

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Friess)

Langzeitergebnisse in der Lebensqualität nach Operation des Adenofrühkarzinoms des distalen Ösophagus

Susanne Barbara Pott

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. M. J. W. Feith
2. Univ.-Prof. Dr. H. Friess

Die Dissertation wurde am 13.06.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.10.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Allgemeines zum Adenokarzinom des Ösophagus	4
1.1.1 Geschichte	4
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Anatomie des Ösophagus	5
1.2 Pathologie und Ätiologie	6
1.3 Klinisches Bild und Diagnostik	9
1.4 Klassifikation	10
1.5 Therapie	12
1.5.1 Radikale transmediastinale Ösophagektomie und Resektion des proximalen Magens	12
1.5.2 Abdomino-thorakale En-Bloc-Ösophagektomie	12
1.5.3 Transhiatale Gastrektomie	13
1.5.4 Limitierte Resektion	13
1.5.5 Andere Behandlungsansätze	14
1.6 Nachsorge	14
2 Fragestellung und Ziel der Dissertation	15
3 Methodik	16
3.1 Eigenes Patientengut	16
3.2 Einschlusskriterien	16
3.3 Ausschlusskriterien	16
3.4 Nachsorge	17
3.5 Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GIQLI)	17
3.6 Dokumentation und Auswertung der Daten	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Demographie der Patientenpopulation	20
4.2 Therapieoptionen	20
4.3 Jahr der Erfassung und Follow-up	21
4.4 Vorbehandlung	22
4.5 Jahr der Therapie	22
4.6 Alter zum Zeitpunkt der Behandlung der Patientenpopulation	22
4.7 Alter zum Zeitpunkt der Befragung der Patientenpopulation	23

4.8 Ergebnisse der Diagnostik vor der Behandlung	23
4.9 Auswertung des GIQLI in fünf Dimensionen.....	25
4.10 Operationsbedingte Komplikationen	31
4.11 Adjuvante Therapie.....	32
4.12 Rezidive	32
4.13 Folgeoperationen	32
4.14 Erneute Behandlung in einem anderen Krankenhaus	33
4.15 Überleben.....	33
5. Diskussion	38
5.1 Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex	38
5.2 Prävention	39
5.3 Diagnostik.....	39
5.4 Endoskopisches Screening	39
5.5 Lymphatische Metastasierung	40
5.6 Therapie.....	41
5.6.1 Radikale Ösophagektomie	41
5.6.2 Limitierte Resektion	42
5.7 Lebensqualität.....	44
5.7.1 Vergleich mit gesunden Probanden.....	47
5.7.2 Vergleich der GIQLI-Scores bei unterschiedlichen Erkrankungen	48
5.8 Operationsbedingte Komplikationen	49
5.9 Rezidive und Nachbehandlung	51
5.10 Überleben.....	51
6. Zusammenfassung.....	54
7. Danksagung	55
8. Literaturverzeichnis	56
9 Anhang	73
9.1 Abbildungsverzeichnis.....	73
9.2 Tabellenverzeichnis	74
9.3 Fragebogen: Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex nach Eypasch.....	75
9.4 Weitere Fragen	79

1 Einleitung

Das Adenokarzinom des Ösophagus ist eine bösartige Entartung von Zylinderepithelmetaplasie der Speiseröhre. Es ist abzugrenzen vom Plattenepithelkarzinom, das sich hinsichtlich Ätiologie, Lokalisation und Prognose vom Adenokarzinom unterscheidet.

Betroffen sind vor allem ältere Männer. Eine fakultative Präkanzerose stellt der Barrett-Ösophagus dar. Kardinalsymptom ist die Dysphagie, im fortgeschrittenen Stadium können Gewichtsverlust, Husten und Heiserkeit hinzutreten. Diagnostisch ist die Endoskopie mit Histologiegewinnung wegweisend. Als einzige kurative Therapie muss das Adenokarzinom reseziert werden, allerdings abhängig von der Tumorausdehnung und dem Zustand des Patienten. Es gibt mehrere verschiedene Operationen und auch neuere Methoden wie z.B. eine endoskopische Resektion oder Verödungstherapien, die aber nur im Frühstadium angewandt werden können. Im fortgeschrittenen Stadium ist häufig nur noch die palliative Behandlung möglich.

1.1 Allgemeines zum Adenokarzinom des Ösophagus

1.1.1 Geschichte

Adenokarzinome des Ösophagus wurden zuerst 1898 beschrieben [3]. 1900 wurden in einem Review nur sechs bekannte Fälle des früher selten diagnostizierten Krankheitsbildes aufgeführt. Damals glaubten viele Ärzte, dass es sich bei diesem Tumor um die Ausdehnung eines Magenkarzinoms in die distale Speiseröhre handelt. [47] Erst in den 50er Jahren gab es vereinzelt Berichte, die beschrieben, dass das Adenokarzinom in einer mit Zylinderepithel ausgekleideten Speiseröhre entsteht. [22]

1.1.2 Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten ist die klinische Bedeutung des Adenokarzinoms des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) stark gewachsen. [55,110] Da die Inzidenz in westlichen Ländern sehr zugenommen hat, ist es mittlerweile der häufigste bösartige Tumor des Magens und der Speiseröhre und hat damit das Plattenepithelkarzinom überholt. [24,32,123] In den USA ist die Inzidenz zwischen 1975 und 2001 von 4 auf 23 Fälle pro einer Million Einwohner um ungefähr das Sechsfache angestiegen [135] und ist damit dort der maligne Tumor mit der am schnellsten ansteigenden Inzidenz und Prävalenz. [22] Vorwiegend sind männliche Weiße vom Tumor betroffen. [24] Wahrscheinlich auf Grund von intensivierter Überwachung wird heute das Adenokarzinom des Ösophagus oft schon in früheren Stadien diagnostiziert als vor wenigen Jahrzehnten. [50] Das Frühkarzinom ist definiert als ein Tumor, der auf die Mukosa oder Submukosa beschränkt ist, unabhängig vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. [46] Mittlerweile sind 16-38% der endoskopisch entdeckten Tumoren Frühkarzinome. [9,48]

1.1.3 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus ist die 25 cm lange Verbindung zwischen Rachen und Magen. Sie wird unterteilt in drei Abschnitte, die Pars cervicalis, thoracica und die Pars abdominalis. Die Speiseröhre ist dehnbar und kann sich der Größe von verschluckten Bissen anpassen. Allerdings besitzt sie drei Engstellen, an denen Speisebrocken steckenbleiben können: die engste Stelle (oberer Ösophagussphinkter) befindet sich am Übergang vom Rachen in die Speiseröhre, die mittlere Enge wird erzeugt durch die Anlagerung des Aortenbogens und die untere Enge liegt im Hiatus oesophageus, in der Durchtrittsstelle durch das Zwerchfell.

Die Wandschichten der Speiseröhre entsprechen denen des gesamten Magen-Darm-Traktes. Von innen nach außen besteht die Wand aus Tunica mucosa mit mehrschichtigem Plattenepithel, Tela submucosa und Tunica muscularis mit einer inneren Ring- und einer äußeren Längsmuskelschicht. Außen wird die Speiseröhre von der Tunica adventitia oder Serosa umschlossen.

Der Ösophagus wird über die Rr. oesophagei aus der A. thyroidea inferior und der Pars thoracica aortae mit Blut versorgt, der Abfluss erfolgt über die Vv. oesophageales, die in die Vv. brachiocephalicae und in die V. azygos bzw. V. hemiazygos münden. Innerviert wird die Speiseröhre sympathisch durch die Rr. oesophagei aus den oberen Ganglia thoracica des Grenzstrangs und parasymphatisch durch die Rr. oesophagei des N. vagus, im Halsbereich durch den N. laryngeus recurrens.

Auf Grund seiner anatomischen Lage sind Operationen am Ösophagus kompliziert. Der längste Abschnitt der Speiseröhre liegt im Brustraum, nur ein kleiner Teil unterhalb des Zwerchfells im Abdomen. Daher müssen oft sogenannte „Zweihöhleneingriffe“ durchgeführt werden. Der Ösophagus wird durch viele kleine Gefäßäste versorgt, die bei Dehnung leicht reißen können. Er steht unter starker Längsspannung und besitzt nur an seinem untersten Ende einen vor Bakterien schützenden Peritonealüberzug. Diese Eigenschaften machen ihn anfällig für Wundheilungsstörungen nach einer Operation, da die Nähte unter Spannung stehen und die Blutversorgung mangelhaft sein kann.

Während der Operation kann der an der Speiseröhre entlang verlaufende N. vagus geschädigt werden. Die resultierende Magen-Darm-Lähmung ist allerdings reversibel, da nach einigen Wochen intramurale Nervenganglien die Versorgung übernehmen. Eine weitere Komplikation ist die Anastomosenstenose, die entweder direkt nach der Operation durch Entzündung entsteht oder nach Monaten bis Jahren durch Vernarbungen auftreten kann. [62]

1.2 Pathologie und Ätiologie

Der wichtigste Risikofaktor für das Adenokarzinom des Ösophagus ist die Refluxösophagitis. Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Durch einen insuffizienten Verschluss zwischen Magen und Speiseröhre kommt es zu Rückfluss von Magensäure und Galle in die Speiseröhre. Risikofaktoren für eine Tonuserniedrigung des Sphinkters sind Rauchen, Schwangerschaft, Ösophagitis, eine Hiatushernie oder chirurgische Eingriffe. [40] Eine mögliche Folge der Refluxösophagitis stellt der Barrett-Ösophagus dar.

Dieser ist definiert als eine Metaplasie der Ösophagusschleimhaut, wobei das normale Plattenepithel durch spezialisiertes intestinales Zylinderepithel mit Becherzellen ersetzt wird. [110,97]

Der Übergang zwischen dem blassen Plattenepithel des Ösophagus und dem rötlichen Zylinderepithel des Magens ist endoskopisch sichtbar und wird Z-Linie genannt (Abb.1). Der gastroösophageale Übergang ist die imaginäre Grenze zwischen Ösophagus und Magen. Im normalen Magen liegt die Z-Linie meistens direkt am gastroösophagealen Übergang. Wenn die Z-Linie oberhalb des ösophagogastralen Übergangs liegt, so ist Barrettepithel vorhanden. [110]

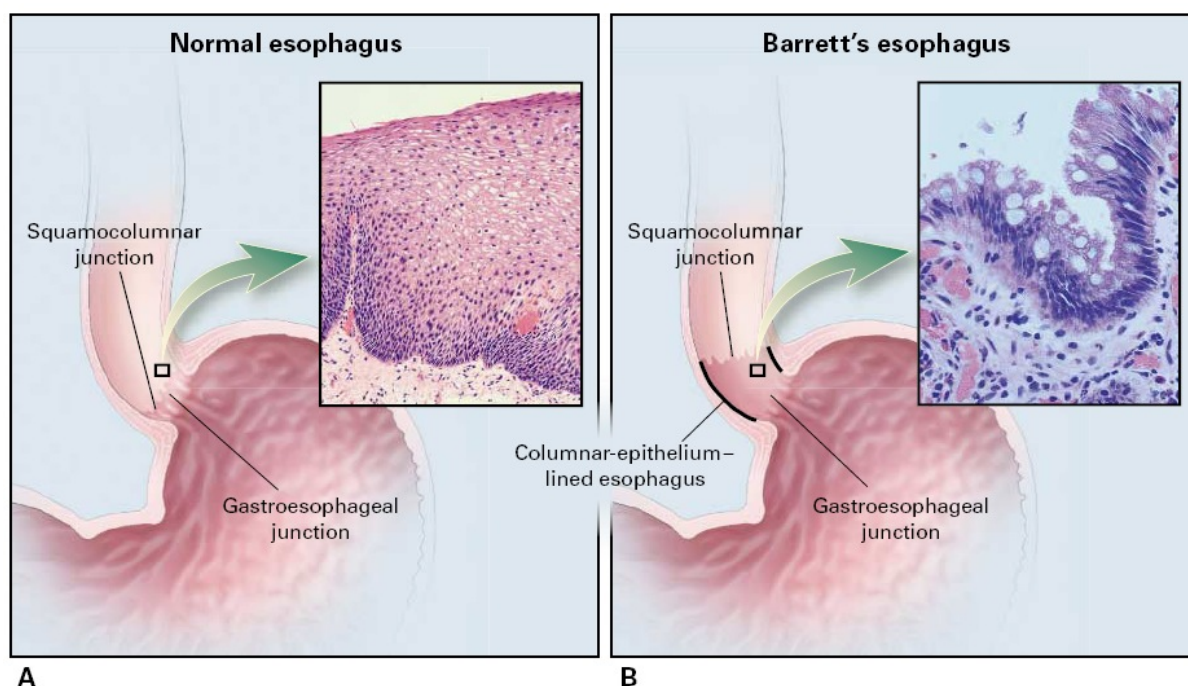


Abb.1 Die Z-Linie (Squamocolumnar junction) ist die sichtbare Linie, die zwischen dem aneinandergrenzenden Plattenepithel und dem Zylinderepithel gebildet wird.

Das kleine Bild in A zeigt normales Plattenepithel. In Bild B ist die Z-Linie (Squamocolumnar junction) proximal des ösophagogastralen Übergangs. Dazwischen liegt eine spezialisierte intestinale Metaplasie vor (kleines Bild in B). [110]

Der Barrett-Ösophagus gilt zusammen mit dem Vorhandensein von gastroösophagealem Reflux als Hauptrisikofaktoren für die maligne Entartung zum Adenokarzinom. So haben laut Lagergren et al. Menschen, die unter massivem, langandauernden Reflux leiden, ein um den Faktor 43 erhöhtes Risiko, ein Adenokarzinom des Ösophagus zu entwickeln. [61] In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Barrett-Ösophagus ein 30-fach erhöhtes Risiko

gegenüber der Normalbevölkerung tragen. [108] Pro Jahr besteht damit bei ihnen ein Risiko von 0,5 %, dass ein Adenokarzinom entsteht. [97]

Dennoch können auch Patienten ohne die Symptome eines chronischen Reflux einen Barrett-Ösophagus entwickeln [86]. Viele der Patienten haben eine Hiatushernie, die einen weiteren Risikofaktor für das Adenokarzinom des Ösophagus darstellt. [4,136]

Molekularbiologische Krebsentstehung

Die Entwicklung des Speiseröhrenepithels zum Malignom umfasst mehrere Schritte. Es gibt mehrere Kennzeichen für bösartige Tumore, die in der Veränderung des Barrettepithels bei Refluxpatienten eine Rolle spielen.

- Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Wachstums- und Apoptosesignalen. Whittles et al. entdeckten beim Barrettkarzinom eine Zunahme der Proliferation und eine Abnahme des induzierten Zelltodes. [133] Vallböhmer et al. zeigten eine Überexpression von antiapoptotischen Faktoren wie Survivin oder bcl-2. [119] Auch der Tumorsuppressor p53 ist im Barrettkarzinom und seinen Vorstufen überexprimiert. Es ist an der Kontrolle des Zellzyklus, der Apoptoseinduktion und der DNA-Reparatur beteiligt. [52]
- Unempfindlichkeit gegenüber Wachstumsstopp-Signalen. Beim Adenokarzinom des Ösophagus ist, wie auch bei vielen anderen Tumoren, das Tumorsuppressorgen p16 durch Hypermethylierung inaktiviert. Dies führt dazu, dass die entartete Zelle Signale ignoriert, die sie am weiteren Wachstum hindern sollten. [57]
- Unbegrenzte Replikation. Eine gesteigerte Expression der Telomerase führt dazu, dass die Telomerlänge trotz Zellteilungen nicht kürzer wird. Diese Entartung lässt die maligne Zelle „unsterblich“ werden. [68]
- Ununterbrochene Angiogenese. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) Cox-2 ist beim Adenokarzinom überexprimiert. Dadurch werden fortwährend neue Gefäße gebildet, die die Versorgung und weitere Progression des Tumors gewährleisten. [118]
- Invasion und Metastasierung. Salmela et al. zeigten beim Barrettkarzinom eine Überexpression von Metalloproteinasen, die bei vielen Tumoren die Tumorzellinvasion mitbegünstigen. Vor allem Matrilysin korreliert beim Adenokarzinom mit der histologischen Aggressivität. [91]

1.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Klinische Symptome des Adenokarzinoms treten meist erst spät auf. Viele Patienten werden erst im fortgeschrittenen Stadium auffällig und stellen sich mit Dysphagie vor. Einige Patienten klagen über Schmerzen, Gewichtsverlust und seltener über Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, ein Gefühl der Raumforderung, Anämie, Husten, Fatigue, Anorexie oder Heiserkeit. [93]

Die häufig späte Diagnosestellung erklärt die allgemein eher ungünstige Prognose. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate beträgt 20-50% und nur 10-30% leben noch nach fünf Jahren. [69] Jedoch ist die Prognose für das Frühkarzinom wesentlich besser. An unserer Klinik betrug die Fünfjahresüberlebensrate bei 157 Patienten 83,4% [111], bei pN0-Patienten werden sogar 90% beschrieben [18,43,48].

