

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PD DR.OLIVER PECH

Eine Neubewertung des Karzinomrisikos bei Patienten mit Barrett-
Ösophagus
-Ergebnisse einer populationsbasierten Studie-

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

vorgelegt von
Haris Arash-Asish

2015

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PD DR.OLIVER PECH

Eine Neubewertung des Karzinomrisikos bei Patienten mit Barrett-
Ösophagus
-Ergebnisse einer populationsbasierten Studie-

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

vorgelegt von

Haris Arash-Asish

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Oliver Pech
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl
Rigorosum:	20.10.2015 in Regensburg

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung / Ziel der Dissertation	2
1.1 Historische Aspekte zum Barrett-Ösophagus	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3.1 Anatomie und Physiologie Ösophagus.....	8
1.3.2 Magen (Gaster)	10
1.4 Definition und Diagnose des Barrett-Ösophagus	11
2. Material und Methodik	18
2.1 Analyse	23
3. Ergebnisse.....	30
4. Ergebnisdiskussion.....	38
5. Zusammenfassung	45
6. Anhang	47
6.1 Abbildungsverzeichnis	47
6.2 Tabellenverzeichnis	49
7. Literaturverzeichnis	50
8. Danksagung	I
9. Lebenslauf	II

1. Einleitung / Ziel der Dissertation

Eine Neubewertung des Karzinomrisikos bei Patienten mit Barrett-Ösophagus – Ergebnisse einer populationsbasierten Studie

Der Barrett-Ösophagus ist eine zylinderepitheliale intestinale Metaplasie der Ösophagasmukosa die im distalen Ösophagusdrittel lokalisiert ist. Sie ist charakterisiert durch das Vorhandensein von Becherzellen und mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen von Adenokarzinomen des Ösophagus vergesellschaftet [1-4]. Als Hauptrisikofaktor für das Entstehen eines Barrett-Ösophagus gilt die gastroösophageale Refluxerkrankung mit chronischem Reflux von saurem Mageninhalt in den Ösophagus. Meist liegt bei Patienten mit Barrett-Ösophagus eine axiale Hiatushernie vor, welche die Entstehung einer Refluxerkrankung und konsekutiv die Entstehung eines Barrett-Ösophagus begünstigt. Weitere Risikofaktoren für das Entstehen eines Barrett-Ösophagus sind männliches Geschlecht, ein Lebensalter > 50 Jahren, Nikotinabusus und ein Bodymass-Index über 25 kg/m². Zudem haben hellhäutige Menschen ein höheres Risiko als dunkelhäutige Menschen. Weitere Faktoren sind Alkoholkonsum, fetthaltige Nahrungsmittel und Süßspeisen. Stark säurehaltige Fruchtsäfte und Speisen können darüber hinaus zu einer direkten Schädigung der Schleimhaut führen [5-7]. Der Barrett-Ösophagus wird in Abhängigkeit von der Länge in einen Short-Segment-Barrett-Ösophagus (<=3cm) und einen Long-Segment Barrett-Ösophagus (>3cm) eingeteilt. Einige Autoren bezeichnen eine Zylinderepithelmetaplasie-Zunge <1cm als Ultra-Short-Barrett-Ösophagus. Die kategoriale Einteilung in einen Ultra-Short-, Short- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus wurde durch die Prag-Klassifikation, die durch die systematische Evaluation von endoskopischen Videoclips mit Barrett-Ösophagus durch Mitglieder der IWGCO erarbeitet und publiziert wurde, ergänzt. Die Prag-Klassifikation berücksichtigt sowohl die Länge des zirkulären, als auch des zungenförmigen Anteils der Barrett-Schleimhaut und macht daher exaktere Angaben über die Länge und die Fläche [8,9].

PRAGUE CRITERIA For Endoscopically Suspected Esophageal Columnar Metaplasia/Barrett's Esophagus

Developed by the Barrett's Oesophagus Subgroup of the International Working Group for the Classification of Reflux Oesophagitis (IWGCO)

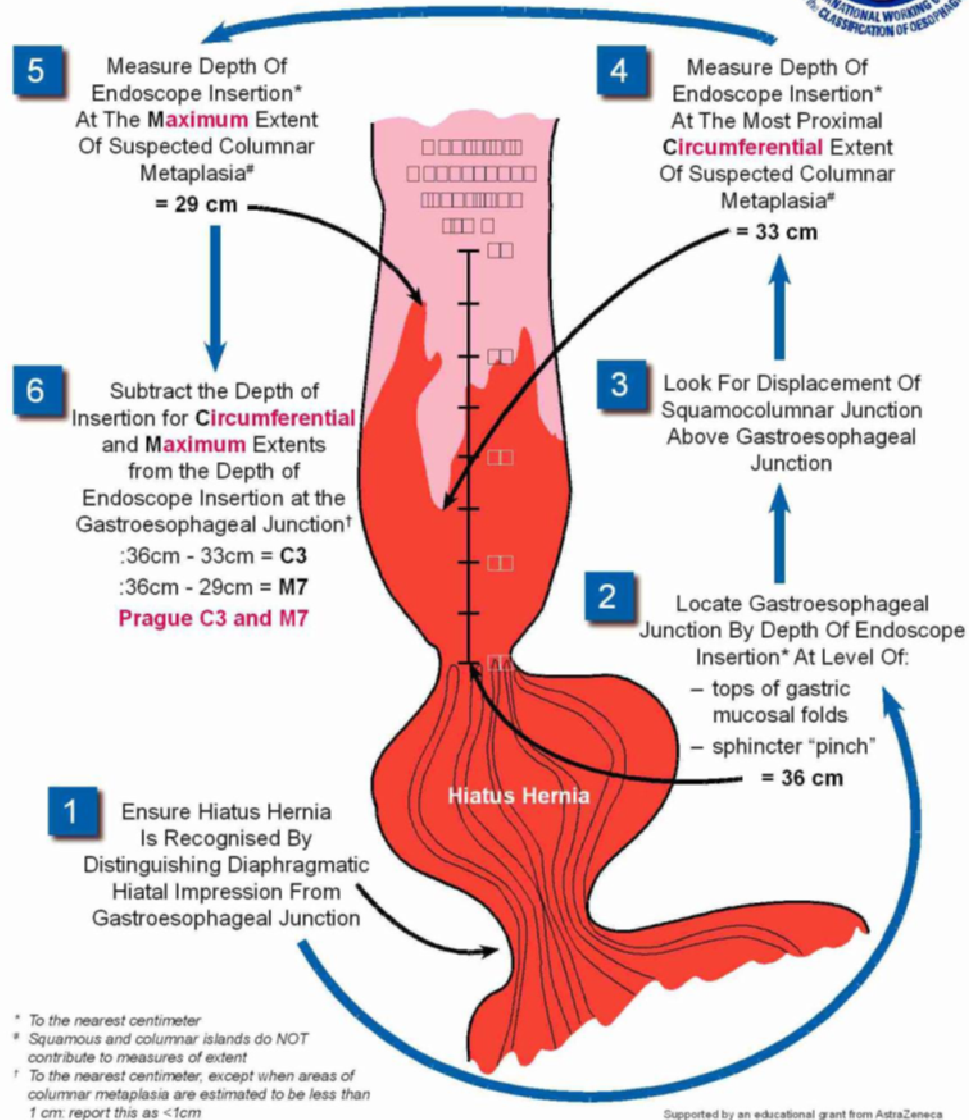


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Prag-Klassifikation der International Working Group for the Classification of Esophagitis, Quelle: <http://www.iwgco.org>

Das Karzinomrisiko des Barrett-Ösophagus ist abhängig von der Länge und der Fläche der metaplastischen Schleimhaut und wurde aufgrund einer Publikationsbias viele Jahre überschätzt. Eine wichtige Studie von Shaheen et al aus dem Jahre 2000 zeigte, dass gerade Publikationen mit geringen Patientenzahlen von einem deutlich

erhöhten Karzinomrisiko ausgingen und relativierte das Risiko. In der besagten Arbeit wurde das Risiko mit 0,5% pro Patientenjahr berechnet. In den letzten Jahren publizierte Studien gehen sogar von einem noch niedrigeren Karzinom-Risiko aus [10]. Eine große retrospektive dänische Arbeit berechnete das Risiko mit 0,12% pro Jahr, was erneut deutlich unter dem bislang angenommenen Progressionsrisiko lag [11]. Aufgrund methodischer Schwächen der Arbeit wird allerdings diskutiert, dass in der Publikation das Karzinomrisiko unterschätzt wird. Die Autoren benutzen als Quelle das Dänische Krebs-Register, in dem lediglich das Vorhandensein eines Barrett-Ösophagus dokumentiert ist und daher keine Rückschlüsse auf die Länge des metaplastischen Segmentes möglich sind. Es ist durchaus möglich, dass durch das Vorhandensein von überdurchschnittlich vielen Patienten mit besonders kurzem Barrett-Segment im Register das Krebsrisiko unterschätzt wird. Das Karzinomrisiko des Ultra-Short-Barrett-Ösophagus (USB) mit unauffälliger Z-Linie und bioptischem Nachweis von spezialisiertem Zylinderepithel ist unklar, wird jedoch von Experten als nicht relevant angesehen. Die Prävalenz dieser Veränderungen liegt bei 18-25% [12,13]. Bei fortgeschrittenen Barrett-Karzinomen ist ein Rückschluss auf die Länge des Barrett-Segmentes meist nicht mehr möglich, da dieses häufig vollständig durch den Tumor aufgebraucht wird. Das Entartungsrisiko des USB kann nur bei Patienten mit Barrett-Früh-Karzinom bestimmt werden, da aufgrund der geringen Größe des Tumors die Z-Linie in der Regel noch gut beurteilbar ist und die Länge der Zylinderepithelmetaplasie-Zungen bestimmt werden kann. Aufgrund des erhöhten Karzinom-Risikos wird von allen Fachgesellschaften eine regelmäßige endoskopische Überwachung von Patienten mit Barrett-Ösophagus empfohlen, um neoplastische Veränderungen noch im Frühstadium zu erkennen [14-16]. Allerdings gibt es aufgrund des aktuell kalkulierten sehr geringen Entartungsrisikos immer mehr Stimmen, welche die Sinnhaftigkeit systematischer Überwachungs- Endoskopien bezweifeln [17,18]. Gerade aus gesundheitsökonomischer Sicht muss dies neu bewertet werden. Aus diesem Grunde wäre eine Quantifizierung des Entartungsrisikos in Abhängigkeit von der Länge des Barrett-Segmentes äußerst hilfreich. Ziel dieser vorgelegten Dissertationsarbeit ist es, anhand eines großen und einzigartigen Kollektivs von Patienten mit Barrett-Früh-Karzinom das Karzinomrisiko für Patienten mit Ultra-Short- und Short-Segment-Barrett-Ösophagus zu bestimmen. Dies hätte unmittelbare Folgen auf die

Notwendigkeit und Frequenz von Überwachungs-Endoskopien bei Patienten mit Ultra-Short-Barrett-Ösophagus.

Aus diesem Grunde wäre es von entscheidender medizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung das Karzinomrisiko der unterschiedlichen Barrett-Längen zu kennen um die Entscheidung zutreffen, ob eine Überwachungsendoskopie eines individuellen Patienten mit USBE und SSBE kosteneffektiv ist.

1.1 Historische Aspekte zum Barrett-Ösophagus

Karl Freiherr von Rokitansky, Professor für Pathologie und Anatomie, beschrieb bereits im Jahre 1839 peptische Läsionen im distalen Ösophagus. Dabei vermutete er auch einen Zusammenhang mit dem Reflux von Magensäure in den Ösophagus.

Der Begriff „Barrett-Ösophagus“ geht auf den Londoner Chirurgen Norman Rupert Barrett (1903 – 1979) zurück [19,20]. Er definierte den Ösophagus als den Teil des Verdauungstraktes, der distal des cricopharyngealen Sphinkters beginnend, bis zum ösophagogastralen Übergang reicht und mit unverhorntem Plattenepithel ausgekleidet ist. Bei seinen Untersuchungen beobachtete er jedoch bei einigen Präparaten das Vorhandensein von Zylinderepithel im distalen Teil der Speiseröhre.

Dies interpretierte Barrett anfänglich als einen kongenital verkürzten Ösophagus und demnach die veränderte Schleimhaut als Teil des Magens. Über die anatomische Zugehörigkeit dieses, von Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagus, wurde jedoch kontrovers diskutiert [19]. Im Jahre 1953 beschrieben Allison und Johnston die mögliche Kausalität zwischen Zylinderepithel und gastroösophagealen Reflux von Magensäure. Dabei konnten Sie anhand von Ösophaguspräparaten verdeutlichen, dass es sich bei den von Barrett beschriebenen Schleimhautveränderungen nicht um Teile eines sogenannten tubulären Magens, sondern um Teile des Ösophagus handelt, welche irregulär mit Zylinderepithel ausgekleidet sind. Allison und Johnston prägten auch den Begriff des „Barrett – Ösophagus“ als Geste der Anerkennung der wissenschaftlichen Verdienste von Norman Rupert Barrett. Erst 1957, also sieben Jahre nach seiner Theorie eines intrathorakal gelegenen Magenanteils, übernahm Barrett den von Allison und Johnston geprägten Begriff des Barrett-Ösophagus [21].

Die Bezeichnung „Endobrachyösophagus“, als Synonym für Barrett-Ösophagus, geht auf Jean-Lois Lartat-Jacob zurück. Damit beschrieb dieser fast zeitgleich die selbe pathologische Schleimhautveränderung im distalen Ösophagus [22].

1.2 Epidemiologie

In der BRD verursachen Karzinome der Speiseröhre etwa 3% aller Todesfälle der Männer an Krebs und etwa 1% der Krebssterbefälle der Frauen. Männer erkranken etwa vier- bis fünfmal häufiger an Speiseröhrenkrebs als Frauen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei Männern bei 67 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren [23]. Trotz erheblicher Fortschritte im Bereich der Diagnostik und Therapie sind die Überlebenschancen von erkrankten Patienten ungünstig zu sehen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 20% und bei Frauen bei 22% [23]. Ein Grund für die schlechte Prognose liegt darin, dass die Erkrankung oft erst in einem späten Stadium erkannt wird. Lediglich 7-8% aller Patienten können in einen frühen Stadium (T1) diagnostiziert werden. In den letzten drei Dekaden konnte eine deutliche Zunahme der Adenokarzinome, die hauptsächlich im unteren Ösophagusdrittel vorkommen, beobachtet werden. Mittlerweile liegt der Anteil der Adenokarzinome im Ösophagus bei ca. 25-30%, die der Plattenepithelkarzinome beträgt etwa 50%. Das Adenokarzinom der Speiseröhre stellt die Tumorerkrankung mit der stärksten Zunahme der Inzidenz in der westlichen Welt dar [24].

Die Entwicklung des Adenokarzinoms erfolgt stufenweise über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz. Im Rahmen einer Refluxerkrankung kann sich bei etwa 3-5% der Betroffenen eine Barrett-Metaplasie entwickeln. Diese kann sich dann wiederum im Sinne einer stufenweisen Progression über eine niedriggradige intraepitheliale Neoplasie zur hochgradigen intraepithelialen Neoplasie bis hin zum Adenokarzinom entwickeln [25,26].

