessels
CT	Computertomographie
EC	Ösophaguskarzinom
EFT	Exakter Fisher-Test
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosaresektion
EUS	endoskopischer Ultraschall
FN	falsch negativ
FNA	fine needle aspiration
FP	falsch positiv
GEJ	gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GERD	gastroesophageal reflux disease
LAD	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
NPW	negativer prädiktiver Wert
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
PIA	professional imaging archiving
PC	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PPW	positiver prädiktiver Wert
RN	richtig negativ
RP	richtig positiv

## 1. Einleitung

### 1.1. Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms

#### 1.1.1. Inzidenz

Weltweit treten laut dem Jahresbericht 2008 der IARC (International Agency for Research on Cancer) jährlich 450.000 neue Fälle von Ösophaguserkrankungen auf. Bei Männern steht das Ösophaguskarzinom (EC = Esophageal Cancer) an 6. Stelle der Krebsneuerkrankungen und bei Frauen an 9. Stelle [1, 2]. Für Bevölkerungsgruppen aus den USA mit schwarzer Hautfarbe sowie Südamerika, Asien, Frankreich und Afrika gibt es hohe Inzidenzen für das Auftreten von malignen Speiseröhrentumoren. Am auffälligsten ist jedoch die Stadt Jiashan in China mit 20,2% für die männliche Bevölkerung. Die auf die Welt altersstandardisierte Inzidenzrate für alle EC beträgt für Männer 6,8 und Frauen 0,84 Fälle pro 100.000 Einwohner [3, 4].

In Deutschland liegt die Inzidenz bei 3.900 Männer und 1.050 Frauen, entsprechend einem Anteil von 1,7% an allen bösartigen Neoplasien bei den Männern und 0,5% bei den Frauen. Männer erkranken derzeit etwa 3mal häufiger und im Mittel 4,5 Jahre früher an einem Ösophaguskarzinom als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 65 Jahren [5].

Während die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms (PC) in den letzten Jahren in den Hochrisikogebieten rückläufig war, gab es in Regionen mit geringem Erkrankungsrisiko eine stabile Zunahme [6, 7].

In den USA zeigte sich für die Entwicklung eines PC der Speiseröhre ein 2 – 5-mal höheres Risiko für Menschen mit schwarzer Hautfarbe, was die Autoren dazu vermuten ließ, dass diese Entität mit einem niedrigen sozioökonomischen Status verbunden ist [6], im Gegensatz dazu das Adenokarzinom (AC) und den höheren Status [8, 9].

Für die Inzidenz des AC konnte in den letzten Jahren eine deutlichere Zunahme für die westlichen Industrienationen festgestellt werden [10]. Bollschweiler und

Ell sprechen dieser Entität sogar mit einer durchschnittlichen Zunahme von 20% pro Jahr die stärkste Zuwachsrate von allen Tumoren zu [11]. Vor allem ist dieser exponentielle Anstieg in den USA, Australien und in Europa zu finden[8]. Seit Mitte der neunziger Jahre erreicht die Inzidenz des AC in den USA und wenigen europäischen Ländern 1-4 Fälle / 100.000 und übertraf zum Teil die des PC [6]. Weltweit betrachtet ist jedoch die Inzidenz des PC höher als die des AC [8]. Bevorzugt für das AC sind Männer im Verhältnis 4 - 7 : 1 [6, 12 ,13]. Allerdings findet sich in Hochinzidenzgebieten, vor allem in Asien, ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Männern und Frauen [14]. Die Diagnose des AC wird im Durchschnitt mit dem 65. Lebensjahr gestellt, 10 Jahre über dem des PC [3, 6, 13, 15].

#### 1.1.2. Mortalität

Das Ösophaguskarzinom ist die sechsthäufigste krebisbedingte Todesursache weltweit [14]. Es sterben jährlich 380.000 Menschen an den Folgen des Ösophaguskarzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 10% [6]. In unterschiedlichen geographischen Gebieten variiert diese zwischen 5 - 44%, die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei 11 Monaten nach Diagnosestellung [16 - 19]. Denn nach wie vor werden in mehr als 70% der Fälle die Diagnose des EC erst in den fortgeschrittenen UICC - Stadien III oder IV gestellt [20].

Pisani et al. wertete Datenbanken der WHO aus 33 Ländern weltweit aus und ermittelte Mortalitätsraten für EC für 1995 von 7,3 Fälle pro 100.000 Einwohner für Männer und 3,5 für Frauen [2].

#### 1.2. Risikofaktoren

Für die Entwicklung eines Karzinoms ist in der Regel nicht eine einzelne Ursache bzw. Faktor entscheidend. Vielmehr führt das komplexe Zusammenspiel im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens von Noxen,

Verhaltensmuster, beeinflusst durch Religion und Kultur, sowie Erbanlagen zu der Entstehung einer Malignität. Seit Anfang der neunziger Jahre werden die ätiologischen Faktoren für die beiden histologischen Formen des EC getrennt untersucht.

Als auslösende Faktoren für Plattenepithelkarzinome konnten Alkohol- [19, 21 - 24] und Nikotinabusus [6, 8, 19, 25 - 27], heißer Tee [28, 29], Achalasie [30, 31] und Laugenverätzung [32] demarkiert werden. Kontrovers diskutiert wird die PC-Entstehung durch Exposition über die Nahrung [33-37].

Neben Barrett-Ösophagitis und Risikofaktoren, die mit GERD in Verbindung gebracht werden [8, 38 - 47], konnten vor allem Adipositas [6, 8, 26, 48 - 50] für die Entstehung von AC identifiziert werden. Zusätzlich werden Medikamenten, die den Sphinktertonus der Cardia herabsetzen, z.B. Asthmamedikamente, Nitroglycerin und Benzodiazepine [51 - 53] sowie H<sub>2</sub>-Blockern mit dem Auftreten von Adenokarzinomen des Ösophagus in Verbindung gebracht [54, 55].

### 1.3. Klinik

Frühsymptome treten selten auf, denn 70% der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen wandüberschreitenden Tumor mit nodulären und/oder Fernmetastasen [6, 13, 56 - 58].

Das klassische Leitsymptom des EC ist die ösophageale Dysphagie mit progredienter Schluckstörung für feste Speisen, welche im Verlauf auch Flüssigkeiten umfasst, gefolgt von Regurgitationen. Leider macht sich eine Dysphagie erst ab einer 2/3-Stenose bemerkbar. Neben den tumorbedingten B-Symptomatik können weitere Symptome wie Übelkeit, postprandiales Erbrechen, retrosternales Druckgefühl, obere gastrointestinale Blutungen, chronischer Husten, Dyspnoe sowie das Horner-Syndrom auftreten.

#### 1.4. Diagnostik

Nach Erhebung der Anamnese sowie des klinischen Befundes erfolgt die Endoskopie zur Erfassung der Tumorlokalisierung, Tumurlänge, und Oberflächenbeschaffenheit.

Neben der Endosonographie wird das Staging mit KM-Darstellung des Ösophagus, CT, PET-CT, MRT, abdomineller Ultraschall, Bronchoskopie oder eine diagnostische Laparoskopie mit intraoperativem Ultraschall je nach Tumorlokalisierung und therapeutischer Konsequenz komplettiert.

#### 1.5. Therapie

Die Therapie des EC ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und von der Tumorausbreitung, am besten erfasst durch die UICC-Einteilung. Darüber hinaus ist ein kurativer oder palliativer Ansatz relevant. Bezüglich zusätzlicher Radiochemotherapie zur chirurgischen Resektion konnten mehrere Studien, insbesondere die MAGIC-Studie, einen Vorteil der additiven, multimodalen Therapieform im fortgeschrittenen Stadium aufzeigen [59].

Tab. 1.1. Stadienabhängige Behandlung des EC

Stadium (UICC 7. Auflage)	Therapie
IA	Lokale Resektion Endoskopische Mukosaresektion (EMR) Endoskopische Submukosadissektion (ESD) Operation nach Merendino
IB-II	Chirurgische Resektion mit Lymphadenektomie
III-IV	Multimodale Behandlung
Palliativsituation	Symptomatische Therapie Argonplasmakoagulation

	Laser Fotodynamische Therapie
--	----------------------------------

#### 1.6. Entwicklung der Endosonographie

Der endoskopische Ultraschall (EUS) wurde zu Beginn der 80er Jahre eingeführt [60]. Entwickelt durch Wissenschaftler aus Deutschland, Japan und den USA wurde ein neuer Weg gesucht, die Bauchspeicheldrüse von innen heraus zu schallen. Transkutan reduzieren Meteorismus durch luft- und stuhlgefüllte Darmschlingen, Adipositas und Rippen die Abbildungsqualität des Pankreas. Durch die kurze Entfernung der zu untersuchenden Objekte, von intrainestinal her betrachtet, ermöglichte die Weiterentwicklung von hochfrequenten, piezoelektrischen Ultraschallwandlern eine hervorragende Auflösung mit Umgehung der oben erwähnten Hindernisse [61 - 63].

Wie auch die Endoskopie an sich hat die Endosonographie mittlerweile den diagnostischen Rahmen verlassen. Man kann mithilfe eines parallelen Zugangs Punktieren, Drainieren, Schneiden oder Stanzen Gewinnen. Die erste endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion wurde durch Wiersema im Jahre 1992 ausgeführt [64].

Im Staging des Ösophagus- und Kardiakarzinoms zeigten der Radial- und Longitudinal-EUS eine qualitative Gleichwertigkeit [65, 66].

Der entscheidende Vorteil des Longitudinal-EUS liegt in der Möglichkeit, unter Sicht aus der unmittelbaren Umgebung Gewebe durch eine Biopsie zu entnehmen.

Neben den Vorteilen kurzer Punktionswege mit geringerem Risiko des Tumorseeding im Stichkanal gegenüber perkutanen Techniken können auch kleine und kleinste Lymphknoten von < 5mm Größe zuverlässig punktiert werden.

Nachteilig ist die schwerer erlernbare Technik, da die gewohnte Diagnostik mittels transcutanem Ultraschall oder CT/MRT die Bilder eher radialähnlich in Transversalschnitte zeigt. Die Lernkurve für den Longitudinal-EUS ist weniger steil als die des Radial-EUS [67].

## 1.7. Endosonographie Darstellung des Ösophagus

Die Endosonographie ist ein sehr wertvolles Instrument für das lokale Staging. Durch das hohe Auflösungsvermögen können Strukturen, die unmittelbar diesen Wandschichten anliegen, davon differenziert und in ihrer Echogenität beurteilt werden. Somit lassen sich normale und pathologische Wandschichten sehr gut darstellen.

Die beiden innersten Schichten werden als Grenzlinieneintrittsecho und Mukosa oder ausschließlich als Mukosa interpretiert. Die mittlere echoreiche Schicht korreliert mit der Submukosa. Die äußere echoreiche Schicht entspricht der Serosa bzw. Adventitia, ist jedoch in der Regel nicht von der ebenfalls echoreichen Umgebung abzugrenzen (siehe Tab. 1.2.) [68 - 71].

Tab. 1.2. Sonographische Schichten der normalen Ösophaguswand [72]

Sonomorphologie der Darmwand	Interpretation
Echoreiche innere Schicht	Physikalisch bedingtes Eintrittsecho (Übergang Lumen/Mukosa)
Echoarme innere Schicht	Mukosa
Echoreiche mittlere Schicht	Submukosa
Echoarme äußere Schicht	Muscularis propria
Echoreiche äußere Schicht	Physikalisch bedingtes Austrittsecho (Serosa/Darmwandumgebung)

Dass die EUS im Staging von Ösophagustumoren geeignet [73 - 88] und dem CT und MRT überlegen ist [89 -91], konnte in mehreren Studien bereits nachgewiesen werden. Der Nachteil der EUS ist die geringe Eindringtiefe, wodurch in der Regel keine Fernmetastasen detektiert werden können [92, 93].

## 1.8. Fragestellung – Ziel der Arbeit

Die Behandlung des Ösophaguskarzinoms basiert in der Regel auf ein interdisziplinäres Therapiekonzept.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, welche Gewichtung dem endosonographischen Ultraschall in der Ausbreitungsdiagnostik und dem periinterventionellem Staging des Ösophaguskarzinoms beigemessen werden kann. Dabei waren folgende Fragestellungen maßgeblich:

- Die Qualität des endosonographischen uT- und uN-Staging bei Ösophaguskarzinomen, gemessen am pT- und pN-Staging des histopathologischen Operationspräparates
- Besondere Korrelationen von Tumormerkmalen, welche zu Staging-Irrtümern, speziell Understaging und Overstaging, führen können

## 2. Patienten, Material und Methoden

### 2.1. Patienten

Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller Patienten, die in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie im Katharinenhospital Stuttgart im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.12.2007 wegen eines Ösophaguskarzinoms operiert wurden.

### 2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden operierte Patienten mit einer präoperativ durchgeführten EUS-Untersuchung und histologischem Nachweis einer malignen Neoplasie eingeschlossen. Dabei war auch eine auswärts durchgeführte Endosonographie zulässig.

Von der Erfassung wurden Patienten mit folgenden klinisch-pathologischen Kriterien ausgeschlossen:

- Neoadjuvante Behandlung mit Radio- und / oder Chemotherapie
- Nichtüberwindbare Stenose und dadurch inkomplette EUS-Untersuchung
- Bougierung vor EUS-Untersuchung
- Benigne oder maligne Tumoren ohne eindeutige Angaben einer TNM-Klassifizierung
- Karzinomrezidive

### 2.3. Technische Grundlagen

Ultraschallendoskope für den oberen Gastrointestinaltrakt sind Seitblickendoskope mit einem integrierten Ultraschall-Transducer am starren distalen Ende. Die von uns verwendeten Geräte GF-UM 160 und MH 908 der

Firma Olympus besitzen bis zu vier Arbeitsfrequenzen. Der Schallkopf rotiert um seine Achse und erzeugt dabei ein 360°-Real-Time-B-Bild, das senkrecht zur Geräteachse ausgerichtet ist.