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind eine frühe Diagnosestellung, komplette Tumorsektion und das Ausmaß der Lymphknotenmetastasen. [117]

Diagnostisch gibt es viele Möglichkeiten, ein Ösophaguskarzinom zu entdecken, allerdings sind nur wenige Methoden geeignet, auch frühe Läsionen zu diagnostizieren. Dysplasien lassen sich endoskopisch und zytologisch nachweisen, mittlerweile gibt es auch neuere Techniken wie die Zoom- und Chromovideoendoskopie. Zusätzlich zur Standardbiopsie ist es oft ratsam, einen Bürstenabstrich des Tumors durchzuführen. Vor der Behandlung kann das Staging mit Hilfe von Endosonographie, thorakaler und abdomineller Computertomographie komplettiert werden, die Aufschluss geben über die Größe des Primarius sowie das Vorhandensein von vergrößerten oder abnormen Lymphknoten. Auch lässt sich mit ihnen sich die Resektabilität abschätzen lässt. [22] Systemische Metastasen können sehr genau mit der Positronenemissionstomographie detektiert werden und die Kombination aus PET und CT liefert akkurate Informationen über den Lymphknotenbefall. Außerdem ist es möglich, eine endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspiration verdächtiger Lymphknoten durchzuführen. [130] Auch eine Abdomensonographie zum Ausschluss von Lebermetastasen oder eine diagnostische Laparoskopie bei Verdacht auf Peritonealmetastasen können hilfreich sein. [105, 114]

Um zuverlässig die Infiltrationstiefe beim Frühkarzinom zu bestimmen, ist die einzige Möglichkeit die endoskopische Resektion, bei der eine Scheibe der Ösophaguswand bis zur Muscularis propria hinunter exzidiert wird. [23]

1.4 Klassifikation

Den Barrett-Ösophagus kann man nach der Länge des metaplastischen Epithels in „short-segment“ (<3cm) oder „long-segment“ (≥3cm) unterteilen, wobei es nicht geklärt ist, ob diese Einteilung klinische Relevanz besitzt. [82]

Auch mit den Prag-Kriterien lässt sich der Barrett-Ösophagus klassifizieren, nämlich nach Zirkumferenz und maximaler Ausdehnung des zylindrischen Epithels. [100]

Über die Einteilung von Tumoren am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen herrscht noch Uneinigkeit. Manche Autoren rechnen sie der Speiseröhre zu, andere wiederum dem Magen. Die beste Lösung stellt wahrscheinlich die Beschreibung als völlig unabhängige Tumorentität dar, als „Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs“ (AEG = adenocarcinoma of the esophagogastric junction). [36]

TNM-Klassifikation

Zunächst werden Tumoren der Speiseröhre nach dem gebräuchlichen TNM-System eingeteilt. Dabei werden sie anhand von Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und dem Auftreten von Fernmetastasen klassifiziert. [41]

Die Einteilung der Ausdehnung des Primärtumors erfolgt im TNM-System anhand der Wandschichtung:

Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Lamina propria (T1a) oder der Submukosa (T1b)
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen

AEG-Klassifikation

Nach Siewert werden Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) definiert als Tumoren, die ihr Zentrum innerhalb von 5 cm proximal oder distal der anatomischen Kardia haben. Die Kardia ist definiert als orales Ende der typischen longitudinalen Mukosafalten des Magens. Die topographische Einteilung erfolgt durch eine Kombination aus Endoskopie, Computertomographie und intraoperativen Beobachtungen. Je nach Tumorrhöhe werden drei Typen unterschieden (Abb. 2):

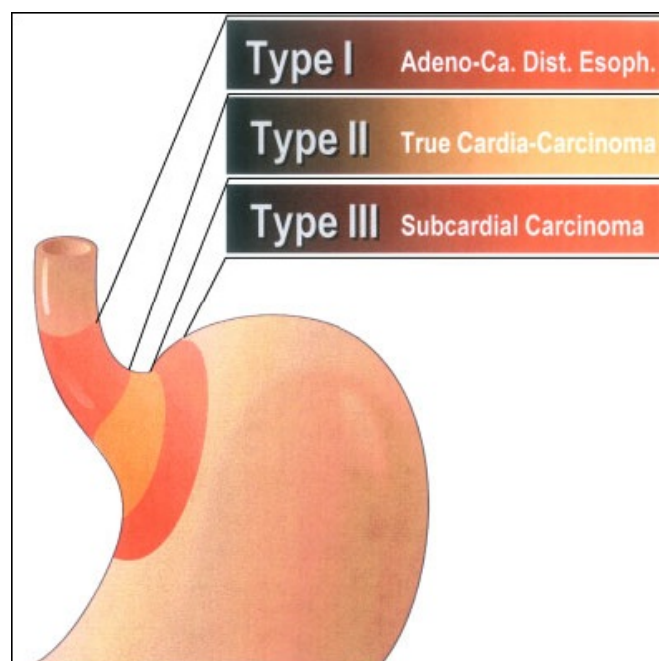
AEG I: Adenokarzinom des distalen Ösophagus, das aus spezialisiertem intestinalen Plattenepithel entsteht (Barrett-Ösophagus)

AEG II: Kardiakarzinom, das aus Kardiaepithel oder kurzen Abschnitten mit intestinaler Metaplasie entsteht

AEG III: Subkardiales Magenkarzinom

Die drei AEG-Typen unterscheiden sich in ihren Eigenschaften sowie in ihrer Therapie. Während der Anteil an undifferenzierten Tumoren (G3/G4) von AEG I nach AEG III zunimmt, nimmt die Prävalenz an Tumoren mit intestinale Wachstumsmuster ab. Der Anteil an weiblichen Patienten steigt von AEG I nach AEG III. [36]

Meist ist beim Typ I unter dem Tumor eine intestinale spezialisierte Metaplasie vorhanden, während dies beim Typ II selten und beim Typ III nie der Fall ist. [81]



W

Abb. 2 Topographisch-anatomische Klassifikation von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. [81]

1.5 Therapie

Als Standard für die Therapie des nicht systemisch metastasierten und resektablen Ösophaguskarzinoms gilt die radikale Ösophagektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie [106, 128]. Voraussetzung sind die Resektabilität des Tumors und die Operabilität des Patienten.

Es gibt verschiedene Operationsarten, die sich unter anderem hinsichtlich ihres Operationszugangs unterscheiden.

1.5.1 Radikale transmediastinale Ösophagektomie und Resektion des proximalen Magens

Durch einen abdominalen Zugang wird der Hiatus diaphragmaticus anterior eröffnet und das untere hintere Mediastinum dargestellt. Die Lymphadenektomie beinhaltet die En-Bloc-Entfernung von Lymphgewebe im unteren hinteren Mediastinum, entlang der Kardia, der proximalen zwei Drittel der kleinen Kurvatur, entlang des Fundus, der A. hepatica communis und der A. lienalis bis hin zum Truncus coeliacus. Der intrathorakale Ösophagus wird blind disseziert und durch einen Magenhochzug mit einer zervikalen End-zu-End-Anastomose rekonstruiert. [105]

1.5.2 Abdomino-thorakale En-Bloc-Ösophagektomie

Zuerst wird durch einen abdominalen horizontalen Schnitt im oberen Epigastrium der Magen mobilisiert und ein „Magenschlauch“ entlang der großen Kurvatur geformt. Dann wird eine Lymphadenektomie entlang des Truncus coeliacus und in der parapankreatischen Region durchgeführt. Der Patient wird in Linksseitenlage rechts posterolateral thorakotomiert und der Ösophagus wird bis oberhalb der V. azygos en bloc reseziert. Beide Crura diaphragmatica werden zum großen Teil mitreseziert, der Magen wird hochgezogen und End-zu-Seit mit dem Ösophagus anastomosiert. [105] Zusätzlich wird eine Lymphadenektomie im Mediastinum durchgeführt, wobei alle Lymphknoten an der Trachealbifurkation, im oberen Mediastinum und entlang des rechten N. recurrens durchgeführt wird. [111]

1.5.3 Transhiatale Gastrektomie

Bei der erweiterten totalen Gastrektomie wird der Hiatus diaphragmaticus geweitet, der distale Ösophagus transhiatal reseziert und eine en-bloc Lymphadenektomie im hinteren unteren Mediastinum durchgeführt. Wenn die Lymphknoten im Milzhilum betroffen sind, wird die Milz ektomiert und bei vergrößerten Lymphknoten im linken Milzhilum oder links para-aortal werden diese mitentfernt. Die Rekonstruktion erfolgt mit einer End-zu-Seit-Ösophagojejunostomie und einer Roux-Y-Anastomose. [36]

1.5.4 Limitierte Resektion

Das Verfahren, das sich an der eigenen Klinik durchgesetzt hat, ist die limitierte chirurgische Resektion des ösophagogastralen Übergangs. Ursprünglich wurde dieses Verfahren nach Merendino und Dillard 1955 für die Behandlung von Refluxpatienten eingeführt. [66]

Durch den transabdominellen Zugang wird dabei der Hiatus oesophageus des Zwerchfells weit eröffnet und der distale Ösophagus, der gastroösophageale Übergang und der proximale Magen reseziert. [112] Um alles Barrett-Epithel zu entfernen, sollte vor der Operation das orale Ende der intestinalen Metaplasie in der Endoskopie mit Clips markiert werden. Der Sicherheitsabstand zum Tumorrand sollte mindestens zwei Zentimeter betragen und zum Barrett-Epithel mindestens einen Zentimeter. [127]

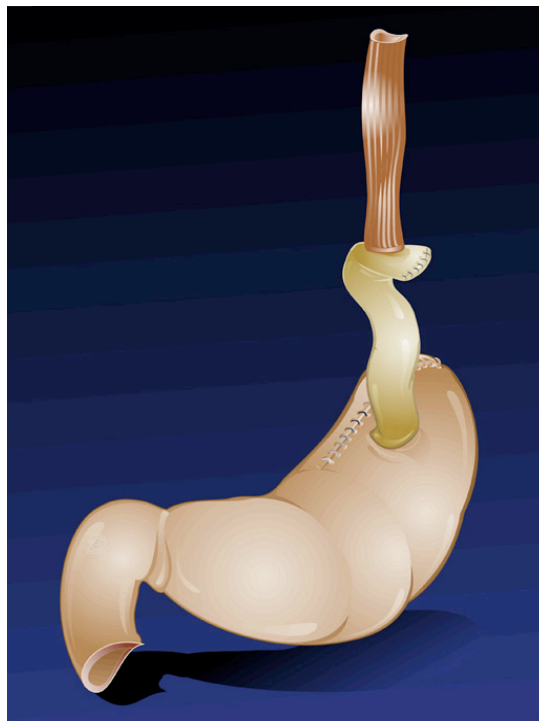


Abb. 3 Rekonstruktion nach limitierter Resektion

Die Lymphadenektomie umfasst die Lymphknoten des unteren hinteren Mediastinums, entlang der Kardia, der proximalen zwei Drittel der kleinen Kurvatur, entlang des Fundus, der A. lienalis und der A. hepatica communis. Wenn möglich, sollte der N. vagus erhalten werden.

Man rekonstruiert den Ösophagus mit einer 10-15 cm langen, gestielten, isoperistaltischen Jejunumschlinge, die man End-zu-Seit mit dem Ösophagus und, nach mechanischer Pylorusdilatation, End-zu-End mit dem Magen anastomosiert (Abb.3). [117]

1.5.5 Andere Behandlungsansätze

Da ein Ösophaguskarzinom früher meist erst im fortgeschrittenen Stadium auffällig wurde, gibt es heute noch keine klaren Richtlinien zur Behandlung früher Läsionen. [38, 79, 102, 110, 113] Die radikale Ösophagektomie, die in vielen Zentren noch Therapie der Wahl ist, erzielt zwar bei der Behandlung des Frühkarzinoms 5-Jahres-Überlebensraten von über 90% [18,43,48]. Dieser Erfolg wird allerdings von einer Mortalität von 3-5% und einer Morbidität von 18-48% geschmälert [45,49]. Deswegen werden weniger invasive Ansätze immer beliebter [5,14,15,37,73,74,87]. Limitiert chirurgisch resezierende Verfahren sind die vaguserhaltende Ösophagektomie [5], die minimal-invasive Ösophagektomie [37] oder die limitierte Resektion des ösophagogastralen Übergangs [112].

1.6 Nachsorge

Die Tumornachsorge dauert in der Regel fünf Jahre und besteht aus körperlicher und endoskopischer bzw. endosonographischer Untersuchung. Im ersten Jahr wird alle drei Monate eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt. Im zweiten Jahr erhält der Patient alle sechs Monate eine ÖGD und eine Endosonographie und ab dem dritten bis zum fünften Jahr jährlich.

2 Fragestellung und Ziel der Dissertation

Obwohl die Inzidenz des Ösophagusadenokarzinoms in westlichen Ländern stark zugenommen hat, gibt es vor allem für das Frühkarzinom, limitiert auf Mukosa und Submukosa, noch keine eindeutigen Therapieanweisungen. Viele Autoren sehen in der radikalen Ösophagektomie immer noch den Goldstandard für die Behandlung des Frühkarzinoms, trotz eingeschränkter postoperativer Lebensqualität und der Möglichkeit neuer Behandlungsansätze.

Daher ist es notwendig, verschiedene Therapieoptionen hinsichtlich Überleben, onkologischer Wertigkeit und Lebensqualität zu untersuchen und gegeneinander abzuwägen.

Die relativ neue Therapiestrategie der limitierten Ösophagusresektion ist noch nicht allgemein akzeptiert. Mehrere Studien legen die Annahme nah, dass die limitierte Resektion im Gegensatz zur Radikaloperation mit einer niedrigeren Morbidität und einer höheren Lebensqualität assoziiert ist. Jedoch sind Studien noch ausstehend, die das Outcome der Patienten nach Operation eines frühen Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs in einer angemessenen Fallzahl vergleichen.

Diese Dissertation analysiert die limitierte Ösophagusresektion versus der radikalen Ösophagektomie hinsichtlich Outcome, Lebensqualität, Rezidivfreiheit, Komplikationen und Notwendigkeit von Folgeoperationen im Langzeit-Follow-up.

3 Methodik

3.1 Eigenes Patientengut

Für diese Arbeit wurden die Daten von 117 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1990 bis 2008 wegen eines frühen Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs, limitiert auf Mukosa und Submukosa, in kurativer Intention reseziert wurden. Alle Patienten wurden am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München operiert. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: die eine Gruppe, bestehend aus 53 Patienten, unterzog sich einer limitierten Resektion. Die andere Gruppe, bestehend aus 64 Patienten, wurde radikal operiert. Zur radikalen Operation werden hier die transthorakale oder transhiatale Resektion gerechnet.

3.2 Einschlusskriterien

- Operation im Zeitraum von 1990 – 2008
- Gesicherte Diagnose eines Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG I,II,III)
- frühes Stadium (HGIEN = Hochgradige intraepitheliale Neoplasie, Infiltration von Mukosa oder Submukosa)

3.3 Ausschlusskriterien

- Patienten mit Geburtsjahr vor 1920
- Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und andere Karzinome, die nicht den AEG zugerechnet werden können
- Fortgeschrittenes Stadium bereits zum Operationszeitpunkt (Infiltration der Tunica muscularis oder systemische Tumorausbreitung)

3.4 Nachsorge

Die Patienten, die von 1990 bis 2008 im Klinikum Rechts der Isar behandelt wurden, wurden gebeten, einen Fragebogen (Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex nach Eypasch, s. Anhang) zu ihrer Lebensqualität auszufüllen. [34]

Zusätzlich wurden noch fünf offene Fragen an die Patienten gestellt:

1. Gab es bei Ihnen operationsbedingte Komplikationen im Krankenhaus Rechts der Isar?
2. Wurde eine Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt?
3. Trat der Tumor bei Ihnen erneut auf?
4. Hatten Sie weitere Folgeoperationen?
5. Wurden Sie in einem anderen Krankenhaus aus gleichem Grund erneut behandelt?

Die Fragebögen wurden per Post zusammen mit einem frankierten Rückumschlag verschickt und einer Bestätigung, dass alle Daten vertraulich behandelt werden. Die demographischen und tumorspezifischen Daten der Patienten wurden aus Patientenakten zusammengetragen und mit den Ergebnissen der Fragebögen ergänzt.

3.5 Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GIQLI)

Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex, 1993 publiziert von Eypasch et al., ist ein klinimetrisches Instrument, um die Lebensqualität von Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen zu messen. Ziel der Erstellung dieses Fragebogens (siehe Anhang) war es, aus dem „weichen“ klinischen Parameter Lebensqualität eine messbare und vergleichbare Dimension zu machen.

Ein Team aus vier Chirurgen und drei Methodikern entwickelte den Fragebogen mit 36 Fragen, um die Lebensqualität der Patienten zu objektivieren. Die Fragen zielen darauf ab, das psychologische Wohlbefinden, soziale Funktionen, physische

Funktionen und die Symptomatik der Erkrankung und der Therapie zu messen. Der Index unterscheidet zwischen Patienten, die in der Stadt beweglich sind, die in der Wohnung beweglich sind oder bettlägerigen Menschen. Die Patienten können auf einer 5-Punkte-Skala (0 bis 4 Punkte) angeben, ob und wie häufig sie von einem gewissen Symptom betroffen sind. Die Höchstzahl von 144 Punkten kann als keinerlei Einschränkung der Lebensqualität gewertet werden.

Die Fragen können in fünf Dimensionen eingeteilt werden:

Dimensionen	Gewichtung für den Gesamtwert des Index [%]
Symptome: <ul style="list-style-type: none"> - Schmerzen im Bauch - Epigastrisches Völlegefühl - Blähungen - Windabgang - Aufstoßen, Rülpsen - Darmgeräusche - Häufiger Stuhlgang - Spaß am Essen - Nahrungsrestriktion, Diät - Regurgitation - Langsames Essen - Schluckstörungen - Dringender Stuhlgang - Durchfall - Verstopfung - Übelkeit - Blut im Stuhl - Sodbrennen - Unkontrollierter Stuhlabgang 	53
Emotionen: <ul style="list-style-type: none"> - Stressverarbeitung - Traurigkeit über Erkrankung - Nervosität, Angst - Befriedigung - Frustration 	14

Dimensionen	Gewichtung für den Gesamtwert des Index [%]
Soziale Funktionen: - Alltagsaktivitäten - Freizeitaktivitäten - Verhältnis zu nahestehenden Personen - Sexualeben	11
Medizinische Behandlung: - Belästigung durch medizinische Behandlung	3

[34]

3.6 Dokumentation und Auswertung der Daten

Die Patientendaten stammen aus den präoperativen Untersuchungsbefunden, den Operationsprotokollen und den postoperativen Befunden sowie aus späteren Nachsorgeuntersuchungen. Die Ergebnisse der Fragebögen zur Lebensqualität und die Daten zum postoperativen Verlauf wurden in Tabellenkalkulationen (Excel, Microsoft; SPSS 18.0, U.S.A.) erfasst und statistisch ausgewertet.

Es wurden Minimal-, Maximal- und Medianwerte sowie Standardabweichungen verwendet. Anteile am Patientenkollektiv wurden sowohl nominal als auch prozentual benannt.

An statistischen Tests wurden der Chi-Quadrat-Test, der Wilcoxon-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf Alpha = 0,05 festgelegt. Ob eine Normalverteilung vorliegt, wurde mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests und des Shapiro-Wilk-Test geprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Demographie der Patientenpopulation

Im Zeitraum von 1990 bis 2008 wurden im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München insgesamt 193 Patienten wegen eines Adenofrühkarzinoms des Ösophagus operiert. Den Einschlusskriterien genügten 184 von diesen Patienten. Die Langzeitnachsorge wurde durch Fragebögen durchgeführt. 117 Patienten (63,3%) schickten ihre Fragebögen ausgefüllt an das Klinikum Rechts der Isar zurück. Darunter waren 16 Frauen (13,7%) und 101 Männer (86,3%), was einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 1 : 6,3 entspricht. In der Gruppe der radikalen Operation machten die Frauen einen Anteil von 9,4% aus (6 Frauen) während sie bei der limitierten Resektion 19,4% stellten (10 Frauen).

11 Patienten, die den Fragebogen nicht zurückgeschickt haben, sind mittlerweile verstorben; von 55 Patienten ist der Follow-up unbekannt.

68 Patienten sind verheiratet, 26 Patienten sind ledig, und 5 Personen gaben „sonstiges“ an oder machten keine Angabe. Zu ihrer Mobilität gaben 5 Patienten an, nur in ihrer Wohnung beweglich zu sein, 110 Patienten waren auch in der Stadt beweglich. Kein Patient war bettlägerig und 2 Patienten machten keine Angabe.

4.2 Therapieoptionen

Die 117 in kurativer Intention operierten Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. 53 Patienten (45,3%) unterzogen sich einer limitierten Resektion. Die Gruppe „radikale Operation“ mit insgesamt 64 Patienten (54,7%) kann noch in drei Untergruppen eingeteilt werden. 48 Patienten (38,5%) wurden radikal ösophagektomiert, davon war der Operationszugang in 36 Fällen (30,8%) transthorakal und in 12 Fällen (10,3%) transmediastinal. Bei 16 Patienten (13,7%) wurde eine transhiatale Gastrektomie durchgeführt.

4.3 Jahr der Erfassung und Follow-up

Erfasst und ausgewertet wurden die Daten der Patienten, die den Einschlusskriterien genügten und die Fragebögen zu ihrer Lebensqualität ausgefüllt zurückschickten. Der Median der Follow-up-Zeit betrug 64 Monate, minimal 6 und maximal 222 Monate.