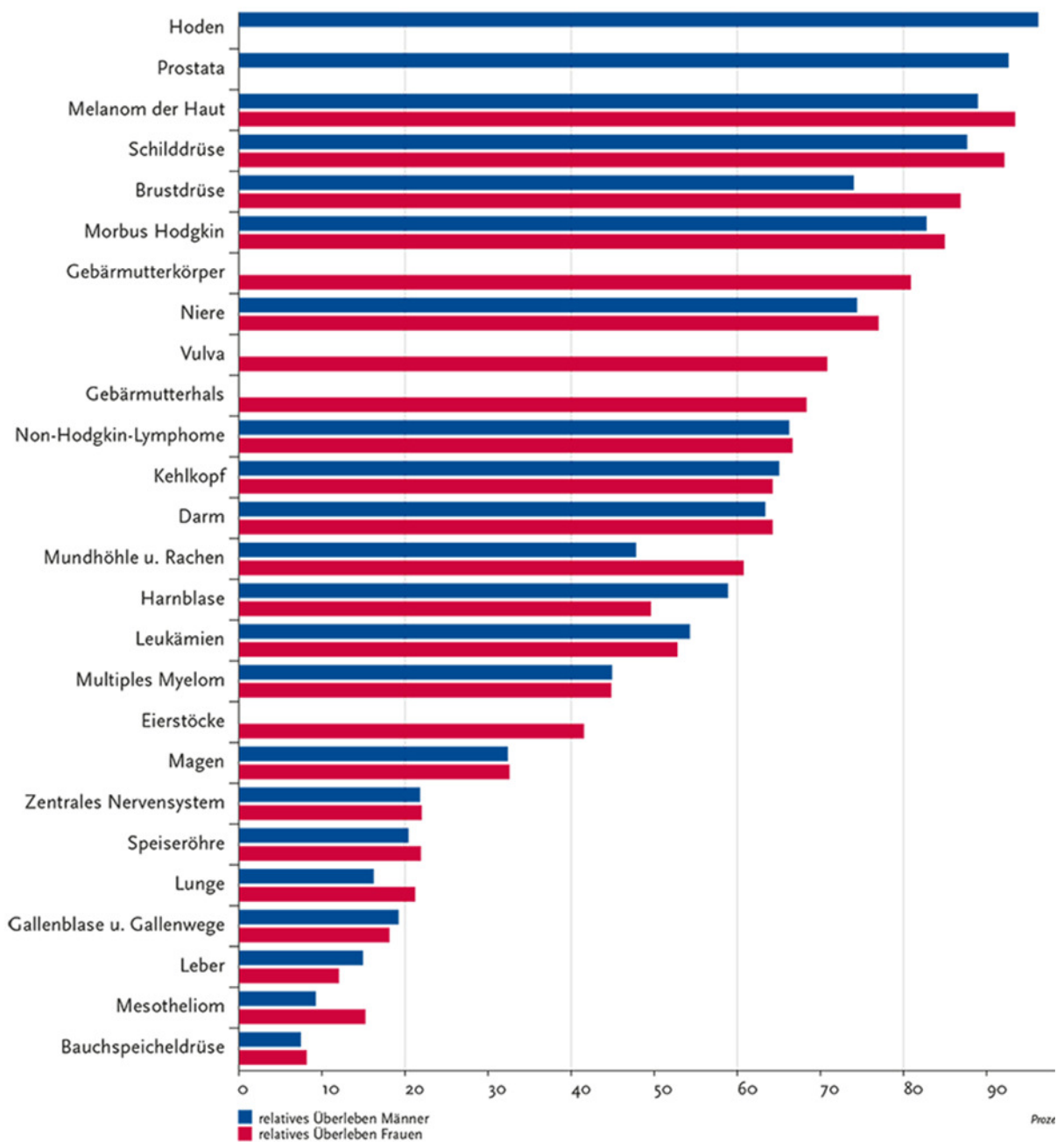


Abbildung 2: Krebsgesamtüberlebensrate, Vergleich der relativen 5-Jahres-Überlebensraten, nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2009 - 2010 (Periodenanalyse). Quelle: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.h

1.3.1 Anatomie und Physiologie Ösophagus

Der Ösophagus (oisophagus, oisai=tragen, bringen; phagein=essen) ist ein ca. 25-30 cm langer (abhängig von der Länge des Rumpfes, der Krümmung der Wirbelsäule und der Atemtiefe) dehnbarer Muskelschlauch, der die Verbindung zwischen Rachen und Magen darstellt. Der Abstand von der Zahnreihe bis zum Beginn des Ösophagus beträgt etwa 15cm (bei zurückgeneigtem Kopf). Die Funktion der Speiseröhre ist der Transport der aufgenommenen Nahrung vom Rachen bis zum Magen. Der Ösophagus beginnt mit dem Ösophagumund in Höhe des Ringknorpels (6. – 7. Halswirbel). Die Speiseröhre lässt sich ihrem Verlauf nach in drei Abschnitte unterteilen. Diese Abschnitte unterscheiden sich in einen Halsteil (pars cervicalis= pars colli, 6.Halswirbel-1.Brustwirbel), einen Brustteil (pars thoracica, 2.-11.Brustwirbel), der bis zum Hiatus oesophageus des Zwerchfells reicht und einen Bauchteil (pars abdominalis, 12.Brustwirbel) der unterhalb des Zwerchfells am Ostium cardiacum in den Magen mündet. Der Ösophagus liegt im Halsbereich etwa in der Medianebene, wird im Brustbereich durch den Aortenbogen und den linken Vorhof etwas nach rechts verdrängt und biegt unter dem Zwerchfell nach links zum Magen ab. Der Bauchteil liegt zwischen dem Hiatus oesophageus des Zwerchfells und dem Ostium cardiacum des Magens und ist nur etwa 1-3 cm lang. Er kann fehlen, wenn der Magen bis an den Hiatus heraufgezogen ist.

Wichtig ist auch die Kenntnis der drei physiologischen Engstellen. Verschluckte Fremdkörper aber auch übergroße Nahrungsboli bleiben bevorzugt an diesen Stellen stecken, da hier die Dehnbarkeit des Ösophagus eingeschränkt ist und nur ca. 21 mm im Durchmesser beträgt. Die obere Engstelle bildet der sogenannte „Ösophagumund“, am Übergang zwischen Rachen und Speiseröhre, auf Höhe des Ringknorpels. Der Muskulus constrictor pharyngis inferior fungiert als Schnürring.

Die mittlere Enge kommt durch die Kreuzung des Aortenbogens zustande und wird daher auch als „Aortenenge“ bezeichnet. Die untere Enge, auch „Zwerchfellenge“ genannt, entsteht beim Durchtritt der Speiseröhre durch das Zwerchfell (Hiatus oesophageus) und liegt etwa 1-2 cm vor der Mündung in den Magen.

Die untere Enge bildet auch gleichzeitig einen komplexen Verschlussmechanismus, nämlich den unteren Ösophagussphinkter, welcher auch als Cardia bezeichnet wird. Die Cardia ist (anatomisch gesehen) jener Bereich, in dem die zweischichtige Speiseröhrenmuskulatur in die dreischichtige Magenmuskulatur übergeht.

Der Wandaufbau des Verdauungskanals ist in allen Abschnitten grundsätzlich gleich aufgebaut. Dieser setzt sich zusammen (von Innen nach Außen) aus der Schleimhaut (Tunica mucosa), mit den Unterabteilungen Epithel (Lamina epithelialis), Lamina propria und Lamina muscularis mucosae. Darunter liegt submuköses Bindegewebe, die Tela submucosa, welche ihrerseits von der Muskularis (Tunica muscularis), mit den Unterabteilungen Ringmuskelschicht (Stratum circulare) und Längsmuskelschicht (Stratum longitudinale) umhüllt ist.

Der größte Teil des Ösophagus (Pars cervicalis, Pars thoracalis) ist von einer Bindegewebsschicht, der Tunica adventitia umhüllt. Lediglich die pars abdominalis wird von einer Tunica serosa überkleidet. Histologisch betrachtet besteht die Mukosa aus mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt der Transport der Nahrung nur unidirektional, welcher über komplexe neuronale Verschaltungen gewährleistet wird [27-32].

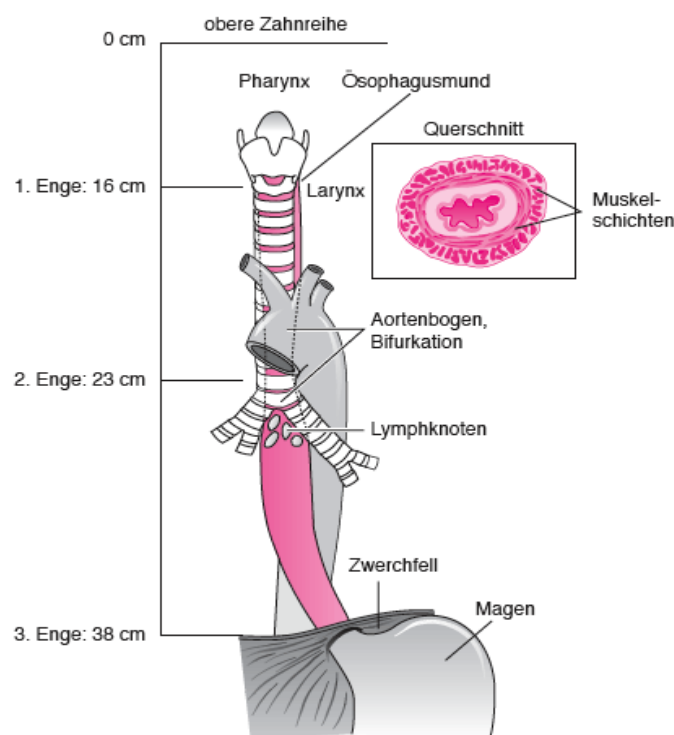


Abbildung 3: Anatomie des Ösophagus. Quelle: <http://www.isau.de/id/images/Oesophagus.gif>

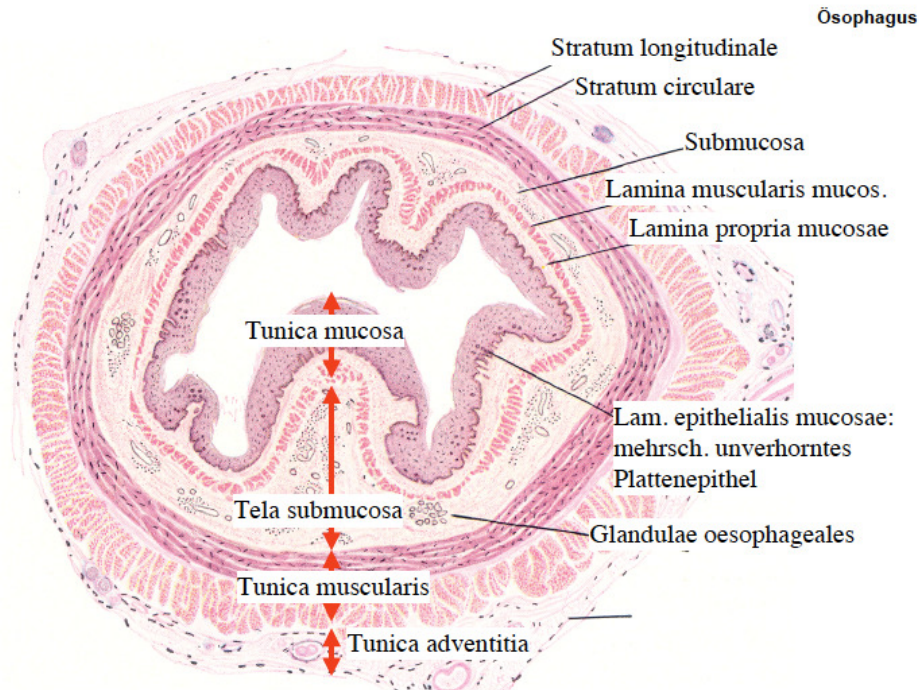


Abbildung 4: Histologie des Ösophagus. Quelle: <http://histohelp.files.wordpress.com/2011/09/screen-capture7.png>

1.3.2 Magen (Gaster)

Der Magen (griechisch „gaster“, lat. ventriculus) ist ein j-förmiges Hohlorgan, welches intraperitoneal im linken Oberbauch, zwischen Ösophagus und Duodenum liegt. Zu den Funktionen des Magens gehören die Zwischenspeicherung von Nahrung, die Durchmischung und der Weitertransport zum Duodenum. Über Verdauungsenzyme die in den Magendrüsen produziert werden, können Nahrungsbestandteile aufgespalten werden. Die Salzsäure dient einerseits der Denaturierung der Speisebestandteile und zum Anderen der Abtötung von möglichen Bakterien. Eine weitere wichtige Funktion des Magens ist die Synthese und Sekretion des Intrinsic Factors, eines Proteins, welches für die Resorption von Vitamin B12 essentiell ist. Makroskopisch unterscheidet man am Magen die große und kleine Krümmung (Curvatura major et Curvatura minor). Zudem lässt sich der Magen in verschiedene Abschnitte untergliedern. Der obere Abschnitt beinhaltet die Kardia, den Fundus und das proximale Corpusdrittel. Der untere Magenteil besteht aus dem mittleren und distalen Corpusanteil, dem Antrum und dem Pylorus. Im Gegensatz zum Ösophagus findet man in der Magenschleimhaut einschichtiges, hochprismatisches Epithel und eine Vielzahl von un-

terschiedlichen Drüsen. Die Hauptdrüsen bestehen aus den Nebenzellen (Produktion von schützendem Schleim), Parietalzellen (bilden Salzsäure, HCL und den Intrinsic Factor) und den Hauptzellen (bilden das Enzym Pepsinogen) [27-32].

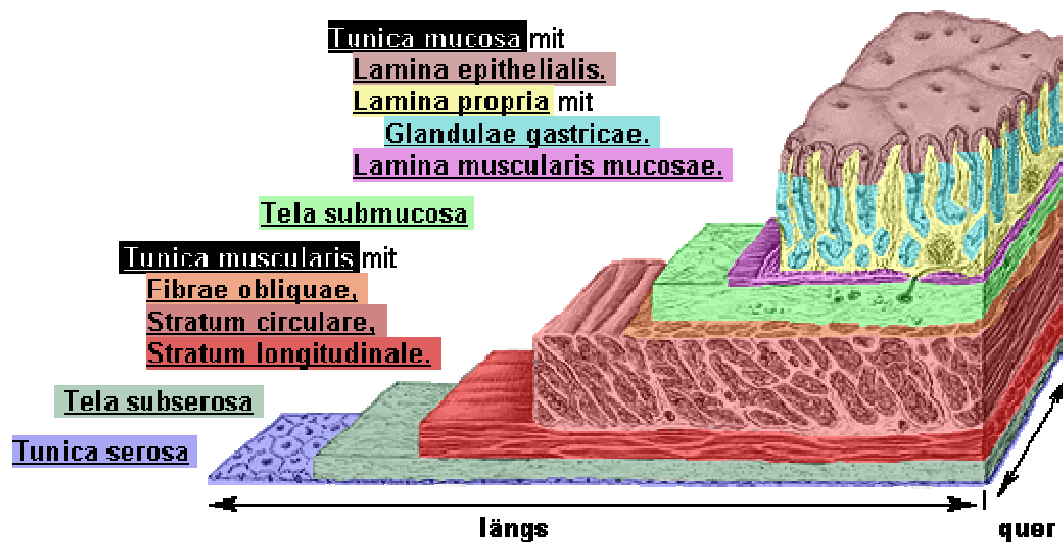


Abbildung 5: Histologie des Magens. Quelle: http://www.walt.med-rz.uniklinik-saarland.de/med_fak/anatomie/bock/3D/framemag.htm

1.4 Definition und Diagnose des Barrett-Ösophagus

Die Definition des Barrett-Ösophagus hat sich über die letzten drei Jahrzehnte hinweg entwickelt. Histologisch ist der Barrett-Ösophagus (BE) durch metaplastischen Ersatz des Plattenepithels durch Zylinderepithel im distalen Ösophagus charakterisiert. Hierbei kommt es zum Ersatz des ortsständigen Plattenepithels durch Zylinderepithel (Zylinderepithelmetaplasie) [1-4].

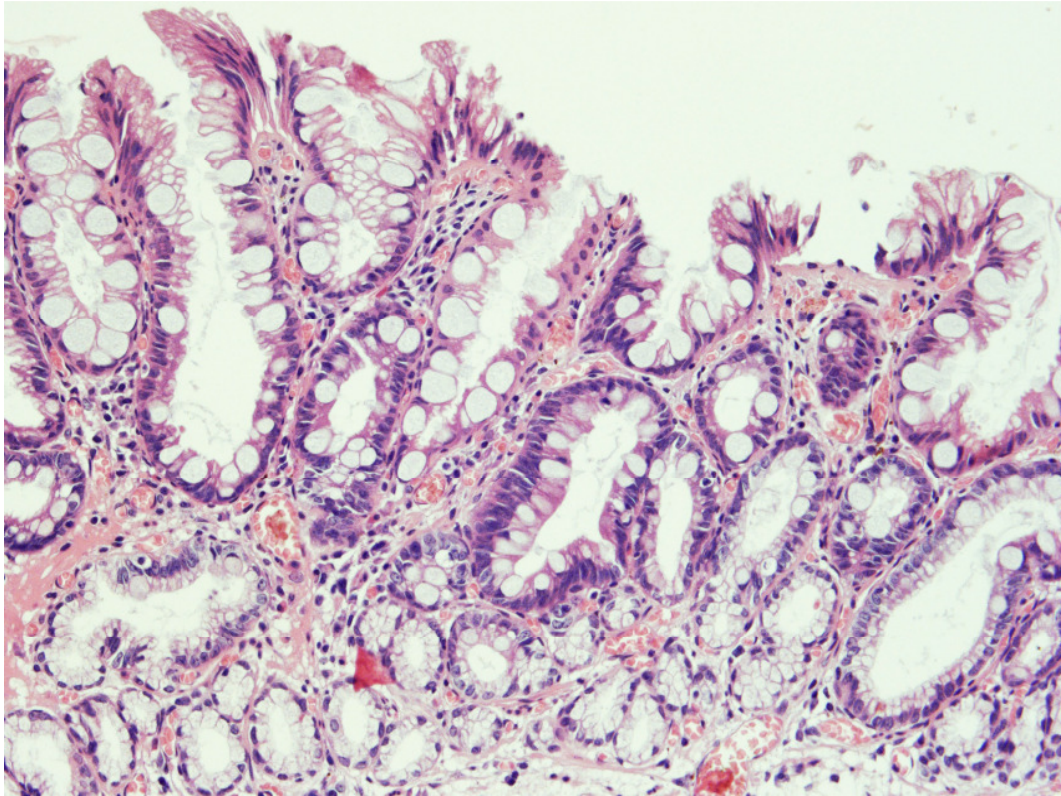


Abbildung 6: Histologie Zylindermetaplasie Ösophagus. Quelle: Prof. Dr. med. M. Vieth Institut für Pathologie Klinikum Bayreuth GmbH