Tab. 2.1. Technische Daten des Olympus GF-UM 160 Echoendoskops und der MH 908 Blindprobe

	GF-UM 160	MH 908
Länge	1560mm	1060mm
Außendurchmesser flexible Röhre	10,5mm	7,9mm
Außendurchmesser starre Spitze	12,7mm	8,5mm
Endoskopische Blickrichtung	50°schräg	-
Ultraschallprinzip	mechanischer Radialscan 360°	
Ultraschallfrequenz	5, 7,5,10 und 20Mhz	7,5Mhz
Fokuspunkt	20-23mm	20mm

#### 2.4. Untersuchungstechnik

In der Regel wurde vor der Endosonographie eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt. Die anschließende endosonographische Untersuchung wurde wie die konventionelle ÖGD in Linksseitenlage durchgeführt.

Die Patienten wurden in der Regel mit 5-10 mg Midazolam intravenös (Dormicum®, Hoffmann – La Roche AG/Deutschland) unter Pulsoxymeterkontrolle prämediziert. Zusätzlich wurde dem nüchternen Patienten vor Untersuchungsbeginn die Rachenschleimhaut mit 20-40mg Lidocain betäubt (2-4 Hübe Xylocain®, Astra GmbH/Deutschland).

Nach Einführen des Ultraschallendoskopes durch den Mund und Rachen wird diese dann unter Sicht bis distal des Tumors vorgeschoben. Die weitere Untersuchung erfolgt von distal nach proximal unter Zurückziehen des Gerätes. Zur Darstellung der Magen-/Kardiahinterwand empfiehlt sich unter Umständen die vorübergehende Rückenlagerung des Patienten, um eine optimale Ankopplung der Schallwellen im Wassergefüllten Magen zu erreichen. Zur akustischen Ankopplung der Schallwellen im Ösophagus dient ein mit Wasser gefüllter Ballon an der Sondenspitze. Bei Untersuchungen im Magen oder am

Übergang zur Kardia erfolgte eine Applikation von ca. 200 - 300ml Wasser über den Arbeitskanal des Echoendoskopes zur Verbesserung der Ultraschallankopplung.

Die exakte Orientierung bezüglich der Lage des Echoendoskopes erfolgte an der umgebenden Anatomie wie Gefäße, Herzvorhöfe, Luftröhre, Leber, Gallenblase, Milz oder Bauchspeicheldrüse.

Die Befunde wurden durch Videoaufnahmen dokumentiert und im Rahmen dieser Studie aus dem digitalen Bild- und Befunddokumentationssystem PIA-Viewpoint von GE Healthcare entnommen.

Alle EUS-Untersuchungen des Katharinenhospitals wurden von 4 Ärzten der Gastroenterologie durchgeführt. 9 Befunde von 4 Ärzten aus unterschiedlichen, auswärtigen Häusern konnten ebenfalls ausgewertet werden. Die Ergebnisse der vorangegangenen Diagnostik lagen dem Untersucher zum Zeitpunkt der EUS-Durchführung vor.

## 2.5. Ergebnisdokumentation

Bei histologisch bereits gesichertem Tumor erfolgte das endosonographische Staging und die Einordnung des Befundes in die TN(M)-Klassifikation. Bei histologisch nicht gesichertem Tumor erfolgte die Einordnung unter Vorbehalt einer notwendigen histologischen Sicherung. Dabei wurden jeweils die möglichen Differentialdiagnosen bzw. die verschiedenen Tumorentitäten berücksichtigt.

Die Tumoren wurden nach folgenden endosonographischen Kriterien beurteilt:

- Abgrenzbarkeit der Wandschichten des Ösophagus als T-Stadium
  - erhaltene oder verwaschene Schichtung
  - keine erkennbare Abgrenzbarkeit mit V.a. Infiltration in benachbarte Strukturen
- Größe des Tumors
  - Tumurlänge
  - Ausdehnung in der Zirkumferenz

- Echogenität des Tumors
  - echoreich, echoarm oder echoinhomogen
- Lage des Tumors
  - von der oberen Zahnreihe ausgehend

Lymphknoten wurden ebenfalls unter folgenden Gesichtspunkten gegliedert:

- Lymphknotenbefall als N-Stadium
- Größe
  - Tiefen-, Längen- und Breitenabmessung
- Anzahl
- Echogenität
  - echoreich, echoarm oder echoinhomogen
- Form
  - oval, rund bzw. plump
- Rand
  - glatt, unscharf
- Lage
  - Ort

Für die Einstufung von malignen Lymphknoten wurden folgende Kriterien herangezogen: echoarm, echoinhomogen, LK >1cm, runde Form.

Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der TNM-Klassifikation (insgesamt 3 Auflagen im Beobachtungszeitraum) und der damit verbundenen Taxierung wurde, der vorliegenden Studie angepasst, nur die T- und vereinfacht die N-Stadien berücksichtigt.

Es wurden daher die Lymphknoten-Untergruppen uN- und uN+ gewählt, im Vergleich dazu Tab. 2.2. Denn die Entscheidung zur primären Resektion oder mit neoadjuvanter Behandlung hängt im fortgeschrittenen Tumorstadium nicht von der Anzahl der endosonographisch befallenen Lymphknoten ab, sondern neben der Infiltrationstiefe als T-Klassifikation eher von der Tatsache, ob befallene oder nicht befallene Lymphknoten vorliegen.

Tab. 2.2. Einteilung von Ösophagustumoren (UICC 2010, 7. Aufl.)

T	Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ / High-grade Dysplasie

T1a	Infiltration der Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Infiltration der Submucosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration Serosa/Adventitia
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen/-organe
T4a	Infiltration von Pleura, Perikard, Zwerchfell oder benachbartem Peritoneum
T4b	Infiltration von Aorta, Wirbelkörper, Trachea

---

N	regionäre <sup>1</sup> Lymphknoten
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-2 Metastasen in regionären Lymphknoten
N2	3-6 Metastasen in regionären Lymphknoten
N3	>7 Metastasen in regionären Lymphknoten

---

M	Fernmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

<sup>1</sup> paraösophageal, subkarinal, mediastinal, perigastrisch, zöliakal

Im Vergleich zu den vorherigen Klassifikationen ergeben sich folgende Veränderungen:

- T1 wird in T1a für Mukosa- und T1b in Submukosainfiltration unterteilt
- Die Untergruppen N2 und N3 für die Anzahl befallener Lymphknotenmetastasen wurden hinzugefügt
- Die zöliakalen Lymphknoten werden unabhängig der Tumorlokalisation zu den regionären Lymphknoten gezählt

## 2.6. Chirurgische Resektion und histopathologische Untersuchung

Nach abgeschlossener Diagnostik wurden alle Patienten in der chirurgischen Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Katharinenhospitals, damals unter der Leitung von Prof. Dr. med. P.-W. Merkle, operiert.

Seit 1985 wurden in dieser Klinik mehr als 1100 Patienten an Ösophaguskarzinomen operiert. Je nach Lage des Tumors erfolgte der Eingriff transhiatal, abdominothorakal oder zervikal, mit Magenhochzug oder Dünn- bzw. Dickdarminterponat.

Das für die Studie interessante Operationspräparat einschließlich regionaler Lymphadenektomie wurde in dem Institut für Pathologie mit Praxis Pathologie unter der Leitung von Prof. Dr. A. Bosse untersucht und nach dem TNM-System eingegliedert.

## 2.7. Recherche

Grundlage der retrospektiven Datenerhebung war das Archiv des Katharinenhospitals in Stuttgart. Um herauszufinden, welche Patienten nun an einem Tumor der Speiseröhre operiert worden sind, war es nötig, alle OP-Bücher der Allgemeinchirurgie aus den Jahren 2001 bis 2007 zu sichten. Es wurden alle Fälle notiert, die einen operativen Eingriff mit der Diagnose eines Speiseröhrentumors erhielten. Diese Fälle wurden in einer Excel-Datenbank zusammengefasst und ausgewertet.

So konnten alle operierten Patienten ohne präoperative EUS-Untersuchung im Katharinenhospital demarkiert werden. Um zu überprüfen, ob bei den restlichen Patienten ohne hausinterne EUS-Diagnostik eventuell eine EUS-Untersuchung in peripheren Krankenhäusern durchgeführt wurde, erfolgte die Durchsicht der entsprechenden Patientenakten des Archivs. So konnten weitere Patienten der Studie hinzugefügt werden. Letztendlich ergeben sich nach der Auswertung die nachfolgend aufgelisteten relevanten Merkmale:

- Patientenidentifikationsnummer
- uT- und uN-Stadium der EUS-Untersuchung
- pT- und pN-Stadium der histopathologischen Untersuchung

- Geschlecht
- Patientenalter
- Tumorhistologie (AC, PC)
- Tumorlokalisation (thorakal oder gastroösophagealer Übergang)
- Tumurlänge
- Tumorausdehnung in der Zirkumferenz
- Krankenhaus, in der die EUS-Untersuchung stattfand
- Gerätetyp
- Untersucher

Bei der Einteilung der Tumurlage im Ösophagus war die Haupttumormasse ausschlaggebend.

## 2.8. Ordnungsprinzip

Für den Vergleich von verschiedenen Untersuchungsergebnissen müssen diese objektiv zu unterscheiden sein, welches auf das TNM-System für Tumore zutrifft. In unserem Fall wird jeder Tumor unter den zwei Aspekten Primärtumor T und Lymphknotenbefall N taxiert. Fernmetastasen M waren für unsere Fragestellung von untergeordneter Bedeutung.

Da die erhobenen Daten des T- oder N-Stadium in eine Ordinalskala fallen, kann keine Aussage darüber gemacht werden, um wie viel stärker oder schwächer ein Merkmal ausgeprägt ist [94].

## 2.9. Statistik

Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn G. Blumenstock des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Die ordinalskalierten Daten, wie im vorigen Kapitel 2.4. (Ordnungsprinzip) dargestellt, erlaubt keine statistische Auswertung der Abweichung der Messwerte.

Die einzelnen Untersuchungen lassen sich aber durch Bestimmung von Sensitivität und Spezifität, sowie durch negativer und positiver Vorhersagewerte und Treffsicherheit vergleichen (ppW = positiv prädiktiver Wert, npW = negativ prädiktiver Wert).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit positivem Befund tatsächlich krank ist, wird als positiver prädiktiver Wert bezeichnet. Analog ist der negative prädiktive Wert definiert als Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit negativem Befund tatsächlich gesund ist.

Der positive prädiktive Wert wird in der Praxis meist deutlich niedriger, der negative prädiktive Wert hingegen im Alltag höher sein als in der Studienpopulation [94].

Die Treffsicherheit oder auch Korrektklassifikationsrate, in der englischen Literatur als „Accuracy“ angegeben, beschreibt die Wahrscheinlichkeit der richtig-klassifizierten an der Anzahl aller untersuchten Patienten.

Sensitivität	=	$\frac{RP}{RP + FN}$	RP = richtig positiver Befund
Spezifität	=	$\frac{RN}{RN + FP}$	RN = richtig negativer Befund
ppW	=	$\frac{RP}{RP + FP}$	FP = falsch positiver Befund
npW	=	$\frac{RN}{RN + FN}$	FN = falsch negativer Befund

$$\text{Trefferquote} = \frac{RN + FN}{RP + RN + FP + FN}$$

Alle Wahrscheinlichkeiten wurden mit dem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Für den Vergleich der Wahrscheinlichkeiten wurde mit dem exakten zweiseitigen Test nach Fisher gearbeitet. p-Werte kleiner oder gleich 0,05 wurden als statistisch signifikant, unter oder genau 0,01 als hoch signifikant und geringer oder exakt 0,001 als höchst signifikant angesehen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2001 bis 31.12.2007 194 Patienten operiert. Nach Durchsicht des klinikinternen digitalen Archivs, in denen alle sonographischen, endoskopischen und endosonographischen Befunde abgespeichert wurden, konnten den 194 Patienten 86 EUS-Befunde des Ösophagus zugeordnet werden. Bei den restlichen 108 Patienten wurde manuell die Krankenakte nach EUS-Untersuchungen durchsucht, wodurch weitere 16 Fälle mit präoperativ durchgeführten Befunden erhoben werden konnten. Insgesamt gab es im Gesamtkollektiv von 194 Fällen 102, welche die Grundvoraussetzungen der Studie (präoperative EUS-Untersuchung, anschließende histopathologische Untersuchung des OP-Präparates) erfüllt haben.

17 Fälle wurden neoadjuvant behandelt, davon hatten 4 Patienten eine nicht passierbare Stenose. Bei zusätzlichen 2 Fällen mit nicht passierbaren Stenosen erfolgte eine primäre Operation, da die Patienten die ihnen empfohlene neoadjuvante Therapie auch aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes abgelehnt hatten. In 1 Fall handelte es sich um ein Anastomosenrezidiv eines Adenokarzinoms. In 3 Fällen ergaben die Histologie-Befunde nicht maligne Tumoren wie Zysten oder dysontogenetische Prozesse. In einem Fall musste aufgrund der Agitiertheit des Patienten die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden.

Somit konnten nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 78 Patienten (40,2% vom Gesamtkollektiv) für die Studie berücksichtigt werden.