In der Gruppe der radikalen Operation ist der mediane Follow-up 56 Monate mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 222 Monaten. Bei den Patienten mit limitierter Resektion war der Median des Follow-up 68 Monate, minimal 16 und maximal 136 Monate.

Die Patienten in beiden Gruppen wurden nach der Dauer des Follow-up in vier Kategorien eingeteilt (Abb. 4): bis 5 Jahre, bis 10 Jahre, bis 15 Jahre und über 15 Jahre.

In der Gruppe der radikalen Operation wurden 33 Patienten (51,6%) in den letzten 5 Jahren operiert, 25 Patienten (39,1%) hatten ein Follow-up bis zu 10 Jahre, in 4 Fällen (6,3%) war der Follow-up bis zu 15 Jahre lang und 2 Patienten (3,1%) hatten ein Follow-up länger als 15 Jahre.

Bei den Patienten mit limitierter Resektion hatten 23 (43,3%) Patienten ein Follow-up bis 5 Jahre, 26 Patienten (49,1%) bis 10 Jahre und 4 Patienten (7,5%) über 10 Jahre. Kein Patient hatte ein Follow-up länger als 15 Jahre.

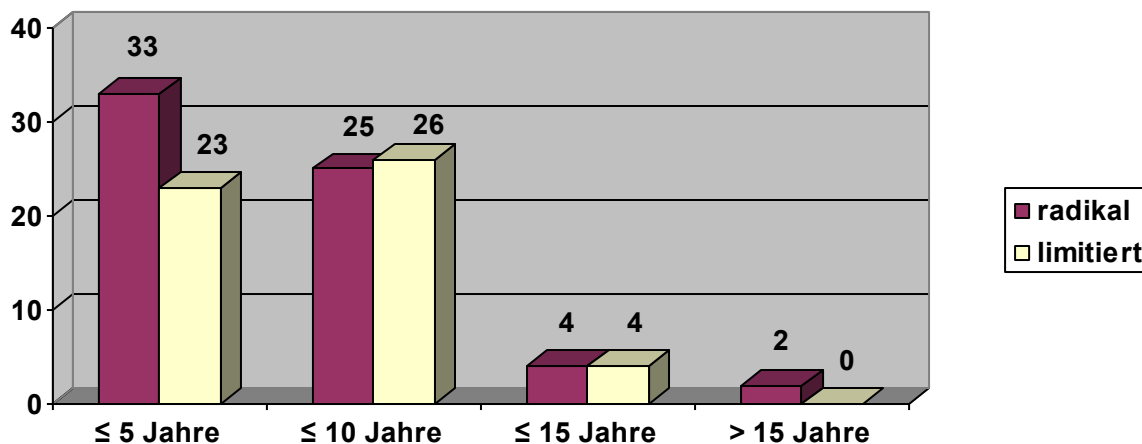


Abb. 4 Follow-up-Zeit in der Gruppe der radikalen und der limitierten Operation

4.4 Vorbehandlung

In der Gruppe der radikalen Operation waren 8 Patienten (12,5%) vorbehandelt worden. 7 Patienten waren mukosektomiert worden und ein Patient hatte eine photodynamische Therapie erhalten.

In der Gruppe mit limitierter Resektion waren 12 Patienten (22,6%) zuvor mit einer Mukosektomie behandelt worden.

4.5 Jahr der Therapie

Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen 1990 und 2008 operiert, der Median des Operationszeitpunktes war im Jahre 2003.

In der Gruppe der radikalen Operation war der mediane Zeitpunkt der Therapie im Jahr 2004, der früheste Zeitpunkt war 1990 und der späteste 2008. Die limitierten Resektionen fanden im Zeitraum von 1997 bis 2007 statt mit einem medianen Operationszeitpunkt im Jahr 2003.

4.6 Alter zum Zeitpunkt der Behandlung der Patientenpopulation

Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Behandlung im Alter zwischen 35 und 81 Jahren. Der Median beträgt 64 Jahre in der Gesamtheit der Patienten sowie auch in beiden Patientengruppen. Der älteste Patient war in beiden Gruppen 81 Jahre alt. Der jüngste Patient in der Gruppe der radikalen Operation war 35 Jahre alt und in der Gruppe der limitierten Resektion 37 Jahre alt.

Nach Diagnosestellung wurden alle Patienten zeitnah operiert, so dass das Alter bei Erstdiagnose dem Alter zum Operationszeitpunkt entspricht.

4.7 Alter zum Zeitpunkt der Befragung der Patientenpopulation

Zum Zeitpunkt der Befragung waren die Patienten in der Gruppe der radikalen Operation im Median 71 Jahre alt, mindestens 44 Jahre und höchstens 86 Jahre alt. In der Gruppe der limitierten Operation waren die Patienten im Median 69 Jahre alt, minimal 40 und höchstens 88 Jahre alt (Abb. 5).

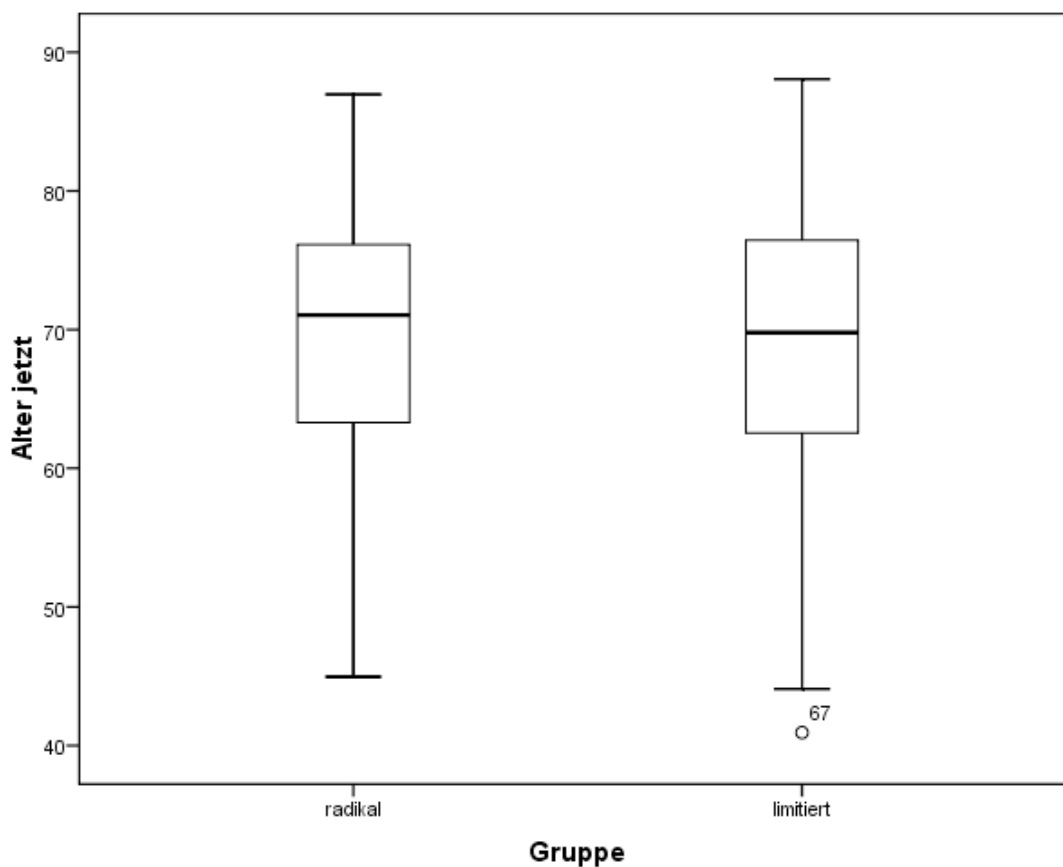


Abb. 5 Altersverteilung in der Gruppe der radikalen und der limitierten Operation

4.8 Ergebnisse der Diagnostik vor der Behandlung

Die Diagnose und Lokalisation des Adenokarzinoms wurde präoperativ endoskopisch und bioptisch gesichert (Abb. 6).

In der AEG-Klassifikation können 84 Patienten (71,8%) dem I. Typ zugeordnet werden. 22 Patienten (18,8%) hatten AEG Typ II und 11 Patienten (9,4%) sind AEG III zuzurechnen.

In der Gruppe der radikalen Operation hatten 48 Patienten (75%) ein Stadium AEG I, 9 Patienten (14,1%) AEG II und bei 7 Patienten (10,9%) wurde ein Typ III diagnostiziert.

36 Patienten (67,9%) mit limitierter Resektion hatten AEG I, 13 Patienten (24,5%) AEG II und 4 Patienten (7,5%) AEG III.

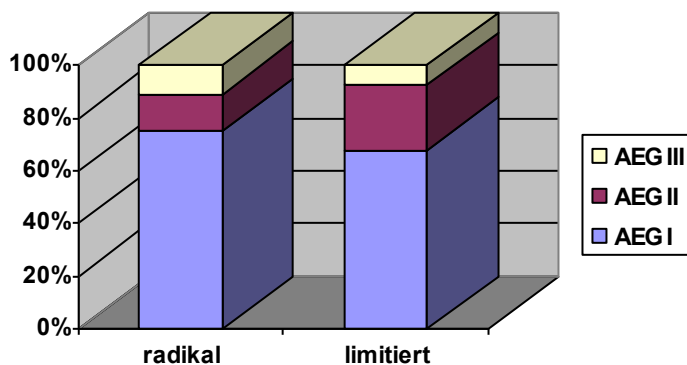


Abb. 6 Einteilung der Lokalisation nach Siewert innerhalb der beiden Patientenkollektive

Alle Patienten in unserem Patientengut hatten ein Adenofrühkarzinom, d.h. bei keinem Patienten überschritt der Tumor die Tela submucosa oder erreichte die Muscularis propria.

Die Tumorstadien der Resektate der beiden Patientengruppen sind in Abb. 7 graphisch dargestellt:

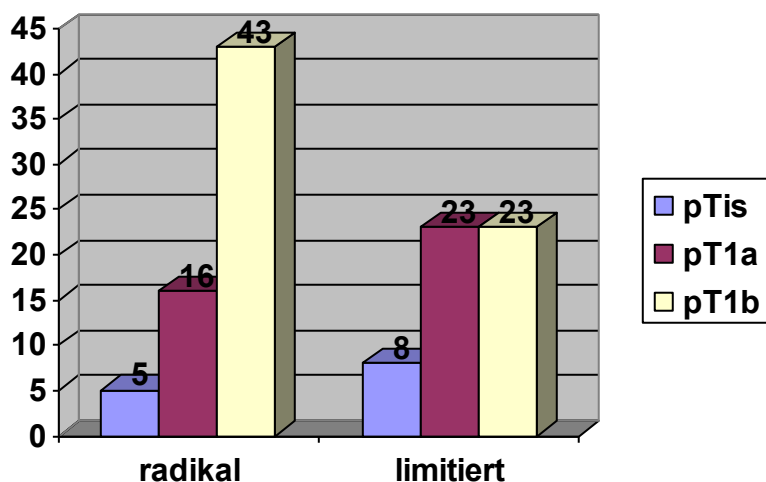


Abb. 7 Einteilung der Tumorstadien in beiden Patientenkollektiven

Die histologische Untersuchung der Lymphknoten war bei den meisten Patienten negativ. Von mindestens 11 entnommenen Lymphknoten hatten in der Gruppe der radikalen Operation sechs Patienten positive Lymphknoten. Bei fünf Patienten war nur ein Lymphknoten positiv und bei einem Patienten zwei Lymphknoten.

In der Gruppe der limitierten Resektion war bei einem Patienten ein Lymphknoten positiv, bei einem anderen Patienten drei Lymphknoten.

In beiden Gruppen wurde bei acht Patienten die Technik der Sentinel-Lymphknotenentnahme durchgeführt.

4.9 Auswertung des Gastrointestinalen Lebensqualitätindex in fünf Dimensionen

Die Einschätzung der Lebensqualität der Patienten mittels des Gastrointestinalen Lebensqualitätindex ergab für die Gesamtheit der Patienten im Median einen Score von 97 Punkte. Die maximal erreichbare Punktzahl war 144 Punkte. Der Median in der Gruppe der Patienten mit radikaler Operation betrug 95 Punkte, während nach limitierter Resektion 102 Punkte erzielt wurden (Abb. 8).

Die Signifikanz wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft; das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Nullhypothese, dass die beiden Gruppen sich nicht hinsichtlich der erzielten Punktwerte unterscheiden, kann nicht abgelehnt werden. Das bedeutet, dass zwischen den Gesamtscores der beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

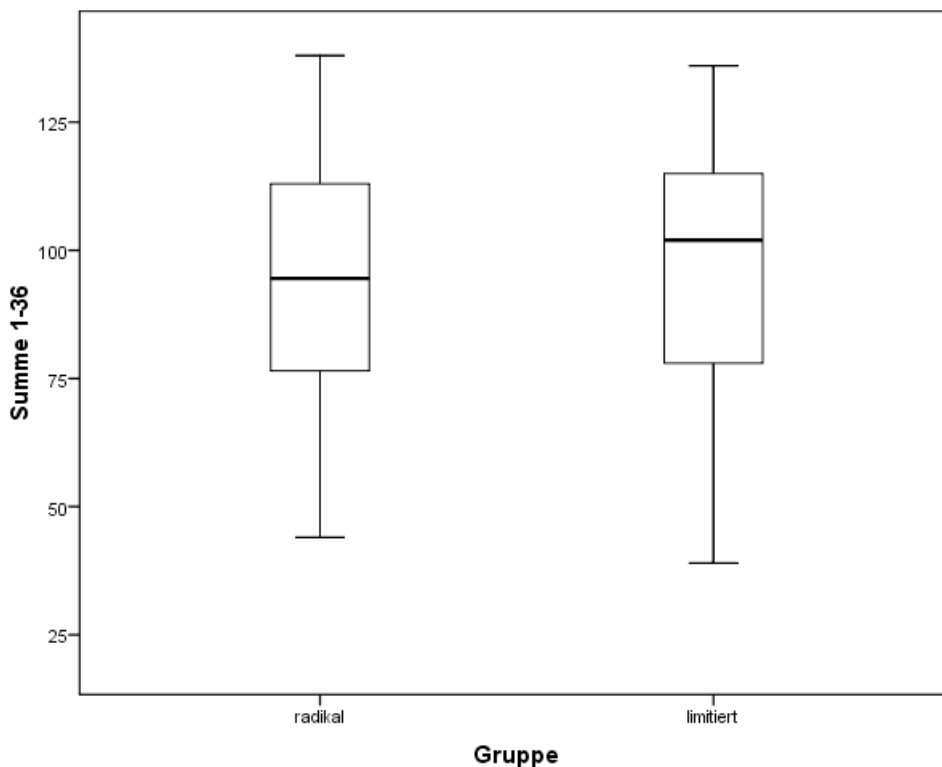


Abb. 8 Verteilung der Gesamtscores im GIQLI in beiden Patientengruppen

In den einzelnen Dimensionen ergaben sich folgende Medianwerte (in Klammern sind die Standardabweichungen angegeben):

	Maximal	radikal	limitiert
Gesamtpunkte	144	95 (22,4)	102 (23,6)
Symptome	76	52 (11,7)	54 (11,4)
Emotionen	20	15 (3,8)	17 (4,3)
Physische Funktionen	28	15 (5,5)	16 (6,1)
Soziale Funktionen	16	10 (3,9)	12 (4,4)
Medizinische Behandlung	4	3 (1,3)	3 (1,2)

Tab. 1 Mediane erreichte Punktzahl in den einzelnen Dimensionen in beiden Patientengruppen

Die Gruppe der radikal operierten Patienten erreichte somit 66,0% der Maximalpunktzahl, während die limitiert resezierten Patienten 70,8% von 144 Punkten erzielten.

In den Kategorien „Symptome“, „Emotionen“, „Physische Funktionen“ und „Soziale Funktionen“ schnitten die Patienten mit limitierter Resektion im Median besser ab (Abb. 9). Die Beeinträchtigung durch die medizinische Behandlung war bei den Patienten in beiden Gruppen gleich gering.

Die Unterschiede in den Punktzahlen, auch innerhalb der einzelnen Kategorien, zwischen beiden Patientengruppen sind nicht signifikant.

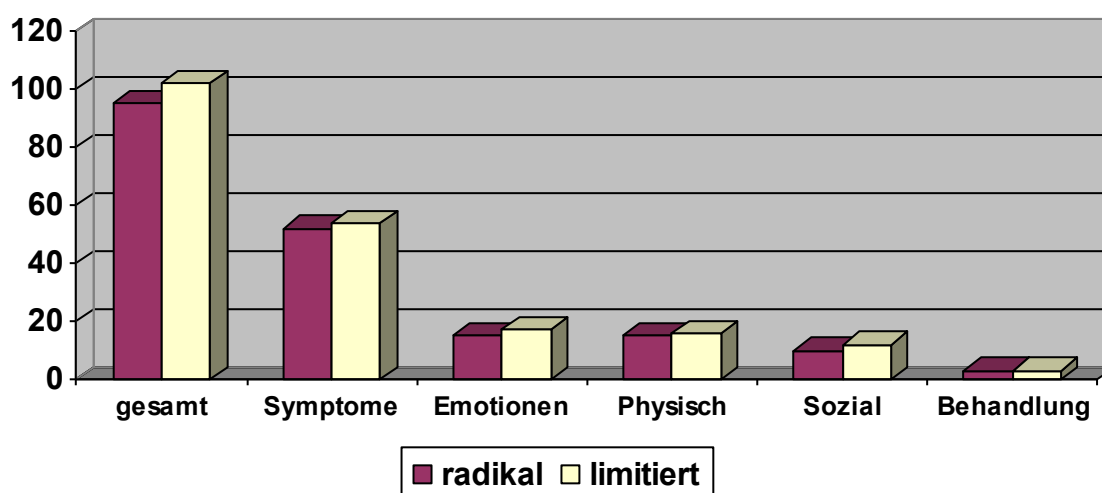


Abb. 9 Grafische Darstellung der medianen Punktwerte in den 5 Dimensionen des GIQLI in beiden Patientengruppen

Die medianen Punktescores und die Maximal- und Minimalwerte der Mehrheit der Fragen zeigen keinen Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (Fragen nach Bauchschmerzen, Blähungen, Aufstoßen, häufigem Stuhlgang, Verzicht auf Essen, Reflux, langsames Essen, Schluckbeschwerden, dringendem Stuhlgang, Verstopfung, Übelkeit, Blut im Stuhl, ungewolltem Stuhlgang, Stressbewältigung, Traurigkeit über Krankheit, häufiges Aufwachen, Veränderungen des Aussehens, Verschlechterung des Kräftezustands, Fortführen von Alltags- und Freizeitsaktivitäten).

Tendenziell haben die Patienten nach limitierter Resektion in vielen Bereichen jedoch höhere Punktwerte. Höhere Medianwerte, also bessere Ergebnisse, wurden erzielt bei Fragen nach Magen-Darm-Geräuschen, Sodbrennen, Nervosität über die Erkrankung, Verlust der Ausdauer, Änderung des Verhältnisses zu nahestehenden Personen, Änderung des Sexuallebens und Beeinträchtigung durch die medizinische Behandlung. Einzig bei der Frage nach Durchfall schnitten radikal operierte Patienten mit einem höheren Medianwert ab.

