

## Ösophaguskarzinom 2004

J.R. Siewert B.H.A. von Rahden H.J. Stein

Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

### Schlüsselwörter

Ösophaguskarzinom · Adenokarzinom · Plattenepithelkarzinom · Ösophagektomie · Limitierte Resektion des ösophago-gastralen Übergangs (Prognose, Überleben)

### Zusammenfassung

Die zwei histopathologischen Typen des Ösophaguskarzinoms, Adeno- und Plattenepithelkarzinom, sind grundverschiedene Entitäten. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Epidemiologie, Patiententypus, bevorzugter Lokalisation und Pathogenese. Ein rasanter Inzidenzanstieg ist in der westlichen Welt für das Adenokarzinom zu beobachten, wohingegen die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms eher abnimmt. Die operative Behandlung ist die Therapie der Wahl für alle resektablen Tumorstadien, vor systemischer Generalisierung der Erkrankung. Für die Planung einer individuellen, für den jeweiligen Patienten maßgeschneiderten Therapie ist das präoperative Staging essentiell. Dies umfasst heute die Endoskopie mit Biopsie, den endoskopischen Ultraschall, die Pharyngoösophagographie und die Computertomographie. Zusatzinformationen bringt die Positronenemissionstomographie (FDG-PET), welche sowohl für den Ausschluss einer systemischen Metastasierung als auch für die frühe Response-Evaluation unter multimodaler Therapie genutzt wird. Die transthorakale Ösophagektomie mit En-bloc-Lymphadenektomie bietet die beste onkologische Radikalität. Eine Therapiealternative stellt beim Adeno-Frühkarzinom im distalen Ösophagus die limitierte Resektion mit Rekonstruktion durch Dünndarminterponat dar. Sowohl die Prognose als auch die Lebensqualität sind nach diesen Eingriffen in den letzten Jahrzehnten entscheidend verbessert worden. Für eine Vielzahl der Patienten bestehen heute gute Heilungschancen.

### Key Words

Esophageal cancer · Adenocarcinoma · Squamous cell carcinoma · Limited resection of the esophagogastric junction (prognosis, survival)

### Summary

#### *Esophageal Cancer 2004*

The two histological types of esophageal cancer, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, are increasingly recognized as entirely different entities. They differ with respect to epidemiology, patient type, preferred localization as well as pathogenesis. The rapidly rising incidence of esophageal adenocarcinomas in the Western world is in sharp contrast to the decreasing frequency of squamous cell cancers. Surgical resection is the treatment of choice for all resectable tumor stages, prior to systemic generalization of the disease. Preoperative staging is most essential for planning of a tailored surgical strategy for each individual patient. Staging includes endoscopy with biopsy, endoscopic ultrasound, pharyngo-esophagography, and CT scan. Additional information on systemic tumor spread is obtained by positron emission tomography (FDG-PET). FDG-PET is also increasingly used for early response evaluation during neoadjuvant treatment. Transthoracic en bloc esophagectomy offers the best surgical radicality. Limited resection of the esophagogastric junction and reconstruction with a pedicled jejunal loop is an alternative treatment for early adenocarcinomas of the distal esophagus. Prognosis as well as quality of life after these surgical procedures have substantially improved during the past decade. Good chances for cure can nowadays be offered to a large number of patients.

## Einleitung

Die aktuellen epidemiologischen Statistiken zeigen, dass das Ösophaguskarzinom zu den am stärksten zunehmenden gastrointestinalen Tumoren überhaupt gehört – zumindest weist dies der Krebsatlas des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg aus [1]. Eine nähere Analyse dieser Zahlen zeigt allerdings, dass das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre keineswegs in seiner Inzidenz zunimmt, sondern ausschließlich das Adenokarzinom (so genanntes Barrett-Karzinom) [2]. Letzteres zeigt die stärkste Inzidenzzunahme aller gastrointestinalen Tumoren [3]. Allein diese epidemiologischen Fakten weisen bereits darauf hin, dass die Onkogenese dieser beiden Spielarten des Ösophaguskrebses unterschiedlich sein muss. Sonst könnte es zu einer solchen unterschiedlichen Inzidenzentwicklung nicht kommen.

Dem ist tatsächlich so: Während das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre z. B. mit den Noxen Alkohol und Nikotin streng assoziiert auftritt, geht das Adenokarzinom der Speiseröhre praktisch immer mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit und mit einem deutlich erhöhten Körpermassenindex (body mass index; BMI) – speziell mit einer pathologischen Schulter/Hüftumfangrelation als möglichem Hinweis auf die Bedeutung der Bauchfettsucht – einher. So wundert es nicht, dass auch der Patiententypus, der von der einen oder anderen Karzinomform betroffen ist, ganz unterschiedlich ist. Während Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom häufig alkohol- und nikotinabhängig sind sowie eher unterernährt erscheinen, sind Patienten mit einem Adenokarzinom in der Regel übergewichtig und leben auf einem deutlich höheren sozialen Niveau. Konsequenterweise haben beide Patiententypen auch unterschiedliche Begleiterkrankungen: Plattenepithelkarzinompatienten haben in zirka 30% gleichzeitig eine alkoholtoxische Leberzirrhose, während die Adenokarzinompatienten häufig eine koronare Herzkrankheit aufweisen (Tab. 1).