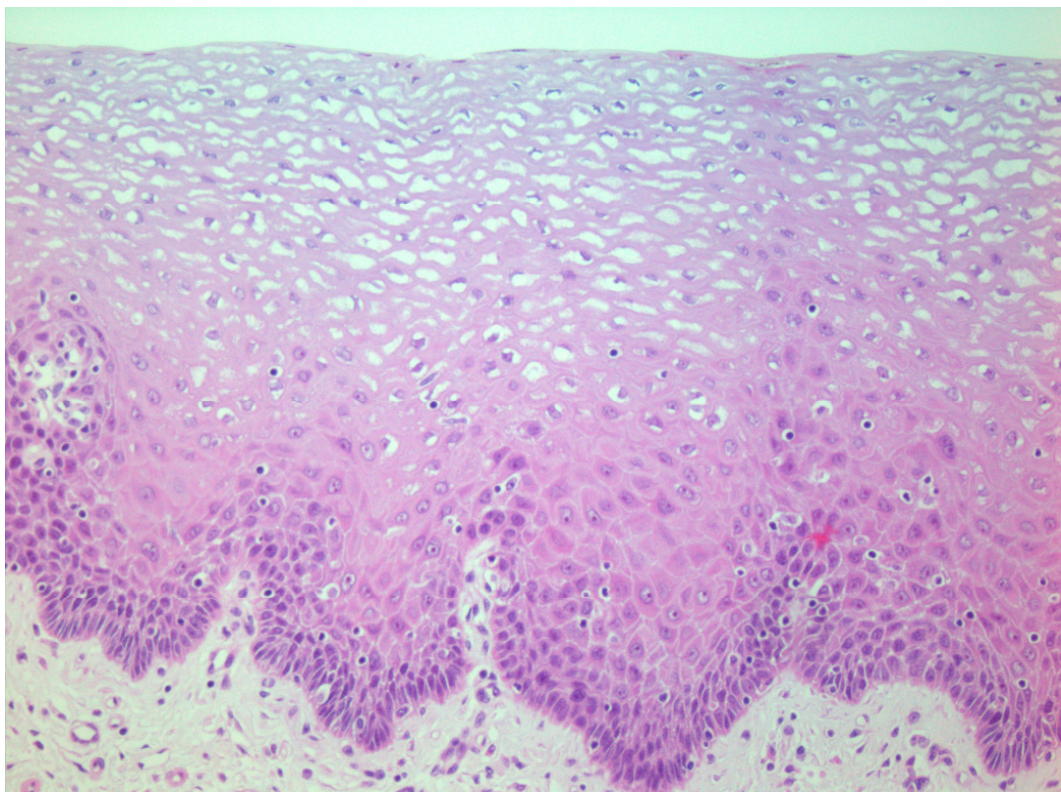


Abbildung 7: Histologie physiologische Schleimhaut Prof. Dr. med. M. Vieth Institut für Pathologie Klinikum Bayreuth GmbH

Eine der Hauptursachen für die metaplastische Veränderung ist der für die gastroösophageale Refluxerkrankung charakteristische Rückfluss von Magensäure und Galle in die Speiseröhre. Dabei bedeutet Metaplasie die Umwandlung eines differenzierten Gewebes in ein weniger differenziertes Gewebe nach chronischer Irritation. Das Zylinderepithel zeigt eine intestinale Metaplasie, die ein gewisses malignes Potential besitzt. Das Risiko an einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus zu erkranken steigt hierdurch an [1-4]. Des weiteren wird ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Helicobacter Infektion und einer intestinalen Metaplasie diskutiert [33]. Da der Barrett-Ösophagus somit als eine prä maligne Veränderung anzusehen ist, bedarf es einer klaren Definition und Diagnose. Die von Richard E. Sampliner formulierte Definition von 1998 im American Journal of Gastroenterology erwies sich dabei als sehr praktikabel [34]: Die Diagnose „Barrett-Ösophagus“ kann gestellt werden, wenn der Übergang von Plattenepithel zu Zylinderepithel nach proximal vom gastroösophagealen Übergang (Ora Serrata,Z-Linie) verschoben ist, und wenn eine intestinal Metaplasie, charakterisiert durch muzinhaltige Becherzellen, nach Biopsieentnahme histologisch nachgewiesen werden kann [35].

Beispiele für Barrett-Frükarzinome im USBE:

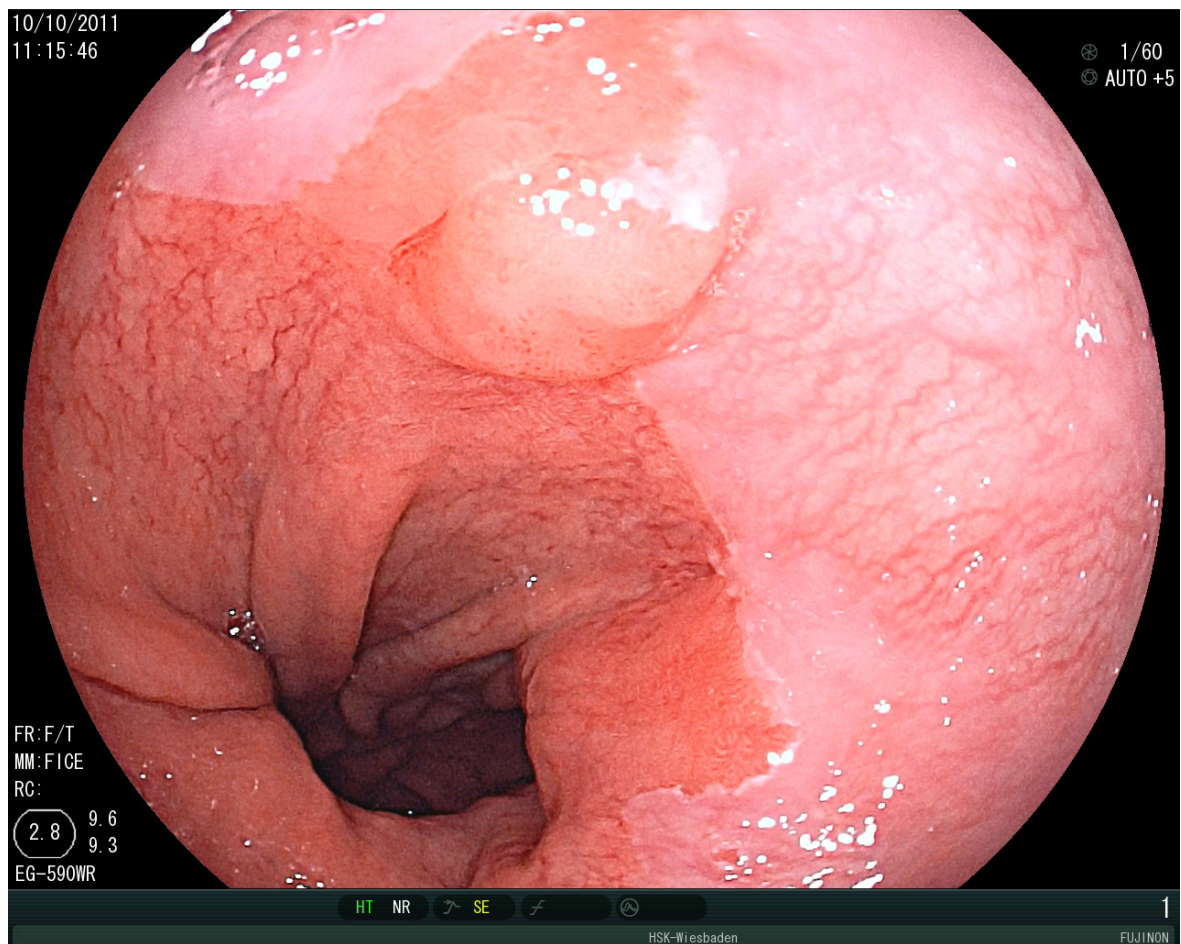


Abbildung 8: Barrett-Frükarzinom. Quelle: PD Dr. Oliver Pech

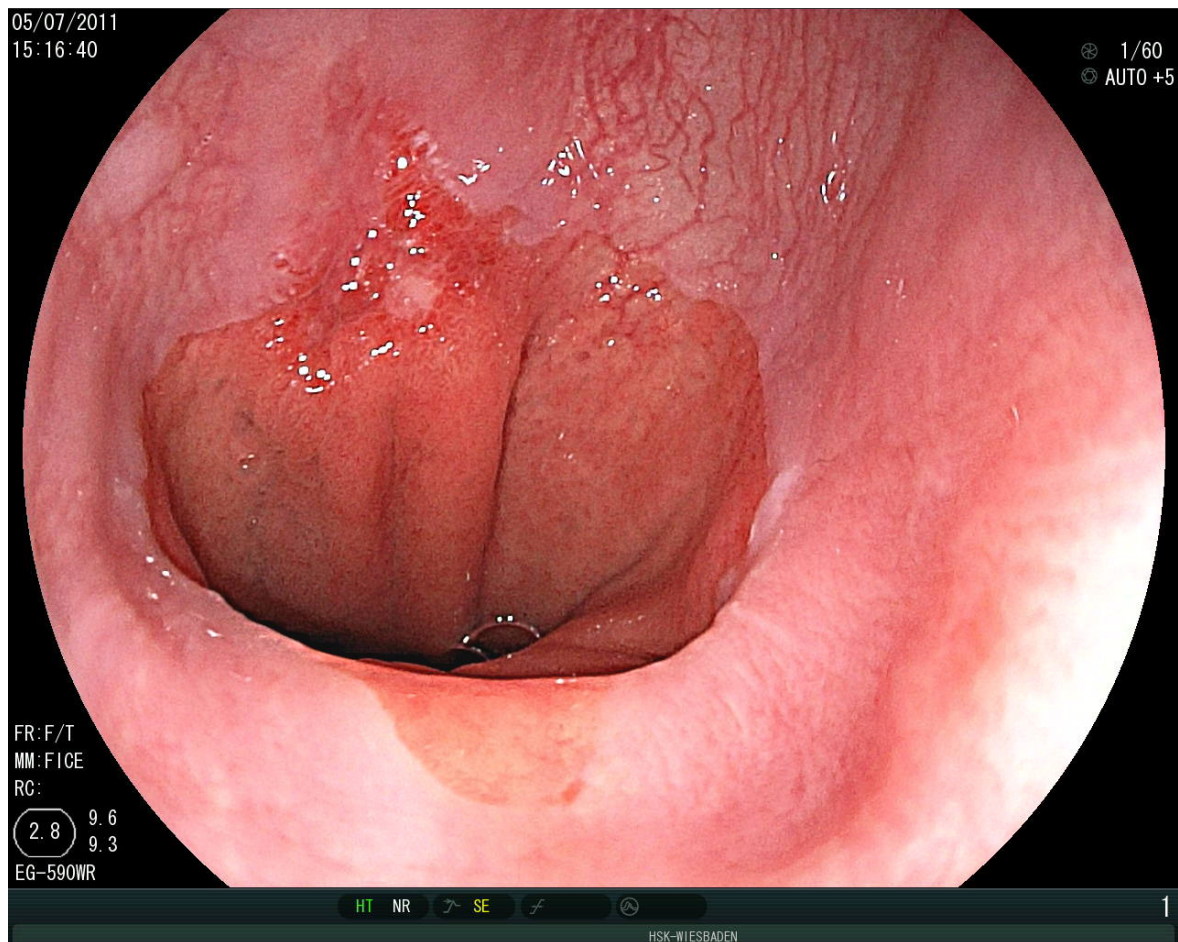


Abbildung 9 : Barrett-Frühkarzinom. Quelle: PD Dr. Oliver Pech

Bei der Endoskopie sieht man anstelle der weißlichen Ösophagumukosa flächenhaft lachsfarbene Bereiche, die makroskopisch ähnlich wie Magenmukosa aussehen. Es ist entscheidend sich auf eindeutige anatomische Orientierungspunkte festzulegen, die es dem Endoskopeur ermöglichen, den tubulären Ösophagus von der Kardia des Magens abgrenzen zu können. Die makroskopische Identifizierung des gastroösophagealen Übergangs gestaltet sich diffizil, da der Ösophagus eine sich ständig verändernde dynamische Struktur ist. Weitere Schwierigkeiten ergeben sich bei schlecht sedierten Patienten, großen axialen Hernien oder starker Peristaltik des Verdauungstraktes. Mit Hilfe von verschiedenen Schleimhautanfärbungs-Methoden, auch Chromoendoskopie genannt (z.B. mit Methylenblau, Lugol'scher Lösung, Toluidinblau oder Indigokarmin) versucht man die Z-Linie besser darzustellen und einen möglichen Barrett-Ösophagus leichter zu erkennen [36]. Über den von Mc Clave vorgeschlagenen Orientierungspunkt herrscht großer Konsens. Dieser definiert den gastroösophagealen Übergang als den Punkt am proximalen Ende der Magenfalten gelegen, der endoskopisch nach Luftinsufflation zu sehen ist (oberhalb der Kardialfal-

ten und unterhalb des weißlichen Plattenepithels der Speiseröhre) [37]. Laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erfolgt die Gewebeprobengewinnung im kompletten Barrett-Segment in der sogenannten 4-Quadrantenbiopsie in Abständen von 1-2 cm [38]. Abhängig von der endoskopisch nachweisbaren Länge der Zylinderepithelmetaplasie im distalen Ösophagus unterscheidet man einen Long-Segment-Barrett's-Esophagus (langsegmentiger Barrettösophagus, ≥ 3 cm) von einem Short-Segment-Barrett's-Esophagus (kurzsegmentiger Barrettösophagus, ≤ 3 cm) [38-41]. Darüber hinaus lässt sich ein Ultrashort-Segment-Barrett-Ösophagus (Zylinderepithelmetaplasie Zunge ≤ 10 mm) differenzieren. Bei diesem zeigt sich makroskopisch meist ein unauffälliger gastroösophagealer Übergang, in dem histopathologisch kleine Areale mit einem spezialisierten Epithel (Zylinderzellmetaplasie) nachweisbar sind [38,39,40]. Im Unterschied zum klassischen BE handelt es sich bei dieser Metaplasie um gastrale und nicht um ösophageale Zellen, daher wird zunehmend die Bezeichnung „Intestinale Metaplasie an der Kardia“ verwendet [38-41].

Endoskopische Beispiele für Short-Segment-Barrett-Ösophagus und Long-Segment-Barrett-Ösophagus:

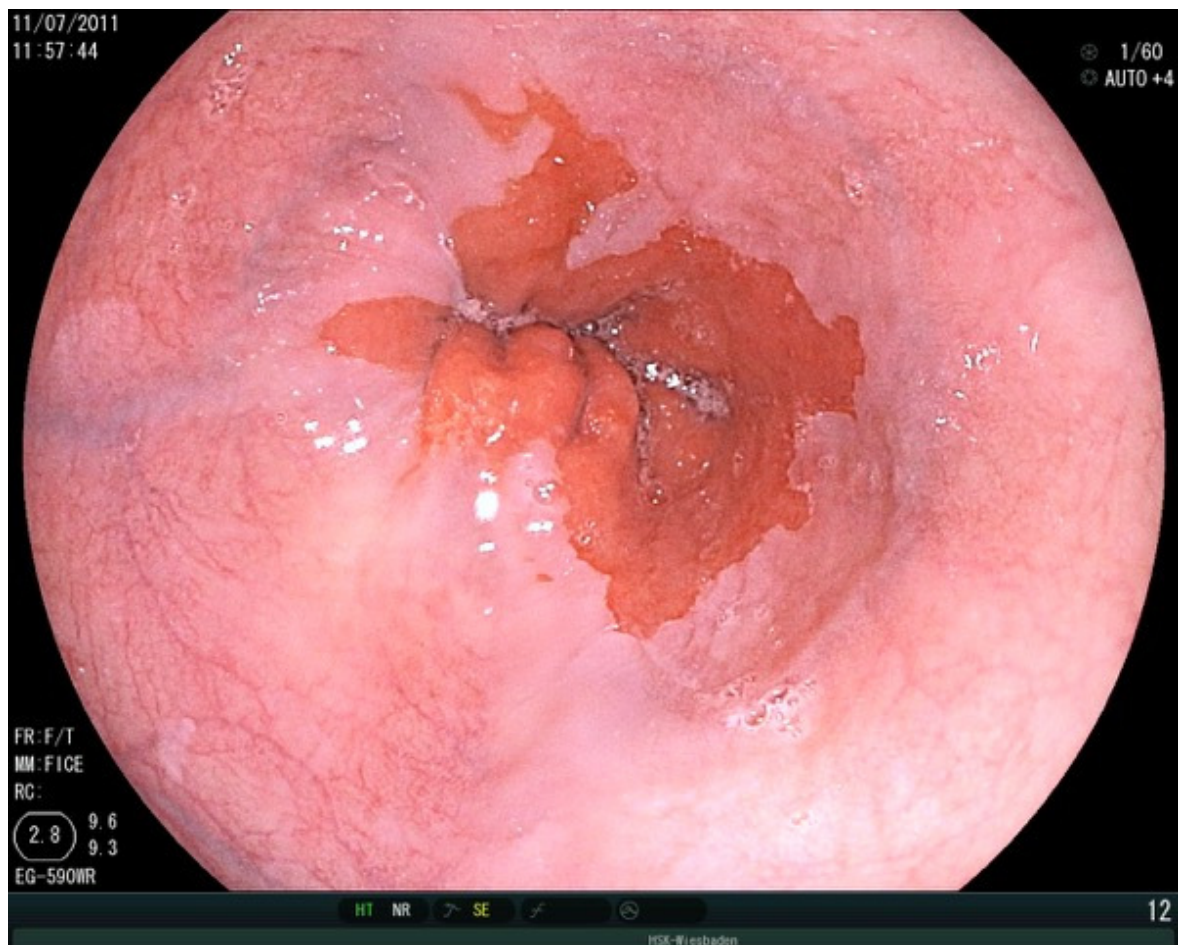


Abbildung 10: Short-Segment-Barrett-Ösophagus. Quelle: PD Dr. Oliver Pech

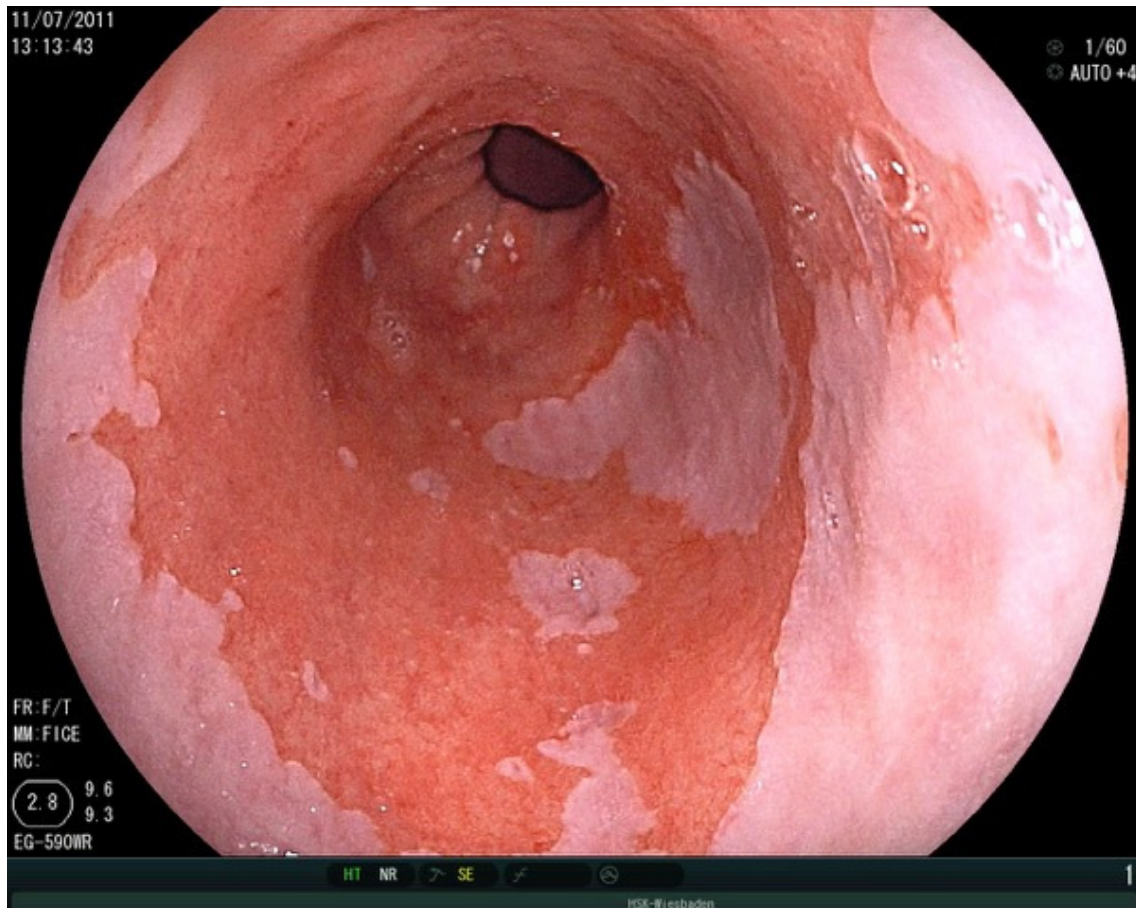


Abbildung 11: Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Quelle: PD Dr. Oliver Pech.

2. Material und Methodik

Bei dieser retrospektiven, populationsbasierten Studie handelt es sich um eine Analyse von 1017 Patienten mit Barrett-Ösophagus und Barrettfrühkarzinom (mukosal und submukosal), die im Zeitraum von Januar 2003 bis Juli 2010 in der Klinik für Innere Medizin II unter der Leitung von Professor Dr. med. Christian Ell, der Dr. Horst-Schmidt- Klinik- Wiesbaden endoskopisch diagnostiziert und therapiert wurden.

Im Einzelnen wurden die folgenden Daten zusammengetragen :

Patientenbezogene Daten :

- Geburtsdatum / Alter
- Geschlecht

Tumorbezogene Daten :

- Histologie
- Grading
- TNM-Klassifikation
- R-Klassifikation nach Resektion

Ausschlusskriterien:

LGIN (Lowgrade intraepitheliale Neoplasie)

HGIN (Highgrade intraepitheliale Neoplasie)

Die Analyse der Daten beruht auf der Kombination von verschiedenen Datenquellen. Für die aktuelle Studie verwendeten wir drei verschiedene Datenquellen:

1. Eine Kohorte von Barrett -Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre
2. Daten aus der Literatur über die Prävalenz des Barrett-Ösophagus mit Barrett-Länge
3. Daten vom US- Krebsregister mit der Inzidenz von Barrett-Adenokarzinomen in der "Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)" Datenbank des Jahres 2010 bei Individuen mit einem Alter ≥ 50 Jahren.

Barrett -Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre :

Wir identifizierten alle Patienten mit Barrett-Ösophagus und Barrettfrühkarzinom (mukosal und submukosal), die im Zeitraum von Januar 2003 bis Juli 2010 in der Klinik für Innere Medizin II unter der Leitung von Professor Dr. med. Christian Ell, der Horst-Schmidt-Klinik-Wiesbaden endoskopisch diagnostiziert und therapiert wurden. Bei allen Patienten wurde eine Gastroskopie mit Dokumentation der Barrett Länge und ein Staging mittels Endosonographie durchgeführt. Die Patienten wurden entweder mit einer endoskopischen Resektion oder chirurgisch therapiert, wenn eine endoskopische Resektion nicht möglich war. Die Einteilung in ein T-Stadium erfolgte nach histopathologischer Begutachtung. Anhand einer prospektiv geführten Datenbank (D-Base) wurden alle Patienten mit Barrett-Frühkarzinom herausgefiltert. Pa-

tienten mit einer niedriggradigen und hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder einem fortgeschrittenem Karzinom ($\geq T2$) wurden ausgeschlossen.

Anschließend erfolgte die Unterteilung dieser Patienten in Long- und Short-Segment-Barrett-Ösophagus. Um sämtliche Patienten mit Ultra-Short-Barrett-Ösophagus zu erfassen wurden die Endoskopieberichte aller Patienten mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus durch 2 Untersucher (Oliver Pech, Haris Arash) gesichtet und sämtliche Patienten mit einem Barrett-Segment mit einer Länge 0-5mm sowie 5-10mm dokumentiert. Anschließend erfolgte eine erneute histologische Analyse aller vorhandenen Biopsien und Resektate nach endoskopischer Resektion durch Prof. Dr. Vieth am pathologischen Institut des Klinikum Bayreuths. In die Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, welche histologisch in mindestens einer Probe eine spezialisierte Zylinderepithelmetaplasie, definiert durch das Vorhandensein von Becherzellen, aufwiesen. Die Prävalenz der unterschiedlichen Barrett-Längen (Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE) ≥ 3 cm; Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE) ≥ 1 cm bis < 3 cm; Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus (USBE) < 1 cm) in der Kohorte mit T1 Barrett-Karzinomen wurde bestimmt.

Daten aus der Literatur über die Prävalenz des Barrett-Ösophagus mit Barrett-Länge

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche mit dem Ziel die Prävalenz des LSBE, SSBE und USBE zu analysieren. Für die Base-Case- Annahme, nutzten wir die zur Verfügung stehenden Studien, die Informationen über die Prävalenz des Barrett-Ösophagus in einer Bevölkerung von Personen im Alter von 50 Jahren oder älter lieferten. Die Datenerhebung über die Prävalenz des Barrett-Ösophagus abhängig von der Barrett-Länge wird über eine nicht einheitliche Definition der Barrett-Mindestlänge erschwert. Zudem sind Studien über die Prävalenz von Ultra-Short-Barrett-Ösophagus selten. Die Wahl einer minimalen Länge, bei dem der Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus gestellt wird, ist willkürlich. Die Varianz des Auftretens der Barrett-Prävalenz zwischen verschiedenen Studien (von 2 bis 25%) kann teilweise durch die Inklusion von Patienten mit Short- oder Ultra-Short- Barrett -Ösophagus von < 1 cm begründet werden. Während in älteren Studien (90er, 2000er) ein cut-off von > 3 cm bei lachsfarbenem Epithel verwendet wurde, ist in den meisten aktuellen

Studien der Nachweis einer spezialisierten intestinalen Metaplasie in einer sichtbaren Zunge ("lachsfarbene Schleimhaut") zur Diagnose eines Barrettösophagus erforderlich. Die minimale Länge einer solchen Zunge ist jedoch nicht klar definiert. Die verwendeten Studien untersuchten die Barrett-Prävalenz verschiedener Studienpopulationen. Eine Studie aus Schweden beinhaltete eine repräsentative Stichprobe der Bevölkerung, inklusive Personen unter 50 Jahren und zeigte eine Gesamtprävalenz von 1,6%. Eine US-amerikanische Studie unter Patienten von 40 Jahren oder älter, die im Rahmen einer Screening-Endoskopie vorstellig wurden, zeigte eine Prävalenz von 6,8%. Eine Studie über eine US-amerikanische Population von mehrheitlich männlichen Veteranen, die in einer Vorsorge-Koloskopie erfasst wurden, dokumentiert einen Anteil von 25% bei Barrett-Ösophagus. Andere Studien untersuchten die Prävalenz im Rahmen einer ÖGD bei Patienten mit oder ohne zugrundeliegender Refluxkrankheit. In der Studie von Rex et al. war eine Länge der Schleimhaut - Zunge von mindestens 0,5 cm erforderlich um die Diagnose eines Barrett-Ösophagus zu stellen (bestätigt durch intestinale Metaplasie in Biopsien). In selbiger Studie zeigten 13 % eine intestinale Metaplasie an der Kardia, in der möglicherweise Patienten mit einer Barrett - Zunge von < 5 mm oder einer unregelmäßigen Z-Linie enthalten sein könnten. Eine sichtbare Schleimhaut Erweiterung mit intestinaler Metaplasie oberhalb des gastroösophagealen Überganges (Z-Linie) von weniger als 1 cm konnte bei 16% der Patienten, älter als 40 Jahre gefunden werden. Ein ähnlich hoher Anteil zeigte sich auch in Studien, welche die Prävalenz der intestinalen Metaplasie am gastroösophagealen Übergang untersuchten, ohne jedoch Einzelheiten über den Bezug zu der Z-Linie aufzuzeigen. Da die Unterscheidung zwischen einer unregelmäßigen Z-Linie und einem Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus sehr subjektiv getroffen wird, wurde für die aktuelle Analyse angenommen, dass die Entstehung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre mit einem Ultra-Short-Barrett-Segment aus einer intestinalen Metaplasie einer Schleimhautverlängerung entsteht, die weniger als 1 cm oberhalb des gastroösophagealen Überganges liegt.

Während die genannten Studien Schätzungen über die absolute Barrett Prävalenz lieferten, erstellten wir auch Schätzungen über die Verteilung der Barrett-Länge bei allen Patienten mit Barrett-Ösophagus unter denen sich eine HGD oder ein Karzinom zeigte. Diese Vorgehensweise erfüllte mehrere Zwecke. Erstens lieferte sie eine Qualitätsbeurteilung über die Schätzung der absoluten Prävalenz - der Anteil des

Longsegment-Ösophagus gegenüber dem Shortsegment-Ösophagus sollte gleichmäßig in allen Studien bei dem Nenner unabhängig sein, ausgehend davon, dass die Barrettlänge sich zeitlich nicht ändert. Zweitens sollte die Verteilung der Barrettlänge in HGD / Karzinom-Patienten ähnlich zu dem Anteil der Kohortenstudie sein und somit diese Schätzungen bekräftigen.

Anhand dieser Häufigkeiten konnte in Bezug auf die SEER-Datenbank der USA das Karzinomrisiko berechnet werden. Zusammengefasst können die Studien zur Schätzung der Prävalenz von Barrett-Ösophagus in drei verschiedenen Bevölkerungsgruppen eingeteilt werden:

1. Die allgemeine Bevölkerung
2. Patienten die eine ÖGD-Untersuchung durchliefen
3. Patienten die sich einer Darmkrebsvorsorge-Koloskopie unterzogen.

Dabei haben wir das Mittel der Prävalenz in der Basis- Fall- Analyse, sowie plausible Bereiche in der darauf anschließenden Sensitivitätsanalyse verwendet.

Um die Verteilung der Patienten mit T1 Adenokarzinom des Ösophagus in Bezug zur Barrett-Länge zu untersuchen, haben wir den Anteil aller Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE), Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE) und Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus (USB) bei allen Patienten mit T1 Adenokarzinom des Ösophagus berechnet. Um die Inzidenz des Ösophagus Adenokarzinom zur Barrett-Länge zu erhalten, multiplizierten wir den Anteil der verschiedenen Barrett- Längen- Kategorien bei Karzinompatienten mit der Gesamtinzidenz von Ösophagus-Adenokarzinomen in einer Bevölkerung von 100.000 Personen im Alter von 50 Jahren oder älter.

SEER –Datenbank

Wir nutzten die „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) -Datenbank 18 des National Cancer Institute der Vereinigten Staaten von Amerika.

In der SEER-Datenbank werden Informationen zu allen neu diagnostizierten Krebserkrankungen aus bevölkerungsbezogenen Krebsregistern, wie etwa die Inzidenz und die Überlebensrate, die ca. 28% der US-Bevölkerung repräsentieren gesammelt. Das SEER - Programm sammelt routinemäßig Patientendaten, wie beispielsweise:

Primärtumor, Tumormorphologie und Staging zum Zeitpunkt der Diagnose, Erstbehandlung und Follow-up für Vitalstatus. Das SEER-Programm ist die einzige umfassende Quelle für bevölkerungsbezogene Informationen in den Vereinigten Staaten, welches das Stadium der Krebserkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie Patientenüberlebensdaten enthält. Wir bestimmten die altersadjustierte Gesamtinzidenz von Barrett-Adenokarzinomen der Speiseröhre des Jahres 2010 bei Frauen und Männern mit einem Alter ≥ 50 Jahren, wobei laut ICD (Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, dritte Ausgabe [ICD-O -3] -Codes 150-159) (ICD -O-3 -Codes 8140-8573), sowohl eine anatomische, als auch eine histologische Definition Anwendung fanden.

2.1 Analyse

Das Ziel unserer Analyse war die Bestimmung der jährlichen Barrett-Adenokarzinom Rate in Abhängigkeit von der Barrett-Segmentlänge um die Zahl der Patienten ermitteln zu können, die einer Endoluminaldiagnostik unterzogen werden müssen, um ein Barrett-Adenokarzinom zu detektieren (=number needed to treat).

Um das Verhältnis zwischen der Häufigkeit von Adenokarzinomen des Ösophagus und der Prävalenz des Barrett-Ösophagus in den verschiedenen Barrettlängen-Kategorien zu erhalten, erfolgte die Berechnung der Transitionsrate durch Division der jährlichen Anzahl von Patienten mit Barrett-Adenokarzinomen durch die Barrett-Prävalenz jeder Längenkategorie. Dieser Ansatz geht davon aus, dass die Länge der Barrettschleimhaut konstant bleibt, sobald sie sich entwickelt hat, und dass der Barrett-Ösophagus die Präkanzerose für alle Adenokarzinome der Speiseröhre darstellt. Diese Hypothesen sind allgemein als Eigenschaften des Barrett-Ösophagus, sowie der Pathophysiologie des Adenokarzinoms der Speiseröhre akzeptiert. Die These über eine Mosaikverteilung von verschiedenen Typen von Epithelien oder Segmente von Zylinderzell-Metaplasie über der Z-Linie und ohne den Nachweis von Becherzellen wurden nicht berücksichtigt, da die Datenlage zur Zeit noch sehr umstritten ist. Zunächst berechneten wir die absolute Zahl der Patienten mit einem neu diagnostiziertem Karzinom in den einzelnen Kategorien verschiedenen Barrett-Längen (US-BE,SSBE,LSBE). Wir kalkultierten die Verteilung der Kategorien der Barrett-Länge bei Patienten mit frühem Adenokarzinom aus der Kohortenstudie (PCa-long, PCa-

short, PCa-ultra) und wandten diese Verteilung auf die SEER-Datenbank Population von Patienten mit neu diagnostizierten Adenokarzinom an.

Als nächstes berechneten wir die Zahl der Patienten mit einem neu diagnostizierten Karzinom für jede einzelne Kategorie der Barrett-Länge (NSEER-long, NSEER-short, NSEER-ultra). Beispielsweise wurde die Anzahl der Patienten mit neu gestellter Krebsdiagnose und Long-Segment-Barrett-Ösophagus (NSEER -long) als Produkt aus der Wahrscheinlichkeit berechnet, zwischen Patienten mit neu gestellter Karzinom Diagnose mit LSBE und die Inzidenz von Adenokarzinom des Ösophagus bei Patienten ≥ 50 Jahren in der SEER-Datenbank (ISEER):

$$\text{NSEER long} = \text{PCa - long} \times \text{ISEER}$$

Anschließend berechneten wir die Anzahl der Patienten mit Barrett -Ösophagus, nach den einzelnen Kategorien der Barrett- Längen in der Bevölkerung, von Personen im Alter von 50 Jahren oder älter mit publizierten Prävalenz-Raten (PBE).