### 3.2. Basisdaten

Von den 78 verwertbaren Datensätzen waren 67 (86%) männlich und 11(14%) weiblich, das Geschlechterverhältnis entspricht m:w bei 6,1:1 für das EC, für die Untergruppe AC 5,3:1 und PC 8,3:1. Die Altersspanne der Patienten zum Zeitpunkt der OP umfasste 33 bis 81 Jahre, der Altersmedian betrug 62 Jahre, der arithmetische Altersdurchschnitt 60 Jahre und 4 Monate. Bei 50 (64%) Patienten ergab die Tumorhistologie ein Adenokarzinom, bei 28 (36%) Patienten ein Plattenepithelkarzinom, das Verhältnis hier von AC:PC beträgt 1,8:1.

Die Tumorlokalisierung der EC zeigen die folgende Tabelle und Abbildung.

Tab. 3.1. Tumorlokalisierung in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

	PC	AC	Gesamt
Oberes 1/3	1 (3,6%)	0 (0%)	1 (1,3%)
Mittleres 1/3	11 (39,3%)	0 (0%)	11 (14,1%)
Unteres 1/3	15 (53,5%)	7 (14%)	22 (28,2%)
GEJ	1 (3,6%)	43 (86%)	44 (56,4%)
Gesamt	28 (100%)	50 (100%)	78 (100%)

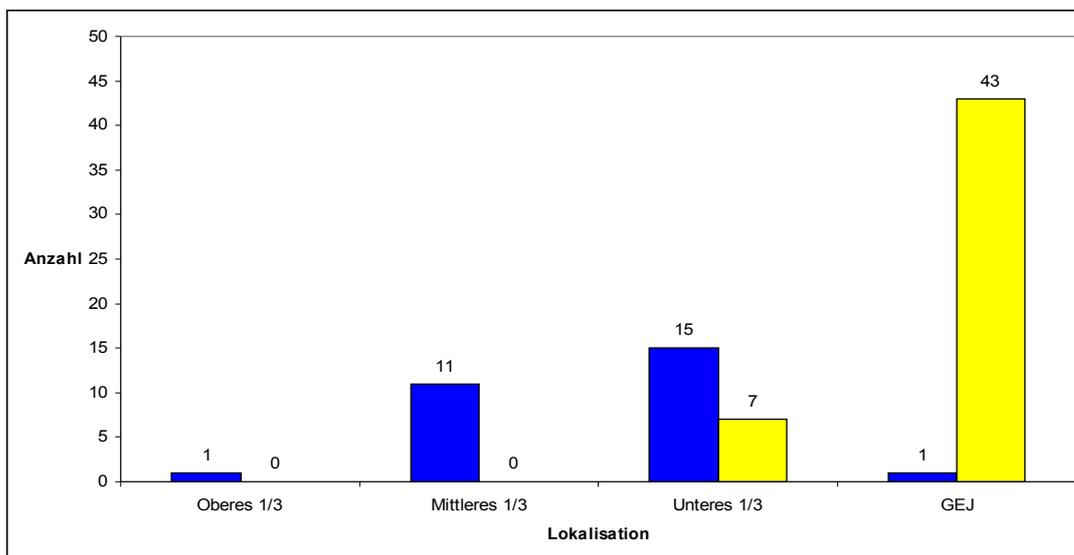


Abb. 3.1. Tumorlokalisierung in Abhängigkeit von der Tumorhistologie  
blau Plattenepithelkarzinom, gelb Adenokarzinom

50 Patienten (64%) hatten eine Tumurlänge unabhängig von der Lokalisation von weniger oder genau 5cm, 28 Patienten (36%) hatten einen Tumor mit einer Länge von größer als 5cm.

Der Tumorbefall der Ösophaguskarzinome war bei 22 Fällen geringer als die Hälfte der Zirkumferenz, 56 Fälle hatten einen Befall um mehr als die Hälfte des Umfanges.

Die EUS-Untersuchung konnte 28mal mit dem Standardgerät Olympus GF-UM 160 durchgeführt werden. Bei 50 Untersuchungen wurde aufgrund der tumorösen Stenose ein Führungsdraht eingelegt und danach mit der Blindprobe Olympus MH 908 die Untersuchung fortgeführt.

Im Katharinenhospital wurde die EUS von 4 verschiedenen Untersuchern durchgeführt, insgesamt in 69 Fälle. In peripheren Kliniken wurden zusammengerechnet 9 Untersuchungen von 4 Untersuchern durchgeführt, siehe Abb. 3.3.

In dieser Studie erfolgte in 45 Fällen die EUS von Untersuchern mit mehr als 15 EUS, in 33 Fällen von Untersuchern mit weniger als 15 EUS.

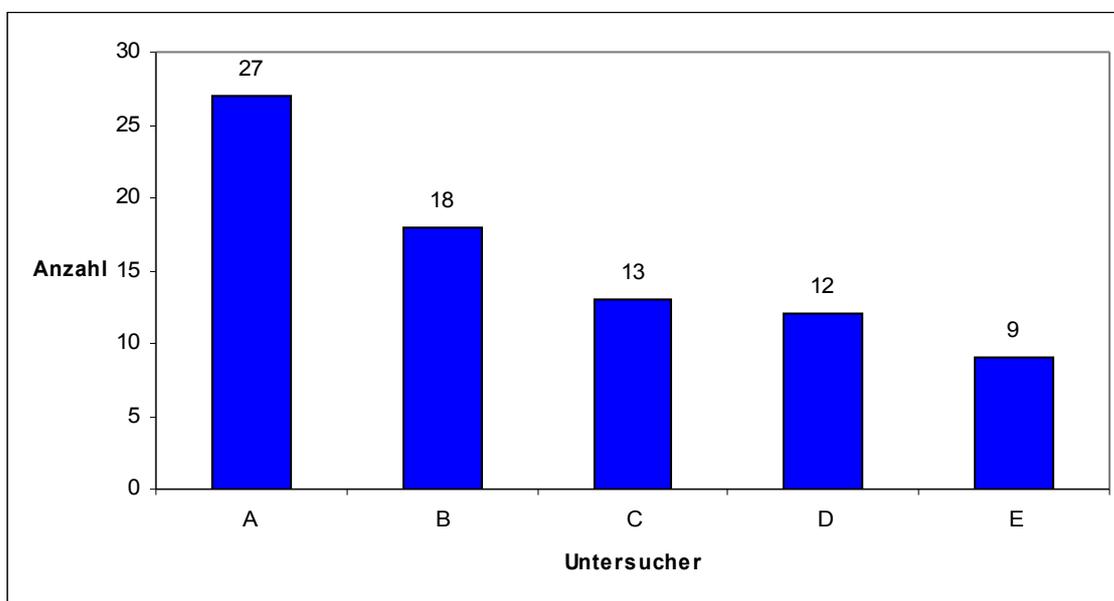


Abb. 3.2. Anzahl der EUS untersucherspezifisch  
A-D interne Untersucher, E externe Untersucher zusammengefasst

### 3.3. Histopathologische Verteilung

Die histopathologischen Untersuchungen zeigten ein Tumorwachstum mit folgender Verteilung in den unterschiedlichen pT- beziehungsweise N-Stadien, aufgelistet in Tab. 3.3.

Tab. 3.2. Histopathologische Verteilung

Stadium	pT1	pT2	pT3	pT4	pN-	pN+
Anzahl	7	27	42	2	30	48
Anteil	9%	34,6%	53,8%	2,6%	38,5%	61,5%

### 3.4. Endosonographische Verteilung

Die endosonographischen Untersuchungen zeigten ein Tumorwachstum mit folgender Verteilung in den unterschiedlichen uT- beziehungsweise uN-Stadien, aufgelistet in Tab. 3.2.

Tab. 3.3. Endosonographische Verteilung

Stadium	uT1	uT2	uT3	uT4	uN-	uN+
Anzahl	3	20	48	7	15	63
Anteil	3,8%	25,6%	61,4%	9%	19,2%	80,8%

### 3.5. Konkordanz und Diskordanz für T- und N-Stadien

3.5.1. T1-Stadium (n=7)

T1-Stadium

EUS korrekt bewertet	3/7 = 42,9%	(95%-KI: 9,9%-81,6%)
EUS überbewertet	4/7 = 57,1%	(95%-KI: 18,4%-90,1%)
EUS unterbewertet	nicht möglich	

Tab. 3.4. EUS und Histopathologie T1-Stadium

	pT1	≠ pT1	Summe
uT1	3	0	3
≠ uT1	4	71	75
Summe	7	71	78

PPW =  $RP/(RP+FP) = 3/3 = 100\%$  (95%-KI: 29,2%- 100%)

NPW =  $RN/(RN+FN) = 71/75 = 94,7\%$  (95%-KI: 86,9%-98,5%)

Sensitivität =  $RP/(RP+FN) = 3/7 = 42,9\%$  (95%-KI: 9,9%-81,6%)

Spezifität =  $RN/(RN+FP) = 71/71 = 100\%$  (95%-KI: 94,9%-100%)

Treffsicherheit =  $(RP+RN)/(RP+FP+RN+FN) = 74/78 = 94,9\%$   
(95%-KI: 87,4%-98,6%)

3.5.2. T2-Stadium (n=27)

T2-Stadium

EUS korrekt bewertet	11/27 = 40,7%	(95%-KI: 22,4%-61,2%)
----------------------	---------------	-----------------------

EUS überbewertet             $16/27 = 59,3\%$       (95%-KI: 38,8%-77,6%)  
 EUS unterbewertet            -

Tab. 3.5.      EUS und Histopathologie T2-Stadium

	pT2	≠ pT2	Summe
uT2	11	9	20
≠ uT2	16	42	58
Summe	27	51	78

PPW                            =  $11/20 = 55\%$                             (95%-KI: 31,5%-76,9%)

NPW                            =  $42/58 = 72,4\%$                             (95%-KI: 59,1%-83,3%)

Sensitivität                =  $11/27 = 40,7\%$                             (95%-KI: 22,4%-61,2%)

Spezifität                    =  $42/51 = 82,4\%$                             (95%-KI: 69,1%-91,6%)

Treffsicherheit            =  $53/78 = 67,9\%$                             (95%-KI: 56,4%-78,1%)

### 3.5.3. T3-Stadium            (n=42)

#### T3-Stadium

EUS korrekt bewertet       $35/42 = 83,3\%$                             (95%-KI: 68,6%- 93%)

EUS überbewertet             $2/42 = 4,8\%$                             (95%-KI: 0,6%-16,2%)

EUS unterbewertet          $5/42 = 11,9\%$                             (95%-KI: 4%-25,6%)

Tab. 3.6. EUS und Histopathologie T3-Stadium

	pT3	≠ pT3	Summe
uT3	35	13	48
≠ uT3	7	23	30
Summe	42	36	78

PPW = 35/48 = 72,9% (95%-KI: 58,2%-84,7%)

NPW = 23/30 = 76,7% (95%-KI: 57,7%-90,1%)

Sensitivität = 35/42 = 83,3% (95%-KI: 68,6%-93%)

Spezifität = 23/36 = 69,9% (95%-KI: 46,2%-79,2%)

Treffsicherheit = 58/78 = 74,4% (95%-KI: 63,2%-83,6%)

#### 3.5.4. T4-Stadium (n=2)

T4-Stadium

EUS korrekt bewertet 2/2 = 100% (95%-KI: 15,8%- 100%)

EUS überbewertet nicht möglich

EUS unterbewertet -

Tab. 3.7. EUS und Histopathologie T4-Stadium

	pT4	≠ pT4	Summe
uT4	2	5	7
≠ uT4	0	71	71
Summe	2	76	78

PPW =  $2/7 = 28,6\%$  (95%-KI: 3,7%- 71%)

NPW =  $71/71 = 100\%$  (95%-KI: 95%- 100%)

Sensitivität =  $2/2 = 100\%$  (95%-KI: 15,8%- 100%)

Spezifität =  $71/76 = 93,4\%$  (95%-KI: 85,3%-97,8%)

Treffsicherheit =  $73/78 = 93,6\%$  (95%-KI: 85,7%-97,9%)

### 3.5.5. N- -Stadium (n=30)

#### N- -Stadium

EUS korrekt bewertet  $8/30 = 26,7\%$  (95%-KI: 12,3%-45,9%)

EUS überbewertet  $22/30 = 73,3\%$  (95%-KI: 54,1%-87,7%)

EUS unterbewertet nicht möglich

Tab. 3.8. EUS und Histopathologie N- -Stadium

	pN-	≠ pN-	Summe
uN-	8	7	15

≠ uN-	22	41	63
Summe	30	48	78

PPV =  $8/15 = 53,3\%$  (95%-KI: 26,6%-78,7%)

NPV =  $41/63 = 65,1\%$  (95%-KI: 52%-76,7%)

Sensitivität =  $8/30 = 26,7\%$  (95%-KI: 12,3%-45,9%)

Spezifität =  $41/48 = 85,4\%$  (95%-KI: 72,2%-93,9%)

Treffsicherheit =  $49/78 = 62,8\%$  (95%-KI: 51,1%-73,5%)

### 3.5.6. N+ -Stadium (n=48)

#### N+ -Stadium

EUS korrekt bewertet  $41/48 = 85,4\%$  (95%-KI: 72,2%- 94%)

EUS überbewertet nicht möglich

EUS unterbewertet  $7/48 = 14,6\%$  (95%-KI: 6,1%-27,8%)

Tab. 3.9. EUS und Histopathologie N+-Stadium

	pN+	≠ pN+	Summe
uN+	41	22	63
≠ uN+	7	8	15
Summe	48	30	78

PPV	= 41/63 =	65,1%	(95%-KI: 52%-76,7%)
NPV	= 8/15 =	53,3%	(95%-KI: 26,6%-78,7%)
Sensitivität	= 41/48 =	85,4%	(95%-KI: 72,2%-93,9%)
Spezifität	= 8/30 =	26,7%	(95%-KI: 12,3%-45,9%)
Treffsicherheit	= 49/78 =	62,8%	(95%-KI: 51,1%-73,5%)

### 3.6. Kontingenzanalyse für das gesamte T- und N-Stadium

Tab. 3.10. Kontingenztafel T-Stadium

	pT1	pT2	pT3	pT4	Summe
uT1	3	-	-	-	3
uT2	4	11	5	-	20
uT3	-	13	35	-	48
uT4	-	3	2	2	7
Summe	7	27	42	2	78

EUS korrekt bewertet	51/78 = 65,4%	(95%-KI: 53,8%-75,8%)
EUS überbewertet	22/78 = 28,2%	(95%-KI: 18,6%-39,5%)
EUS unterbewertet	5/78 = 6,4%	(95%-KI: 2,1%-14,3%)

Tab. 3.11. Kontingenztabelle N-Stadium

	pN-	pN+	Summe
uN-	8	7	15
uN+	22	41	63
Summe	30	48	78

EUS korrekt bewertet	49/78 = 62,8%	(95%-KI: 51,1%-73,5%)
EUS überbewertet	22/78 = 28,2%	(95%-KI: 18,6%-39,5%)
EUS unterbewertet	7/78 = 9%	(95%-KI: 3,7%-17,6%)

### 3.7. Gesamtgenauigkeit

Fasst man alle Untersuchungen für die T- und N-Stadien zusammen, so ergibt sich eine Gesamtgenauigkeit von  $100/156 = 64,1\%$  (95%-KI: 56%-71,6%)

Von allen Untersuchten Patienten wurden 36 sowohl im T- als auch im N-Stadium richtig klassifiziert.  $36/78 = 46,2\%$  (95%-KI: 34,8%-57,8%)

In den folgenden Kontingenztanalysen werden die EUS-Untersuchungen in die jeweiligen Merkmale unterteilt, um sie später sowohl im T- als auch im N-Stadium mittels exaktem Fisher-Test bezüglich korrekter Bewertung, Over- und Understaging vergleichen zu können (siehe ab Kap. 3.17.).