Bei einigen Fragen fiel der Medianwert zwar bei beiden Patientenkollektiven gleich hoch aus, jedoch unterschied sich die Range an Maximal- oder Minimalwerten. Einen höheren Minimalwert konnten Patienten mit limitierter Resektion bei Fragen nach Völlegefühl, Windabgang, Zufriedenheit mit dem Leben und Frustration über die Erkrankung erzielen. Unter den radikal operierten Patienten fiel dagegen der Minimalwert bei Fragen nach mangelnder Freude am Essen und Unwohlsein höher aus.

Während in der Gruppe der limitiert operierten Patienten weniger über Müdigkeit und Abgespanntheit geklagt wurde, erreichte kein radikal operierter Patient bei dieser Frage die Maximalpunktzahl.

Symptome	Radikal	Limitiert
1. Bauchschmerzen	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
2. Völlegefühl	2 (0 - 4)	2 (1 - 4)
3. Blähungen	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)
4. Windabgang	3 (0 - 4)	3 (1 - 4)
5. Aufstoßen	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
6. Magen-Darm-Geräusche	2 (1 - 4)	3 (1 - 4)
7. Häufiger Stuhlgang	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
8. Freude am Essen	3 (1 - 4)	3 (0 - 4)
9. Verzicht auf Essen	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
27. Hochlaufen von Flüssigkeit bzw. Nahrung in den Mund	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
28. Beeinträchtigung durch langsame Essgeschwindigkeit	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
29. Beschwerden beim Schlucken	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
30. Dringender Stuhlgang	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)
31. Durchfall	3 (0 - 4)	2 (0 - 4)
32. Verstopfung	4 (1 - 4)	4 (1 - 4)
33. Übelkeit	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
34. Blut im Stuhlgang	4 (1 - 4)	4 (1 - 4)
35. Sodbrennen	3 (2 - 4)	4 (0 - 4)
36. Ungewollter Stuhlgang	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)

Emotionen	Radikal	Limitiert
10. Stressbewältigung	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
11. Traurigkeit über Krankheit	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
12. Nervosität wegen Krankheit	3 (0 - 4)	4 (0 - 4)
13. Zufriedenheit mit dem Leben	3 (0 - 4)	3 (1 - 4)
14. Frustriertheit über Krankheit	3 (0 - 4)	3 (1 - 4)

Physische Funktionen	Radikal	Limitiert
15. Müdigkeit oder Abgespanntheit	2 (0 - 3)	2 (0 - 4)
16. Unwohlsein	2 (1 - 4)	2 (0 - 4)
17. Häufiges Aufwachen in der Nacht	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)
18. Veränderungen des Aussehens	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
19. Verschlechterung des Kräftezustands	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)
20. Verlust der Ausdauer	2 (0 - 4)	3 (0 - 4)
21. Verlust der Fitness	2 (0 - 4)	3 (0 - 4)

Soziale Funktionen	Radikal	Limitiert
22. Fortführen von Alltagsaktivitäten	4 (0 - 4)	4 (0 - 4)
23. Fortführen von Freizeitaktivitäten	3 (0 - 4)	3 (0 - 4)
25. Änderung des Verhältnisses zu nahestehenden Personen	3 (0 - 4)	4 (0 - 4)
26. Beeinträchtigung des Sexuallebens	2 (0 - 4)	3 (0 - 4)

Beeinträchtigung durch Behandlung	Radikal	Limitiert
24. Beeinträchtigung durch Behandlung	3 (0 - 4)	4 (0 - 4)

Tab. 2 Erreichte mediane Punktwerte in den einzelnen Fragen des GIQLI für beide Patientengruppen. In Klammern sind erreichte Minimal- und Maximalpunktwerte angegeben

Die Gesamtpunktzahl beim Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex war in der Gruppe der limitierten Resektion nicht normalverteilt (Abb. 10). In der Gruppe der radikalen Operation bestand keine hinreichende Evidenz bezüglich einer Verletzung der Normalverteilungsannahme (Abb. 11).

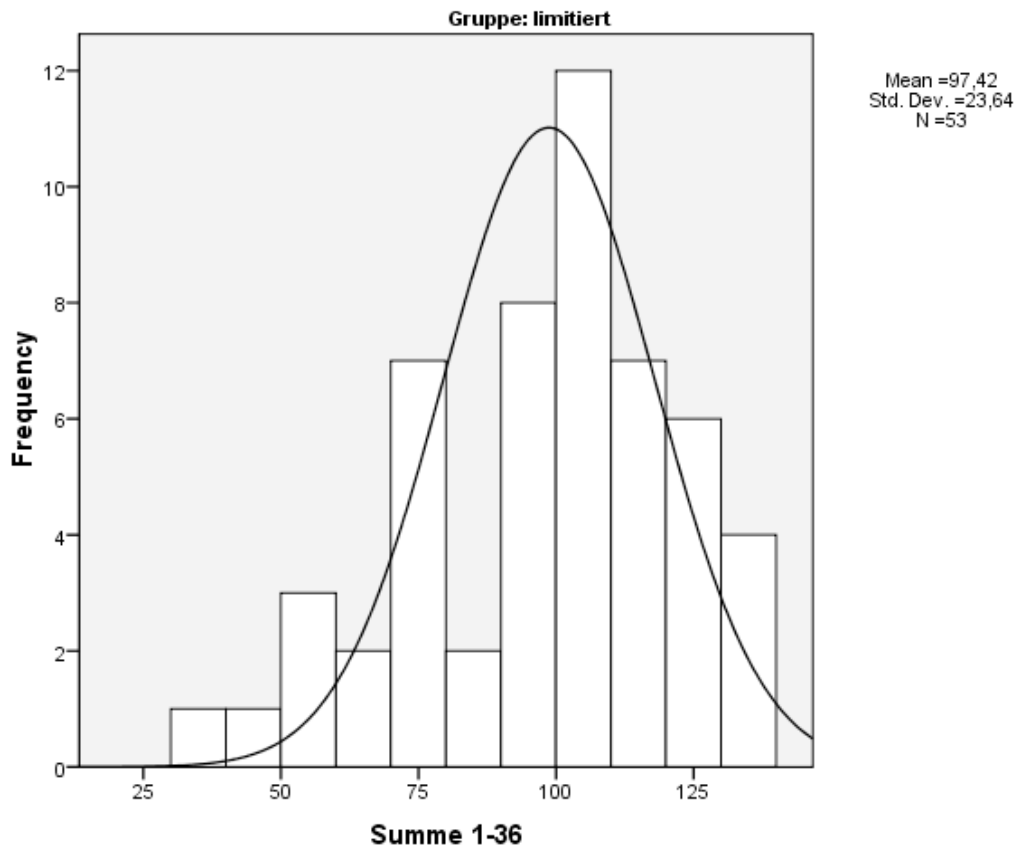


Abb. 10 Häufigkeiten der erreichten Gesamtpunktzahlen in der Gruppe der limitierten Resektion

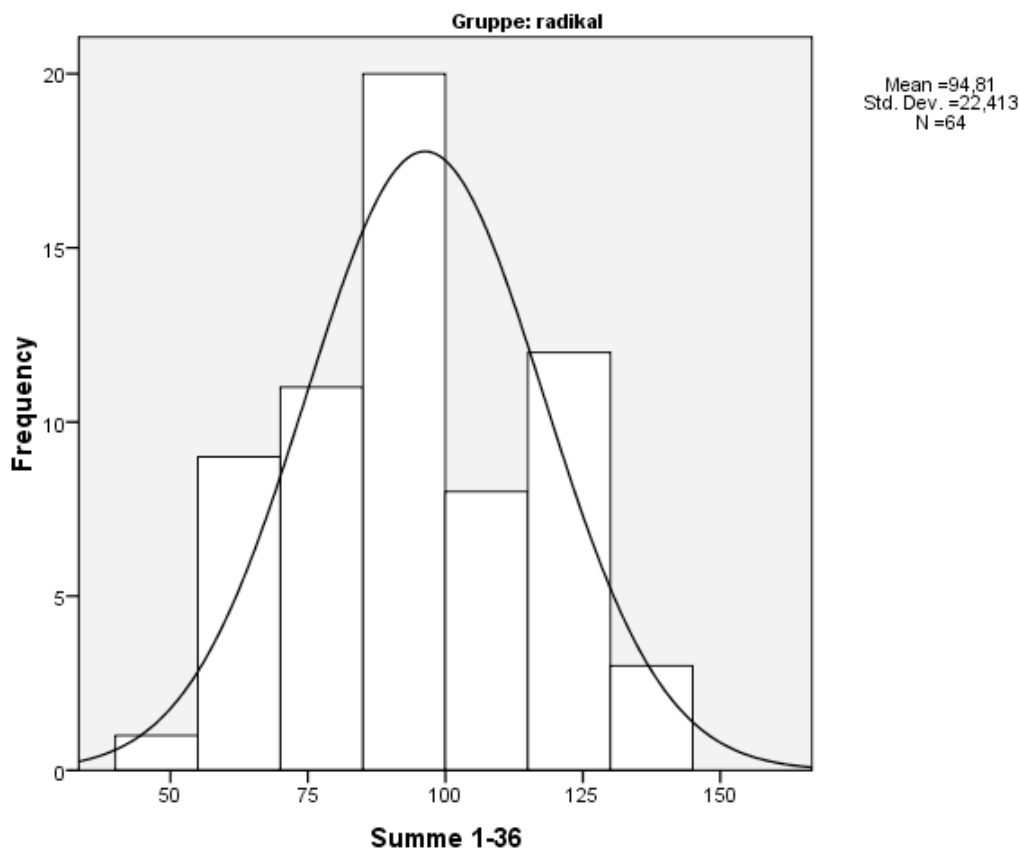


Abb. 11 Häufigkeiten der erreichten Gesamtpunktzahlen in der Gruppe der radikalen Operation

4.10 Operationsbedingte Komplikationen

Es traten insgesamt bei 32 Patienten (27,4%) operationsbedingte direkte oder indirekte Komplikationen auf (Tab. 3), darunter bei 13 Patienten (24,5%) innerhalb der Gruppe der limitierten Resektion und bei 19 Patienten (29,7%) mit radikaler Operation. Bei einem Patienten mit limitierter Resektion und bei fünf Patienten mit radikaler Operation traten mehr als eine Komplikation auf.

Die häufigsten Komplikationen waren pulmonal bedingt, nach radikaler Operation zu 34,6% (9 von 26 Komplikationen) und nach limitierter Resektion zu 21,4% (3 von 14). Nach limitierter Resektion betrafen die Komplikationen in vier Fällen (28,6%) das Interponat (z.B. Interponatnekrose, Kinking, Striktur).

Unter den Patienten mit radikaler Operation kam es bei 6 Patienten (9,4%) zu einer Anastomoseninsuffizienz. Nur 2 Patienten (3,8%) hatten nach limitierter Resektion eine Anastomoseninsuffizienz.

	Radikal (n=64)	Limitiert (n=53)
Komplikationen	26	14
Anastomoseninsuffizienz	6	2
Kardiopulmonal	10	3
Blutung	2	2
Wundheilungsstörung / Infektion	5	1
Perforation / Fistel	3	-
Das Interponat betreffend	-	4
Sonstige	-	2

Tab. 3 Anzahl der Komplikationen in der Gruppe der radikalen bzw. limitierten Operation

4.11 Adjuvante Therapie

Zwei Patienten in der Gruppe der limitierten Resektion wurden adjuvant behandelt, davon ein Patient mit einer oralen Chemotherapie.

Ein Patient wurde nach radikaler Resektion adjuvant mit einer Radiochemotherapie behandelt, da ein Lokalrezidiv aufgetreten war.

4.12 Rezidive

In der Gruppe der radikalen Ösophagektomie ist bei einem Patienten (1,6%) ein Lokalrezidiv zu verzeichnen. Metastasen traten ebenfalls nur bei einem Patienten (1,6%) in Form von Leberfiliae vier Monate postoperativ auf.

Nach limitierter Resektion traten bei uns keine Rezidive auf.

4.13 Folgeoperationen

15 Patienten (23,4%) mit radikaler Operation mussten nachoperiert werden. Nach limitierter Resektion mussten 10 Patienten (18,9%) nachoperiert werden. Häufigste Gründe für eine Nachoperation waren Narbenhernien, gefolgt von Zwerchfellhernien.

4.14 Erneute Behandlung in einem anderen Krankenhaus

10 Patienten mussten in einem anderen Haus nachbehandelt werden, darunter 6 Patienten (9,4%) nach radikaler Operation und 4 Patienten (7,5%) nach limitierter Resektion.

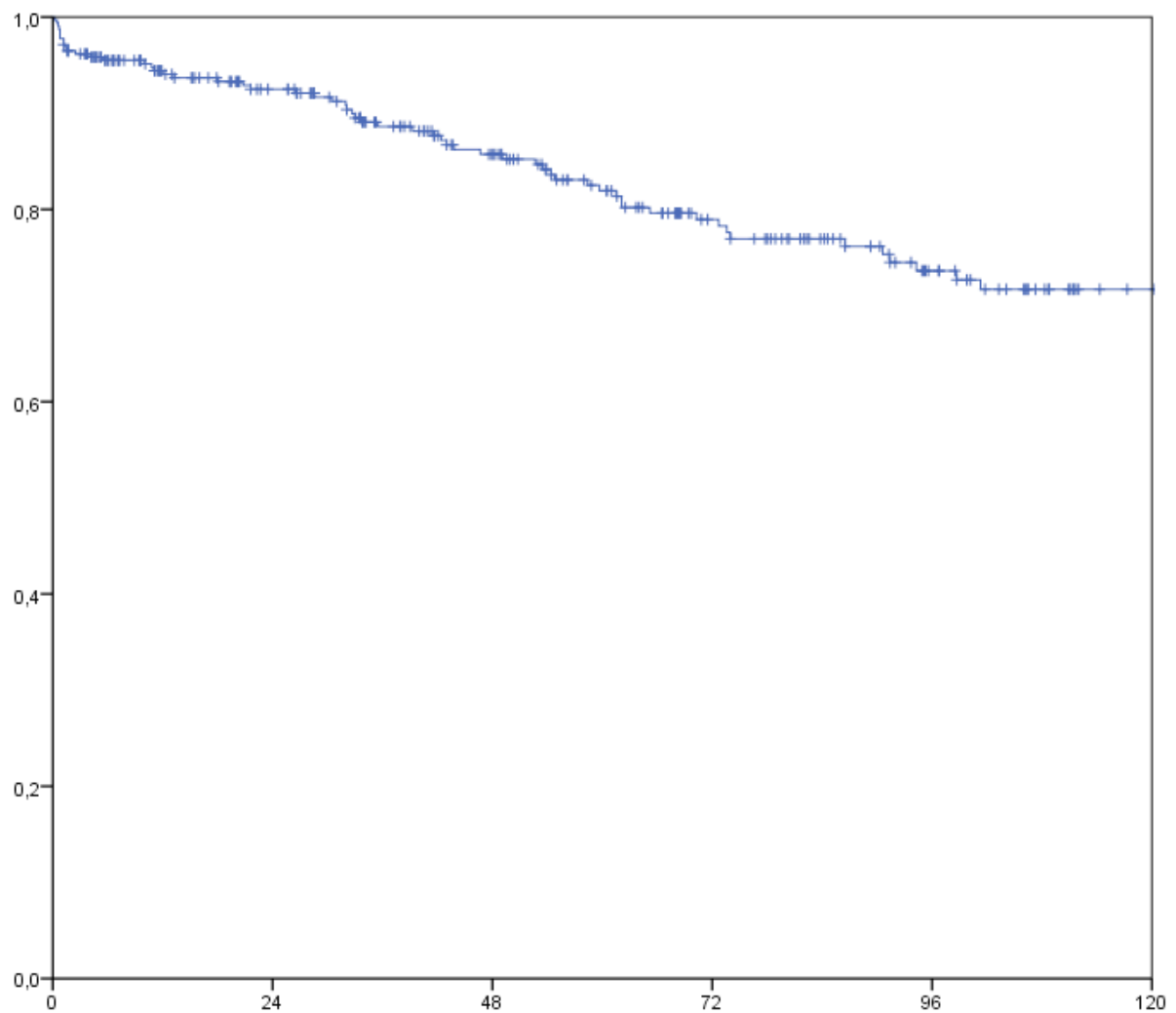
4.15 Überleben

Verglichen wurde die Überlebenszeit von 313 an unserer Klinik operierten Patienten. Alle Patienten hatten ein Adenofrühkarzinom des Ösophagus. Das Überleben wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven über 10 Jahre dargestellt.

Anhand verschiedener Kriterien lässt sich die Überlebenszeit vergleichen.

1. Überlebenszeit bei 313 operierten Patienten mit Frühkarzinom (Abb. 12)
2. Ausbreitung des Primärtumors: 98 dieser Patienten sind dem Tumorstadium pT1a zuzuordnen, 215 hatten bereits Stadium pT1b (Abb. 13)
3. Anzahl befallener Lymphknoten: bei 280 Patienten waren keine befallenen Lymphknoten nachzuweisen (pN0), 24 Patienten befanden sich im Stadium pN1, 6 Patienten waren dem Stadium pN2, 3 Patienten dem Stadium pN3 zuzuordnen (Abb. 14)
4. Art der Operation: 100 Patienten wurden limitiert reseziert, 213 Patienten radikal operiert (Abb. 15)

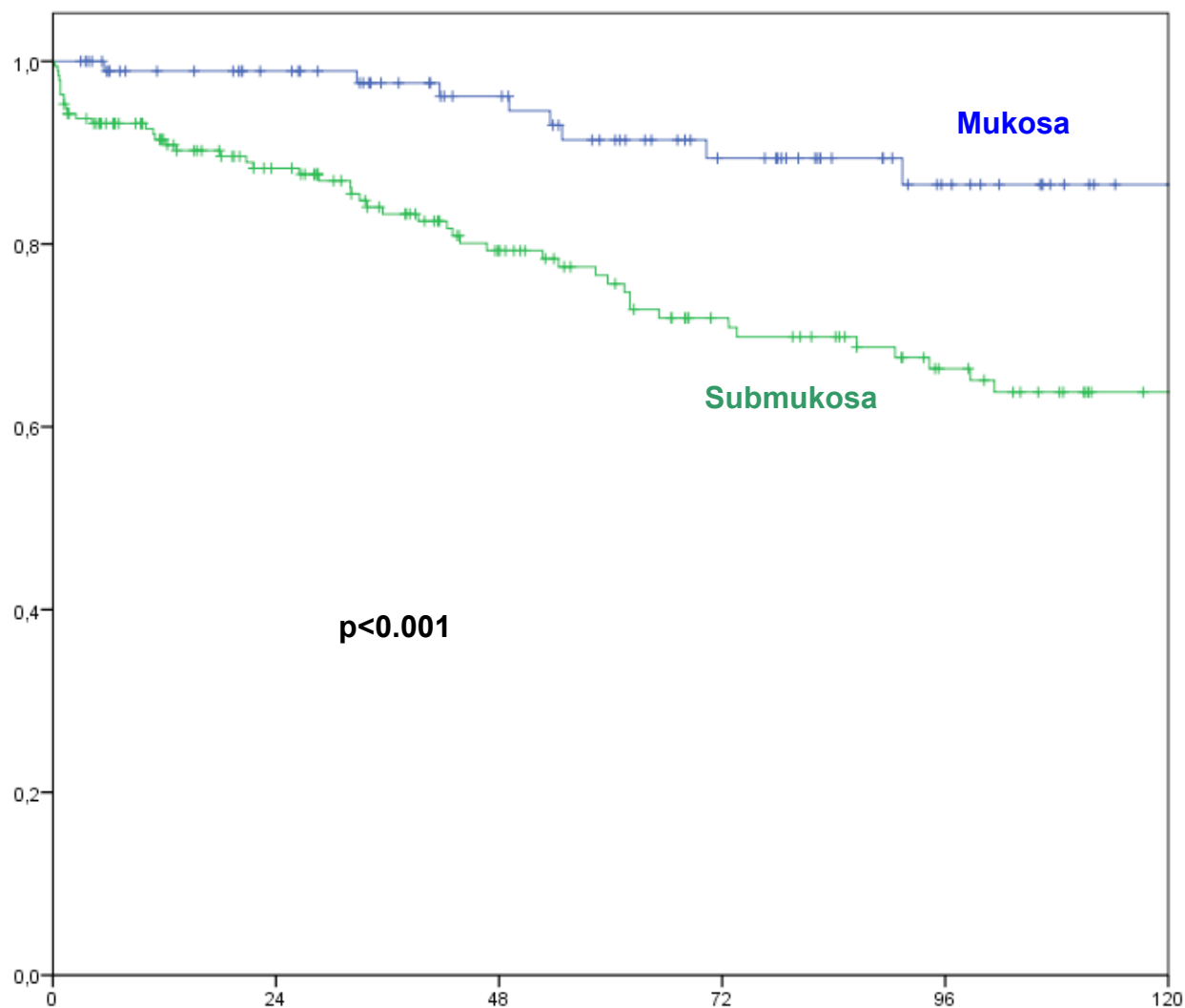
Wie in den Kurven zu erkennen, weichen die Überlebenskurven für Patienten mit einer größeren Tumorausdehnung, mehr befallenen Lymphknoten und Zustand nach radikaler Operation stark nach unten ab. Die Prognose ist also bei einer kleineren Ausdehnung des Primärtumors und bei weniger befallenen Lymphknoten besser und mit einem längeren Überleben assoziiert. Auch die limitierte Resektion spricht für eine wesentlich bessere Langzeitprognose. Diese Unterschiede sind in allen drei Fällen signifikant.

pT1 Adenokarzinom

N	5 Jahre	10 Jahre
313	81,9%	71,7%

Abb. 12 Überleben nach Operation des Adenofrühkarzinoms.