Die Rate der Patienten die einen Übergang von Barrett -Ösophagus zu Karzinom zeigen ($T_{\text{BE} \rightarrow \text{CA}}$) wurde berechnet, als das Verhältnis zwischen der Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem Karzinom pro Jahr (N_{SEER}) und die Anzahl der Patienten mit Barrett -Ösophagus in der Bevölkerung. Zum Beispiel kann die Übergangsrate bei 1000 Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus wie folgt berechnet werden:

$$T_{\text{BE-long} \rightarrow \text{CA}} = N_{\text{SEER}} / P_{\text{BE-long}} \times 1000$$

Schließlich wurde die Anzahl der Patienten bestimmt, die benötigt wird um bei einem Patienten mit Barrett-Ösophagus im Alter von 50 Jahren oder älter, aufgeteilt nach Geschlecht und Barrett-Länge, um einen Patienten mit Krebs pro Jahr zu detektieren (NNT). Dies wurde durch die Berechnung des Kehrwerts der Entartungsrate kalkuliert. Unter Annahme eines zeitlich gleichmäßigen Entartungsrisikos berechneten wir auf diese Weise die notwendige Anzahl der zu untersuchenden Patienten, um einen Patienten mit Krebs zu erfassen und setzten dies in Abhängigkeit von dem Zeitintervall zwischen den Überwachungsendoskopien.

Um die Verlässlichkeit unserer Analyse zu bewerten variierten wir die Schätzungen der Barrett-Prävalenz über einen Bereich von plausiblen Annahmen und führten eine one-way Sensitivitätsanalyse durch.

Durchführung von Diagnostik und Staging

Mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie erfolgte die Klassifizierung des makroskopischen Tumortyps, sowie der Tumorausbreitung und die histologische Probegewinnung. Grundlage war die Japanische Klassifikation der Magenfrühkarzinome.

Kategorie	Charakteristika
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor auf Mukosa begrenzt
m-Typ = T1a	m1 Karzinom begrenzt auf Barrettmukosa
	m2 Karzinom infiltriert neugebildete Muscularis mucosae
	m3 Karzinom infiltriert ursprüngliche Lamina propria
	m4 Karzinom infiltriert ursprüngliche Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
sm-Typ = T1b	sm1 oberes Drittel der Submukosa
	sm2 mittleres Drittel der Submukosa
	sm3 unteres Drittel der Submukosa

Tabelle 1: Japanische TNM Klassifikation der Magenfrühkarzinome

Zum Einsatz kamen Endoskope der Firma Fujinom (Fujinom Europe GmbH, Willich, Deutschland; EG-450 HR, EG-530 WR, EG-450WR, EG-590 ZR, EG 590-ZW). Bei der ÖGD handelte es sich um eine high-resolution (hochauflösende) Videoendoskopie mit Zuhilfenahme der Chromoendoskope mit Indigocarmin und Essigsäure, sowie die computergestützte virtuelle Chromoendoskopie (FICE). Die Verwendung der Chromoendoskopie vereinfacht die Detektion von Neoplasien [36]. Durch den Einsatz der genannten Methoden wird eine Kontrastverstärkung erreicht um die Barrettschleimhaut, beziehungsweise die Neoplasien besser von der gesunden Mukosa differenzieren zu können.

Die Chromoendoskopie mit Methylenblau oder Kristallviolett ist aufgrund potentieller mutagener und toxischer Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen [42,43].

Für die Festlegung der T- und N- Kategorie des Tumors bediente man sich der Endosonographie (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Deutschland; Fujifilm Europe GmbH, Düsseldorf, der Fujifilm Holdings Corporation, Tokio, Japan). Bestimmt wurde die Tiefenausdehnung des Tumors sowie die Anzahl suspekter Lymphknoten. Für die Beurteilung der lokalen Tumordinvasionstiefe kam auch die Minisonoden-Endosonographie (20-MHz-Sonde, Fujinon USP-701, Fujinon Europe GmbH; Willich, Deutschland) zum Einsatz. Die Endosonographie ist der Computertomographie im Staging (sowohl T wie N Kategorie) überlegen [44]. Zur Abklärung pathologisch vergrößerter Lymphknoten stellt die Endosonographie die Methode der Wahl dar [45]. Eine Unterscheidung von intraepithelialer Neoplasie und Barrett-Frühkarzinom ist durch die alleinige Endosonographie jedoch nicht möglich [46-49]. Zum Ausschluß von Fernmetastasen bzw. Zweitneoplasien bediente man sich der Abdomensonographie (HDI 3000, ATL GmbH, Solingen, Deutschland; Logiq 5, General Electric, München, Deutschland), sowie der Computertomographie des Thorax mit Oberbauch (Twin Flash; Elscint GmbH, Wiesbaden, Deutschland).

Therapie -Endoskopische Resektion (ER)

Bei der Behandlung der Barrettösophagus konnte die endoskopische Therapie die radikale Ösophagusresektion weitestgehend ersetzen. Die Ösophagusresektion geht mit einer hohen Mortalität (3-20%) sowie Morbidität (40-50%) einher. Bei der Thera-

pie von Plattenepithel- und Barrettfrühkarzinomen stellt die endoskopische Therapie heute den Goldstandard dar [50-52].

Die Endoskopische Resektion (ER) konnte sich bei den endoskopischen Therapieformen durchsetzen. In Studien zeigten sich sehr gute Ergebnisse bezüglich einer kompletten Remission sowie einer niedrigen Komplikationsrate mit ca.3% [53-55]. Bei der Endoskopischen Resektion wird eine sogenannte „Saug- und Schneidetechnik“ entweder mit Hilfe eines Ligatursets (ER-L) oder einer Kappe (ER-C) angewandt. Die zu resezierenden Läsionen werden in einen Zylinder eingesaugt und können dann mittels Polypektomieschlinge gefasst und reseziert werden. Durch diese Technik ist eine komplette Resektion bis zu einer Größe von ca. 15 mm möglich. Eine Option bei pathologischen Läsionen > 15mm stellt die Resektion in der sogenannten „piece meal- Technik“ oder „Salami-Technik“ dar. Hierbei werden die Läsionen portionsweise abgetragen [56,57]. Ein wesentlicher Nachteil der „piece- meal“-Technik ist die höhere Rezidivrate im Vergleich zu der Resektion en bloc [58].

Bekannte Risikofaktoren für ein Rezidiv sind [56,57]:

1. multifokale Neoplasien
2. lange Therapiedauer
3. Long-Segment-Barrett-Ösophagus
4. Fehlende Ablation der Rest-Barrett-Schleimhaut
5. Schlechter Differenzierungsgrad (G3)

Der große Vorteil der endoskopischen Resektion im Vergleich zu ablativen Therapieformen (Argon-Plasma-Coagulation, Photodynamische Therapie, Radio-Frequenz-Ablation) liegt in der Möglichkeit das Resektat histopathologisch untersuchen zu können und damit eine Sicherung der Diagnose zu erhalten. Hierdurch kann beim Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder eines Karzioms im Barrett-Ösophagus durch die endoskopische Resektion ein histologisches Staging der Läsion erfolgen. Außerdem ist eine Aussage über die Tiefeninfiltration möglich, welche für die Empfehlung weiterer Therapieoptionen unabdingbar ist. Durch eine endoskopische Resektion besteht damit sowohl die Möglichkeit einer kurativen Therapie, (durch eine komplette Entfernung der Neoplasie = R0) als auch eines histologo-

isches Stagings [59,60]. Ein erfahrener Pathologe kann durch das erhaltene Resektat wichtige Angaben für das Staging, wie die Tiefeninfiltration, das Grading und Lymph- und die Blutgefäßinfiltration liefern. Nach Durchführung einer Risikostratifizierung erfolgt die Empfehlung zu einer endoskopischen Resektion oder zu einer chirurgischen Therapie.

Folgende Staging-Ergebnisse stellen eine Indikation für eine chirurgische Therapie (Ösophagusresektion) dar [61-63]:

- Lymphgefäßinvasion
- venöse Tumordinfiltration
- tiefe Infiltration in die Submukosa ($\geq 500 \mu\text{m}$)
- Tumorrest am basalen Resektionsrand (R1 basal)



Abbildung 12: Endoskopische Resektion der Mukosa/Submukosa des Ösophagus.

Patientenmanagement

Vor der endoskopischen Therapie sollte eine 6-stündige Nüchternperiode eingehalten werden. Gerinnungshemmende Medikamente sollten in Absprache mit dem behandelnden Arzt pausiert werden. Nach der endoskopischen Therapie war es den Patienten aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr bis zum nächsten Tag nicht erlaubt feste Nahrung zu sich nehmen. Eine Kontroll-ÖGD erfolgte am Folgetag um mögliche Komplikationen wie z.B. Blutung oder Perforation frühzeitig zu erkennen. Bei unauffälliger ÖGD erfolgte ein Kostaufbau mit weicher Kost und der Patient konnte aus der stationären Behandlung entlassen werden. Nach der endoskopischen Therapie wurden die Patienten in ein Nachsorgeprogramm aufgenommen. Im ersten Jahr wurden vierteljährliche Kontrollendoskopien bzw. Endosonographien durchgeführt und für weitere vier Jahre halbjährliche Untersuchungen durchgeführt. Die Voraussetzung für einen kurativen Therapieansatz mittels endoskopischer Behandlung ist die Möglichkeit einer Tumorentfernung in toto, wie beispielsweise bei einem Carcinoma in situ sowie einem Tumor im T1m Stadium. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren erfolgt, je nach Tumorart, eine spezielle chirurgische Therapieform. Der palliative Therapieansatz beinhaltet verschiedene Möglichkeiten um eine funktionelle Passage durch den Ösophagus zu erzielen. Endoskopisch können Stents in den Ösophagus gelegt werden, welche das Lumen erweitern. Mittels Radiatio kann versucht werden die Tumormasse zu reduzieren um Beschwerden zu reduzieren. Außerdem gibt es die Möglichkeit der Einlage einer Ernährungsfistel in den Magen, um eine Nährstoffversorgung des Patienten zu ermöglichen.

Histologie/Biopsie

Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erfolgten sogenannte 4-Quadrantenbiopsien im kompletten Barrett-Segment in Abständen von 1-2 cm. Die Begutachtung des histologi-

schen Gewebes erfolgte durch erfahrene Pathologen (Vieth et al., Bayreuth). Je nach Invasionstiefe werden verschiedene Tumorstadien unterschieden. Dabei wird eine HGIN diagnostiziert, wenn die Basalmembran nicht überschritten wird. Wenn der Tumor der auf die Mukosa beschränkt bleibt, wird ein T1a-Stadium diagnostiziert. Wird die Grenze der Muscularis mucosae überschritten, dann liegt ein T1b-Stadium vor. Tieferreichende Tumore werden je nach Eindringtiefe in die Submukosa in die Kategorien sm1, sm2 und sm3 eingestuft. Die Unterscheidung zwischen einer mukösen und submukösen Invasion ist klinisch relevant, da Karzinome, welche auf die Mukosa begrenzt sind, ein sehr geringes Risiko für eine lymphatische Metastasierung haben und sich daher für eine endoskopische Therapie eignen. Falls der Tumor weiter fortgeschritten ist, können alle Wandschichten infiltriert sein, wobei dann die typische Wandschichtung des Gastrointestinaltraktes aufgehoben ist. Im Stadium T2 werden glatte äußere Tumorränder beobachtet, während im T3-Stadium unregelmäßige Tumorränder vorherrschen. Das Stadium T4 ist durch Einbruch des Tumors in Nachbarorgane gekennzeichnet. Eine Grenze zwischen Tumorgewebe und dem Nachbarorgan kann nicht mehr festgestellt werden.

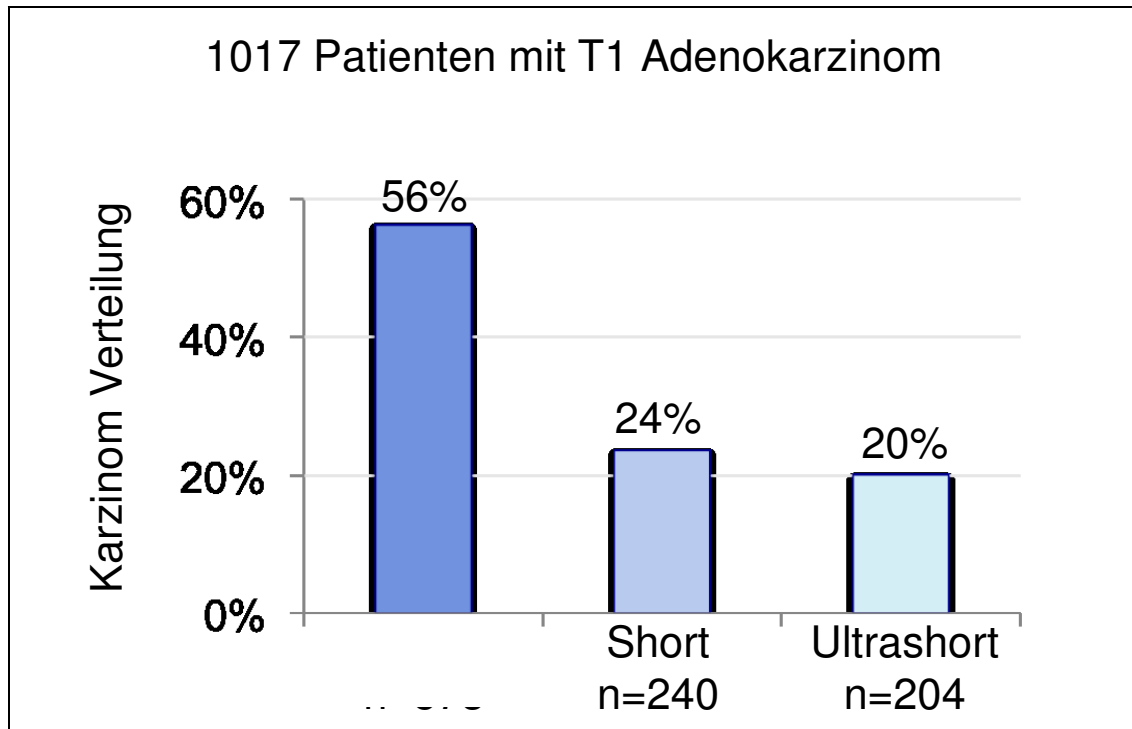
3. Ergebnisse

Verteilung der Barrett-Länge bei Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre :

Die Verteilung der Länge des Barrett-Ösophagus in unserer Kohorte von 1017 Patienten mit Barrettfrühkarzinomen (mukosal und submukosal), wird in Tabelle 2 und in der Abbildung 13 dargestellt. Das mittlere Alter (\pm SD) der Patienten war 69 (10.8) Jahre. Insgesamt waren 862 Männer (84.8%) und 155 (15.2%) Frauen an der Studie beteiligt. Die mittlere Länge (\pm SD) der Barrett-Schleimhaut war 5.7 cm (3.7cm). Insgesamt zeigten 573 Menschen (56%) einen Longsegment-Barrett-Ösophagus, 240 Patienten (24%) einen Short-Segment-Barrett-Ösophagus und 204 Patienten einen Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus.

	Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre
Mittleres Alter (\pm SD)	69.1 (10.8)
Männer, n (%)	862 (84.8)
Frauen, n (%)	155 (15.2)
Mittlere Barrett-Länge, cm (\pm SD)	5.7 (3.7)
LSBE, n (%)	573 (56.3)
SSBE, n (%)	240 (23.6)
USBE, n (%)	204 (20.1)

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung, Alter, Geschlecht, der 1017 Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre.



Mittleres Alter = 65, 85% männlich

Abbildung 13: Prozentuale Verteilung, Alter, Geschlecht, der 1017 Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre.

Verteilung der Barrett-Länge nach der Prävalenz in der Bevölkerung und nach der Prävalenz unter Karzinom-Patienten

Die Tabelle 3 gibt die Barrett-Prävalenz nach Alter und Geschlecht in verschiedenen Studien an. Die Abbildung 14 zeigt das Barrett-Karzinomrisiko in verschiedenen Studien. Die Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Barrett-Länge anhand der Prävalenz in der Bevölkerung und nach der Prävalenz unter den Krebspatienten. Die publizierten Angaben über die Prävalenz des Barrett-Ösophagus in der Bevölkerung betragen 2-20 %. Dabei wird die Prävalenz der LSBE mit 1-2% (base case: 1,5%) angegeben, die Verteilung unter den Karzinom-Patienten mit 56%. Die Prävalenz des SSBE wird mit 3-8% (base case 5%) angegeben, die Verteilung unter Karzinom-Patienten mit 24 %. Die Prävalenz der USSBE wird mit 10-20 % (base case: 15%) angegeben, die Verteilung unter den Karzinom-Patienten mit 20 %.