### 3.8. Kontingenztabelle für das Geschlecht

#### 3.8.1. Frauen (n=11)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	5/11 = 45,4%	(95%-KI: 16,8%-76,6%)
EUS überbewertet	3/11 = 27,3%	(95%-KI: 6%- 61%)
EUS unterbewertet	3/11 = 27,3%	(95%-KI: 6%- 61%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	6/11 = 54,6%	(95%-KI: 23,4%-83,3%)
EUS überbewertet	5/11 = 45,4%	(95%-KI: 16,8%-76,6%)

EUS unterbewertet -

### 3.8.2. Männer (n=67)

#### T-Stadium

EUS korrekt bewertet 46/67 = 68,7% (95%-KI: 56,2%-79,4%)

EUS überbewertet 19/67 = 28,4% (95%-KI: 18%-40,7%)

EUS unterbewertet 2/67 = 3% (95%-KI: 0,3%-10,4%)

#### N-Stadium

EUS korrekt bewertet 43/67 = 64,2% (95%-KI: 51,5%-75,5%)

EUS überbewertet 17/67 = 25,4% (95%-KI: 15,5%-37,5%)

EUS unterbewertet 7/67 = 10,4% (95%-KI: 4,3%-20,4%)

## 3.9. Kontingenzanalyse für das Alter

### 3.9.1. Jünger oder genau 62 Jahre (n=43)

#### T-Stadium

EUS korrekt bewertet 32/43 = 74,2% (95%-KI: 58,8%-86,5%)

EUS überbewertet 10/43 = 23,3% (95%-KI: 11,8%-38,6%)

EUS unterbewertet 1/43 = 2,3% (95%-KI: 0,1%-12,3%)

#### N-Stadium

EUS korrekt bewertet 29/43 = 67,4% (95%-KI: 51,5%-80,9%)

EUS überbewertet 10/43 = 23,3% (95%-KI: 11,8%-38,6%)

EUS unterbewertet 4/43 = 9,3% (95%-KI: 2,6%-22,1%)

### 3.9.2. Älter als 62 Jahre (n=35)

#### T-Stadium

EUS korrekt bewertet 19/35 = 54,3% (95%-KI: 35,7%-71,2%)

EUS überbewertet 12/35 = 34,3% (95%-KI: 19,1%-52,2%)

EUS unterbewertet	4/35 = 11,4%	(95%-KI: 3,2%-26,7%)
N-Stadium		
EUS korrekt bewertet	20/35 = 57,1%	(95%-KI: 39,4%-73,7%)
EUS überbewertet	12/35 = 34,3%	(95%-KI: 19,1%-52,2%)
EUS unterbewertet	3/35 = 8,6%	(95%-KI: 1,8%-23,1%)

### 3.10. Kontingenzanalyse für die Histologische Klassifizierung

#### 3.10.1. Adenokarzinom (n=50)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	35/50 = 70%	(95%-KI: 55,4%-82,1%)
EUS überbewertet	13/50 = 26%	(95%-KI: 14,6%-40,3%)
EUS unterbewertet	2/50 = 4%	(95%-KI: 0,5%-13,7%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	35/50 = 70%	(95%-KI: 55,4%-82,1%)
EUS überbewertet	9/50 = 18%	(95%-KI: 8,6%-31,4%)
EUS unterbewertet	6/50 = 12%	(95%-KI: 4,5%-24,3%)

#### 3.10.2. Plattenepithelkarzinom (n=28)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	16/28 = 57,2%	(95%-KI: 37,2%-75,5%)
EUS überbewertet	9/28 = 32,1%	(95%-KI: 15,9%-52,4%)

EUS unterbewertet N-Stadium	3/28 = 10,7%	(95%-KI: 2,3%-28,2%)
EUS korrekt bewertet	14/28 = 50%	(95%-KI: 30,7%-69,4%)
EUS überbewertet	13/28 = 46,4%	(95%-KI: 27,5%-66,1%)
EUS unterbewertet	1/28 = 3,6%	(95%-KI: 0,1%-18,4%)

### 3.11. Kontingenzanalyse für die Tumorlokalisation

#### 3.11.1. Lokalisation im thorakalen Ösophagus (n=34)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	20/34 = 58,8%	(95%-KI: 40,7%-75,4%)
EUS überbewertet	10/34 = 29,4%	(95%-KI: 15,1%-47,5%)
EUS unterbewertet	4/34 = 11,8%	(95%-KI: 3,3%-27,5%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	19/34 = 55,9%	(95%-KI: 37,9%-72,8%)
EUS überbewertet	12/34 = 35,3%	(95%-KI: 19,8%-53,5%)
EUS unterbewertet	3/34 = 8,8%	(95%-KI: 1,9%-23,7%)

#### 3.11.2. Lokalisation im gastroösophagealen Übergang (n=44)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	31/44 = 70,4%	(95%-KI: 54,8%-83,2%)
EUS überbewertet	12/44 = 27,3%	(95%-KI: 15%-43,8%)

EUS unterbewertet N-Stadium	1/44 = 2,3%	(95%-KI: 0,1%- 12%)
EUS korrekt bewertet	30/44 = 68,2%	(95%-KI: 52,4%-81,4%)
EUS überbewertet	10/44 = 22,7%	(95%-KI: 11,5%-37,8%)
EUS unterbewertet	4/44 = 9,1%	(95%-KI: 2,5%-21,7%)

### 3.12. Kontingenzanalyse für die Tumorlänge

#### 3.12.1. Tumor kürzer oder genau 5cm (n=50)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	32/50 = 64%	(95%-KI: 49,2%-77,1%)
EUS überbewertet	14/50 = 28%	(95%-KI: 16,2%-42,5%)
EUS unterbewertet	4/50 = 8%	(95%-KI: 2,2%-19,2%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	33/50 = 66%	(95%-KI: 51,2%-78,8%)
EUS überbewertet	11/50 = 22%	(95%-KI: 11,5%- 36%)
EUS unterbewertet	6/50 = 12%	(95%-KI: 4,5%-24,3%)

#### 3.12.2. Tumor länger als 5cm (n=28)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	19/28 = 67,8%	(95%-KI: 47,7%-84,1%)
EUS überbewertet	8/28 = 28,6%	(95%-KI: 13,2%-48,7%)

EUS unterbewertet N-Stadium	1/28 = 3,6%	(95%-KI: 0,1%-18,4%)
EUS korrekt bewertet	16/28 = 57,1%	(95%-KI: 37,2%-75,5%)
EUS überbewertet	11/28 = 39,3%	(95%-KI: 21,5%-59,4%)
EUS unterbewertet	1/28 = 3,6%	(95%-KI: 0,1%-18,4%)

### 3.13. Kontingenzanalyse für die tumorbefallene Zirkumferenz

#### 3.13.1. Tumorbefall von weniger oder genau die Hälfte der kompletten Zirkumferenz (n=22)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	15/22 = 68,2%	(95%-KI: 45,1%-86,1%)
EUS überbewertet	6/22 = 27,3%	(95%-KI: 10,7%-50,2%)
EUS unterbewertet	1/22 = 4,5%	(95%-KI: 0,1%-22,8%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	12/22 = 54,6%	(95%-KI: 32,2%-75,6%)
EUS überbewertet	9/22 = 40,9%	(95%-KI: 20,7%-63,6%)
EUS unterbewertet	1/22 = 4,5%	(95%-KI: 0,1%-22,8%)

#### 3.13.2. Tumorbefall von mehr als die Hälfte bis komplette Zirkumferenz (n=56)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	36/56 = 64,3%	(95%-KI: 50,4%-76,6%)
EUS überbewertet	16/56 = 28,6%	(95%-KI: 17,3%-42,2%)
EUS unterbewertet	4/56 = 7,1%	(95%-KI: 2%-17,3%)
N-Stadium		
EUS korrekt bewertet	37/56 = 66,1%	(95%-KI: 52,2%-78,2%)
EUS überbewertet	13/56 = 23,2%	(95%-KI: 13%-36,4%)
EUS unterbewertet	6/56 = 10,7%	(95%-KI: 4%-21,9%)

### 3.14. Kontingenzanalyse für das Untersuchungsgerät

#### 3.14.1. GF-UM 160 (n=28)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	22/28 = 78,6%	(95%-KI: 59,1%-91,7%)
EUS überbewertet	5/28 = 17,9%	(95%-KI: 6,1%-36,9%)
EUS unterbewertet	1/28 = 3,5%	(95%-KI: 0,1%-18,4%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	17/28 = 60,7%	(95%-KI: 40,6%-78,5%)
EUS überbewertet	8/28 = 28,6%	(95%-KI: 13,2%-48,7%)
EUS unterbewertet	3/28 = 10,7%	(95%-KI: 2,3%-28,2%)

#### 3.14.2. MH 908 (n=50)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	29/50 = 58%	(95%-KI: 43,2%-71,8%)
EUS überbewertet	17/50 = 34%	(95%-KI: 21,2%-48,8%)

EUS unterbewertet	4/50 = 8%	(95%-KI: 2,2%-19,2%)
N-Stadium		
EUS korrekt bewertet	32/50 = 64%	(95%-KI: 49,2%-77,1%)
EUS überbewertet	14/50 = 28%	(95%-KI: 16,2%-42,5%)
EUS unterbewertet	4/50 = 8%	(95%-KI: 2,2%-19,2%)

### 3.15. Kontingenzanalyse für die Klinik der EUS-Untersuchung

#### 3.15.1. Interne EUS-Untersuchungen (n=69)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	44/69 = 63,8%	(95%-KI: 51,3%- 75%)
EUS überbewertet	20/69 = 29%	(95%-KI: 18,7%-41,2%)
EUS unterbewertet	5/69 = 7,2%	(95%-KI: 2,4%-16,1%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	42/69 = 60,9%	(95%-KI: 48,4%-72,4%)
EUS überbewertet	20/69 = 29%	(95%-KI: 18,7%-41,2%)
EUS unterbewertet	7/69 = 10,1%	(95%-KI: 4,2%-19,8%)

#### 3.15.2. Externe EUS Untersuchungen (n=9)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	7/9 = 77,8%	(95%-KI: 40%-97,2%)
EUS überbewertet	2/9 = 22,2%	(95%-KI: 2,8%- 60%)

EUS unterbewertet	-	
N-Stadium		
EUS korrekt bewertet	7/9 = 77,8%	(95%-KI: 40%-98,2%)
EUS überbewertet	2/9 = 22,2%	(95%-KI: 2,8%- 60%)
EUS unterbewertet	-	

### 3.16. Kontingenzanalyse für verschiedene Untersucher

#### 3.16.1. Untersucher mit weniger als 15 Untersuchungen (n=33)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	22/33 = 66,7%	(95%-KI: 48,2%- 82%)
EUS überbewertet	7/33 = 21,2%	(95%-KI: 9%-38,9%)
EUS unterbewertet	4/33 = 12,1%	(95%-KI: 3,4%-28,2%)

##### N-Stadium

EUS korrekt bewertet	20/33 = 60,6%	(95%-KI: 42,1%-77,1%)
EUS überbewertet	12/33 = 36,4%	(95%-KI: 20,4%-54,9%)
EUS unterbewertet	1/33 = 3%	(95%-KI: 0,1%-15,8%)

#### 3.16.2. Untersucher mit mehr als 15 Untersuchungen (n=45)

##### T-Stadium

EUS korrekt bewertet	29/45 = 64,5%	(95%-KI: 48,8%-78,1%)
EUS überbewertet	15/45 = 33,3%	(95%-KI: 20%- 49%)

EUS unterbewertet N-Stadium	1/45 = 2,2%	(95%-KI: 0,1%-11,8%)
EUS korrekt bewertet	29/45 = 64,5%	(95%-KI: 48,8%-78,1%)
EUS überbewertet	10/45 = 22,2%	(95%-KI: 11,2%-37,1%)
EUS unterbewertet	6/45 = 13,3%	(95%-KI: 5,1%-26,8%)

### 3.17. Exakter Fisher-Test

Auf den folgenden Seiten werden die Ergebnisse im exakten Fisher-Test miteinander verglichen. Signifikante Merkmale wurden farblich hervorgehoben.