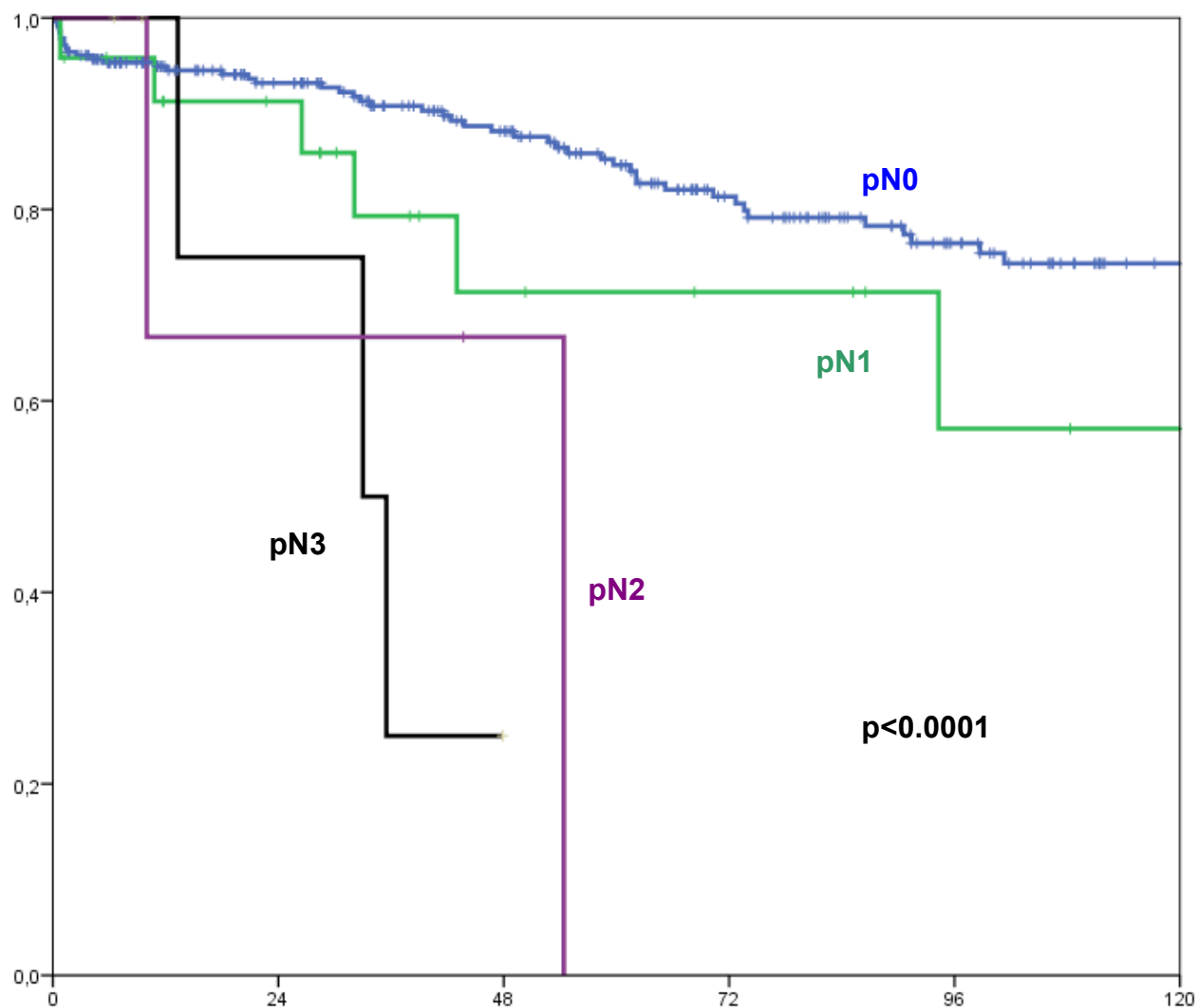
pT1 Adenokarzinome Mukosa vs. Submukosa



	n	5 Jahre	10 Jahre
Mukosa (pT1a)	98	91,4%	86,5%
Submukosa (pT1b)	215	75,7%	63,8%

Abb. 13 Überleben in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe (Mukosa bzw. Submukosa)

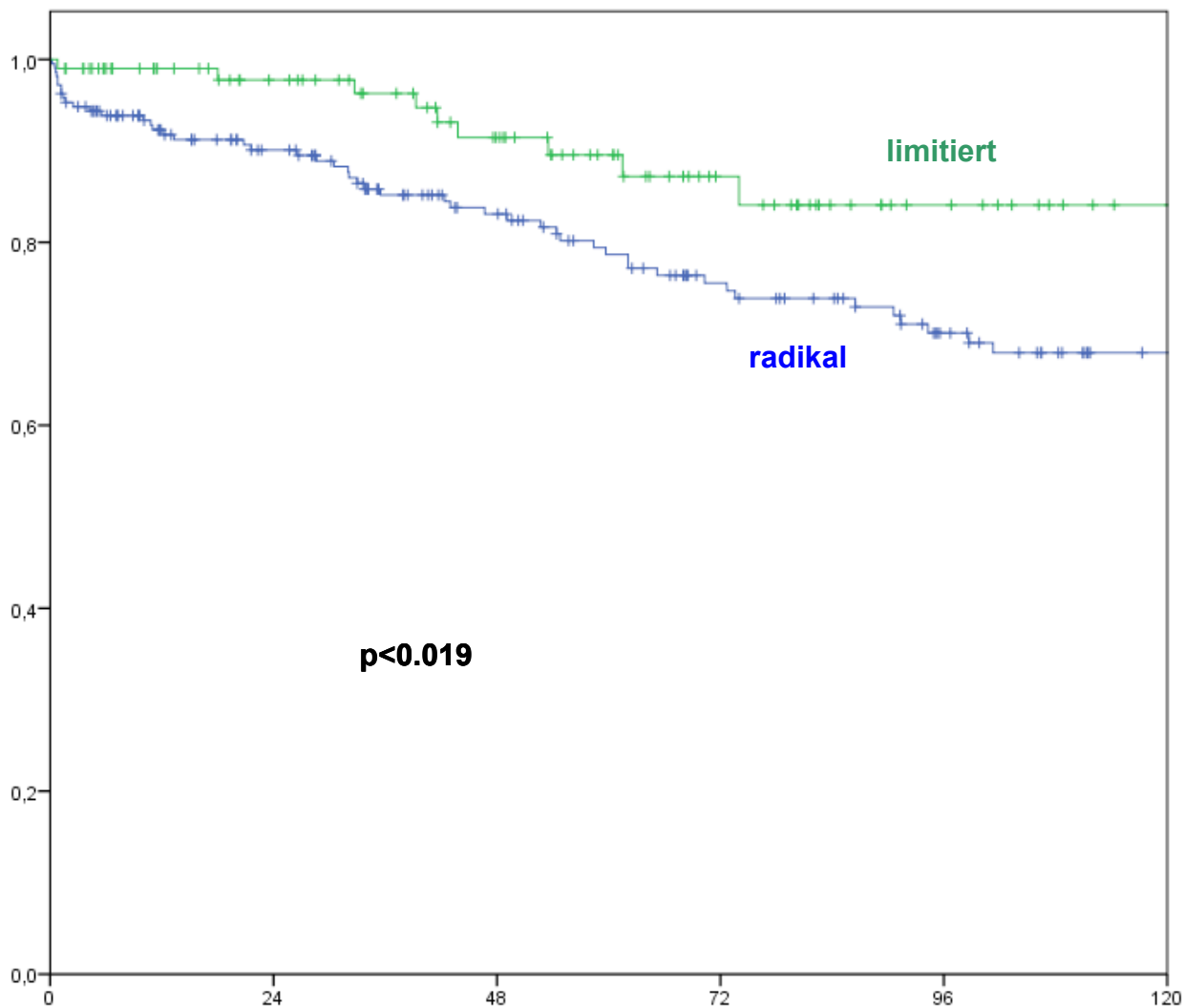
pT1 Adenokarzinome pN-Kategorie



	n	5 Jahre	10 Jahre
pN0	280	84,6%	74,3%
pN1	24	71,4%	57,1%
pN2	6	25,0%	0%
pN3	3	0%	0%

Abb. 14 Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

pT1 Adenokarzinome limitierte vs. radikale Resektion



	n	5 Jahre	10 Jahre
Limitiert	100	89,6%	84,1%
Radikal	213	78,7%	67,9%

Abb. 15 Überleben in Abhängigkeit von der Art der Operation

5. Diskussion

5.1 Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex

Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex ist ein 1993 von Eypasch et al. entwickelter Fragebogen, der die Lebensqualität nach gastroenterologischen Operationen messen soll.

Die meisten der erfragten Symptome und Funktionsstörungen sind bei der Mehrzahl der Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen im Allgemeinen vorhanden. Es gibt jedoch nur wenige organspezifische Symptome im GIQLI. Einzig Sodbrennen, Schluckstörungen und Regurgitation treten signifikant häufiger bei Patienten mit Speiseröhrenerkrankungen als mit anderen Erkrankungen auf. [34]

Während der Entwicklungsphase des Fragebogens wurden die Fragen an Patienten, Angehörigen und im Gesundheitssektor beschäftigten Menschen getestet und verifiziert und von 42 gastroenterologischen Experten evaluiert. Es wurden nur Fragen zu solchen Symptomen beibehalten, die bei mindestens 70% der Patienten vorhanden waren. Zwischen Fragen mit ähnlichen Inhalten wurden Korrelationen berechnet und bei zu hoher Übereinstimmung aus dem Fragebogen herausgenommen. Außerdem wurde der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex durch andere Tests wie den Spitzer Quality of Life Index oder die Bradburn Affect Balance Scale validiert. Es zeigten sich signifikante Korrelationen. Zuletzt wurde seine Reproduzierbarkeit an klinisch stabilen Patienten und die Empfindlichkeit und interne Konsistenz an Patienten mit symptomatischen Gallensteinen vor und nach einer laparoskopischen Cholezystektomie bewiesen. Da gesunde Menschen die gleichen Symptome haben können, wurden die Ergebnisse der Patienten mit einer gastrointestinalen Krankheit mit denen einer Gruppe gesunder Menschen verglichen. Zwei Drittel der an der Entwicklung beteiligten Experten hielten den Fragebogen für angemessen, um die Lebensqualität von Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen zu evaluieren und 85% von ihnen würden den Fragebogen auch für ihre eigene Forschung verwenden.

Der GIQLI ist somit ein angemessenes geprüftes Instrument, um das Wohlbefinden von Patienten mit gastrointestinalen Krankheiten zu messen. Wahrscheinlich ist er der einzige vorhandene allgemeine gastrointestinale Lebensqualitätsindex. Er ist kein

diagnostisches Instrument, da er nicht organspezifisch unterschiedlich ausfällt. Jedoch ist er anwendbar, um das Wohlbefinden der Patienten einzuschätzen, zur Verlaufskontrolle oder zur Planung des Behandlungskonzepts. [33]

5.2 Prävention

Da die Entstehung eines Ösophagus-Adenokarzinoms meist durch Rückfluss sauren Magensafts hervorgerufen wird, wäre eine Möglichkeit zur Prävention durch Behandlung des Refluxes gegeben. Das ist entweder durch die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren möglich oder, bei Persistenz des Reflux, durch eine Operation, z.B. eine Fundoplikatio nach Nissen.

Parilla et al. zeigten, dass beide Möglichkeiten in der Prävention der Progression eines Barrett-Ösophagus zum Adenokarzinom gleich effektiv sind. [77]

5.3 Diagnostik

Der erste Schritt zur Behandlung eines Adenofrüherkarzinoms ist die Diagnose durch mehrere Biopsien und pathologische Beurteilung durch Experten zu bestätigen. Bei der Endoskopie wird die Mukosa nach Knoten, Ulzerationen und anderen Irregularitäten abgesucht, da diese besonders gefährdet sind, zu entarten. Wenn eine Biopsie aus einer sichtbaren Läsion ein Adenokarzinom ergibt, so hat der Tumor oft schon die Basalmembran überschritten. Positive Biopsien aus einer endoskopisch nicht veränderten Mukosa sind jedoch in fast allen Fällen Tumoren, die noch auf die Mukosa beschränkt sind. [73]

5.4 Endoskopisches Screening

Durch endoskopische Screening-Programme für Patienten mit Barrett-Ösophagus können maligne Entartungen oft früher diagnostiziert werden [79,112,121]. Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien haben gezeigt, dass endoskopische Surveillance signifikant mit einem früheren Stadium bei Diagnosestellung und mit verbessertem

Überleben assoziiert ist. [19] Alle bedeutenden gastroenterologischen Gesellschaften und publizierten Guidelines empfehlen mittlerweile das Screening [13,101,107,131,132].

5.5 Lymphatische Metastasierung

Lymphknoten-Metastasen sind bei Patienten mit intramukosalen Tumoren extrem selten (2%). [73,75,87,59,122] In unserem Patientengut (intramukosale und submukosale Tumoren) hatten lediglich 9 Patienten (7,7%) Lymphknotenmetastasen. Bei einem Patienten waren drei Lymphknoten befallen, bei einem anderen zwei Lymphknoten und bei 7 Patienten war lediglich ein Lymphknoten befallen, so dass fast alle dieser Patienten in das UICC-Stadium N1 fallen.

Bei tieferer Infiltration metastasiert das Ösophagusadenokarzinom hauptsächlich in regionale Lymphknoten. Manchmal können Mikrometastasen im Knochenmark der Rippen nachgewiesen werden. [11,76] Auch Filiae in Leber, Peritoneum und Lunge wurden schon beschrieben. [44]

Mehr als 85% aller Lymphknotenmetastasen beim Adenofrükarzinom befinden sich nahe des Primärtumors [61,110]. Die meisten davon befinden sich regional in der linken und rechten parakardialen Region, im hinteren unteren Mediastinum und entlang der Arteria gastrica sinistra [35]. Bei Patienten mit multiplem Lymphknotenbefall kommen weiterhin Metastasen in der Trachealbifurkation, im oberen Mediastinum oder am Truncus coeliacus vor. [111] Multiple befallene Lymphknoten in Kombination mit lymphatischer Metastasierung in weit entfernte Körperregionen können als systemische Erkrankung gewertet werden. [104]

Besonders im Gegensatz zum Plattenepithelfrükarzinom sind beim Adenofrükarzinom die Lymphgefäße sehr selten beteiligt. Man vermutet, dass durch die chronische Entzündung des Ösophagus und dessen Reparaturmechanismen oberflächliche Lymphgefäße verstopft werden und eine frühe lymphatische Ausbreitung des Tumors erschwert wird. [87,129] Bei Patienten mit HGIEN (High Grade Intraepithelial Neoplasia) oder alleinigem Befall der Mukosa (pT1a) gibt es keine Lymphknotenbeteiligung. Bei Infiltration der Submucosa (pT1b) weisen ca. 20%) der Patienten Lymphknotenmetastasen auf. [15,87,111,117,127]

Nur auf Grund der seltenen lymphatischen Metastasierung (Tab. 4) kommt die limitierte Resektion als Behandlung für das Adenofrühkarzinoms in Frage.

	n	Mukosa	Submukosa
Paraf et al., 1997	21	0	8
Holscher et al., 1997	41	0	16
Nigro et al., 1999	33	0	13
Stein et al., 2000	94	0	18

Tab. 4: Prozentanteil von Lymphknotenmetastasen bei Adenokarzinomen, die die Mukosa bzw. Submukosa infiltrieren. [95]

5.6 Therapie

Für die Behandlung des Adenofrühkarzinoms des Ösophagus gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten.

Standardtherapie für das Ösophagusadenokarzinom ist immer noch die radikale Ösophagektomie. Diese Operation ist selbst in erfahrenen Zentren mit einer Mortalität von 2% und einer eingeschränkten Lebensqualität assoziiert.

5.6.1 Radikale Ösophagektomie

Die radikale Ösophagektomie ist die am häufigsten angewandte Therapie des Adenofrühkarzinoms. Zu ihren Vorteilen zählen, dass mit der Ösophagektomie das Risiko einer rekurrenten hochgradigen Dysplasie praktisch eliminiert wird. Außerdem sind postoperativ, im Gegensatz zu neueren alternativen Therapieansätzen, meist keine weiteren Interventionen oder Endoskopien nötig.