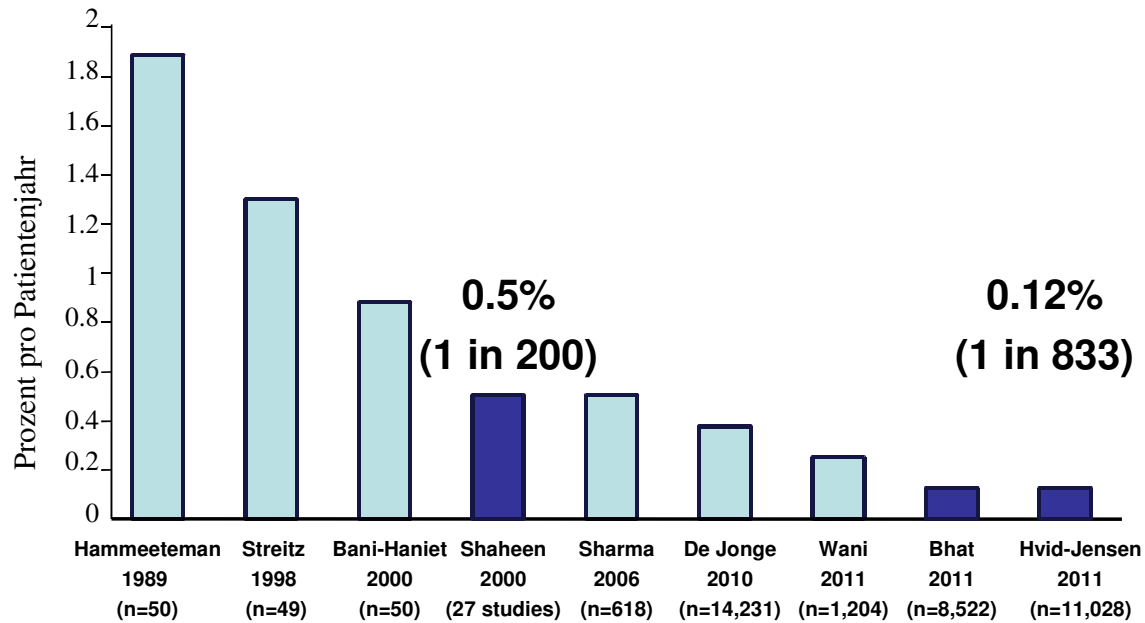


Abbildung 14: Barrett-Karzinomrisiko in verschiedenen Studien.

Studie	Barrett Prävalenz	Alter	männlich
Screening population			
Gerson 2002, US	25%	≥ 50	82%
Rex 2003, US	7%	≥ 40	60%
Ward 2005, US	17%	≥ 65	54%
EGD referral			
Hirota 1999, US	7%	≥ 19	56%
Meining 2005, Germany	12%	≥ 18	51%
General population			
Ronkainen 2005, Sweden	2%	≥ 18	49%
Zagari 2008, Italy	1%	≥ 18	51%

Tabelle 3: Barrett-Prävalenz nach Alter und Geschlecht in verschiedenen Studien

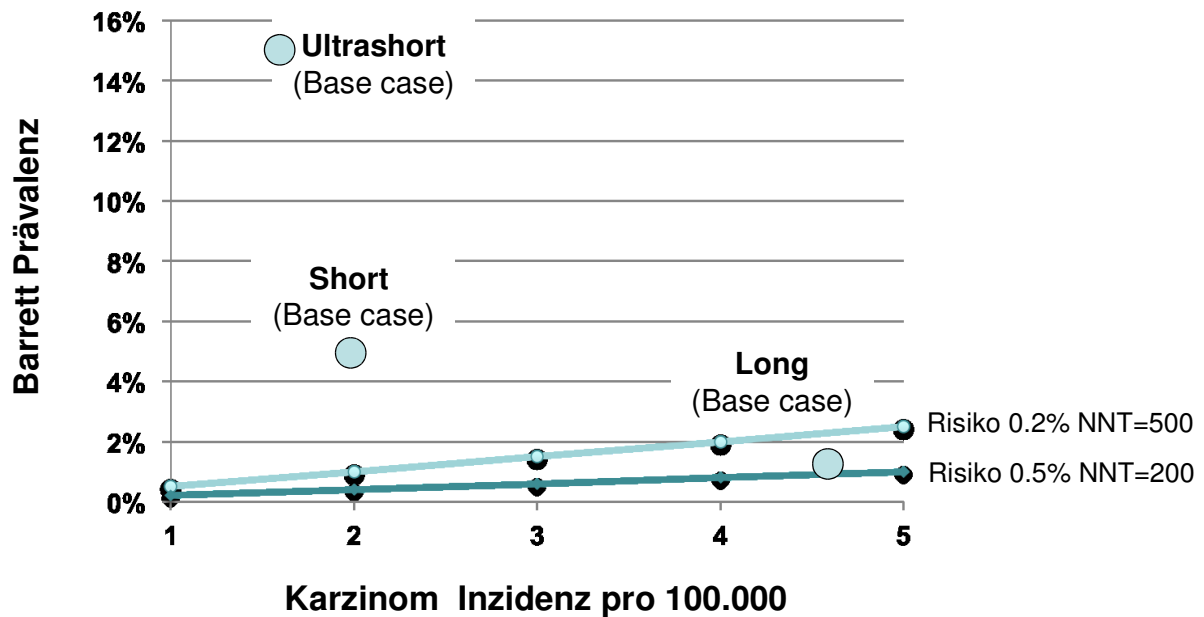


Abbildung 15: Schwellenwert -Analyse (Barrett Prävalenz und Karzinomrisiko)

	Barrett Präva- lenz, base case	Barrett Präva- lenz, range	Barrett Vertei- lung unter Karzinom Pa- tienten
Barrett Prävalenz			
LSBE (≥3 cm)	1.5%	1-2% ¹³⁻¹⁹	56%
SSBE (≥1 to <3 cm)	5%	3-8% ¹³⁻¹⁹	24%
USSBE (<1 cm)	15%	10-20% ^{1-4, 6, 8, 22}	20%

Tabelle 4: Prävalenz des Barrett-Ösophagus in der Bevölkerung, eingeteilt nach Barrett-Länge und Verteilung nach Barrett-Ösophagus unter T1 Adenokarzinom-Patienten.

Jährliche Karzinom-Inzidenz nach Barrett-Länge in der allgemeinen Bevölkerung

Die Daten über die Inzidenz von Adenokarzinomen der Speiseröhre für Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter, basierend auf die SEER-Datenbank, ergaben eine Inzidenz von 8,2 pro 100.000 Personen im Jahre 2010. Wir nutzen die Daten über die Verteilung der Barrett-Länge unter Karzinom-Patienten, um die jährliche Inzidenzrate für Karzinome, aufgeteilt nach Barrett-Länge zu gewinnen. Dementsprechend entstehen von den oben genannten 8,2 pro 100.000 neu diagnostizierten Adenokarzinome der Speiseröhre, 4,2 bei Patienten mit LSBE, 1,9 bei Patienten mit SSBE und 1,7 bei Patienten mit USSBE.

Jährliche Karzinomentwicklungs-Rate abhängig von der Barrett-Länge

Die Tabelle 5 beschreibt die Ergebnisse der Karzinomentwicklungsrates von Barrett-Patienten abhängig von der Barrett-Länge. In der Basisfallanalyse betrug das jährliche Krebsrisiko 0,32% bei Patienten mit Long-Segment- Barrett-Ösophagus, 0,04% für Patienten mit Short-Segment- Barrett-Ösophagus und 0,01% für die Patienten mit Ultrashort-Segment- Barrett-Ösophagus.

Die notwendige Anzahl von Patienten die benötigt wird, um im Rahmen einer Endoskopie-Untersuchung ein Karzinom zu detektieren beträgt 316 Patienten pro Jahr mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus, 2421 Patienten mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus, und 9008 Patienten für Patienten mit Ultra-Short-Barrett-Ösophagus. Die Abbildung 15 zeigt die Anzahl der Patienten mit Barrett-Ösophagus, die einer Endoskopie unterzogen werden müssten, um einen Patienten mit Karzinom, auf der Basis des Überwachungsintervalls zu detektieren. In einem 3-Jahres-Überwachungsintervall beträgt die entsprechende Anzahl von Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus 105, mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus 807 und mit Ultra-Short-Barrett-Ösophagus 3003. Die Berechnung basiert auf der vereinfachenden Annahme, dass alle Überwachungsintervalle gleichermaßen effektiv sind und

dass man durch eine Erweiterung des Überwachungsintervalls die Zahl der erforderlichen Endoskopie-Untersuchungen reduzieren kann.

	Barrett-Prävalenz in der Allgemeinbe- völkerung	Barrett- Verteilung unter Karzinom- Patienten	Karzinom - Inzidenz unter 100.000 Menschen i.d. Bevölkerung	Jährliche Kar- zinom- Entartungsrate pro 1000	NNT
	a	B	c = 8.2*b	d = c/a	1/d
LSBE	1.5%	56%	4.6	3.2	316
SSBE	5%	24%	1.9	0.4	2,421
USSBE	15%	20%	1.7	0.1	9,008

Tabelle 5: Base-case-Analyse. Angaben über die Entartungs-Rate und Anzahl der Patienten die einer Endoskopie unterzogen werden müssten um einen Patienten mit Karzinom zu detektieren (NNT) unter Patienten mit T1-Adenokarzinom, Publikationen über die Barre

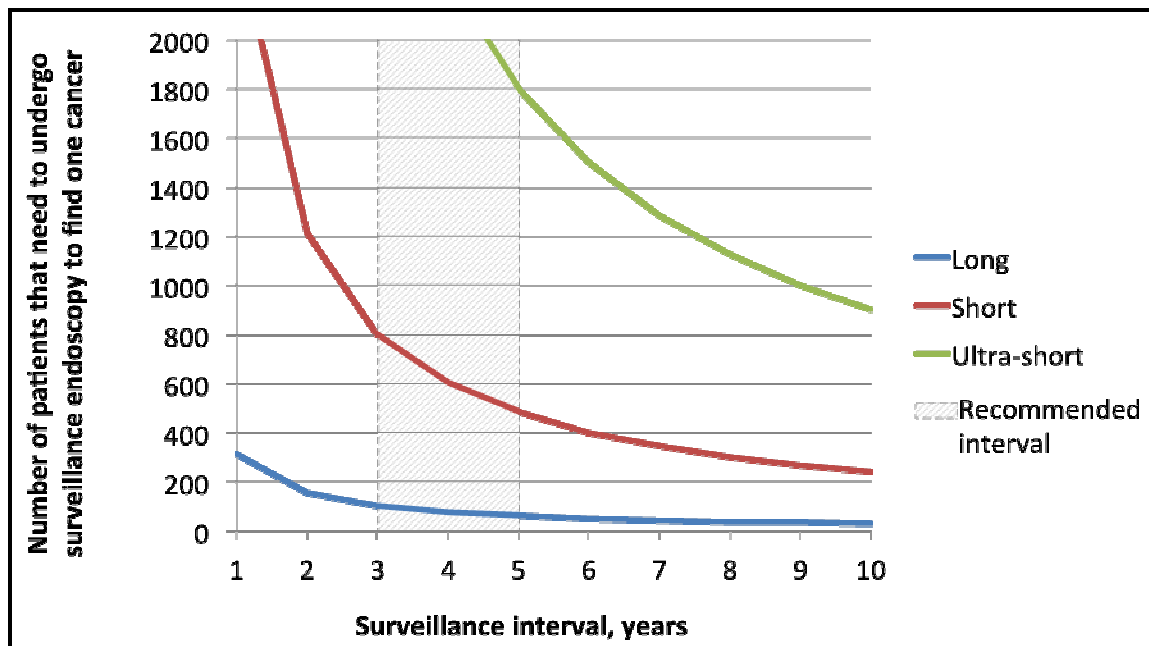


Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit Barrett-Ösophagus, die einer Endoskopie unterzogen werden müssten um einen Patienten mit Karzinom, auf der Basis des Überwachungsintervalls zu detektieren.

Sensitivitätsanalyse

Innerhalb plausibler Bereiche der Barrett-Prävalenzraten variierten die jährlichen Entartungsraten wenig. Die maximale jährliche Entartungsrate für Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus betrug 0,46%, bei Patienten mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus 0,06 % und bei Patienten mit Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus 0,02% (Tabelle 6). Dementsprechend betrug die minimale Anzahl von Patienten, die einer Überwachungs-Endoskopie unterzogen werden müssten um einen Patienten mit Karzinom zu detektieren (NNT) 221 bei Patienten mit LSBE, 1545 bei Patientin mit SSBE und 6059 Patienten mit USSBE.

	Barrett Prävalenz	Karzinom- Entartungsrate pro 1000	NNT
LSBE	1 - 2%	2.3 – 4.6	216 - 431
SSBE	3 - 8%	0.2 - 0.6	1,545 - 4,120
USBE	10 - 20%	0.1 - 0.2	6,059 - 12,118

Tabelle 6: Sensitivitätsanalyse der Barrett-Prävalenz, jährliche Entartungsrate und Anzahl der Patienten die einer Überwachungs-Endoskopie unterzogen werden müssen um einen Karzinom-Patienten zu detektieren = number needed to tested (NNT) abhängig von der Barre.

4. Ergebnisdiskussion

Die vorgelegte Dissertationsarbeit gibt anhand eines großen und einzigartigen Kollektivs von Patienten mit Barrett-Früh-Karzinom das Karzinomrisiko für Patienten mit Ultra-Short-, Short-Segment- und Long-Segment-Barrett-Ösophagus an. Unsere Studie zeigt ein jährliches Karzinomrisiko für Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus (>3cm) von 0.32%. Patienten mit einem Short-Segment-Barrett-Ösophagus (1-3 cm) oder einem Ultra-Short-Barrett-Ösophagus (<1cm) haben ein deutlich niedrigeres Karzinomrisiko von 0,04% und 0,01%. Bei der Anwendung einer 3-Jahres-Kontrollendoskopie variiert die Zahl der Patienten die einer Endoskopie unterzogen werden müssten um eine Person mit einem Karzinom zu detektieren (number needed to treat bzw. number needed to be examined) von ca. 100 Patienten mit LSBE zu 800 Patienten mit SSBE und ca. 3000 Patienten mit USBE. Diese Ergebnisse müssen in der Frage nach der Notwendigkeit und der Frequenz von Überwachungs-Endoskopien bei Patienten mit Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus diskutiert werden. Es ist von entscheidender medizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung das Karzinomrisiko der unterschiedlichen Barrett-Längen zu kennen um die Entscheidung treffen zu können, ob eine Überwachungsendoskopie eines Patienten mit USBE oder SSBE sinnvoll ist.

Die in den letzten Jahren publizierten Zahlen über das Karzinomrisiko bei Patienten mit Barrett Ösophagus sind insgesamt rückläufig gewesen. Eine neuerliche Meta-Analyse über 57 Studien ergab ein jährliches Krebsrisiko von 0,33 % [64]. Bevölkerungsbezogene Studien aus den Vereinigten Staaten, Dänemark, Irland und den Niederlanden, welche nicht Teil der obengenannten Meta-Analyse gewesen sind, zeigten ein jährliches Karzinomrisiko von 0,12 bis 0,4 % an [11,65,66]. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass das absolute Karzinomrisiko in Wirklichkeit noch niedriger sein könnte, wenn Patienten mit Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus (<1cm) in die Studie der Barrett-Population integriert werden würden. Es ist naheliegend, dass einige Studien aufgrund einer unklaren Definition über die minimale Barrettlänge Patienten mit USSBE uneinheitlich oder gar nicht in ihren Berechnungen berücksichtigten [67, 68]. Das Karzinomrisiko steigt mit der Länge der Barrett-Segmente, wie in der obengenannten Kohortenstudie und den Fall-Kontroll-Studien [69-73]. Die Ergebnisse unserer Studie sind vergleichbar mit vorherigen Studien über das Karzinomrisiko von Patienten mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus und Long-Segment-Barrett-Ösophagus [69,73,74]. Eine kürzlich erschienene retrospektive Studie aus Irland untersuchte die Daten von insgesamt 3148 Patienten mit Barrett-schleimhaut und zeigte, dass das Karzinomrisiko für Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus 7 mal höher lag als für Patienten mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus [69]. Dies entspricht in etwa unserer Kalkulation von einem 6-fach erhöhten Karzinomrisiko. Es ist wichtig zu erwähnen, dass fast sämtliche Karzinome, die in Beobachtungsstudien detektiert worden sind, bei Patienten mit Long-Segment-Barrett-Ösophagus entstanden sind. In einer großen Kohortenstudie aus den Vereinigten Staaten, konnte kein Patient mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus detektiert werden, bei dem sich in der Kontrolluntersuchung nach 5 Jahren ein Karzinom entwickelte [73]. Bei den meisten Patienten, bei denen sich ein Karzinom entwickelte, war ein Barrett-Segment von 6 cm oder länger nachzuweisen. Das jährliche Karzinomrisiko für Patienten mit einer Segmentlänge kleiner als 6 cm betrug 0,09%. Diese Untersuchungen bekräftigen unsere Ergebnisse über das niedrige Karzinomrisiko für Patienten mit Short-Segment-Barrett-Ösophagus. Unsere Studie unterscheidet sich in der Vorgehensweise, wie das Karzinomrisiko bei verschiedenen Längen der Barrett-Segmente berechnet wurde, zu vorangegangenen Untersuchungen. In unserer Analyse wurden 3 verschiedene Datenquellen verwendet. Zunächst konnten

wir auf Daten aus einer großen Kohorte von Patienten mit neu diagnostiziertem T1 Adenokarzinom der Speiseröhre, mit bioptischem Nachweis (endoskopisch und histologisch) von Barrett-Schleimhaut zurückgreifen. Diese Daten wurden an die bevölkerungsbasierte Daten der SEER-Datenbank angeglichen, um das Karzinomrisiko der jeweiligen Segment-Länge zu kalkulieren. Als dritte Datenquelle nutzen wir bereits publizierte Studien über die Bevölkerungs – Prävalenz von Barrett-Ösophagus, eingeteilt nach der Länge der Barrett-Segmente. Unseres Wissens liegen bisher noch keine publizierten Studien vor, die eine Verteilung der Barrett-Segment-Länge bei Patienten mit Adenokarzinom der Speiseröhre zeigen. Diese Informationen waren wesentlich für die Grundlage unserer Berechnungen. Die Verteilung der verschiedenen Barrett-Segment-Längen bei Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre ist möglicherweise nicht für sämtliche Patienten mit Adenokarzinom der Speiseröhre repräsentativ. Der überwiegende Anteil der Karzinome sind in einem späteren Karzinomstadium diagnostiziert worden. Schätzungsweise sind nur 25% aller Karzinome der Speiseröhre in einem frühen Stadium erkannt worden. Daher ist anzunehmen, dass die Verteilung der Barrett-Länge bei Karzinomen eines späten Stadiums sich von Karzinomen eines frühen Stadiums, aufgrund einer unterschiedlichen Biologie in der Barrett-Länge unterscheidet. Wenn beispielsweise ein Long-Segment-Barrett-Ösophagus aggressiver ist als ein Short-Segment-Barrett-Ösophagus, so ist es möglicherweise bei T1 Adenokarzinomen der Speiseröhre (seltener diagnostiziert im T1-Stadium mit schnellem Wachstum) unterrepräsentiert. In dieser Situation wäre das kalkulierte Risiko für Patienten mit Short-Segment- oder Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus überschätzt. Die von uns verwendeten Daten wurden aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen herangezogen. Die Daten der Kohorte von Patienten mit einem T1 Adenokarzinom der Speiseröhre wurden aus einem großen Referenzzentrum in Deutschland (Dr. Horst- Schmidt- Kliniken- Wiesbaden) gewonnen. Kürzlich ist eine Studie über Behandlungsergebnisse und die durchgeführten Langzeit- Nachsorgeuntersuchungen aus dem genannten Referenzzentrum publiziert worden [75]. Daten über die Karzinom-Inzidenz wurden aus der SEER Datenbank der US cancer registry herangezogen, da geeignete Daten aus der deutschen Bevölkerung nicht zu Verfügung standen und angemessene, bevölkerungsbezogene Daten über die Prävalenz von Barreterkrankungen in anderen europäischen Staaten und aus den Vereinigten Staaten bereits existierten.