Dabei wurden folgende Abgrenzungen beachtet:

p-Wert > 0,05	nicht signifikant
p-Wert ≤ 0,05	signifikant
p-Wert ≤ 0,01	hoch signifikant
p-Wert ≤ 0,001	höchst signifikant

#### 3.17.1. Exakter Fisher-Test für T- und N-Stadien (korrekt bewertet)

T1 = 3/7	T2 = 11/27	T3 = 35/42	T4 = 2/2
N <sup>-</sup> = 8/30	N <sup>+</sup> = 41/48		
T <sub>ges</sub> = 51/78	N <sub>ges</sub> = 49/78		
T1 vs T2	p-Wert = 1	nicht signifikant	
T1 vs T3	p-Wert = 0,0364	signifikant	
T1 vs T4	p-Wert = 0,4444	nicht signifikant	
T2 vs T3	p-Wert = 0,0005	höchst signifikant	
T2 vs T4	p-Wert = 0,1921	nicht signifikant	
T3 vs T4	p-Wert = 1	nicht signifikant	
N <sup>-</sup> vs N <sup>+</sup>	p-Wert < 0,0001	höchst signifikant	
T <sub>ges</sub> vs N <sub>ges</sub>	p-Wert = 0,8675	nicht signifikant	

#### 3.17.2. Exakter Fisher-Test für T- und N-Stadien (overstaged)

T1 = 4/7	T2 = 16/27	T3 = 2/42
T <sub>ges</sub> = 22/78	N <sub>ges</sub> = 22/78	

T1 vs T2	p-Wert = 1	nicht signifikant
T1 vs T3	p-Wert = 0,0022	hoch signifikant
T2 vs T3	p-Wert < 0,0001	höchst signifikant
T <sub>ges</sub> vs N <sub>ges</sub>	p-Wert = 1	nicht signifikant

### 3.17.3. Exakter Fisher-Test für T- und N-Stadien (understaged)

T2 = 0/27	T3 = 5/42	T4 = 0/2
T <sub>ges</sub> = 5/78	N <sub>ges</sub> = 7/78	
T2 vs T3	p-Wert = 0,1485	nicht signifikant
T2 vs T4	p-Wert = 1	nicht signifikant
T3 vs T4	p-Wert = 1	nicht signifikant
T <sub>ges</sub> vs N <sub>ges</sub>	p-Wert = 0,7652	nicht signifikant

### 3.17.4. Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im T-Stadium (korrekt bewertet)

Merkmal	Treffer	p-Wert	Signifikanz
Frauen	5/11	0,1752	nicht signifikant
Männer	46/67		
<=62J	32/43	0.0936	nicht signifikant
>62J	19/35		
AC	35/50	0,3226	nicht signifikant
PC	16/28		
Thorakales EC	20/34	0,3408	nicht signifikant
EC im GEJ	31/44		

<=5cm	32/50	0,8073	nicht signifikant
>5cm	19/28		
<= Hälfte der Zirkumferenz	15/22	0,7975	nicht signifikant
> Hälfte der Zirkumferenz	36/56		
GF-UM 160	22/28	0,0849	nicht signifikant
MH 908	29/50		
Interne EUS	44/69	0,4851	nicht signifikant
Externe EUS	7/9		
Untersucher < 15 EUS	29/45	1	nicht signifikant
Untersucher > 15 EUS	22/33		

3.17.5. Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im T-Stadium (overstaged)

Merkmal	Treffer	p-Wert	Signifikanz
Frauen	3/11	1	nicht signifikant
Männer	19/67		
<=62J	10/43	0,3195	nicht signifikant
>62J	12/35		
AC	13/50	0,6062	nicht signifikant
PC	9/28		
Thorakales EC	10/34	1	nicht signifikant
EC im GEJ	12/44		

<=5cm	14/50	1	nicht signifikant
>5cm	8/28		
<= Hälfte der Zirkumferenz	6/22	1	nicht signifikant
> Hälfte der Zirkumferenz	16/56		
GF-UM 160	5/28	0,1899	nicht signifikant
MH 908	17/50		
Interne EUS	20/69	1	nicht signifikant
Externe EUS	2/9		
Untersucher < 15 EUS	15/45	0,3113	nicht signifikant
Untersucher > 15 EUS	7/33		

3.17.6. Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im T-Stadium (understaged)

Merkmal	Treffer	p-Wert	Signifikanz
Frauen	3/11	0,0183	signifikant
Männer	2/67		
<=62J	1/43	0,1676	nicht signifikant
>62J	4/35		
AC	2/50	0,3436	nicht signifikant
PC	3/28		
Thorakales EC	4/34	0,1613	nicht signifikant
EC im GEJ	1/44		

<=5cm	4/50	0,6491	nicht signifikant
>5cm	1/28		
<= Hälfte der Zirkumferenz	1/22	1	nicht signifikant
> Hälfte der Zirkumferenz	4/56		
GF-UM 160	1/28	0,6491	nicht signifikant
MH 908	4/50		
Interne EUS	5/69	1	nicht signifikant
Externe EUS	0/9		
Untersucher < 15 EUS	1/45	0,1563	nicht signifikant
Untersucher > 15 EUS	4/33		

3.17.7. Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im N-Stadium  
(korrekt bewertet)

Merkmal	Treffer	p-Wert	Signifikanz
Frauen	6/11	0,7377	nicht signifikant
Männer	43/67		
<=62J	29/43	0,4802	nicht signifikant
>62J	20/35		
AC	35/50	0,0926	nicht signifikant
PC	14/28		
Thorakales EC	19/34	0,3457	nicht signifikant
EC im GEJ	30/44		

<=5cm	33/50	0,4718	nicht signifikant
>5cm	16/28		
<= Hälfte der Zirkumferenz	12/22	0,4363	nicht signifikant
> Hälfte der Zirkumferenz	37/56		
GF-UM 160	17/28	0,8105	nicht signifikant
MH 908	32/50		
Interne EUS	42/69	0,4715	nicht signifikant
Externe EUS	7/9		
Untersucher < 15 EUS	29/45	0,8141	nicht signifikant
Untersucher > 15 EUS	20/33		

3.17.8. Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im N-Stadium (overstaged)

Merkmal	Treffer	p-Wert	Signifikanz
Frauen	5/11	0,2757	nicht signifikant
Männer	17/67		
<=62J	10/43	0,3195	nicht signifikant
>62J	12/35		
AC	9/50	0,0098	hoch signifikant
PC	13/28		
Thorakales EC	12/34	0,3105	nicht signifikant
EC im GEJ	10/44		

<=5cm	11/50	0,1216	nicht signifikant
>5cm	11/28		
<= Hälfte der Zirkumferenz	9/22	0,1624	nicht signifikant
> Hälfte der Zirkumferenz	13/56		
GF-UM 160	8/28	1	nicht signifikant
MH 908	14/50		
Interne EUS	20/69	1	nicht signifikant
Externe EUS	2/9		
Untersucher < 15 EUS	10/45	0,2073	nicht signifikant
Untersucher > 15 EUS	12/33		

3.17.9. Exakter Fisher-Test für unterschiedliche Merkmale im N-Stadium (understaged)

Merkmal	Treffer	p-Wert	Signifikanz
Frauen	0/11	0,5845	nicht signifikant
Männer	7/67		
<=62J	4/43	1	nicht signifikant
>62J	3/35		
AC	6/50	0,4113	nicht signifikant
PC	1/28		
Thorakales EC	3/34	1	nicht signifikant
EC im GEJ	4/44		

<=5cm	6/50	0,4113	nicht signifikant
>5cm	1/28		
<= Hälfte der Zirkumferenz	1/22	0,6660	nicht signifikant
> Hälfte der Zirkumferenz	6/56		
GF-UM 160	3/28	0,6969	nicht signifikant
MH 908	4/50		
Interne EUS	7/69	1	nicht signifikant
Externe EUS	0/9		
Untersucher < 15 EUS	6/45	0,2283	nicht signifikant
Untersucher > 15 EUS	1/33		

## 4. Diskussion

Das Überleben der Patienten korreliert mit dem Stadium der Erkrankung zur Zeit des Beginns der Behandlung [95]. Da die Tiefenausdehnung der Primärtumore, das Vorhandensein von Lymphknoten und/oder Metastasen die größten prognostischen Faktoren für Patienten mit Ösophaguskarzinom darstellen und für die Differenzierung der Therapieoptionen entscheidend sind, wurden die Ösophaguskarzinome nach der Einteilung der TNM-Klassifikationen der International Union Against Cancer (UICC) und der American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingestuft. Um diese Einteilung durchführen zu können, benötigen wir exakte bildgebende Verfahren.

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Zielsetzung durchgeführt, sich mit einem Teil der bildgebenden Diagnostik, der endoskopischen Ultraschalluntersuchung unter Bedingungen des klinischen Alltags, zu befassen. Zudem soll sie zeigen, wie verlässlich diese für den routinemäßigen Einsatz ist und wie viel Aussagekraft den Ergebnissen der Untersuchung beigemessen werden kann, um letztendlich unter optimalen Bedingungen vor und für die Therapie zu planen.

### 4.1. Gesamtkollektiv

Von Insgesamt 194 möglichen Fällen konnten letztendlich 102 davon die Grundvoraussetzung der Studie mit präoperativer EUS und anschließender histopathologischer Untersuchung des OP-Präparates erfüllen (52,6%). Für die übrigen 92 Fälle (47,4%) war kein präoperatives EUS-Staging vorhanden.

## 4.2. Basisdaten

Das Geschlechterverhältnis in dieser Studie von m:w bei 6,1:1 entspricht den Ergebnissen von den Studien von Hamilton SR und Blot WJ [6, 12]. Diese hatten ein Verhältnis von 4-7:1.

Der in dieser Studie errechnete arithmetische Altersdurchschnitt beträgt zum Zeitpunkt der Operation 60 Jahre und 4 Monate. Somit stellt das eigene Patientenkollektiv ein mit der Literatur vergleichbares Krankengut dar [3, 6, 13, 15].

Das Adenokarzinom kam in der Studienpopulation im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom (64% vs. 36%) überproportional häufig vor. Dies ist vermutlich durch Selektionsbias bedingt, da hier nur operierte oder OP-fähige Patienten berücksichtigt wurden. Zudem ist es eindeutig belegt, dass die Inzidenz des Adenokarzinoms in den westlichen Industrienationen steigt [6, 8, 10, 11].

## 4.3. Histopathologische Verteilung

Der Hauptbefund der Tumordinfiltration in dieser Stichprobe ist nahezu auf das pT3- und pT2-Stadium beschränkt (53,8% und 34,6%), vergleichbar mit den Angaben in der Literatur [96, 97]. Lediglich 9% wiesen das Stadium pT1 auf. Da das Kollektiv symptombezogen untersucht wurde und nicht aufgrund einer Vorsorgeuntersuchung, könnte dies die oben genannte Verteilung erklären. Im Gegensatz dazu finden sich im Patientengut lediglich 2 Fälle eines pT4-Tumors. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der Verzicht auf einen chirurgischen Eingriff bei sehr weit fortgeschrittenem Tumorstadium [98] beziehungsweise die Inoperabilität per se und der Ausschluss aus unserem Kollektiv im Falle einer neoadjuvanten Radiochemotherapie.

Da wie oben beschrieben 88,4% des Krankengutes ein pT2/3-Stadium aufweisen, ist der Lymphknotenbefall entsprechend hoch mit 61,5%. In Studien konnte eine Korrelation zwischen fortgeschrittenem Tumorstadium und Lymphknotenbefall nachgewiesen werden [71, 99].

#### 4.4. Konkordanz und Diskordanz für die pT-Stadien

Die Analyse der Übereinstimmungen der endosonographischen Einteilung für das pT-Stadium zeigt im eigenen Krankengut eine Richtigkeit von 65,4% für alle T-Stadien. Damit liegen die erhobenen Werte im Bereich der in der Literatur zu findenden Angaben für das pT-Stadium von 50% bis 92% [73 -85].

Für das pT1-Stadium ergab unsere Studie eine korrekte Klassifizierung in 43% (3/7), entsprechend der Literatur mit Angaben von 33% bis 84% [80, 85].

Hierzu soll noch einmal auf die Wichtigkeit der Unterscheidung von pT1, insbesondere pT1a von pT1b und pT2 hingewiesen werden. Aufgrund der Gefahr von Lymphknotenmetastasen ab Submukosainfiltration (pT1b) von 20-40% [100] ist eine lokale Therapie mit EMR, ESD oder Operation nach Merendino nicht mehr möglich und es bedarf eines großen operativen Eingriffs.

In unserem Fall mussten sich nach heutiger Betrachtung mithilfe der neuen Therapieempfehlung angelehnt an die aktuelle UICC-Klassifikation mindestens 4 Patienten dem aufwendigeren Eingriff unterziehen.

In der heutigen Praxis kann im uT1-Stadium eine ESD erfolgen. Falls die Histologie des damit gewonnenen Präparates einen Befall von Submukosa feststellt, indiziert dies eine Operation mit entsprechender Lymphadenektomie.