Es gibt verschiedene Operationszugänge, z.B. transthorakal, transhiatal oder transmediastinal, aber auch minimal invasive Operationen werden häufiger. [23] Zwischen der abdomino-thorakalen En-Bloc-Ösophagektomie und der radikalen transmediastinalen Ösophagektomie bei AEG I-Tumoren gibt es an unserer Klinik bei 621 R0-resezierten Patienten in allen Stadien ohne systemische Metastasierung keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität, Morbidität und Langzeitprognose. Unterschiede zwischen beiden Operationen bestehen einzig bezüglich der

Ausdehnung der mediastinalen Lymphadenektomie sowie der Höhe der Ösophagogastrostomie, zervikal oder hoch intrathorakal. [36] Nach einer abdominothorakalen Ösophagektomie mit einer hohen intrathorakalen Anastomose bleibt vermutlich die Schluckfunktion besser erhalten als nach einer transmediastinalen Ösophagektomie mit zervikaler Anastomose. Zudem ist die Rate an Anastomoseninsuffizienzen bei intrathorakalen Anastomosen geringer. Dies wirkt sich jedoch nicht auf die Langzeitprognose aus. [109]

Während die En-bloc-Ösophagektomie für fortgeschrittene Krebsstadien mit einem besseren Überleben assoziiert ist als die transhiatale Resektion [54], kann dieser Überlebensvorteil beim Adenofrühsarzinom nicht nachgewiesen werden. [75,80]

Eine andere Studie beschrieb einen 17%igen Überlebensvorteil für die transthorakale Resektion mit zusätzlicher Lymphadenektomie im oberen Mediastinum, der sogenannten Zwei-Felder-Lymphadenektomie, gegenüber der transhiatalen Resektion. Dieser Vorteil konnte allerdings nur für Patienten mit Adenokarzinomen im distalen Ösophagus, nicht aber im ösophagogastralen Übergang gezeigt werden [53].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den meisten publizierten Ergebnissen hinsichtlich Prognose und Lebensqualität zwischen den einzelnen Operationszugängen wenige Unterschiede bestehen. Es ist daher durchaus sinnvoll und gerechtfertigt, die Patienten zu statistischen Zwecken mit transthorakaler, transhiataler und transmediastinaler Ösophagektomie zu einer Gruppe zusammenzufassen. In unserem Patientenkollektiv gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Lebensqualität zwischen den verschiedenen Radikaloperationen.

5.6.2 Limitierte Resektion

Bei vielen anderen onkologischen Entitäten geht der Trend mittlerweile in Richtung weniger radikaler Therapien. Da viele Krebserkrankungen heutzutage durch eine bessere Vorsorge früher entdeckt werden, können etliche Karzinome im Frühstadium durch weniger invasive Operationen behandelt werden. Beim Brustkrebs zum Beispiel wurde die radikale Ablation weitgehend von der brusterhaltenden Therapie

ersetzt und beim früh diagnostizierten Darmkrebs ist die endoskopische Polypektomie inzwischen Standard.

Daher ist es sinnvoll, auch für hochgradige Dysplasien und das Adenofrühkarzinom des Ösophagus Alternativen zu überdenken.

Da die radikale Operation mit einer reduzierten postoperativen Lebensqualität assoziiert ist, erwartet man von der limitierten Resektion eine auf Dauer höhere Lebensqualität, die aber nicht mit einer niedrigeren Überlebensrate oder einem höheren Risiko für Rezidive einhergeht.

Das onkologische Langzeitergebnis der limitierten Resektion ist sehr gut. Da es noch kaum Berichte von anderen Forschungsgruppen über die limitierte Resektion gibt, wird hier auf Erfahrungen aus unserer Klinik zurückgegriffen.

Während unsere jetzigen Ergebnisse kaum statistisch signifikante Unterschiede zwischen der radikalen und der limitierten Operation aufweisen, fiel in der Vergangenheit der Vergleich meistens zugunsten der limitierten Resektion aus. Die Überlebensraten bei Patienten mit Adenofrühkarzinom sind an unserer Klinik sogar höher als nach radikaler Resektion. Bei 114 R0-resezierten Patienten waren Morbidität (16%) und Letalität (2,6%) in einer im Jahre 2000 durchgeführten Studie signifikant niedriger als nach radikaler Ösophagektomie (Morbidität 30-40%, Mortalität 3-5%). [112]

In einer 2006 veröffentlichten Studie wurde das Outcome der limitierten Resektion anhand von Patientenbefragungen mit der radikalen Resektion verglichen. Bei 49 an unserer Klinik limitiert operierten Patienten waren 84% der Patienten mit Jejunum-Interponat asymptomatisch und 88% hatten in der Kontrollendoskopie keine Ösophagitis. 86% der Patienten hatten nach mindestens einem Jahr ihr präoperatives Gewicht wiedererlangt. Die Lebensqualität, gemessen mit dem Gastrointestinalen Lebensqualität-Index, war genauso hoch wie bei der Normalbevölkerung. Die Morbidität betrug lediglich 14 Prozent, nach radikaler Ösophagektomie bei 80 Patienten jedoch 40 Prozent. [127]

In einer anderen Studie war ebenfalls bei 13 Patienten, die zwölf Monate nach limitierter Resektion mit dem GIQLI befragt wurden, die Lebensqualität annähernd so hoch wie bei gesunden Individuen. Sie erreichten einen durchschnittlichen Gesamtscore von 113,2 Punkten (Standardabweichung 19,7). [112]

Diese Veröffentlichungen deuten an, dass die limitierte Resektion eine onkologisch adäquate Therapie des Adenofrühkarzinoms des Ösophagus mit einer geringeren Morbidität und Letalität als die radikale Ösophagektomie und einer postoperativ höheren Lebensqualität ist. Der Eingriff ist weniger invasiv und zudem wird der Reflux, der der Krankheit zu Grunde liegt, mittherapiert. [127]

	radikal	limitiert
R0-Resektion	+++	+++
Lymphadenektomie	+++	++
Invasivität des Eingriffs	---	-
Morbidität	--	+
Prävention von Rezidiven	+++	+++
Entfernung des präkanzerösen Barrett-Ösophagus	+++	+++
Therapie des Refluxes	-	++
Lebensqualität	--	++

Tab. 5: Effektivitätsvergleich zwischen radikaler Ösophagektomie und limitierter Resektion beim Adenofrühkarzinom. +++ = äußerst effektiv; --- = äußerst ineffektiv [127]

Die Entscheidung für eine der verschiedenen Therapieoptionen muss von diversen Faktoren abhängig gemacht werden.

Wesentlich entscheidend ist die Infiltrationstiefe des Tumors sowie die Operabilität des Patienten. Die endoskopisch bestimmte Länge der abnormalen Mukosa sowie die Histologie nach der Wien-Klassifikation sollten ebenfalls die Therapiewahl beeinflussen. [51]

5.7 Lebensqualität

Nach einer Ösophagektomie ist häufig die Lebensqualität extrem eingeschränkt. In unserem Patientengut ist die Lebensqualität, gemessen mit dem Gastrointestinalen Lebensqualitätindex, bei Patienten mit limitierter Resektion besser als bei Patienten mit radikaler Ösophagektomie. In vier Dimensionen des Indexes (Symptome, Emotionen, physische Funktionen, soziale Funktionen) war der mediane

Punktwert nach limitierter Resektion höher. In der Kategorie „Belastung durch medizinische Behandlung“ waren die Werte in beiden Gruppen gleich hoch. Es zeigt sich ein Trend zugunsten der limitierten Resektion gegenüber der radikalen Operation bei einem im GIQLI um 7 Punkte höheren medianen Gesamtscore (102 vs. 95 Punkte). Jedoch war statistisch nicht nachzuweisen, dass dieser Unterschied signifikant ist.

In der aktuellen Literatur gibt es zahlreiche Veröffentlichungen über die Lebensqualität nach Ösophagektomie, allerdings beziehen sich nur wenige auf das Adenokarzinom. Zur Lebensqualität nach limitierter Resektion gibt es kaum Daten von anderen Instituten. Da nur wenige Autoren ebenfalls den GIQLI verwenden, ist es schwierig, die Lebensqualität unserer Patienten mit anderen Ergebnissen zu vergleichen.

Schembre et al. verglichen die Lebensqualität nach Ösophagektomie und endoskopischer Therapie. Insgesamt wurden 41 Patienten mit Hilfe des GIQLI befragt. Die Gruppe der 27 endoskopisch therapierten Patienten erzielten einen durchschnittlichen Gesamtscore von 111 Punkten. In der Gruppe der 14 ösophagektomierten Patienten lag der Durchschnitt bei 109 Punkten, das Durchschnittsalter lag bei 63 Jahren. Bei relativ kleiner Studienpopulation ist dieser Wert um 14 Punkte höher als bei unseren radikal operierten Patienten. [92]

Die Lebensqualität nach einer Operation ist von vielen Faktoren abhängig, so zum Beispiel von der Komorbidität, dem Tumorstadium und der Lokalisation. Alter, Geschlecht und der BMI konnten nicht mit der Höhe der Lebensqualität assoziiert werden. [25] Auch der Umfang an Ösophagektomien pro Chirurg oder pro Krankenhaus in einem Jahr hatte, laut Rutegard et al., keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. [89]

Es gibt Berichte zu sehr unterschiedlichen Verläufen nach einer Ösophagektomie. Manche Autoren beschreiben eine exzellente, mit der von Gesunden vergleichbaren Lebensqualität, während andere aussagen, die Lebensqualität erhole sich nie mehr vollständig im Vergleich zum präoperativen Niveau. Die meisten Publikationen über das Thema zeigen jedoch, dass sich die Lebensqualität postoperativ zunächst verschlechtert, um sich nach einigen Monaten wieder zu erholen.

Lagergren et al. befragten 47 Patienten zu ihrer Lebensqualität mit Hilfe eines Fragebogens der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von

Krebs, ergänzt durch ein ösophagus-spezifisches Modul. Nach der Operation sanken die Werte der meisten Funktionen, erholten sich aber innerhalb eines Jahres wieder zum Teil bis auf Höhe des Ausgangslevels. Die emotionale Komponente jedoch stieg direkt nach der Operation leicht an. Einzig die Symptome Dyspnoe, Diarrhoe und Reflux hatten drei Jahre postoperativ an Häufigkeit gegenüber dem präoperativen Zustand zugenommen. [60]

Einen ähnlichen Verlauf der Lebensqualität beschreiben Blazeby et al.. Die Patienten, die mindestens zwei Jahre nach Operation noch lebten, zeigten sechs Wochen postoperativ eine Zunahme an Symptomen und eine Verschlechterung der meisten funktionellen Aspekte ihrer Lebensqualität. Neun Monate später war ihre Lebensqualität wieder auf Höhe ihres präoperativen Niveaus angelangt.

[8]

De Boer et al. untersuchten 199 Patienten nach transthorakaler oder limitierter transhiataler Ösophagektomie. Die postoperativ zunächst sinkende Lebensqualität erreichte in beiden Gruppen nach einem Jahr wieder ihren Ursprungswert. Es ergaben sich keine signifikanten bleibenden Unterschiede in der Lebensqualität zwischen dem transhiatalen und dem transthorakalen Operationszugang. [20]

In diesen Studien wird von einer langfristig postoperativen Lebensqualität berichtet, die mit der präoperativen Lebensqualität übereinstimmt. Es gibt jedoch auch Autoren, die über sogar noch bessere Ergebnisse schreiben.

Chang et al. untersuchten 34 Patienten mit hochgradiger Dysplasie, Carcinoma in situ und Adenokarzinom. Die Lebensqualität, die im Median nach 46 Monaten postoperativ erhoben wurde, war genau so gut oder besser als bei gesunden Individuen. Die häufigsten angegebenen Beschwerden waren Reflux, Dysphagie, Blähungen, Nausea und Diarrhoe. [17]

Auch Moraca et al. beschreiben Lebensqualitätswerte von Patienten nach Operation der hochgradigen Dysplasie und des intramukosalen Karzinoms, die mit in Geschlecht und Alter übereinstimmenden gesunden Kontrollpersonen übereinstimmen. Signifikante Unterschiede bei den untersuchten Patienten sind eine verminderte Inzidenz von Sodbrennen und eine langsamere Essgeschwindigkeit. [67]

Schlechtere Ergebnisse werden von Egberts et al. beschrieben. In einer Studienpopulation von 199 prospektiv untersuchten Patienten erholte sich die Lebensqualität nie mehr vollständig nach der Operation. Allerdings waren in dieser Studie auch Patienten mit Plattenepithelkarzinom eingeschlossen, die ein höheres

Risiko für eine schlechte Lebensqualität haben. Zwischen zervikaler oder transthorakaler Anastomosierung konnte hinsichtlich der Lebensqualität kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. [27]

Eine bessere Lebensqualität für die totale Gastrektomie wird bei Patienten mit AEG-Tumoren beschrieben. 20 Patienten, die jünger waren, weniger Komorbiditäten hatten und transthorakal Ösophagektomiert wurden, hatten langfristig eine hochgradigere Verschlechterung ihrer Lebensqualität als 43 Patienten nach totaler Gastrektomie. [6]

Heutzutage wird häufig die Meinung vertreten, bei Patienten mit hochgradiger Dysplasie oder intramukosalem Karzinom sei die Lebensqualität nach endoskopischer, ösophaguserhaltender Therapie höher als nach Ösophagektomie. Dem kann so nicht generell zugestimmt werden. Die Lebensqualität von Patienten mit Barrett-Ösophagus ist variabel, wird aber oft durch starken Reflux mit den dazugehörigen Problemen wie Regurgitation, nächtliche Aspiration und Dysphagie eingeschränkt. Bei schlechter Ösophagusfunktion mit z.B. einem unbefriedigenden Bolustransport oder einer großen Hiatushernie macht es demnach wenig Sinn, nur eine endoskopische Therapie durchzuführen. Dazu kommt, dass die Patienten nach einer endoskopischen Intervention oft jahrelang kontrollendoskopiert werden müssen und mit einer größeren Unsicherheit leben, ein Rezidiv zu erleiden. Die oft vertretene Meinung, der Erhalt des Ösophagus sei immer besser und eine Operation müsse um jeden Preis vermieden werden, kann deshalb nicht bestätigt werden. Die Ösophagektomie, ob radikal oder limitiert, bleibt der Standard der Therapie für die hochgradige Dysplasie und das Adenofrühkarzinom. [23]

5.7.1 Vergleich mit gesunden Probanden

Um die Validität des GIQLI zu beweisen, wurde der Fragebogen auch an gesunden Menschen getestet.

Die Autoren des GIQLI testeten 168 gesunde Probanden, die einen Durchschnittswert von 125,8 mit einer Standardabweichung von 13,0 erzielten. [33] Ähnlich hohe Werte zeigten Kamolz et al.: 100 gesunde Menschen erreichten einen Score von 122,6 Punkten. [56]

Zum Vergleich werden hier die Durchschnittswerte in den einzelnen Dimensionen für die beiden Patientengruppen und die Gruppe der gesunden Probanden gegenübergestellt (Tab. 6).

	radikal	Limitiert	gesund
Gesamt	94,8	97,4	122,6
Symptome	52,4	52,6	62,9
Emotionen	14,4	15,1	18,5
Physisch	14,5	15,5	23,5
Sozial	10,7	11,2	14,8
Behandlung	2,9	3,1	3,6

Tab. 6: Vergleich der Lebensqualität von radikal bzw. limitiert operierten Patienten mit gesunden Vergleichspersonen

In unserem Patientenkollektiv lagen die GIQLI-Gesamtscores von 16 Patienten (13,7%) über dem Durchschnitt von gesunden Probanden. 6 dieser Patienten waren limitiert operiert worden und 10 Patienten waren radikal operiert worden.

5.7.2 Vergleich der GIQLI-Scores bei unterschiedlichen Erkrankungen

Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex wurde schon bei vielen Patienten mit unterschiedlichen gastroenterologischen Erkrankungen angewandt (Tab. 7).

In der Berliner Charité wurden 95 Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit nach einer laparoskopischen anterioren partiellen Fundoplikatio zu ihrer Lebensqualität befragt. Sie erreichten im GIQLI durchschnittlich 100 Punkte. Die Punktzahl von Patienten, die nach der Operation noch an Reflux litten, war signifikant niedriger als bei Patienten mit erfolgreicher langfristiger Refluxkontrolle. [84]

In Frankreich wurden 40 Achalasiepatienten vor einer laparoskopischen Myotomie nach Heller und mindestens ein Jahr postoperativ mit dem GIQLI befragt. Vor der Operation wurden im Durchschnitt 84 Punkte erreicht, bei der postoperativen Befragung lag der Durchschnitt bei 119 Punkten, was annähernd der normalen französischen Bevölkerung entspricht. [21]

In einer älteren Studie wurden 125 Patienten mit einem potentiell resektablen periampullären Tumor mit Hilfe des GIQLI befragt. Eingeschlossen waren Patienten

mit Tumoren des Pankreaskopf, der Papille und des distalen Gallengangs. Sie wurden vor einer diagnostischen Laparoskopie befragt und erzielten im GIQLI durchschnittlich 107 Punkte. [71]

In einer großen Würzburger Studie wurden 325 Patienten mit benignen anorektalen Erkrankungen gebeten, den GIQLI auszufüllen. Der durchschnittliche Gesamtscore lag bei 113 Punkten, wobei die Patienten mit fäkaler Inkontinenz und mit chronischer Obstipation nur 93 bzw. 94 Punkte erreichten und Patienten mit Hämorrhoiden 120 Punkte erzielten. [90]

	n	Score im GIQLI
Gesunde Probanden [33,56]	168/100	126/123
Hämorrhoiden [90]	96	120
Achalasie präoperativ / postoperativ [21]	40	84 / 119
Periampullärer Tumor [71]	125	107
Gastroösophageale Refluxkrankheit [84]	95	100
Chronische Obstipation [90]	14	94
Symptomatische Cholelithiasis prä- /postoperativ [33]	103	87/112

Tab. 7: Vergleich der Lebensqualität bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen mithilfe des GIQLI

Verglichen mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen ist das Ösophaguskarzinom zusammen mit der operativen Therapie eine Erkrankung, die relativ stark in die Lebensqualität des Patienten einschneidet. Erwartungsgemäß sind die GIQLI-Werte mit 102 Punkten nach limitierter Resektion und 95 Punkten nach radikaler Operation niedriger als bei vielen anderen Erkrankungen. Die Lebensqualität ist mit der von Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit oder chronischer Obstipation vergleichbar.

5.8 Operationsbedingte Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen in unserem Patientengut stellten, abgesehen von Anastomoseninsuffizienz, pulmonale Komplikationen dar. Zwischen beiden

Patientengruppen besteht hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen kein signifikanter Unterschied.

Signifikant verschiedene Komplikationsraten konnten Stein et al. an unserer Klinik vor einigen Jahren zeigen. Patienten nach subtotaler Ösophagektomie hatten doppelt so häufig Komplikationen (40,0%) wie Patienten nach limitierter Resektion (20,8%). Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. [112]

In einer schwedischen Studie konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Anastomoseninsuffizienz stark davon abhängt, wie häufig im Jahr der Chirurg die Operation durchführt. [126] Dieselbe Gruppe veröffentlichte auch, dass das Auftreten von Komplikationen der Hauptprädiktor für eine postoperativ eingeschränkte Lebensqualität ist. So trugen Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz, Infektionen, kardiopulmonale Komplikationen und operative technische Komplikationen dazu bei, den postoperativen Lebensqualitätsscore zu verringern. [BE] Auch in unserem Patientengut hatten Patienten, bei denen Komplikationen auftraten, einen um sechs (radikal) bzw. sieben Punkte (limitiert) niedrigeren medianen Gesamtscore im GIQLI.

Zum Vergleich sind hier in der Literatur gefundene Komplikationsraten bei radikaler Ösophagektomie aufgeführt. Sie betreffen Patienten in allen Tumorstadien, einzig Stein et al. untersuchten die Komplikationen nach Operation des Frühkarzinoms.