In sämtlichen Ländern waren in den einzelnen Untersuchungen ein Anstieg der Inzidenz seit den 1970er Jahre zu verzeichnen [76,77]. Daher ist davon auszugehen, dass das Karzinomrisiko der US-amerikanischen Bevölkerung dem der deutschen Bevölkerung sehr ähnlich sein muss. Veröffentlichte Daten über die Barrett Prävalenz unterscheiden sich in der Angabe sehr stark und reichen von 2% bis hin zu 25%. Ein Grund für die große Spanne der angegebenen Prävalenz ist die Verwendung von Daten aus unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen mit konsekutiv unterschiedlichen Risikofaktoren für die Ausbildung von Adenokarzinomen der Speiseröhre innerhalb der Studien. Die höchste Prävalenz wurde in einer Studie angegeben, in der zahlenmäßig vorwiegend ältere Männer inkludiert gewesen sind [78]. Die niedrigste Prävalenz zeigte sich in einer Studie über die allgemeine Bevölkerung von Frauen und Männern in einem Alter von 18 Jahren oder älter [64]. Eine Studie von Bradley et al. untersuchte in einer australischen Population über 12 Jahre (in drei Perioden) neuauftretenden Fälle von Barrett-Ösophagus. Hier zeigte sich ein Anstieg zwischen 1990 und 2002 von 2,9 % zu 18,9 % pro 1000 Endoskopien ($p < 0.001$). Der größte Anstieg zeigte sich im Bereich des Short-Segment-Barrett-Ösophagus, von keinem neuauftretenden Fall zu 6,2 neuen Fällen im Jahre 2002. Im Gegensatz dazu fiel die Zahl der neuauftretenden Fälle des Long-Segment-Barrett-Ösophagus um 17 % [79]. In unserer Studie wurde das Karzinomrisiko von Frauen und Männern in einem Alter von 50 Jahren oder älter berechnet, da sich fast sämtliche Adenokarzinome des Ösophagus bei Patienten in der ebengenannten Altersgruppe ausbilden [80]. Daten über die altersbezogene Barrett-Prävalenz sind leider nur begrenzt verfügbar. Wir verwendeten in unserer Analyse den Durchschnitt der Barrett-Prävalenz aus allen Studien, welche möglicherweise die korrekte Angabe der Barrett-Prävalenz in der Bevölkerung unterschätzten und somit zu einer Überbewertung des Karzinomrisikos führten. Bei sämtlichen Studien über die Barrett-Prävalenz war für die Diagnosestellung des Barrett-Ösophagus der Nachweis einer intestinalen Metaplasie erforderlich. Kürzlich publizierte Studien weisen darauf hin, dass mit allen intestinalen Metaplasien ein Neoplasierisiko vorhanden ist [68,81]. Retrospektive Studien aus England zeigten das gleiche Karzinomrisiko für einen mit Zylinderepithel ausgekleideten distalen Ösophagus mit und ohne Becherzellen an [82,83], was dazu führte, dass die British Society of Gastroenterology im Jahr 2005 auch metaplastisches Zylinderepithel ohne Becherzellen als Barrett-Ösophagus bezeichnet [84]. Da

es bisher keine prospektive randomisierte Studien zu dieser Annahme gibt, und das Karzinomrisiko für Patienten mit einem Zylinderepithel ohne Becherzellen nicht sicher belegt werden kann, ist der Nutzen regelmäßiger Endoskopien von Patienten mit Zylinderepithel ohne Nachweis von Becherzellen kritisch zu sehen. Der Nachweis einer intestinalen Metaplasie für die Diagnosestellung des Barrettösophagus gilt weiterhin als Standard. Sehr wahrscheinlich ist die Prävalenz der Metaplasie vom intestinalen Typ in der Mukosa proximal vom gastroösophagealem Übergang höher als bisher angenommen [85,86]. Eine höhere Prävalenz des Barrett-Ösophagus würde das berechnete Karzinomrisiko erniedrigen. Um eine mögliche Schwankung zu berücksichtigen führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, um einen plausiblen Bereich der populationsbasierten Barrett-Prävalenz, stratifiziert nach der Barrettlänge und der Verteilung unter Patienten mit Adenokarzinom der Speiseröhre zu erhalten. Dabei kamen wir zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von weiten Bereichen nur zu einem schwachen Einfluss auf das Resultat unserer Analyse führte. Da die Ergebnisse unter der Verwendung weiter Bereiche der Annahmen verlässlich erscheinen, würde dies auch zu unmittelbaren Folgen auf die Notwendigkeit und Frequenz von Überwachungs-Endoskopien bei Patienten Barrett-Ösophagus führen. Dabei würden Patienten mit einem nachgewiesenen Long-Segment-Barrett-Ösophagus am meisten von Überwachungs-Endoskopien profitieren. Für diese Gruppe von Patienten wäre eine 3-Jahre-Überwachungsendoskopie angemessen. Im Gegensatz dazu sieht es bei der Gruppe der Patienten mit einem Nachweis von einem Short-Segment-Barrett-Ösophagus anders aus. Auch, wenn sich fast ein Fünftel aller neu diagnostizierten Karzinome aus dieser Gruppe bilden, ist das Bevölkerungsrisiko viel größer. Das absolute Karzinomrisiko bleibt in der Gruppe der SSBE sehr klein. Selbst bei der Durchführung von Überwachungsendoskopien in einem Intervall von 10 Jahren, müsste man immer noch 900 Patienten endoskopieren, um einen Patienten mit einem Ösophagus-Karzinom detektieren zu können. Der Nutzeffekt von Überwachungsuntersuchungen hängt von dem akzeptierten Grenzwert ab, wie viele Patienten sich einer Überwachungsendoskopie unterziehen müssten, um einen Patienten mit Karzinom detektieren zu können (number needed to undergo surveillance = NNT). Diese Angabe ist wesentlich um die Frage diskutieren zu können, wann Kontrollendoskopien sinnvoll zu nutzen sind. Die Einteilung der Barrett-Patienten in Gruppen von high-risk und low-risk nach der Länge der Barrett-Schleimhaut, ist mit

der gegenwärtigen Koloskopie-Überwachung zu vergleichen, bei der Patienten high-risk Adenomen in kürzeren Intervallen Kontrollen unterzogen werden, als Patienten mit low-risk Adenomen [87]. In unserer Studie kommen wir zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer minimalen Barrett-Zunge nicht von Überwachungsendoskopien profitieren würden. Daher würden wir davon abraten, routinemäßig Biopsien aus einer irregulären Z-Linie oder einer Zylinderepithel-Metaplasie, welche kleiner als 1 cm ist, zu entnehmen. Patienten mit dem Nachweis eines Short-Segment-Barrett-Ösophagus (1 bis <3cm) sollten in einem Intervall von 5 Jahren überwacht werden, oder möglicherweise auch keinen weiteren Untersuchungen zugeführt werden. In der Gruppe der Patienten mit dem Nachweis eines Longsegment-Barrett-Ösophagus (>3cm) sollten Kontrollen in einem Intervall von 3 Jahren erfolgen. Aktuelle Leitlinien aus Großbritannien und der Bundesrepublik Deutschland sprechen sehr ähnliche Empfehlungen aus. Dabei wird für die Gruppe der LSBE eine Kontrolle in einem Intervall von 3 Jahren empfohlen und für die Gruppe der Patienten mit einem SSBE Kontrollen in einem Intervall von 3 bis 5 Jahren. Für die Gruppe der Patienten mit einem USSBE wird aktuell keine Empfehlung für Kontrollen ausgesprochen [15,16]. Die American Gastroenterological Association empfiehlt bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die mit einem Adenokarzinom der Speiseröhre assoziiert sind (Alter 50 Jahre oder älter, männlich, chronische Gastro- Ösophageale- Refluxkrankheit, erhöhter Bodymass-Index) eine Screeninguntersuchung für Barrett-Ösophagus. Kontroll-Endoskopien bei Barrett-Ösophagus werden bei fehlender Dysplasie in einem Intervall von 3-5 Jahren empfohlen, bei einer Low-grade Dysplasie in einem Intervall von 6 bis 12 Monaten und bei Vorliegen einer high-grade Dysplasie ohne erfolgte ablativ Therapie alle 3 Monate [68]. Auch, wenn sich ein Karzinom aus einem Short-Segment und Ultra-Short-Segment-Ösophagus bilden kann, so bleibt das absolute Risiko dennoch in diesen Gruppen sehr klein. Die große Zahl der Patienten, die sich einer Überwachungsendoskopie unterziehen müsste (number needed to undergo surveillance examination), um nur einen Patienten mit einem Karzinom der Speiseröhre zu detektieren, wäre viel zu hoch. Daher sind Kontrolluntersuchungen für Patienten mit SSBE oder USSBE nicht zu empfehlen. Die Diagnose „Barrett-Ösophagus“ ist nicht nur mit direkten Kosten für die medizinische Versorgung der betroffenen Patienten verbunden, die durch die jeweiligen Krankenkassen getragen werden, sondern auch mit Sekundärkosten verbunden. Shaheen et al untersuchte 20

verschiedene Anbieter für Lebensversicherungen um den Effekt der Diagnose „Barrett-Ösophagus“ auf eine Lebensversicherung abzuschätzen. Untersucht wurden anderweitig gesunde Menschen im mittleren Alter und Nichtraucher. Ein diagnostizierter Barrett-Ösophagus führte im Durchschnitt zu einem Anstieg der Raten für eine Lebensversicherung von über 100%. Bei einigen Anbietern für Lebensversicherungen führte gar die Diagnose eines Barrett-Ösophagus zu einem Ausschlusskriterium für den Abschluss einer Lebensversicherung [88]. Dies stellt jedoch eher ein spezifisches Problem des US-amerikanischen Gesundheitssystems dar. Auch vor diesem Hintergrund sollte die Diagnosestellung eines Ultrashort-Segment-Barrett-Ösophagus beziehungsweise Short-Segment-Barrett-Ösophagus kritisch diskutiert werden. In einer weiteren Studie zeigte Shaheen et al., dass ein Großteil der Patienten, die an Überwachungsendoskopien teilnehmen ihr individuelles Karzinomrisiko deutlich überschätzen. 63% der Teilnehmer überschätzten das Karzinomrisiko für das nächste Jahr und 38 % der Teilnehmer überschätzen ihr Lebenszeit-Karzinomrisiko. Verständlicherweise führte dies bei den Patienten, die ihr Karzinomrisiko überschätzen zu häufigeren Arztkontakten und auch häufigeren Endoskopien [89]. Möglicherweise ist die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit Barrett-Ösophagus erhöht, welche mit einer Adipositas zusammen hängen könnten. Patienten mit einem Barrett-Ösophagus berichten über eine niedrigere Lebensqualität, wobei unklar bleibt, ob dies mit der Angst vor einer möglichen malignen Erkrankung zu tun hat oder auf Symptome einer Refluxerkrankung zurückzuführen ist [68, 90, 91]. Möglicherweise werden in Zukunft zusätzliche bekannte Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, sowie Nikotinabusus in Empfehlungen für etwaige Kontrolluntersuchungen integriert [66,71]. Des Weiteren könnten in Zukunft Biomarker beim Screening oder zur Verlaufskontrolle bei Barrett-Ösophagus beziehungsweise Barrett-Adenokarzinomen verwendet werden. Durch Biomarker wie P-53 Mutationen, Aneuploidie, Cyclin A und Expression von alpha-methylacetyl-Coenzym-A-Racemase könnte man zur Abschätzung des Karzinomrisikos nutzen, um eine bessere Unterscheidung von high-risk und low-risk Patienten zu treffen und damit auch individuelle Empfehlungen für weitere Kontrollendoskopien geben zu können [92,93,94]. Letztendlich könnte die Entwicklung von Biomarkern aus dem Serum oder aus Speichelproben Überwachungsendoskopien in Zukunft obsolet machen.

In Anbetracht dessen, dass einige Patienten auch nach wiederholten erosiven Veränderungen der Ösophagusschleimhaut keine Barrett-Schleimhaut ausbilden und bis zu 40% der Patienten mit einem Adenokarzinom der Speiseröhre keine typische Refluxsymptomatik zeigen, könnte in Zukunft durch eine Genanalyse die individuelle Prädisposition für eine Metaplasie beziehungsweise Dysplasie abgeschätzt werden und somit auch eine angepasste Empfehlung für weitere Kontrollendoskopien gegeben werden [95]. Eine Weiterentwicklung endoskopischer Therapieoptionen könnten zukünftig die Notwendigkeit hochinvasiver chirurgischer Verfahren reduzieren und damit auch die Rekonvaleszenz-Zeit, Mortalität und Kosten deutlich senken und zu einer Steigerung Lebensqualität beitragen. Zu Erwähnen seien auch die Möglichkeiten der Primärprophylaxe und Sekundärprophylaxe des Barrett-Ösophagus. Aktuelle Studien untersuchen den Einfluss einer Medikamentösen Therapie durch Acetylsalicylsäure und Protonen-Pumpen-Inhibitoren [96]. In unserer Studie konnten wir neuartige Daten über die Verteilung der unterschiedlichen Längen der Barrett-Segmente bei Patienten mit neudiagnostiziertem Adenokarzinom der Speiseröhre, durch die Verwendung von populationsbasierten Daten über das Karzinomrisiko und der Prävalenz des Barrett-Ösophagus gewinnen. Im Fazit kommen wir in unserer Studie zu dem Schluss, dass die Entscheidung für oder gegen eine Überwachungs-endoskopie bei Patienten Barrett-Ösophagus in Abhängigkeit der unterschiedlichen Barrett-Segment-Längen zu treffen ist.

5. Zusammenfassung

Das Karzinomrisiko nimmt mit der Länge des Barrett-Ösophagus zu. Für zukünftige Überwachungsstrategien wäre die Kenntnis der Risikos in Abhängigkeit von der jeweiligen Barrett-Segmentlänge wünschenswert.