Diese Differenzierung versuchen Pech et al. ohne die ESD und ihrer möglichen Komplikationen zu erreichen. Sie beschreiben mithilfe einer 20- und 30-MHz-Minisonde eine verbesserte Ösophaguswanddarstellung von möglichen 7 Schichten anstatt den konventionellen 5 Schichten. Dabei stellt sich die Submukosa als ein dünnes echoreiches Band und die Muskularis propria als echoarme innere Ringmuskelschicht und echoarme äußere Längsmuskelschicht dar, welche durch eine echoreiche Schicht getrennt werden [100]. Die Unterscheidung mit einem auf die Mukosa beschränktem und einem die Submukosa infiltrierenden Ösophaguskarzinom konnte in mehreren Studien mit über 80% korrekt eingeteilt werden [101 - 104]. In anderen Studien konnten diese Ergebnisse durch den Einsatz der Minisonden-Endosonographie in ihrer Genauigkeit mit 73,5% nicht in ihrer hervorragenden Treffsicherheit bestätigt werden [105]. Pech et al. bestätigen diese Aussage mit eigenen, noch nicht publizierten Erfahrungen mit unbefriedigenden Ergebnissen, sodass das korrekte Einteilen von Ösophagusfrühkarzinomen mithilfe der Minisonden-Endosonographie eher beschränkt möglich ist [100]. Ein Nachteil der

hochfrequenten Minisonden-EUS ist die geringe Eindringtiefe, so dass sie nur als ergänzendes Verfahren zur EUS betrachtet werden kann.

Das pT2-Stadium wurde in 40,7% richtig eingeordnet, insgesamt am schlechtesten von allen pT-Stadien. In der Literatur sind hier Werte von 42% bis 100% angegeben [85, 86, 106, 107].

Die Schwierigkeit der korrekten endosonographischen Einteilung und Differenzierung von pT2- und pT3-Tumoren ist allseits bekannt.

Zuccaro et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls nur 42% der histologischen pT2-Tumoren korrekt einteilen. Nahezu alle der falsch eingeteilten pT2-Tumore wurden als pT3-Tumor overstaged, in der EUS als Infiltration über die Organwand hinaus interpretiert [106]. Und genau diese präzise Unterscheidung zwischen pT2 und pT3 ist ausschlaggebend für oder gegen eine neoadjuvante Behandlung. Die kürzlich veröffentlichte Studie von Kutup et al. beschreibt ebenfalls die fehlerhafte Unterscheidung zwischen pT2- und pT3-Tumoren, wobei hier 51,9% overstaged wurden [108].

Pech et al. beschreiben als mögliche Ursache für eine Fehlinterpretation die kaum mögliche Unterscheidung zwischen Entzündungsreaktionen um den Tumor herum und dem Tumor selbst [107]. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Hölcher et al. sowie Rösch et al. [109, 110]. Ein zweiter Grund für diese Problematik ist die Unregelmäßigkeit der Serosa/Adventitia, welche sich unmittelbar an die Muscularis propria anschließt. Auch dieses Phänomen kann sowohl durch die Inflammation des Tumors als auch durch den Tumor selbst hervorgerufen werden [107]. Eine weitere Erklärung für das Overstaging an sich wird in dem Verhalten des Endosonographeurs vermutet, wenn kein eindeutiger Befund erhoben werden kann. Im Zweifelsfall entscheidet sich dieser für das höhere pT- beziehungsweise pN-Stadium, um die Therapie zu erweitern. Somit verspricht er sich für den Patienten eine bessere Chance auf Heilung [107].

Ein technischer Anwendungsfehler kann ebenfalls zu einer Fehleinschätzung führen, wenn durch nicht korrekte Ankopplung Artefakte auftreten [71, 96, 97, 111].

Das seltener vorkommende Understaging könnte durch die mikroskopische Tumorerkrankung erklärt werden, welche nicht ausreichend durch die Endosonographie beurteilt werden kann [71, 112, 113].

Das pT3-Stadium wurde in dieser Studie in der EUS in 83,3% richtig eingeordnet, verglichen mit dem pT2-Stadium ergibt sich hier ein höchst signifikanter p-Wert des Fisher-Tests von 0,0005. Dies erklärt nur zusätzlich den Unterschied bei den Sensitivitäten für das pT2-Stadium von 40,7% (11/27) und 83,3% (35/42) für das pT3-Stadium.

Auch in der Literatur finden sich für die pT3-Tumore ebenfalls hohe Richtigkeiten von 75% bis nahezu 100% [80 - 86]. Dies lässt vermuten, dass allgemein pT3-Tumore häufiger richtig klassifiziert werden und somit bei einem hohen Anteil von pT3-Tumoren damit auch höhere Werte für die Richtigkeit aller pT-Stadien im untersuchten Patientengut erzielt werden können.

Im pT2-Stadium wurden in dieser Studie 59,3% (16/27) falsch höher eingeordnet, das pT3-Stadium in 4,8% (2/42) überbewertet und in 11,9% (5/42) unterbewertet.

Im pT4-Stadium wurden alle 2 Patienten richtig als uT4 eingestuft. Bei lediglich 2 Fällen kann man im Vergleich mit der aktuellen Literatur keine relevanten Erkenntnisse gewinnen.

#### 4.5. Konkordanz und Diskordanz für die pN-Stadien

Die Richtigkeit der Endosonographie in der Beurteilung des tumorbedingten Lymphknotenbefalls im vorliegenden Kollektiv betrug insgesamt 62,8% (49/78). In der Literatur werden Genauigkeiten der EUS bei der Einschätzung von Lymphknoten zwischen 64% bis 90% angegeben [102, 108, 114].

Im Vergleich zu der Beurteilung des gesamten pT-Stadiums war die des gesamten pN-Stadiums minimal niedriger.

In der vorliegenden Studie hatte die höchste Richtigkeit das pN<sup>+</sup>-Stadium mit 85,4% (41/48), die niedrigste das pN<sup>-</sup>-Stadium mit 26,7% (8/30), gegenübergestellt mithilfe des Fisher-Tests mit einem höchst signifikanten p-Wert von <0,001.

Die Studie aus Hamburg von Kutup et al. wies das pN<sup>+</sup>-Stadium mit 93,8% (121/129) und das pN<sup>-</sup>-Stadium mit 20% (17/85) ebenfalls deutliche Differenzen auf [108].

Dies belegt die Problematik der schwierigen Differenzierung von benignen und malignen Lymphknoten. In der EUS werden gleich mehrere Charakteristika mit Größe, Echogenität, Form und Randbegrenzung in die Beurteilung einbezogen. Bei Vorliegen aller 4 Kriterien war laut der Studie von Bhutani et al. die Wahrscheinlichkeit des Lymphknotenbefalls bei 80% [115]. Allerdings konnte man im Gegensatz dazu bei allen histologisch gesicherten malignen Lymphknoten nur in 25% alle vier positiven Kriterien nachweisen.

Eine aktuelle Studie der Arbeitsgruppe um Sawhney hat ein weiteres interessantes Kriterium zur Differenzierung von malignen und benignen Lymphknoten überprüft [116]. Dabei geht es um die Untersuchung eines zentralen intranodalen Blutgefäßes bei gutartigen Lymphknoten bei Lungenkarzinom. Dazu wurden die Lymphknoten auf Eigenschaften wie einer tubulärer Struktur über 1cm Länge, einer scharfen Abgrenzung und einem vorhandenem Blutgefäß als CIV überprüft (*central intranodal blood vessels*). In der retrospektiven Analyse konnte diese CIV bei Lymphknoten über 1cm in 88% (14/16) der benignen LK und in 7% (2/27) der malignen nachgewiesen werden (P<0,001). Somit erwies sich das Fehlen eines zentralen intranodalen Blutgefäßes in der Studie als ein starker, unabhängiger Prädiktor für den Befall von Lymphknoten bei Patienten mit Lungenkarzinom und war den klassischen Kriterien wie Echogenität, Form und Randbegrenzung einzeln und in Kombination überlegen.

Auch Hall et al. kam zu dem gleichen Ergebnis [117]. Dabei wurden in der EUS bei 67 Lymphknoten in 15 Fällen eine intranodale Blutversorgung ohne Unterbrechung beobachtet, welche in der anschließenden FNA auch benigne Ergebnisse erbrachten.

Die FNA (fine needle aspiration) an sich im Zusammenspiel mit der Longitudinal-EUS kann durch entnommenes Gewebe von verdächtigen Lymphknoten die Sensitivität und Spezifität der EUS verbessern, ohne gravierende Verletzung bei einer sehr geringen Komplikationsrate zu riskieren [109, 110, 118 - 122]. So konnte eine Metaanalyse durch Puli et al. zeigen, dass die Sensitivität der EUS in der Diagnostik des uN-Stadiums durch die FNA von 84,7% auf 96,7% verbessert werden kann [118]. Vasquez-Sequieros et al. und Wallace et al. konnten eine signifikante Beeinflussung bei der definitiven Therapieentscheidung bei Patienten mit Ösophaguskarzinom durch diesen zusätzlichen Informationsgewinn durch die FNA bei dem Staging des Lymphknotenstatus nachweisen [86, 123]. Falsch-negative Ergebnisse der FNA können allerdings durch eine Kontamination der Punktionsnadel mit Tumorzellen entstehen, wenn die Punktion von Lymphknoten unmittelbar auf Tumorrhöhe erfolgt [124].

Bessere Ergebnisse beim Lymphknotenstaging konnten Shimpi et al. nachweisen [125]. Insgesamt wurde in 89% der Fälle das N-Stadium korrekt klassifiziert, jedoch ein Drittel der befallenen Lymphknoten endosonographisch nicht erfasst.

Aus den Daten des vorliegenden Patientenkollektivs ergab die Sensitivität im pN<sup>-</sup>-Stadium 26,7% (8/30), die Spezifität 85,4% (41/48), vice versa im pN<sup>+</sup>-Stadium.

In der Literatur werden Sensitivitäten von 63% bis 89% angegeben, Spezifitäten von 54% bis 88% [77 - 79]. In der bereits erwähnten Studie um Kutup fiel für das pN1-Stadium zwar die Sensitivität bei 93,8% aus, die Spezifität allerdings war mit 20% äußerst unbefriedigend. Umgekehrt bedeutete dies ein Overstaging im pN0-Stadium bei 80% der Patienten. Dies hatte eine Fehlbehandlung von 32% (8/25), denen eine multimodale Therapie vorenthalten wurde, sowie 36% (68/189), denen man die Radiochemotherapie hätte ersparen können [108].

Bezogen auf die vorliegende Studie wurden 73,3% (22/30) overstaged.

Somit lag die Gesamtwahrscheinlichkeit des Under- und Overstagings der Lymphknoten der insgesamt 78 Patienten bei 37,2% (29/78). Daher ist es notwendig, dass der Verdacht einer Lymphknoteninfiltration, geäußert durch eine EUS, durch

eine zusätzliche histologische Untersuchung wie die FNA verifiziert werden sollte, bevor mit einer neoadjuvanten Behandlung begonnen wird.

#### 4.6. Tumorbezogene, patientenbezogene und untersucherbezogene Merkmale

In den Merkmalen konnte lediglich eine Signifikanz von  $p=0,018$  im Geschlecht beim Understaging und eine hohe Signifikanz von  $p<0,01$  in der Tumorhistologie beim Overstaging nachgewiesen werden. Da sowohl beim Geschlecht als auch bei der Histologie keine erklärbaren und erfassbaren Unterschiede in der EUS festzustellen sind, muss es sich um einen zufälligen Fehler handeln. In der Literatur beschreibt die Arbeitsgruppe um Heeren keine Beeinflussung der EUS-Ergebnisse durch Alter, Geschlecht, Vorhandensein von Barrett-Dysplasie, Differenzierungsgrad und Tumorhistologie [126]. Allerdings konnten sie Vorteile der EUS bei Tumoren kleiner oder gleich 5cm nachweisen. Dies wird durch die längere Untersuchungslänge erklärt, bei der kleine Bereiche mit tieferer Infiltration leichter übersehen werden und dadurch häufiger falsch-niedriger eingeschätzt. Bei Tumoren im Bereich des gastroösophagealen Überganges zeigten diese im Vergleich zu thorakal gelegenen Tumoren ebenfalls eine signifikante Abweichung, da alleine die anatomischen Verhältnisse am Übergang von Ösophagus und Magen mit einer Abknickung die Untersuchung erschweren. In der vorliegenden Studie konnten diese Unterschiede nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde der Vorteil in den kürzeren Tumoren auch auf die Zirkumferenz untersucht, wobei der Tumorbefall zwischen kleiner oder gleich halber Zirkumferenz und mehr als die Hälfte der Zirkumferenz keinen Unterschied ergab.

Überhaupt ergab die Auswertung bis auf die 2 oben genannten Merkmale keine Vor- oder Nachteile in der EUS. Selbst bei Tumoren, welche mit dem Standardgerät nicht passierbar waren und infolgedessen die Blindprobe eingesetzt wurde, konnten keine Unterschiede ausgemacht werden. Die Arbeitsgruppe um Mennigen untersuchte genau diese Konstellation und kam zum gleichen Ergebnis, dass die passierbare Blindprobe bei stenotisch bedingten Ösophaguskarzinomen ein adäquates Staging bietet und so auf eine Dilatation mit der Gefahr von Wandverletzungen verzichtet werden sollte [127]. Allerdings kann man mit einer EUS am Oberrand des nicht passierbaren Tumors das Stadium in der Regel nicht suffizient beurteilen und somit

eine falsche Therapieentscheidung treffen. Besonders relevant dabei ist die eingeschränkte Möglichkeit bei der Beurteilung von Lymphknoten.

Bezogen auf die Anzahl der EUS in dieser Studie durch die verschiedenen Endosonographen konnte kein statistischer Unterschied nachgewiesen werden. Anzumerken ist die Tatsache, dass alle Untersucher erfahren sind und mindestens 300 Untersuchungen durchgeführt haben. Dies wird durch die Arbeit von Meining et al. bestätigt [128]. Sie kamen zum Schluss, dass das verblindete endosonographische Staging auch durch erfahrene Untersucher mit einer niedrigen Treffsicherheit einhergeht. Zusätzlich beschreiben sie die hohe Interobserver-Varianz mit einer deutlichen Schwankungsbreite.