	N	Komplikationsrate
Swisher et al., 2000 [116]	340	55-70%
Lagergren et al., 2007 [60]	47	53%
Barbour et al., 2008 [6]	63	51%
Stein et al., 2000 [112]	71	44%

Tab. 8 Komplikationsraten nach radikaler Ösophagektomie

Dass unsere Komplikationsraten mit unter 30% vergleichsweise niedrig sind, kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass nur Patienten mit Frühkarzinom eingeschlossen sind.

5.9 Rezidive und Nachbehandlung

Nach radikaler Operation traten bei einem Patienten ein Lokalrezidiv und bei einem anderen Patienten Leberfiliae auf, während in der Gruppe der limitierten Resektion keine Rezidive zu verzeichnen waren. Es mussten mehr Patienten aus der Gruppe der radikalen Operation nachoperiert werden und es benötigten mehr Patienten eine erneute Behandlung in einem anderen Krankenhaus als in der Gruppe der limitierten Resektion.

Auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren, so beweist die Datenlage dennoch, dass die limitierte Resektion in ihrem Follow-up nicht schlechter ist als die radikale Resektion. Sie ist also eine onkologisch adäquate Therapie, bei der in der Behandlung des Adenofrühkarzinoms kein höheres Risiko für ein Rezidiv oder für die Notwendigkeit einer Nachoperation bzw. erneuten Behandlung gesehen werden muss als bei der Radikaloperation.

5.10 Überleben

Die wichtigste Voraussetzung für ein langjähriges Überleben von Patienten mit Adenofrühkarzinom des Ösophagus ist eine komplette chirurgische Resektion. [1,2,12,31,72,103]

Vergleiche zwischen dem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Ösophagus haben ergeben, dass das Überleben sowie die Wahrscheinlichkeit und das Muster des Lymphknotenbefalls bei beiden Erkrankungen ähnlich sind. Daher können beide Tumorentitäten ähnlich beurteilt und behandelt werden. [26,72,134]

Bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten wird das Adenokarzinom aufgrund eines Screeningprogramms diagnostiziert. Die Krankheit befindet sich bei diesen Patienten in einem früheren Stadium und ist mit einem besseren Überleben assoziiert. [79] Mittlerweile haben 40% der an unserer Klinik operierten Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus ein Frühkarzinom. [115]

Auch die Lebensqualität ist ein Prädiktor für das Überleben. Präoperativ war bei van Heijl et al. außer der Tumorgröße die physische Symptomskala unabhängige Prädiktoren für das Überleben, postoperativ außerdem soziale Funktionen, Schmerz und der Aktivitätsgrad der Betroffenen. [120] In Häusern mit einem hohen jährlichen Aufkommen dieser Operation ist die Mortalität niedriger. [116]

Bei 213 an unserer Klinik behandelten Patienten mit Adenofrühkarzinom betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach Radikaloperation 78,7%. Patienten, bei denen der Tumor auf die Mukosa begrenzt war, hatten eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit submukosalen Tumoren (5-JÜR 91,4% vs. 75,7%).

Die in der Literatur gefundenen Angaben beruhen meist auf Daten aus weitaus kleineren Patientenkollektiven. Da manche Autoren die Patienten in Gruppen nach AJCC-Stadien einteilen oder Patienten mit High-Grade-Dysplasie (HGD) und Frühkarzinom zu einer Gruppe zusammenfassen, ist die Datenlage etwas unübersichtlich und schwer zu vergleichen. Es ist jedoch erkennbar, dass das Überleben höher ist bei Kollektiven mit Patienten, die eine High-Grade-Dysplasie haben als bei Patienten mit Karzinom. Unsere Ergebnisse stimmen bei einem um ein Vielfaches größeren Patientenkollektiv durchaus mit den Daten anderer Autoren überein.

	n		5-JÜR
Headrick et al. [43]	35	HGD	96 %
Prasad et al. [83]	61 + 9	HGD + Frühkarzinom	95 %
Nigro et al. [73]	23 + 10	HGD + Frühkarzinom	90 %
Van Sandick et al. [121]	4 + 12	HGD + Karzinom	81 %
Hagen et al. [42]	31	Frühkarzinom	86 %
Peyre et al. [80]	21	Frühkarzinom	95 %
Hölscher et al. [48]	41	Frühkarzinom	83 %

Tab. 9 Fünfjahresüberlebensraten nach Ösophagektomie an verschiedenen Instituten

Für die limitierte Resektion gibt es jedoch kaum Daten zum Überleben in der aktuellen Literatur. Sie wird erst an wenigen Kliniken angewandt und Publikationen über das Langzeitüberleben stammen fast ausnahmslos von unserer eigenen Klinik.

An unserer Klinik sind die Langzeitüberlebensraten nach limitierter Resektion höher als nach radikaler Operation. Dies zeigt, dass die geringere Invasivität der limitierten Resektion nicht mit einer erhöhten Rezidivrate und damit geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Die limitierte Resektion ist somit onkologisch adäquat für das Adenofrühkarzinom des Ösophagus.

Die Überlebensdauer nach Operation des Adenokarzinoms zeigt außerdem eine starke Abhängigkeit vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls (Tab. 10), der wiederum mit der Wahrscheinlichkeit für eine systemische Erkrankung korreliert. Patienten mit vier oder weniger Lymphknotenmetastasen haben ein wesentlich besseres Überleben als Patienten mit mindestens fünf befallenen Lymphknoten. [30,42,58,72] Wie zu erwarten, überlebten auch an unserer Klinik die Patienten umso länger, je weniger Lymphknoten befallen waren (s.Abb. 15, Ergebnisteil).

Anzahl Lymphknotenmetastasen	5-Jahres-Überlebensrate	Wahrscheinlichkeit für systemische Erkrankung
0	85 %	selten (<10 %)
1-4	40 %	40-60 %
≥ 5	20 %	meistens (80-100%)

Tab. 10 Überleben und Prävalenz von Lymphknotenmetastasen nach en-bloc-Resektion [22,30,42,58,72]

6. Zusammenfassung

Das Ösophagusadenokarzinom wird zunehmend in frühen Stadien diagnostiziert. Für das Frühkarzinom wird die radikale Ösophagektomie und die Ösophagogastrektomie mit Lymphadenektomie von vielen Experten als Therapie der Wahl propagiert. Obwohl diese Operationen mit einem guten Langzeitüberleben assoziiert sind, wird dieser Erfolg durch eine eingeschränkte Lebensqualität und hohe Morbidität gemindert.

Diese Überlegungen haben dazu geführt, speziell für das Frühkarzinom eine weniger radikale Operation einzuführen. Bei der limitierten Resektion werden der distale Ösophagus, der gastroösophageale Übergang und der proximale Magen reseziert und eine onkologische Lymphadenektomie durchgeführt.

Wir untersuchten 117 Patienten, die an unserer Klinik zwischen 1990 und 2008 am auf Mukosa oder Submukosa limitierten Ösophagusadenokarzinom operiert wurden. 64 Patienten unterzogen sich einer radikalen Resektion mit Ösophagektomie oder einer transhiatalen Gastrektomie. Bei 53 Patienten wurde eine limitierte Resektion des gastroösophagealen Übergangs durchgeführt. Beide Patientengruppen wurden hinsichtlich Rezidivfreiheit, Komplikationen, Notwendigkeit von Nachbehandlungen und Lebensqualität mit Hilfe des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindexes evaluiert. Mit beiden Operationsmethoden ist eine vollständige Tumorresektion möglich.

Nur bei zwei Patienten (3,2%) trat ein Tumorrezidiv auf, bei beiden Patienten nach radikaler Operation. Nach limitierter Resektion traten keine Rezidive auf.

Komplikationen traten in der Gruppe der limitierten Resektion seltener als nach radikaler Operation auf.

Die postoperative Lebensqualität war nach radikaler Ösophagektomie schlechter. Der mediane Punktescore im Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex betrug 95 Punkte im Gegensatz zu 102 Punkten nach limitierter Resektion.

Die Langzeit-Überlebensraten waren nach limitierter Resektion sogar höher als nach radikaler Operation.

Die limitierte Resektion des gastroösophagealen Übergangs ist somit eine onkologisch adäquate Operation, die ein mindestens genau so gutes Langzeitüberleben bietet wie die radikale Operation.

7. Danksagung

Vielen Dank an alle Patienten, die ihre Daten zur Verfügung stellten und die Fragebögen beantworteten. Herr Prof. Dr. Friess danke ich dafür, dass ich in seiner Abteilung promovieren durfte.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Feith, für seine Mühe bedanken. Er nahm sich immer Zeit für meine Fragen, gab mir konstruktive Kritik und führte mich an das wissenschaftliche Arbeiten heran.

Meiner Großmutter und meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mich immer wieder bestärkt und motiviert haben.

8. Literaturverzeichnis

1

Altorki NMD, Skinner DMD.

Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma?

Ann Surg 234 (2001) 581-587

2

Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M.

Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years.

Ann Surg 232 (2000) 225-232

3

Armstrong RA, Blalock JB, Carrera G.

Adenocarcinoma of the middle third of the esophagus arising from ectopic gastric mucosa.

J Thorac Surg 37 (1959) 398-403

4

Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ.

Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma.

Am J Gastroenterol 97 (2002) 1930-1936

5

Banki F, Mason R, De Meester SR, Hagen JA, Balaji NS, Crookes PF, Bremner CG, Peters JH, DeMeester TR.

Vagal-sparing esophagectomy: a more physiologic alternative.

Ann Surg 236 (2002) 324-336

6

Barbour AP, Lagergren P, Hughes R, Alderson D, Barham CP, Blazeby JM.

Health-related quality of life among patients with adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction treated by gastrectomy or oesophagectomy.

Br J Surg 95 (2008) 80-84.

7

Biere SS, Cuesta MA, van der Peet DL.

Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis.

Minerva Chir. 64 (2009) 121-133.

8

Blazeby JM, Farndon JR, Donovan J, Alderson D.

A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma.

Cancer. 88 (2000) 1781-1787.

9

Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, Prenzel K, Gutschow C, Schneider PM, Hölscher AH.

High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas.

Endoscopy 38 (2006) 149-156.

10

Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Hölscher AH.

Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males.

Cancer. 92 (2001) 549-555.

11

Bonavina L, Soligo D, Quirici N, Bossolasco P, Cesana B, Lemberghini Deliliers G, Peracchia A

Bone marrow-disseminated tumor cells in patients with carcinoma of the esophagus or cardia. Surgery 129 (2001) 15-22.

12

Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahnoud T.

Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus.

N Engl J Med 337 (1997) 161-167.

13

Boyer J, Laugier R, Chemali M, Arpurt JP, Boustière C, Canard JM, Dalbès PA, Gay G, Escourrou J, Napoléon B, Palazzo L, Ponchon T, Richard-Mollard B, Sautereau D, Tucac G, Vedrenne B

French Society of Digestive Endoscopy SFED guideline: monitoring of patients with Barrett's esophagus.

Endoscopy 39 (2007) 840-842.

14

Brücher BLDM, Stein HJ, Werner M, Siewert JR.

Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor in patients with primary resected esophageal squamous cell cancer.

Cancer 92 (2001) 2228-2233

15

Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features.

Gastrointest Endosc 60 (2004) 703-710

16

Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, Orringer MB, Birkmeyer JD.

Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer.

Ann Thorac Surg 85 (2008) 424-429.

17

Chang LC, Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, Mulligan M, Wood DE, Pellegrini CA.

Long-term outcome of esophagectomy for high-grade dysplasia or cancer found during surveillance for Barrett's esophagus.

J Gastrointest Surg 10 (2006) 341-346.

18

Collard JM.

High-grade dysplasie in Barrett's esophagus. The case for esophagectomy.

Chest Surg Clin N Am 12 (2002) 77-92.

19

Cooper GS, Kou TD, Chak A.

Receipt of previous diagnoses and endoscopy and outcome from esophageal adenocarcinoma: a population-based study with temporal trends.

Am J Gastroenterol 104 (2009) 1356-62.

20

De Boer AG, van Lanschot JJ, van Sandick JW, Hulscher JB, Stalmeier PF, de Haes JC, Tilanus HW, Obertop H, Sprangers MA.

Quality of life after transhiatal compared with extended transthoracic resection for adenocarcinoma of the esophagus.

J Clin Oncol 22 (2004) 4202-4208.

21

Decker G, Borie F, Bouamrène D, Veyrac M, Guillon F, Fingerhut A, Millat B.

Gastrointestinal quality of life before and after laparoscopic heller myotomy with partial posterior fundoplication.

Ann Surg. 236 (2002) 750-758.

22

De Meester SR.

Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment.

Ann Surg Oncol. 13 (2006) 12-30.

23

De Meester SR.

Evaluation and Treatment of Superficial Esophageal Cancer

J Gastrointest Surg 14 (2010) S94-100.

24

Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr

Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States.

Cancer 83 (1998) 2049-2053.

25

Djäv T, Blazeby JM, Lagergren P.
Predictors of postoperative quality of life after esophagectomy for cancer.
J Clin Oncol 27 (2009) 1963-1968.

26

Dolan K, Sutton R, Walker SJ, et al.
New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing
patterns in epidemiology.
Br J Cancer 80 (1999) 834-42.

27

Egberts JH, Schniewind B, Bestmann B, Schafmayer C, Egberts F, Faendrich F,
Kuechler T, Tepel J.
Impact of the site of anastomosis after oncologic esophagectomy on quality of life--a
prospective, longitudinal outcome study.
Ann Surg Oncol 15 (2008) 566-575.

28

Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Müller H,
Seitz G, Stolte M.
Endoscopic mucosal resection of early cancer and high grade dysplasia in Barrett's
esophagus.
Gastroenterology 118 (2000) 670-677.

29

Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, Nachbar L, Huijismans J,
Vieth M, Stolte M.
Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's
cancer).
Gastrointest Endosc 65 (2007) 3-10.

30

Ellis FH Jr, HeatleyGJ, Balogh K.
Proposal for improved staging criteria for carcinoma of the esophagus and cardia.
Eur J Cardiothorac Surg 12 (1997) 361-364

31

Ellis FH Jr, Heatley GJ, Krasna MJ, Williamson WA, Balogh K.
Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of
findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals
with improved staging criteria.
J Thorac Cardiovasc Surg 113 (1997) 836-846

32

El-Serag HB, Sonnenberg A.
Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease.
Gut 43 (1998) 327-333.

33

Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmülling C, Neugebauer E, Troidl H
Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument
Br J Surg 82 (1995) 216-222.

34

Eypasch E, Wood-Dauphinée S, Williams JI, Ure BM, Neugebauer E, Troidl H
Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex. Ein klinimetrischer Index zur befindlichkeitsmessung in der gastroenterologischen Chirurgie.
Chirurg 64 (1993) 264-274

35

Feith M, Stein HJ, Siewert JR.
Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer.
World J Surg 27 (2003) 1052-1057

36

Feith M, Stein HJ, Siewert JR
Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Surgical Therapy Based on 1602 Consecutive Resected Patients.
Surg Oncol Clin N Am 15 (2006) 751-764

37

Fernando HC, Luketich JD, Buenaventura PO, Perry Y, Christie NA
Outcomes of minimally invasive esophagectomy (MIE) for high-grade dysplasia of the esophagus.
Eur J Cardiothorac Surg 22 (2002) 1-6

38

Flejou JF.
Barrett's esophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer.
Gut 54 (2005) 6-12

39

Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C
Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid.
Gastroenterology 114 (1998) 448-455

40

Goyal RK, Daum S, Duchmann R
Erkrankungen der Speiseröhre, Gastroösophageale Refluxerkrankung
In: „Harrisons Innere Medizin“
Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. (Hrsg.), ABW Wissenschaftsverlag
Berlin, 2005, 16. Auflage, 1875-1877

41

Greene FL, Page DL, Fleming ID
AJCC Cancer Staging Manual, 6th edn.
Springer-Verlag, New York, NY, 2002.

42

Hagen J, DeMeester S, Peters J,
Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc
esophagectomies.
Ann Surg 234 (2001) 520-531.

43

Headrick JR, Nichols FC 3rd, Miller DL, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C,
Schleck CD, Thompson AM, Pairolero PC.
High-grade esophageal dysplasia: Long-term survival and quality of life after
esophagectomy.
Ann Thor Surg 73 (2002) 1697-1703

44

Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JT.
Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET.
J Nucl Med. 45 (2004) 980-987.

45

Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR.
Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: an indication for prophylactic
esophagectomy.
Ann Surg 224 (1996) 66-71

46

Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind C
„UICC TNM Classification of malignant tumors”
4. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998

47

Hewlett A.
The superficial glands of the esophagus.
J Exp Med (5) 1900 319.

48

Hölscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR.
Early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus.
Br J Surg. 84 (1997) 1470-1473.

49

Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, Gutschow C, Siewert JR.
Prognostic differences between early squamous cell and adenocarcinoma of the
esophagus. Dis Esophagus 10 (1997) 179-184.

50

Hölscher AH, Vallböhmer D, Bollschweiler E.
Early Barrett's carcinoma of the esophagus.
Ann Thorac Cardiovasc Surg 14 (2008) 347-354.

51

Horváth OP, Kalmár K.
Early-stage adenocarcinoma in Barrett's esophagus: aspects of surgical therapies.
Dig Dis. 27 (2009) 45-53.

52

Hritz I, Gyorffy H, Molnar B, Lakatos G, Sipos F, Pregun I, Juhasz M, Pronai L, Schaff Z, Tulassay Z, Herszenyi L.
Increased p53 Expression in the Malignant Transformation of Barrett's Esophagus is Accompanied by an Upward Shift of the Proliferative Compartment.
Pathol Oncol Res. 15 (2009) 183-192.

53

Hulscher JB, van Landschot JJ.
Individualised surgical treatment of patients with an adenocarcinoma of the distal esophagus or gastro-esophageal junction.
Dig Surg 22 (2005) 130-134

54

Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ
Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.
N Engl J Med. 347 (2002) 1662-1669.

55

Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P.
Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west.
Gastroenterology 122 (2002) 588-590.

56

Kamolz T, Wykypiel H Jr, Bammer T, Pointner R.
Lebensqualität nach laparoskopischer Antirefluxchirurgie -Nissen-Fundoplicatio
Chirurg 69 (1998) 947-950.

57

Klump B, Hsieh CJ, Holzmann K, Gregor M, Porschen R.
Hypermethylation of the CDKN2/p16 promoter during neoplastic progression in Barrett's esophagus.
Gastroenterology. 115 (1998) 1381-1386.

58

Korst RJ, Rusch VW, Venkatraman E, Bains MS, Burt ME, Downey RJ, Ginsberg RJ.
Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer.
J Thorac Cardiovasc Surg 115 (1998) 660-669.

59

Liu LMDP, Hofstetter WLMD, Rashid AMDP, Swisher SG, Correa AM, Ajani JA, Hamilton SR, Wu TT.

Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma.

Am J Surg Pathol 29 (2005) 1079–1085

60

Lagergren P, Avery KNL, Hughes R, Barham CP, Alderson D, Falk SJ, Blazeby JM
Health-related quality of life among patients cured by surgery for esophageal cancer
Cancer. 110 (2007) 686-693.

61

Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O.

Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.

N Engl J Med 340 (1999) 825-831.

62

Lippert H.