Das Ziel dieser retrospektiven, populationsbasierten Studie war die jährliche Barrett-Adenokarzinomrate in Abhängigkeit von der Barrett-Segmentlänge sowie die Zahl der Patienten zu bestimmen, die einer Überwachungsendoskopie unterzogen werden müssen um ein Barrett-Adenokarzinom zu detektieren. Dies hätte weitreichende Folgen für etwaige Kontrollendoskopien. Die Analyse der Studie basiert auf drei ver-

schiedenen Datenquellen. Die Bestimmung der Prävalenz der unterschiedlichen Barrett-Längen (Long-Segment-Barrett-Ösophagus (LSBE) $\geq 3\text{cm}$; Short-Segment-Barrett-Ösophagus (SSBE) $\geq 1\text{cm}$ bis $< 3\text{cm}$; Ultra-Short-Segment-Barrett-Ösophagus (USBE) $< 1\text{cm}$) in einer großen Kohorte mit 1017 Patienten mit T1 Barrett-Karzinomen, die in der HSK Wiesbaden therapiert wurden. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde ein Barrett-Ösophagus durch die Präsenz von Becherzellen nachgewiesen. Anschließend bestimmten wir die Inzidenz von Barrett-Adenokarzinomen in der "Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)" Datenbank des Jahres 2010 bei Individuen mit einem Alter ≥ 50 Jahren. Als nächsten Schritt führten wir ein systematisches Review durch, um die Verteilung der Barrett-Länge in dieser Altersgruppe zu bestimmen. Die Transitions-Rate wurde berechnet, indem wir die jährliche Anzahl von Patienten mit Barrett-Adenokarzinom durch die Barrett-Prävalenz jeder Längen-Kategorie dividierten. Die Prävalenz des LSBE bei den Patienten mit T1 Barrett-Adenokarzinom war 56% (95% CI 53-59%), des SSBE 24% (95%CI 21-26%) und des USBE 20% (95%CI 18-23%). Unser systematisches Review ergab eine populationsbasierte Prävalenz des LSBE von 1%, des SSBE von 8% und des USBE von 15%. Wendet man diese Prävalenzraten an, haben Patienten mit LSBE eine Karzinom-Inzidenz von 3.1, mit SSBE von 0,2 und mit USBE von 0,1 pro 1000 Patienten. Um ein Karzinom zu detektieren müssten 318 Patienten mit LSBE, 4349 Patienten mit SSBE und 9008 Patienten mit USBE einer Überwachungsendoskopie unterzogen werden. Ungefähr die Hälfte aller Barrett-Adenokarzinome entwickeln sich im SSBE und USBE. Jedoch müsste eine sehr große Anzahl von Patienten einer Überwachungsendoskopie unterzogen werden, um ein Barrett-Adenokarzinom zu detektieren. Dies stellt den Wert von Überwachungsendoskopien bei Patienten mit kurzem Barrett-Segment gerade im Hinblick auf die limitierten Ressourcen im Gesundheitssystem in Frage.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Prag-Klassifikation der International Working Group for the Classification of Esophagitis , Quelle: http://www.iwgco.org...	3
Abbildung 2: Krebsgesamtüberlebensrate, Vergleich der relativen 5-Jahres-Überlebensraten, nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2009 - 2010 (Periodenanalyse). Quelle: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.h	7
Abbildung 3: Anatomie des Ösophagus. Quelle: http://www.isau.de/id/images/Oesophagus.gif	9
Abbildung 4: Histologie des Ösophagus. Quelle: http://histohelp.files.wordpress.com/2011/09/screen-capture7.png	10
Abbildung 5: Histologie des Magens. Quelle: http://wwwalt.med-rz.uniklinik-saarland.de/med_fak/anatomie/bock/3D/framemag.htm	11
Abbildung 6: Histologie Zylindermetaplasie Ösophagus. Quelle: Prof. Dr. med. M. Vieth Institut für Pathologie Klinikum Bayreuth GmbH	12
Abbildung 7: Histologie physiologische Schleimhaut Prof. Dr. med. M. Vieth Institut für Pathologie Klinikum Bayreuth GmbH	12
Abbildung 8: Barrett-Frühkarzinom. Quelle: PD Dr. Oliver Pech	14
Abbildung 9 : Barrett-Frühkarzinom. Quelle: PD Dr. Oliver Pech	15
Abbildung 10: Short-Segment-Barrett-Ösophagus. Quelle: PD Dr. Oliver Pech	17
Abbildung 11: Long-Segment-Barrett-Ösophagus. Quelle: PD Dr. Oliver Pech.	18
Abbildung 12: Endoskopische Resektion der Mukosa/Submukosa des Ösophagus.	28
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung, Alter, Geschlecht, der 1017 Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre.	32
Abbildung 14: Barrett-Karzinomrisiko in verschiedenen Studien.	33

Abbildung 15: Schwellenwert -Analyse (Barrett Prävalenz und Karzinomrisiko) ... 34

Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit Barrett-Ösophagus, die einer Endoskopie unterzogen werden müssten um einen Patienten mit Karzinom, auf der Basis des Überwachungsintervalls zu detektieren. 37

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Japanische TNM Klassifikation der Magenfrühkarzinome.....	25
Tabelle 2: Prozentuale Verteilung, Alter, Geschlecht, der 1017 Patienten mit T1 Adenokarzinom der Speiseröhre.	31
Tabelle 3: Barrett-Prävalenz nach Alter und Geschlecht in verschiedenen Studien	33
Tabelle 4: Prävalenz des Barrett-Ösophagus in der Bevölkerung, eingeteilt nach Barrett-Länge und Verteilung nach Barrett-Ösophagus unter T1 Adenokarzinom-Patienten.	34
Tabelle 5: Base-case-Analyse. Angaben über die Entartungs-Rate und Anzahl der Patienten die einer Endoskopie unterzogen werden müssten um einen Patienten mit Karzinom zu detektieren (NNT) unter Patienten mit T1-Adenokarzinom, Publikationen über die Barre.....	36
Tabelle 6: Sensitivitätsanalyse der Barrett-Prävalenz, jährliche Entartungsrate und Anzahl der Patienten die einer Überwachungs-Endoskopie unterzogen werden müssen um einen Karzinom-Patienten zu detektieren = number needed to tested (NNT) abhängig von der Barre	38

7. Literaturverzeichnis

1. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK.

The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295:76-480.

2. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner

RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46:9-13.

3. Faller G, Borchard F, et al. Histopathological diagnosis of Barrett's mucosa and associated neoplasias: results of a consensus conference of the Working Group for Gastroenterological Pathology of the German Society for Pathology on 22 September Erlangen. *Virchows Arch* 2003;443: 597-601.

4. Richter JE. Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: acid, weak acid and bile. *Am J Med Sci.* 2009; 338: 89 - 95.

5. Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Risk Factors for Barrett ' s Esophagus among Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Community Clinic-Based Case – Control Study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 834 – 842.

6. La Anderson, Watson RG, Murphy SJ, Johnston BT, Comber H, Mc Guigan J, et al. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (10): 1585–1594.

7. Sharma P. Risk of cancer in Barrett's esophagus. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002;5:248-250.

8. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, Madisch A, Micklefield G, Messmann H, et al. Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 2005;43: 163–164.

9. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888–1895.

10. Shaheen NJ, Crosby M A, Bozyski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333–338.

11. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al.Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus.N Engl J Med 2011;365:1375-83.

12. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK.

Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction

Lancet 1994;344:1533-1536.

13. Pereira AD, Suspiro , Chaves P, Saraiva A,Glória L, Mendes de Almeida JC, Leitaõ CN, Soares J, MiraFC. Short segments of Barrett's epithelium and intestinal metaplasia in normal appearing oesophagogastric junctions: the same or two different entities? Gut 1998;42:659-662.

14. Sampliner RE,Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus Am J Gastroenterol 2002;97:1888-1895.

15. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 2014;63:7-42.

16. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, et al.[S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the german society of gastroenterology]. Gastroenterol 2014;52:1299-346.

17. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:220-7.

18. Richter JE.Short Segment of Barrett's Esophagus: Ignorance may be bliss, Am J Gastroenterol 2006;101:1183-1185.

19. Barrett NR.The lower esophagus lined by columnar epithelium. Surgery 1957;41:881 – 894.

20. Barrett NR.Chronic peptic ulcer of the Oesophagus and "Oesophagitis".Surgery 1950;38:175 – 182.

21. Allison PR, Johnstone AS, et al.The esophagus lined with gastric mucous membrane.Thorax 1953; 8: 87-101.

- 22. Riemann JF, Fischbach W, Gall PR, Mössner J.** Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis, 1. Auflage, 2007, S.415 Thieme Verlag.
- 23. Krebs in Deutschland 2007/2008.** 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012, S.29-32.
- 24. Pohl H, Welch HG.** The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. J Natl cancer Inst 92 2005;2:142-146.
- 25. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE.** Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. Gut 2000;46:9-13.
- 26. Di Pietro M, Fitzgerald RC.** Barrett's oesophagus: an ideal model to study cancer genetics. Hum Genet 2009;126(2):233-246.
- 27. Lipper H.** Lehrbuch Anatomie. 8., völlig überarbeitete Auflage. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2008;230-236.
- 28. Pape H, ChKlinke R, Silbernagl S, et al.** Physiologie. 6., überarbeitete Auflage, Stuttgart, Thieme Verlag, 2010;431-432.
- 29. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, et al.** Prometheus Lernatlas der Anatomie, Hals und Innere Organe. 1. Auflage, 2005, Thieme Verlag;70-74, 180-186.
- 30. Drake RL, Vogl M, Mitchell WM et al.** Gray's Anatomy for Students, 1. Auflage, 2007, Elsevier GmbH, München;89-92.
- 31. Putz R, Pabst R.** Allgemeine Anatomie Bewegungsapparat Innere Organe Neuroanatomie 22., neu bearbeitete Auflage, Elsevier GmbH, München;362-367, 386-491.
- 32. Uhlig N.** Kurzlehrbuch Histologie 2. Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart; 137-141.

- 33. Xia H, Jamshid SK, Nicholas JT, et al.** Antral-Type Mucosa in the Gastric Incisura, Body, and Fundus (Antralisation): A link between Helicobacter pylori infection and intestinal metaplasia? *Am J Gastroenterol* 2000;95:114-121.
- 34. Sampliner RE.** Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1028-1032.
- 35. Hirota Wk, Loughney TL, Lazas DJ, et al.** Specialized intestinal Metaplasia, Dysplasia and Cancer of the Esophagus and Esophagogastric junction :Prevalence and clinical Data. *Gastroenterology* 1999;116:277-285.
- 36. Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Ell C.** Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007 Jan;39(1):80-3.
- 37. McClave SA, Boyce HW, Gottfried MR.** Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic criterion. *Gastrointest Endosc* 1987;33:413-416.
- 38. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, et al.** [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology]. *Z Gastroenterol* 2014;52:1299-346.
- 39. Ott R, Lersch C, Werner M , Classen M.** Barrett-Ösophagus – Diagnose und Management. *Internist* 2000;41:802 – 816.
- 40. Arnold R, Wied M.** Barrett-Ösophagus: Epidemiologie, Karzinomhäufigkeit, Screening-Notwendigkeit *Internist* 2003; 44:43–51.
- 41. Zentilin P, Conio M, et al.** Comparison of the main oesophageal pathophysiological characteristics between short and long-segment Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:893-898.
- 42. Canto MI, Yoshida T, Gossner L.** Chromoendoscopy of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2002; 34: 330–6.
- 43. Yuki T, Amano Y, Kushiya Y, Takahashi Y, Ose T, Moriyama I, Fukuhara H, Ishimura N, Koshino K, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y.** Evaluation of modified crystal violet chromoendoscopy procedure using new mucosal pit pattern classification for detection of Barrett's dysplastic lesions. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 296-300.

- 44. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Chandraskhara V, Chathadi KV, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Hwang JH, Jue TL, Pasha S, Sharaf R, Shergill AK, Dominitz JA, Cash BD.** American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2013; 77: 328-34.
- 45. Messmann H, Schlottmann K.** Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 78–81.
- 46. Heeren PA, van Westreenen HL, Geersing GJ, van Dullemen HM, Plukker JT.** Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy*. 2004 Nov;36 (11):966-71.
- 47. Lightdale CJ, Kulkarni KG.** Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 10;23(20):4483-9.
- 48. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ.** A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 474-9.
- 49. Catalano MF, Sivak MV, Jr, Rice T, Gragg LA, Van Dam J.** Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 442-6.
- 50. Thomas P, Doddoli C, Neville P, et al.** Esophageal cancer resection in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 11: 941–6.
- 51. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE.** Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128–37.
- 52. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL.** Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117–27.
- 53. Pech O, May A, Rabenstein T, Gossner L, Ell C.** Endoscopic resection in neoplastic lesions of the oesophagus. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388:421–424.

- 54. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, Muller H, Seitz G, Vieth M, Stolte M, Ell C.** Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 1085-91.
- 55. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, Nachbar L, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M.** Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc.* 2007;65(1):3-10.
- 56. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al.** Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-9.
- 57. Onozato Y, Ishihara H, Iizuka H, Sohara N, Kakizaki S, Okamura S, Mori M.** Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and large flat adenomas. *Endoscopy.* 2006 Oct;38(10):980-6.
- 58. Pech O, Behrens A, May A, et al.** Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 1200–1206.
- 59. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH.** Comparison between Endoscopic and Surgical Resection of Mucosal Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus at Two High-Volume Centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67-72.
- 60. Prasad GA, Wu TT, Wagle DA, Buttar NS, Wongkeesong LM, Dunagan KT, et al.** Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2009; 137: 815-23.
- 61. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Günter E, Vieth M, Stolte M, Ell C.** Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2589-97.
- 62. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, Gossner L, Stolte M, Vieth M, Ell C.** Efficacy, safety and long-term results of endoscopic treatment for early-stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 630-5.

- 63. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, et al.** Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy*.2010; 42: 1030-6.
- 64. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al.** Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-31.
- 65. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al.** Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-57.
- 66. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al.** Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010;59:1030-6.
- 67. Committee ASoP, Evans JA, Early DS, et al.** The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1087-94.
- 68. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al.** American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084-91.
- 69. Coleman HG, Bhat SK, Murray LJ, et al.** Symptoms and Endoscopic Features at Barrett's Esophagus Diagnosis: Implications for Neoplastic Progression Risk. *Am J Gastroenterol* 2014;109:527-34.
- 70. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al.** Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 2002;97:1930-6.
- 71. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, et al.** Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:200-7.
- 72. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS.** Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3413-9.

- 73. Wani S, Falk G, Hall M, et al.** Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:220-7; quiz e26.
- 74. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al.** The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970-6.
- 75. Pech O, May A, Manner H, et al.** Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660 e1.
- 76. Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, et al.** Comparing trends in esophageal adenocarcinoma incidence and lifestyle factors between the United States, Spain, and the Netherlands. *Am J Gastroenterol* 2014;109:336-43; quiz 335, 344.
- 77. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, et al.** Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014;25:283-90.
- 78. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G.** Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461-7.
- 79. Kendall BJ, Whitman DC.** Temporal changes in the frequency of new cases of barrett's esophagus in an Australian health region. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1178-1182.
- 80. Thrift AP, Whiteman DC.** The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and birth cohort effects on recent trends. *Ann Oncol* 2012;23:3155-62.
- 81. Liu W, Hahn H, Odze RD, et al.** Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol* 2009;104:816-24.
- 82. Gatenby PAC, Ramus JR, Caygill CPJ, Shepherd NA, Watson A.** Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:524-530.

- 83. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q Stephenson TJ, Ackroyd R.** Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1271–1274.
- 84. 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. *BSG Guidelines Gastroenterol*: 2005; 1–42.
- 85. Westerhoff M, Hovan L, Lee C, et al.** Effects of Dropping the Requirement for Goblet Cells from the Diagnosis of Barrett's Esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012;10:1232-6.
- 86. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
- 87. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al.** Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-57.
- 88. Shaheen NJ, Dulai GS, Ascher B, et al.** Effect of new diagnosis of Barrett's esophagus on insurance status. *Am J Gastroenterol* 2005;100:577-80.
- 89. Shaheen NJ, Green B, Medapalli RK, et al.** The perception of cancer risk in patients with prevalent Barrett's esophagus enrolled in endoscopic surveillance program. *Gastroenterology* 2005;129:429-36.
- 90. American Gastroenterological Association medical position paper on the management of gastroesophageal reflux disease.** *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391, 1391.e1-5.
- 91. Dassopoulos T, Inadomi JM, Lewis JD, et al.** The development of clinical guidelines by the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2010;138:417-418.

- 92. Lao-Sirieix P, Lovat L, Fitzgerald RC.** Cyclin A immunocytochemistry as a risk stratification tool for Barrett's esophagus surveillance. *Clin Cancer Res* 2007;13:659-65.
- 93. Keswani RN, Noffsinger A, Waxman I, Bissonnette M.** Clinical Use of p 53 in Barrett's esophagus . *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2006;15:1243-49.
- 94. Scheil-Bertam S, Lorenz D, Ell C, Sheremet E, Fisseler-Eckhoff A.** Expression of alpha-methylacyl coenzyme A racemase in the dysplasia carcinoma sequence associated with Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 2008;21:961-67.
- 95. Galipeau PC, Li X, Blount PL, et al.** NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4:e67.
- 96. Corley DA, Kerlikowske K, Vema R, Buffler P.** Protective association of aspirin/NSAID and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:47-56.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Oliver Pech für die Überlassung des Themas und die stets kompetente und überaus engagierte Betreuung meiner Dissertation.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Heiko Pohl für die großartige Unterstützung unter anderem bei der statistischen Auswertung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. M. Vieth für die Verwendung der Histobilder.

Herzlichen Dank an meinen Großvater für die motivierenden Worte.

9. Lebenslauf

Daten zur Person

Vor- und Familienname: Haris Arash-Asish
Adresse: Dotzheimer Straße 100
65197 Wiesbaden
Telefon: +49178/4931032
E-Mail: haris.arash@yahoo.de
Geburtstag: 26.11.1982
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Berufliche Tätigkeiten

2003-2006 Ausbildung zum Krankenpfleger,
Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden
2006-2013 Krankenpfleger, Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden
02/2013 Assistenzarzt Innere Medizin, Asklepios Paulinen Klinik
04/2015 Assistenzarzt Innere Medizin, Dr. Horst Schmidt Klinik

Schulbildung

1994-1998 Grundschule Wald-Michelbach
1998-2002 Martin-Niemöller-Schule Wiesbaden, Abitur 2002

Praktika und Famulaturen

09.-10./2010	Internistische Notaufnahme St.- Josefs- Hospital Wiesbaden
03.-04./2010	Urologie Dr. Horst Schmidt Kliniken
03.-04./2011	Kinderklinik Dr. Horst Schmidt Kliniken
08.-09./2011	Radiologie American University of Beirut

Studium und Praktisches Jahr

WS 2007-SS 2009	Vorklinik, Johannes Gutenberg Universität Mainz
08/2009	Physikum
WS 2009-SS 2012	Klinisches Studium, Johannes Gutenberg Universität Mainz
08/2012-12/2012	1. Tertial Wahlfach Pädiatrie GPR Rüsselsheim
12/2012-02/2013	2. Tertial Chirurgie GPR Rüsselsheim
02/2013-03/2013	3. Tertial Chirurgie Western Regional Hospital Pokhara/Nepal
04/2013-07/2013	3. Tertial Innere Medizin GPR Rüsselsheim

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Persisch	Muttersprache
Englisch	fließend

Haris Arash

Wiesbaden, den 12.04.2015