Eine andere Arbeit von Meining und Kollegen zeigte einen deutlichen Einfluss bei zusätzlichen Informationen [129]. Bei geblindeter Untersuchung von Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Pankreastumoren durch Videoaufzeichnungen ergab sich eine Richtigkeit von 53%. Bei zusätzlichen Informationen durch CT-Ergebnisse stieg diese auf 62%. Nach retrospektiver Aufarbeitung wurden sogar Richtigkeiten von 73% erreicht. Ob in der vorliegenden Studie Zusatzinformationen vorlagen, wurde nicht untersucht, kann jedoch im routinemäßigen Klinikalltag als sehr wahrscheinlich angenommen werden.

#### 4.7. Begrenzung dieser Studie

Die älteren und sehr umfangreichen Krankenakten waren teilweise unvollständig, so dass einige Angaben nicht aufgenommen und ausgewertet werden konnten. Dies erwies sich vor allem in der Erhebung der Merkmale tumorbefallene Zirkumferenz, Tumorlokalisierung und Tumurlänge schwierig, da es dazu in der Endoskopie, Endosonographie und Histologie zumeist unterschiedliche Angaben gab.

Zusätzlich konnten einige Patienten aufgrund der neoadjuvanten Behandlung nicht in die Studie einbezogen werden (siehe Kap. ), da diese danach keiner Reevaluation unterzogen wurden und falls doch, die Wertigkeit der EUS nach einer Radiochemotherapie allgemein kontrovers diskutiert wird. Entzündliche und narbige Veränderungen sind von einer malignen Infiltration nicht zu unterscheiden. Daher wird ein Routinemäßiger Einsatz nach präoperativer Behandlung abgelehnt [72].

#### 4.7.1. Selektionsbias

Die Heterogenität bezogen auf die pTN(M)-Klassifikation des Patientenkollektivs (siehe Kap. 3.3.) wurde wesentlich durch den schweren Krankheitsverlauf der Ösophaguskarzinome beeinflusst, vor allem aufgrund der Tatsache, dass erste Symptome erst bei fortgeschrittenem Stadium auftreten können.

#### 4.7.2. Untersuchervariabilität

Meining et al. beschreiben in ihrer Arbeit eine hohe Schwankungsbreite der Treffsicherheiten unabhängig von der Erfahrung der jeweiligen Untersucher [128]. Da die Erhebung unserer Daten durch 4 verschiedene Untersucher im Katharinenhospital und 4 in anderen Krankenhäusern erfolgte, ist wie in Kap. 4.7.1. von einem Bias auszugehen.

#### 4.8. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die EUS im Staging des Ösophaguskarzinoms deutliche Unterschiede aufweist. So ist sie hervorragend geeignet zur Detektion von pT3- und pN<sup>+</sup>-Tumoren geeignet, zeigt allerdings deutliche Schwächen bei pT2- und pN<sup>-</sup>-Tumoren. Dies hat erheblichen Einfluss auf die Therapieentscheidung für oder gegen eine multimodale Therapie. Daher sollten weitere Möglichkeiten zur genaueren Differenzierung dieser schwierigen Abgrenzung von pT2- und pT3- sowie pN<sup>-</sup>- und pN<sup>+</sup>-Tumoren angestrebt werden. Dabei kann das Merkmal der CIV mit zentraler intranodaler Blutgefäßversorgung und zusätzlicher FNA der LK von Nutzen sein.

## 5. Zusammenfassung

Dem präoperativen Staging kommt im Hinblick auf die Therapieentscheidung für eine neoadjuvante Behandlung eine besondere Bedeutung zu. Deshalb ist es entscheidend, hier möglichst zuverlässig das exakte Tumorstadium zu bestimmen.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die stadiengerechte Therapieentscheidung beim Ösophaguskarzinom auf der Basis des endosonographischen Stagings zu bewerten. Dabei wurde das Krankengut des Katharinenhospitals in Stuttgart im Zeitraum von 7 Jahren seit Januar 2001 überprüft. Einschlusskriterien waren eine präoperative EUS mit anschließender Operation eines Ösophaguskarzinoms, Ausschlusskriterien eine neoadjuvante Behandlung.

Dabei zeigte sich bei 78 Patienten, dass die endosonographische Stadieneinteilung im T1-Stadium in 42,9% (3/7), im T2-Stadium in 40,7% (11/27), im T3-Stadium in 83,3% (35/42) und im T4-Stadium in 100% (2/2) korrekt erfolgte, im N<sup>-</sup>-Stadium in 26,7% (8/30) und im N<sup>+</sup>-Stadium in 85,4% (41/48) mit der Histologie übereinstimmte.

Fehleinschätzungen erfolgten insgesamt im T-Stadium in 34,6% (27/78) und im N-Stadium in 37,2% (29/78). Dabei zeigte sich insbesondere ein Overstaging im T2-Stadium von 59,3% (16/27) und im N<sup>-</sup>-Stadium von 73,3% (22/30).

Eine seit Jahren bekannte Schwachstelle der EUS ist die therapierelevante Differenzierung von pT2- und pT3- sowie pN<sup>-</sup>- und pN<sup>+</sup>-Tumoren. Dabei kann das Merkmal der CIV mit zentraler intranodaler Blutgefäßversorgung und zusätzlich die FNA bei fraglichem Befall von Lymphknoten zur Sicherung der Diagnose vor neoadjuvanter Behandlung von Nutzen sein.

Patienten-, tumor- und Untersucherbezogene Merkmale hatten in dieser Studie keinen relevanten und erklärbaren Einfluss auf die Wertigkeit der EUS.

## Literaturverzeichnis

1. Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R and Rolón PA. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *Int J Cancer* 2000; 88: 658-664
2. Pisani P, Parkin DM, Bray F and Ferlay J. Erratum: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* . 1999; 83(6): 18-29,870-73
3. Bareiss D, Stabenow R, Müller R, Eisinger B, Stegmaier C, Däubler P, Zeitz M and Scherübl H. Aktuelle Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms und des Kardiakarzinoms in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002; 127(25-26):1367-74
4. Bollschweiler E and Hölscher AH. Carcinoma of the esophagus – actual epidemiology in Germany. *Onkologie* 2001; 24: 180–184
5. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J and Wolf U. 2008. Krebs in Deutschland 2003-2004, Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.. Robert Koch-Institut, Berlin
6. Hamilton SR and Aaltonen LA. 2000. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetic of Tumors of the Digestive System. IARC Press, Lyon
7. Hansson LE, Sparen P and Nyren O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer.* 1993; 54(3): 402-7
8. Lukanich JM. Epidemiological Review. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15(2): 158-66
9. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, Rotterdam H, West AB, Dubrow R, Stanford JL, Mayne ST, Farrow DC, Niwa S, Blot WJ and Fraumeni JF Jr. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.*1997; 89(17): 1277-84
10. Bollschweiler E and Holscher AH. Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Ösophagus. *Dt. Ärzteblatt* 2000; 2711595-1598
11. Bollschweiler E and Ell C. Plattenepithel- und Adenokarzinom des Ösophagus, Unterschiede in Epidemiologie, Tumorbilologie, Diagnostik und Prävention. *Der Onkologe* 2004; 10: 1168-1178
12. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW and Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9
13. Siewert JR and Stein HJ. 2001. Speiseröhre. Chirurgie, 7. Auflage. 555-579. Springer Verlag, Berlin
14. Zoller WG and Köppen U. 2002. Grundlagen. Ösophaguskarzinom, interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Schattauer Verlag, Stuttgart
15. Zilling TL. Oesophageal surgery: review of its history illustrated by the practice of a single hospital. *Eur J Surg* 1996;162(10): 757-62

16. Schlemper RJ, Dawsey SM, Itabashi M, Iwashita A, Kato Y, Koike M, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M and Watanabe H. Differences in diagnostic criteria for esophageal squamous cell carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Cancer*. 2000; 88(5): 996-1006
17. Yang HL, Dong YB, Elliott MJ, Liu TJ and McMasters KM. Caspase activation and changes in Bcl-2 family member protein expression associated with E2F-1-mediated apoptosis in human esophageal cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2000;6(4): 1579-89
18. Rigberg DA, Kim FS, Blinman TA, Cole MA, Lane JS, So J and McFadden DW. P21 expression is increased by irradiation in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Res*. 1998; 76(2): S.137-42
19. Kanamoto A, Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Nakanishi Y, Kondo H, Yamaguchi H, Gotoda T, Muro K and Matsumura Y. No prognostic significance of p53 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 1999; 72(2): S.94-8
20. Sendler A, Strumberg D, Adamietz IA and Tannapfel A. Ösophaguskarzinom. *Der Onkologe* 2008; 14: 831 – 342
21. Ahsan H, Neugut AI and Gammon MD. Association of adenokarzinoma and squamous cell carcinom of the esophagus with tobacco-related and other malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 779
22. Brown LM, Silverman DT, Pottern LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Swanson GM, Liff JM, Schwartz AG, Hayes RB, Blot WJ and Hoover RN. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in White men in the United States. Alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 333
23. Vaughan TL, Davis S, Kristal A and Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancer of the esophagus and gastric cardia: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 85
24. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpeh M Jr, Fein JS and Harlap S. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. The role of diet. *Nutr Cancer* 1997; 27: 298
25. Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibáñez M, de la Hera MG, Moreno-Osset E and PANESOES Study Group. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer*. 2008; 8: 221
26. Levi F, Randimbison L, Lucchini F, Te VC and La Vecchia C. Epidemiology of Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10(1): 91-6
27. Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh M Jr, Yu GP, Gargon N, Fein JS, Georgopoulos SK and Harlap S. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Oct; 5(10): 761-8
28. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D and Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer*. 2009 Aug 1;125(3):491-524
29. Nasserri-Moghaddam S. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high-risk area in northern Iran: population based case-control study. *Arch Iran Med*. 2009 May;12(3):330-2

30. Fagge CH. A case of simple stenosis of the oesophagus followed by epithelioma. *Guy's Hosp Rep* 1872; 17:413
31. Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J and Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1995 Nov 1;274(17):1359-62
32. Isolauri J and Markkula H. Lye ingestion and carcinoma of the esophagus. *Acta Chir Scand*. 1989 Apr-May;155(4-5):269-71
33. Ghadirian P. Food habits of the people of the Caspian Littoral of Iran in relation to esophageal cancer. *Nutr Cancer*, (1987 vol. 9), No. 2-3, 147-57
34. Ziegler RG. Alcohol-nutrient interactions in cancer etiology. *Cancer*, 1986 (vol. 58), No. 8 Suppl, 1942-8
35. Ghadirian P, Vobecky J and Vobecky JS. Factors associated with cancer of the oesophagus: an overview. *Cancer Detect Prev*, 1988 (vol. 11), No. 3-6, 225-34
36. Ghadirian P, Ekoe JM and Thouez JP. Food habits and esophageal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev*, 1992 (vol. 16), No. 3, 163-8
37. Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol*, 1994 (vol. 21), No. 4, 403-10
38. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A and Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(11): 825-31
39. Shaheen N and Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002; 287(15): 1972-81
40. Morson BC and Belcher JR. Adenocarcinoma of the oesophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer* 1952; 6: 127
41. Adler RH. The lower esophagus lined by columnar epithelium. Its association with hiatal hernia, ulcer, stricture and tumor. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1963; 13: 45
42. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26-3: 487-494
43. O'Connor JB, Falk GW and Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: Report on the cleveland clinic barrett's esophagus registry. *AMJ* 1999; 94-8: 2037-2042
44. Cossentino MJ and Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis*. 2003 Jul; 14(3): 128-35
45. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, Falk GW and Faigel DO. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci*. 2003 Aug; 48(8): 1537-41
46. Mayne ST and Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr*, 2002 (vol. 132), No. 11 Suppl, 3467-3470
47. Chen X and Yang CS. Esophageal adenocarcinoma: a review and perspectives on the mechanism of carcinogenesis and chemoprevention. *Carcinogenesis*, 2001 (vol. 22), No. 8, 1119-29
48. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, Dubrow R, Schoenberg JB, Mayne ST, Farrow DC, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Niwa S and Fraumeni JF Jr. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(2): 150-5

49. Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA and van den Brandt PA. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 2007 Nov; 56(11):1503-1151
50. Vaughan TL, Davis S, Kristal A and Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995 (vol. 4), No. 2, 85-92
51. Wang HH, Hsieh CC and Antonioli DA. Rising incidence rate of esophageal adenocarcinoma and use of pharmaceutical agents that relax the lower esophageal sphincter (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5(6): 573-8
52. Vaughan TL, Farrow DC, Hansten PD, Chow WH, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Rotterdam H, Dubrow R, Ahsan H, West AB, Blot WJ and Fraumeni JF Jr. Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(9): 749-56
53. Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO and Nyren O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med*, 2000 (vol. 133), No. 3, 165-75
54. Colin-Jones DG, Langman MJ, Lawson DH, Logan RF, Paterson KR and Vessey MP. Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine: 10 year mortality report. *Gut* 1992; 33(9): 1280-4
55. Suleiman UL, Harrison M, Britton A, McPherson K and Bates T. H<sub>2</sub>-receptor antagonists may increase the risk of cardio-oesophageal adenocarcinoma: a case-control study. *Eur J Cancer Prev*, 2000 (vol. 9), No. 3, 185-91
56. Enzinger PC and Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(23): 2241-52
57. Ferguson MK. 2002. Carcinoma of the esophagus and cardia. Shackelford's surgery of the alimentary tract. Zuidema GD and Yeo CJ. Philadelphia Band 1, 5. Auflage
58. Dwenger A., Berger DP., Engelhardt R. 2002. Ösophaguskarzinom. Berger DP., Engelhardt R., Mertelsmann R. Das rote Buch. Hämatologische und internistische Hämatologie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Landsberg/Lech. ecomed Verlag 2002
59. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ and MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20
60. Soetikno RM and Chang K. Endoscopic ultrasound-guided diagnosis and therapy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 237-47
61. DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR and Green PS. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1980; 1: 629-631
62. Strohm WD, Philip J, Hagenmuller F and Classen M. Ultrasonic tomography by means of ultrasonic fiberscope. *Endoscopy* 1980; 12: 241-244

63. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V and Classen M: Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1997; 37: 347-352
64. Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM, Kopecky KK, Rex DK, Kumar S and Lehman GA. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 35-39
65. Matthes K, Bounds BC, Collier K, Gutierrez A and Brugge WR. EUS staging of upper GI malignancies: results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006;64(4):496–502
66. Siemsen M, Svendsen LB, Knigge U, Vilmann P, Jensen F, Rasch L and Stentoft P. A prospective randomized comparison of curved array and radial echoendoscopy in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003;58(5):671–676
67. Janssen J and Greiner L. 2001. Examination technique and endosonographic interpretation. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
68. Aibe T, Fuji T, Okita K and Takemoto T. A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21-123: 6-15
69. Kimmey MB, Martin RW, Haggitt RC, Wang KY, Franklin DW and Silverstein FE. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. *Gastroenterology* 1989; 92-2-1: 433-41
70. Odegaard S, Kimmey MB, Martin RW, Yee HC, Cheung AH and Silverstein FE. The effects of applied pressure on thickness, layers and echogenicity of gastrointestinal wall images. *Gastrointest Endosc* 1998; 38-3: 351-6
71. Rösch T and Classen M. 1992. *Gastroenterologic Endosonography*. Thieme Verlag, Stuttgart
72. Dietrich CF and Faiss S. 2008. *Ösophagus, Magen, Duodenum*. Dietrich CF. *Endosonographie: Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls*. Thieme, Stuttgart
73. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Winawer SJ, Urmacher C and Brennan MF. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 181(2): 426-32
74. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M, Friedrich M, Stein H, Häring R and Riecken EO. Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer. *Gut* 1991; 32(1): 16-20
75. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C and Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002; 66(4): 230-36
76. Weaver SR, Blackshaw GR, Lewis WG, Edwards P, Roberts SA, Thomas GV and Allison MC. Comparison of special interest computed tomography, endosonography and histopathological stage of oesophageal cancer. *Clin Radiol* 2004; 59(6): 499-504
77. Räsänen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Laippala P, Viljanen T and Salo JA. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(8): 954-60

78. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K and Mortelmans L. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(18): 3202-10
79. Berger AC and Scott WJ. Noninvasive staging of esophageal carcinoma. *J Surg Res* 2004; 117(1): 127-33
80. Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5(3): 537-47
81. Nattermann C and Dancygier H. Endoscopic ultrasound in preoperative TN staging of esophageal cancer. A comparative study between endosonography and computerized tomography. *Ultraschall Med* 1993; 14(3): 100-5
82. Souquet JC, Napoléon B, Pujol B, Keriven O, Ponchon T, Descos F and Lambert R. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy* 1994; 26(9): 764-6
83. Salminen JT, Färkkilä MA, Rämö OJ, Toikkanen V, Simpanen J, Nuutinen H and Salo JA. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of adenocarcinoma of the distal oesophagus and oesophagogastric junction. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(12): 1178-82
84. Saunders HS, Wolfman NT and Ott DJ. Esophageal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin N Am* 1997; 35(2): 281-94
85. Menzel J, Hoepffner N, Nottberg H, Schulz C, Senninger N and Domschke W. Preoperative staging of the esophageal carcinoma: miniprobe sonography versus conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. *Endoscopy* 1999; 31(4): 297-7
86. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, Norton ID, Levy MJ, Romero Y, Salomao D, Dierkhising R and Zinsmeister AR. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterol* 2003; 125(6): 1626-35
87. Rice TW, Boyce GA and Sivak MV. Esophageal ultrasound and the preoperative staging of carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(3): 536-43
88. Dittler HJ and Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1993; 25(2): 156-161
89. Tio TL, Cohen P, Coene PP, Udding J, den Hartog Jager FC and Tytgat GN. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma. Preoperative classification compared to the new (1987) TNM system. *Gastroenterol* 1989; 96(6): 1478-86
90. Yasuda K, Cho E, Nakajima M and Kawai K. Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1990; 36(2): 17-20
91. Dittler HL and Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 1993; 25(2): 162-6
92. Caletti G, Ferrari A, Brocchi E and Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993; 113(1): 14-27

93. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F and Paolaggi JA. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospectiv study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993; 25-2: 143-50
94. Bortz J. 1999. Verfahren zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen. In: Bortz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler*, 5. Auflage. 133-170. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
95. Schmoll HJ, Höffken K and Possinger K. 1997. *Kompendium internistische Onkologie*. Aufl.2. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
96. Dittler HJ. Surgical endoscopy for staging and the selection of procedure. *Chirurg* 2002. Jan;73(1):2-8
97. Wang JY, Hsieh JS, Huang YS, Huang CJ, Hou MF and Huang TJ. Endoscopic Ultrasonography for preoperative locoregional staging and assessment of resectability in gastric cancer. *Clinical Imaging* 1998;22:355-359
98. Koop H and Adamietz IA. Palliative Therapie des Ösophaguskarzinoms. *Onkologe* 2004; 10:1191–1201
99. Colin-Jones DG, Rösch T and Dittler HJ. Staging of Gastric Cancer by Endoscopy. *Endoscopy* 1993;25:34-38
100. Pech O, Günter E and Ell C. Endosonografie Ösophagus und Magen. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 564–571
101. May A, Günter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M and Ell C. Accuracy of staging in oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 2004; 53: 634–640
102. Pech O, May A, Günter E, Gossner L and Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNMstaging of early cancer in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2223–2229
103. Scotiniotis IA, Kochman ML, Lewis JD, Furth EE, Rosato EF and Ginsberg GG. Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 54 (6): 689–696
104. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, Bhagat G, Okpara N and Rotterdam H. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 62 (1): 16–23
105. Chemaly M, Scalone O, Durivage G, Napoleon B, Pujol B, Lefort C, Hervieux V, Scoazec JY, Souquet JC and Ponchon T. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy*. 2008 Jan;40(1):71-2
106. Zuccaro G Jr, Rice TW, Vargo JJ, Goldblum JR, Rybicki LA, Dumot JA, Adelstein DJ, Trolli PA and Blackstone EH. Endoscopic ultrasound errors in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 601–606
107. Pech O, Günter E, Dusemund F, Origer J, Lorenz D and Ell C. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy*; Ausgabe eFirst:
108. Kutup A, Link BC, Schurr PG, Strate T, Kaifi JT, Bubenheim M, Seewald S, Yekebas EF, Soehendra N and Izbicki JR. Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy* 2007; 39: 715–719

109. Rösch T, Lorenz R, Zenker K, von Wichert A, Dancygier H, Hofler H, Siewert JR and Classen M. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1992 Jul-Aug;38(4):460-7
110. Hölscher AH, Dittler HJ and Siewert JR. Staging of squamous esophageal cancer: accuracy and value. *World J Surg* 1994; 18: 312–320
111. Grimm H, Soehendra N, Hamper K and Maas R. Beitrag der Endosonography zum präoperativen Staging bei Oesophagus- und Magencarcinom. *Chirurg* 1989;60:684-689
112. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J and Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the peoperative staging of gastric cancer. *Surg Endos* 2000;14:951-954
113. Kelly S, Harris KM, Berry E, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L and Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49:534-539
114. Bergman JJ. The endoscopic diagnosis and staging of oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 (5): 843–866
115. Bhutani MS, Hawes RH and Hoffmann BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine- needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 474–479
116. Sawhney MS, Debold SM, Kratzke RA, Lederle FA, Nelson DB and Kelly RF. Central intranodal blood vessel: a new EUS sign described in mediastinal lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 2007; 65 (4): 602–608
117. Hall JD, Kahaleh M, White GE, Talreja J, Northup PG and Shami VM. Presence of lymph node vasculature: a new EUS criterion for benign nodes? *Dig Dis Sci*. 2009 Jan;54(1):118-21
118. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA and Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1479–1490
119. Hofstetter W, Correa AM, Bekele N, Ajani JA, Phan A, Komaki RR, Liao Z, Maru D, Wu TT, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Vaporciyan AA, Walsh GL, Francis A, Blackmon S and Swisher SG. Proposed modification of nodal status in AJCC esophageal cancer staging system. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 365–373
120. Chen J, Xu R, Hunt GC, Krinsky ML and Savides TJ. Influence of the number of malignant regional lymph nodes detected by endoscopic ultrasonography on survival stratification in esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 573–579
121. Eloubeidi MA, Wallace MB, Reed CE, Hadzijahic N, Lewin DN, Van Velse A, Leveen MB, Etemad B, Matsuda K, Patel RS, Hawes RH and Hoffman BJ. The utility of EUS and EUSguided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 714–719
122. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, Deschamps C, Miller D, Salomao D and Wiersema MJ. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 751–757

123. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ and Reed CE. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1026–1032
124. Doi S, Yasuda I, Iwashita T, Ibuka T, Fukushima H, Araki H, Hirose Y and Moriwaki H. Needle tract implantation on the esophageal wall after EUS-guided FNA of metastatic mediastinal lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2008 May;67(6):988-90
125. Shimpi RA, George J, Jowell P and Gress FG. Staging of esophageal cancer by EUS: staging accuracy revisited. *Gastrointest Endosc* 2007; 66 (3): 475–482
126. Heeren PAM, van Westreenen HL, Geersing GJ, van Dullemen HM and Plukker JTM. Influence of Tumor Characteristics on the Accuracy of Endoscopic Ultrasonography in Staging Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Endoscopy*. 2004 Nov;36(11):966-71
127. Mennigen R, Tuebergen D, Koehler G, Sauerland C, Senninger N and Bruewer M. Endoscopic Ultrasound with Conventional Probe and Miniprobe in Preoperative Staging of Esophageal Cancer. *J Gastrointest Surg* (2008) 12:256–262
128. Meining A, Rosch T, Wolf A, Lorenz R, Allescher HD, Kauer W and Dittler HJ. High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers. *Z Gastroenterol* 2003 May;41(5):391-4
129. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert JR, Classen M, Hofler H and Rosch T. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002 May;50(5):599-603

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.1.	Tumorlokalisation in Abhängigkeit von der Tumorhistologie	18
Abb. 3.2.	Anzahl EUS untersucherspezifisch	19

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1.	Stadienabhängige Behandlung des EC	4
Tab. 1.2.	Sonographische Schichten der normalen Ösophaguswand	6
Tab. 2.1.	Technische Daten des Olympus GF-UM 160 Echoendoskops und der MH 908 Blindprobe	9
Tab. 2.2.	Einteilung von Ösophagustumoren	12
Tab. 3.1.	Tumorlokalisation in Abhängigkeit von der Tumorhistologie	18
Tab. 3.2.	Histopathologische Verteilung	20
Tab. 3.3.	Endosonographische Verteilung	20
Tab. 3.4.	EUS und Histopathologie T1-Stadium	21
Tab. 3.5.	EUS und Histopathologie T2-Stadium	22
Tab. 3.6.	EUS und Histopathologie T3-Stadium	23
Tab. 3.7.	EUS und Histopathologie T4-Stadium	24
Tab. 3.8.	EUS und Histopathologie N <sup>-</sup> -Stadium	25
Tab. 3.9.	EUS und Histopathologie N <sup>+</sup> -Stadium	26
Tab. 3.10.	Kontingenztabelle T-Stadium	27
Tab. 3.11.	Kontingenztabelle N-Stadium	27

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller und
- Dr. Pia Clemens

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

München, April 2010

Dinh Duoc Tran

## Danksagung

Mein besonderer Dank und Wertschätzung gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller für die Möglichkeit, die Doktorwürde zu erlangen. So wie die Justus-Liebig-Universität zu Giessen meine Pia mater ist, so verbunden werde ich zu meinem Doktorvater sein.

Herrn Prof. Dr. P.-W. Merkle darf ich für die zur Verfügungstellen der Patientendaten seiner chirurgischen Klinik, und

Frau Dr. Pia Clemens für die herzliche und intensive Betreuung danken. Trotz vielfältiger Verpflichtungen hatte Sie jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen, zahlreiche Anregungen vorgeschlagen, für den Fortschritt der Dissertation gesorgt und wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Zudem möchte ich mich noch bei Herrn Dr. Gunnar Blumenstock für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die ausführlichen Erläuterungen bedanken.

## Lebenslauf

Name: Tran  
Vorname: Dinh Duoc  
Geburtsdatum: 05. Mai 1980  
Geburtsort: Vung Tau / Vietnam

### Schul- und Hochschulausbildung:

1986 – 1990 Grund- und Hauptschule Künzelsau  
1990 – 1996 Leibniz-Gymnasium in Frankfurt am Main  
1996 – 1999 Ludwig-Erhard-Wirtschaftsgymnasium in Frankfurt am Main  
2000 – 2006 Studium an der Justus-Liebig-Universität in Giessen mit  
Abschluss des Studiums mit dem 3. Staatsexamen am  
09.05.2006

### Ärztliche Weiterbildung:

2007 – 2008 Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe unter PD. Dr. J. Sturm  
2008 – 2009 Allgemein-, Viszeralchirurgie und Coloproktologie Klinikum  
Neuperlach unter Prof. Dr. N. Nüssler und Dr. R. Ruppert  
Seit 2009 Allgemein- und Viszeralchirurgie Krankenhaus Friedberg  
unter Dr. F. Lindemann