Brusteingeweide. Speiseröhre (Ösophagus)

In: „Lippert Lehrbuch Anatomie“

Lippert H., Urban & Fischer Verlag

München, Jena, 2003, 6. Auflage, 255-260

63

Mayer RJ, Scherübl H

Maligne Tumoren des Gastrointestinaltraktes

In: „Harrisons Innere Medizin“

Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.)

ABW Wissenschaftsverlag Berlin, 2005, 16. Auflage, S.554-555

64

Mehran RJ

Minimally invasive surgical treatment of esophageal carcinoma.

Gastrointest Cancer Res. 2 (2008) 283-286.

65

Mentes BB, Akin M, Irkörüçü O, Tatlicioglu E, Ferahköse Z, Yildinm A, Maral I.

Gastrointestinal quality of life in patients with symptomatic or asymptomatic cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy

Surg Endosc. 15 (2001) 1267–1272

66

Merendino KA, Dillard DH.

The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiological abnormalities at the esophagogastric junction.

Ann Surg 142 (1955) 486-506

67

Moraca RJ, Low DE.

Outcomes and health-related quality of life after esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal cancer.

Arch Surg. 141 (2006) 545-549.

68

Morales CP, Lee EL, Shay JW.

In situ hybridization for the detection of telomerase RNA in the progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma.

Cancer. 83 (1998) 652-659.

69

Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H.

Surgical therapy of oesophageal carcinoma. Br J Surg 1990; 77:845-57.

70

Nguyen NT, Follette DM, Wolfe BM.

Comparison of minimally invasive esophagectomy with transthoracic and transhiatal esophagectomy.

Arch Surg. 135 (2000) 920-955

71

Nieveen Van Dijkum EJ, Terwee CB, Oosterveld P, Van Der Meulen JH, Gouma DJ, De Haes JC

Validation of the gastrointestinal quality of life index for patients with potentially operable periampullary carcinoma.

Br J Surg. 87 (2000) 110-115.

72

Nigro JJ, DeMeester SR, Hagen JA, DeMeester TR, Peters JH, Kiyabu M, Campos GM, Oberg S, Gastal O, Crookes PF, Bremner CG.

Node status in transmural esophageal adenocarcinoma and outcome after en bloc esophagectomy.

J Thorac Cardiovasc Surg 117 (1999) 960-968.

73

Nigro JJ, Hagen JA, DeMeester TR, DeMeester SR, Theisen J, Peters JH, Kiyabu M
Occult esophageal adenocarcinoma: extent of disease and implications for effective therapy.

Ann Surg 230 (1999) 433-438

74

Nigro JJ, Hagen JA, De Meester TR, DeMeester SR, Peters JH, Oberg S, Theisen J, Kiyabu M, Crookes PF, Bremner CG

Prevalence and location of nodal metastases in distal esophageal adenocarcinoma confined to the wall: implications for therapy.

J Thorac Cardiovasc Surg 117 (1999) 16-23

75

Oh DS, Hagen JA, Chandrasoma PT, Dunst CM, Demeester SR, Alavi M, Bremner CG, Lipham J, Rizzetto C, Cote R, Demeester TR.

Clinical biology and surgical therapy of intramucosal adenocarcinoma of the esophagus.

J Am Coll Surg 203 (2006) 152–161.

76

O'Sullivan GC, Sheehan D, Clarke A, Stuart R, Kelly J, Kiely MD, Walsh T, Collins JK, Shanahan F

Micrometastases in esophagogastric cancer: high detection rate in resected rib segments. Gastroenterology 116 (1999) 543-548.

77

Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, Canteras M. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus.

Ann Surg. 237 (2003) 291-298.

78

Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Guenter E, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Ell C.

Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus.

Gut 57 (2008) 1200-1206

79

Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients.

J Thorac Cardiovasc Surg 108 (1994) 813-22

80

Peyre CG, DeMeester SR, Rizzetto C, Bansal N, Tang AL, Ayazi S, Leers JM, Lipham JC, Hagen JA, DeMeester TR

Vagal-Sparing Esophagectomy: The Ideal Operation for Intramucosal Adenocarcinoma and Barrett with High-Grade Dysplasia

Ann Surg. 246 (2007) 665-671.

81

Pohl H, Sonnenberg A, Strobel S, Eckardt A, Rösch T

Endoscopic versus surgical therapy for early cancer in Barrett's esophagus: a decision analysis.

Gastrointest Endosc. 70 (2009) 623-631.

82

Pohl H, Welch HG.

The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence.

J Natl Cancer Inst 97 (2005) 142–146.

83

Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC 3rd, Lutzke LS, Borkenhagen LS.

Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus.

Gastroenterol 132 (2007) 1226–1233.

84

Raue W, Menenakos C, Braumann C, Trache D, Hartmann J.

Evaluation of Postoperative Long-Term Quality of Life after Laparoscopic Anterior Partial Fundoplication in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease.

Dig Surg. 26 (2009) 413-417.

85

Reid BJ, Li X, Galipeau PC, Vaughan TL

Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis.

Nat Rev Cancer. 10 (2010) 87-101.

86

Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, Dunne D, Rahmani EY, Helper DJ.

Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. Gastroenterology 125 (2003) 1670-1677.

87

Rice TW, Blackstone EH, Goldblum JR, DeCamp MM, Murthy SC, Falk GW, Ormsby AH, Rybicki LA, Richter JE, Adelstein DJ.

Superficial adenocarcinoma of the esophagus.

J Thorac Cardiovasc Surg 122 (2001) 1077-1090

88

Rizzetto C, DeMeester SR, Hagen JA, Peyre CG, Lipham JC, DeMeester TR.

En bloc esophagectomy reduces local recurrence and improves survival compared with transhiatal resection after neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma.

J Thorac Cardiovasc Surg. 135 (2008) 1228-1236.

89

Rutegård M, Lagergren P

No influence of surgical volume on patients' health-related quality of life after esophageal cancer resection.

Ann Surg Oncol. 15 (2008) 2380-2387.

90

Sailer M, Bussen D, Debus ES, Fuchs KH, Thiede A

Quality of life in patients with benign anorectal disorders

British Journal of Surgery 85 (1998) 1716–1719

91

Salmela MT, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P, Saarialho-Kere U.
Upregulation and differential expression of matrilysin (MMP-7) and metalloelastase (MMP-12) and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-3 in Barrett's oesophageal adenocarcinoma.

Br J Cancer. 85 (2001) 383-392.

92

Schembre D, Arai A, Levy S, Farrell-Ross M, Low D
Quality of life after esophagectomy and endoscopic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia.

Dis Esophagus. 23 (2010) 458-464.

93

Schlansky B, Dimarino AJ Jr, Loren D, Infantolino A, Kowalski T, Cohen S
A survey of oesophageal cancer: pathology, stage and clinical presentation.

Aliment Pharmacol Ther. 23 (2006) 587-593.

94

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flejou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H

The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia.

Gut 47 (2000) 251-255

95

Schröder W, Gutschow CA, Hölischer AH
Limited resection for early esophageal cancer?

Langenbecks Arch Surg. 388 (2003) 88-94.

96

Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS.

Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?

Gastroenterology 119 (2000) 333-338

97

Shaheen N, Ransohoff DF.

Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review.

JAMA 287 (2002) 1972-1981.

98

Shaheen NJ, Richter JE

Barrett's oesophagus.

Lancet. 373 (2009) 850-861.

99

Sharma P.

Clinical practice. Barrett's esophagus.

N Engl J Med. 361 (2009) 2548-2556.

100

Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M

The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett' s esophagus: the Prague C & M criteria.

Gastroenterology 131 (2006) 1392-1399.

101

Sharma P, McQuaid I. K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, Falk G, Goldblum J, Hunter J, Jankowski J, Lundell L, Reid B, Shaheen NJ, Sonnenberg A, Wang K, Weinstein W

A critical review of the diagnosis and management of Barrett' s esophagus: the AGA Chicago Workshop.

Gastroenterology 127 (2004) 310-330.

102

Sharma P, Sidorenko EI.

Are screening and surveillance for Barrett's oesophagus really worthwhile?

Gut 54 (2005) 27-32

103

Siewert RJ, Feith M, Werner M, Stein HJ.

Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients.

Ann Surg 232 (2000) 353-361.

104

Siewert JR, Stein HJ.

Lymphadenectomy for esophageal cancer.

Langenbeck's Arch Surg 384 (1999) 141-148

105

Siewert JR, Stein HJ, Feith M

Surgical approach to invasive adenocarcinoma of the distal esophagus (Barrett's cancer).

World J Surg. 27 (2003) 1058-1061.

106

Siewert JR, von Rahden BHA, Stein HJ.

Ösophaguskarzinom 2004

Chir Gastroenterol 20 (2004) Suppl 1: 1-5

107

Society for Surgery of the Alimentary Tract.
SSAT patient care guidelines: management
of Barrett's esophagus
Gastrointest Surg 11 (2007) 1213-1215

108

Solaymani-Dodaran M, Logan R, West J, Card T, Coupland C.
Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastrooesophageal reflux.
Gut 53 (2004) 1070-1074.

109

Sonett JR.
Esophagectomy. The role of the intrathoracic anastomosis.
Chest Surg Clin N Am 10 (2000) 519-530

110

Spechler SJ
Clinical practice. Barrett's Esophagus.
N Engl J Med. 346 (2002) 836-842.

111

Stein HJ, Feith M, Bruecher LDM, Nährig J, Sarbia M, Siewert JR
Early Esophageal Cancer. Pattern of Lymphatic Spread and Prognostic Factors for
Long-Term Survival After Surgical Resection.
Ann Surg 242 (2005) 566-575

112

Stein HJ, Feith M, Müller J, Werner M, Siewert JR.
Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus.
Ann Surg. 232 (2000) 733-742.

113

Stein HJ, Feith M, Siewert JR.
Malignant degeneration of Barrett's esophagus: clinical point of view.
Recent Results Cancer Res 155 (2000) 42-53

114

Stein HJ, Kraemer SJ, Feussner H, Fink U, Siewert JR.
Clinical value of diagnostic laparoscopy with laparoscopic ultrasound in patients with
cancer of the esophagus or cardia.
J Gastrointest Surg. 1 (1997) 167-172

115

Stein HJ, Siewert JR.
Improved prognosis of resected esophageal cancer.
World J Surg. 28 (2004) 520-525.

116

Swisher SG, Deford L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporicyan A, Ajani JA, Brown T, Komaki R, Roth JA, Putnam JB.

Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer.

J Thorac Cardiovasc Surg. 119 (2000) 1126-1132.

117

Theisen J, Feith M, Stein HJ, Siewert JR

Management of Early Esophageal Cancer.

Advances in Surgery 41 (2007) 229-239

118

Vallböhmer D, Peters JH, Kuramochi H, Oh D, Yang D, Shimizu D, DeMeester SR, Hagen JA, Chandrasoma PT, Danenberg KD, Danenberg PV, DeMeester TR.

Molecular determinants in targeted therapy for esophageal adenocarcinoma.

Arch Surg. 141 (2006) 476-481

119

Vallböhmer D, Peters JH, Oh D, Kuramochi H, Shimizu D, Demeester SR, Hagen JA, Chandrasoma PT, Danenberg KD, DeMeester TR, Danenberg P

Survivin, a potential biomarker in the development of Barrett's adenocarcinoma.

Surgery. 138 (2005) 701-706.

120

van Heijl M, Sprangers MA, de Boer AG, Lagarde SM, Reitsma HB, Busch OR, Tilanus HW, van Lanschot JJ, van Berge Henegouwen MI.

Preoperative and early postoperative quality of life predict survival in potentially curable patients with esophageal cancer.

Ann Surg Oncol. 17 (2010) 23-30.

121

Van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma.

Gut. 43 (1998) 216-22.

122

van Sandick JW, van Lanschot JJ, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Fockens P, Tytgat GN, Obertop H.

Pathology of early invasive adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction: implications for therapeutic decision making.

Cancer 88 (2000) 2429-2437.

123

van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ.

Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population.

Gut 54 (2005) 1062-1066.

124

Vij R, Triadafilopoulos G, Owens DK, Kunz P, Sanders GD
Cost-effectiveness of photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus.
Gastrointest Endosc. 60 (2004) 739-756.

125

Viklund P, Lindblad M, Lagergren J
Influence of surgery-related factors on quality of life after esophageal or cardia cancer resection.
World J Surg. 29 (2005) 841-848.

126

Viklund P, Lindblad M, Lu M, Ye W, Johansson J, Lagergren J.
Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden.
Ann Surg. 243 (2006) 204-211.

127

Von Rahden BHA, Feith M, Stein HJ.
Limitierte chirurgische Resektion versus lokale endoskopische Therapie beim Frühkarzinom des ösophagogastralen Übergangs.
Zentralbl Chir. 131 (2006) 97-104

128

Von Rahden BHA, Stein HJ.
Therapy of Advanced Esophageal Malignancy.
Curr Opin Gastroenterol 20 (2004) 391-396

129

Von Rahden BHA, Stein HJ, Feith M, Becker K, Siewert JR
Lymphatic vessel invasion as prognostic factor in patients with primary resected adenocarcinoma of the esophagogastric junction.
J Clin Oncol 23 (2005) 874-879

130

Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, 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. 74 (2002) 1026-1032.

131

Wang KK, Sampliner RE.
Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus.
Am J Gastroenterol 103 (2008) 788-797.

132

Watson A, Heading RC, Shepherd NA.

Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus: a report of the Working Party of the British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology, London, 2005.

133

Whittles CE, Biddlestone LR, burton A, Barr H, Jankowski JA.

Apoptotic and proliferative activity in the neoplastic progression of Barrett's oesophagus: a comparative study.

J Pathol 187 (1999) 535-40

134

Wijnhoven BPL, Siersema PD, Hop WCJ, van Dekken H, Tilanus HW.

Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity.

Br J Surg 86 (1999) 529-535.

135

Wood-Dauphinee S, Troidl H, Spitzer WO.

Endpoints for clinical studies: conventional and innovative variables.

In:

„Principles and Practice of Research.” Springer, New York, Heidelberg, 1991

136

Wu AH, Tseng CC, Bernstein L.

Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma.

Cancer 98 (2003) 940-948

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Intestinale Metaplasie	7
Abb. 2: AEG-Klassifikation	11
Abb. 3: Rekonstruktion nach limitierter Resektion	163
Abb. 4: Follow-up-Zeit in der Gruppe der radikalen und der limitierten Operation.....	21
Abb. 5: Altersverteilung in der Gruppe der radikalen und der limitierten Operation...	23
Abb. 6: Lokalisation nach Siewert innerhalb der beiden Patientenkollektive	24
Abb. 7: Einteilung der Tumorstadien in beiden Patientenkollektiven	24
Abb. 8: Verteilung der Gesamtscores im GIQLI in beiden Patientengruppen.....	26
Abb. 9: Grafische Darstellung der medianen Punktwerte in den 5 Dimensionen des GIQLI in beiden Patientengruppen	27
Abb. 10: Erreichte Gesamtpunktzahlen in der Gruppe der limitierten Resektion.....	30
Abb. 11: Erreichte Gesamtpunktzahlen in der Gruppe der radikalen Operation.....	31
Abb. 12: Überleben nach Operation des Adenofrühschneidens.....	34
Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe	35
Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	36
Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit von der Art der Operation	37

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mediane erreichte Punktzahl in den einzelnen Dimensionen	26
Tab. 2: Erreichte mediane Punktwerte in den einzelnen Fragen des GIQLI	29
Tab. 3: Anzahl der Komplikationen bei radikaler bzw. limitierter Operation.....	32
Tab. 4: Prozentanteil von Lymphknotenmetastasen bei Adenokarzinomen, die die Mukosa bzw. Submukosa infiltrieren	41
Tab. 5: Effektivitätsvergleich zwischen radikaler Ösophagektomie und limitierter Resektion beim Adenofrühkarzinom	44
Tab. 6: Vergleich der Lebensqualität von radikal bzw. limitiert operierten Patienten mit gesunden Vergleichspersonen	48
Tab. 7: Vergleich der Lebensqualität bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen mithilfe des GIQLI	49
Tab. 8: Komplikationsraten nach radikaler Ösophagektomie	50
Tab. 9: Fünfjahresüberlebensraten nach Ösophagektomie an verschiedenen Instituten	52
Tab. 10 Überleben und Prävalenz von Lymphknotenmetastasen nach en-bloc- Resektion	53

9.3 Fragebogen: Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex nach Eypasch

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Sind Sie:

ledig / alleinlebend	verheiratet / in Partnerschaft lebend	sonstiges
()	()	()

Sind Sie:

bettlägerig	beweglich in der Wohnung	beweglich in der Stadt
()	()	()

Bitte kreuzen Sie im Folgenden jeweils eine der fünf Antwortmöglichkeiten an!

1) Wie häufig in den letzten zwei Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

2) Wie oft in den letzten zwei Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

3) Wie oft in den letzten zwei Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl, zu viel Luft im Bauch zu haben?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

4) Wie oft in den letzten zwei Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

5) Wie oft in den letzten zwei Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

6) Wie oft in den letzten zwei Wochen hatten Sie auffallende Magen- oder Darmgeräusche?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

7) Wie oft in den letzten zwei Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

8) Wie oft in den letzten zwei Wochen hatten Sie Spaß und Freude beim Essen?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

9) Wie oft haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

10) Wie sind Sie in den letzten zwei Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden?

sehr schlecht	schlecht	mäßig	gut	sehr gut
()	()	()	()	()

11) Wie oft in den letzten zwei Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

12) Wie häufig in den letzten zwei Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

13) Wie häufig in den letzten zwei Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

14) Wie häufig waren Sie in den letzten zwei Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

15) Wie häufig in den letzten zwei Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

16) Wie häufig haben Sie sich in den letzten zwei Wochen unwohl gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

17) Wie oft während der letzten Woche (1 Woche!) sind Sie nachts aufgewacht?

jede Nacht	5 bis 6 Nächte	3 bis 4 Nächte	1 bis 2 Nächte	nie
()	()	()	()	()

18) In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
()	()	()	()	()

19) Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
()	()	()	()	()

20) Wie sehr haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
()	()	()	()	()

21) Wie sehr haben Sie durch die Erkrankung Ihre Fitness verloren?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
()	()	()	()	()

22) Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z.B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten zwei Wochen fortführen können?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

23) Haben Sie während der letzten zwei Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

24) Haben Sie sich während der letzten zwei Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

25) In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahestehenden Personen durch Ihre Erkrankung geändert?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
()	()	()	()	()

26) In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
()	()	()	()	()

27) Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

28) Wie oft in den letzten zwei Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Essgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

29) Wie oft in den letzten zwei Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

30) Wie oft in den letzten zwei Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

31) Wie oft in den letzten zwei Wochen hat Durchfall Sie belästigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

32) Wie oft in den letzten zwei Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

33) Wie oft in den letzten zwei Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

34) Wie oft in den letzten zwei Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

35) Wie oft in den letzten zwei Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

36) Wie oft in den letzten zwei Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlgang gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
()	()	()	()	()

[E]

9.4 Weitere Fragen

1. Gab es bei Ihnen operationsbedingte Komplikationen im Krankenhaus Rechts der Isar?

.....
.....

2. Wurde eine Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt?

.....
.....

3. Trat der Tumor bei Ihnen erneut auf?

.....
.....

4. Hatten Sie weitere Folgeoperationen?

.....
.....

5. Wurden Sie in einem anderen Krankenhaus aus gleichem Grund erneut behandelt?

.....
.....

6. Werden Sie derzeit noch auf Grund Ihrer Tumorerkrankung behandelt?

.....
.....