All diese epidemiologischen Daten weisen bereits darauf hin, dass beide Ösophaguskarzinomtypen als unterschiedliche Erkrankungen erkannt und behandelt werden müssen. In den USA beginnt sich diese Erkenntnis erst jetzt, also deutlich später als in Europa, durchzusetzen. Da zusätzlich auch noch die Lokalisation der beiden Tumortypen und ihr Tumorwachstumsverhalten (Plattenepithelkarzinome wachsen mehr diffus, Adenokarzinome mehr intestinal exophytisch) unterschiedlich sind, verwundert es nicht, dass auch die Prognose dieser beiden Erkrankungen unterschiedlich ist. Die Histologie ist deshalb ein gesicherter unabhängiger Prognosefaktor des Ösophaguskarzinoms [5] (Tab. 2).

## Präoperative Diagnostik

Ganz am Anfang aller diagnostischen Maßnahmen steht in aller Regel die Endoskopie, die gleichzeitig zu einer gezielten Gewebentnahme und zur histologischen Sicherung führt. Bereits makroskopisch kann der erfahrene Untersucher mit großer Wahrscheinlichkeit ein Plattenepithelkarzinom von einem Adenokarzinom unterscheiden. Die Biopsie sichert die Diagnose, wobei selten ein-

Tab. 1. Chirurgische Epidemiologie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus<sup>a</sup> (modifiziert nach [4])

	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	Signifikanz
Medianes Alter, Jahre	53,4	62,6	< 0,001
Geschlechterverhältnis (M:F)	7 : 1	8 : 1	n. s.
Beruf (Prävalenz), %			
Akademiker	20,8	52,9	
«White collar»	27,2	27,7	< 0,001
«Blue collar»	52,2	20,2	
Alkoholabusus (Prävalenz), %	69,7	42,3	< 0,001
Rauchen (Prävalenz), %	69,3	51,9	< 0,05
Malnutrition (Prävalenz), %	24,1	1,9	< 0,001
Pulmonale Funktion (FEV1), % vom Soll	82,5	93,7	< 0,05
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Prävalenz), %	19,5	34,8	< 0,01
Leberfunktionseinschränkung (Prävalenz), %	35,3	24,9	< 0,05

<sup>a</sup> 1285 konsekutive Patienten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.

Tab. 2. Unabhängige Prognosefaktoren nach Resektion eines Ösophaguskarzinoms<sup>a</sup> (modifiziert nach [4])

	Signifikanz	Relatives Risiko Exp(B)
Histologischer Tumortyp Adeno-/Plattenepithelkarzinom	0,000	2,005
Geschlecht	0,068	0,764
Alter	0,036	1,011
T-Kategorie	0,000	1,863
N-Kategorie	0,000	1,773
M-Kategorie	0,048	1,329
R (Residualtumorstatus)	0,000	1,752
G (Grading)	0,364	1,073

<sup>a</sup> Multivariate Analyse von 1285 resezierten Patienten (Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München).

mal Unklarheiten bestehen können. Dennoch gelingt es am Ende fast immer, den Tumor histologisch als Plattenepithel- oder als Adenokarzinom der Speiseröhre auszuweisen.

Ein Röntgenbreischluck ist nach unserer eigenen Erfahrung immer noch interessant, weil diese Untersuchung die Achsabweichung der Speiseröhre gut erkennen lässt und damit indirekt Hinweise auf die Umgebungsbeziehung des Tumors zulässt.

Die weitere Diagnostik orientiert sich aus chirurgischer Sicht ganz an der Frage, ob eine R0-Resektion des Tumors möglich sein wird oder nicht. Das eigentliche Staging (Einordnung in TNM-Kategorien) tritt demgegenüber zurück, dies umso mehr als die T-Kategorie als Therapiestratifikationsmerkmal dient und vor allen Dingen eine etwaige Fernmetastasierung (M-Kategorie) therapeutische Konsequenzen hat, während die N-Kategorie – zumindest was die regionalen Lymphknoten angeht – ohne therapeutische Relevanz bleibt. Die T-Kategorie lässt sich gut über den endoluminalen Ul-

traschall erfassen, wenngleich man sagen muss, dass durch die zunehmend besser werdende Qualität der Computertomographie-Geräte, diese Frage mehr und mehr auch vom Computertomogramm (CT) beantwortet wird. Das CT bietet darüber hinaus gleichzeitig auch einen Hinweis auf regionäre oder ferne Lymphknotenmetastasen, und vor allen Dingen dient es dem Ausschluss einer Fernmetastasierung. Eine Fernmetastasierung kann auch mit dem Positronenemissionstomographie (PET)-Scan oder mit dem kombinierten PET-CT erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Da die PET-Untersuchung im weiteren Verlauf für die Unterscheidung von Respondern bzw. Non-Respondern unter einer etwaigen neoadjuvanten Therapie wichtig ist [6, 7], hat sie mittlerweile einen wichtigen Stellenwert in der Primärdiagnostik des Ösophaguskarzinoms erobert.

Bei Tumoren mit Bezug zum Tracheobronchialsystem ist die Bronchoskopie zum Ausschluss einer Tumordinfiltration obligat.

Essentiell im Rahmen der präoperativen Diagnostik ist eine sorgfältige Risikoanalyse des Patienten, wobei es in erster Linie darum geht, die postoperativ wesentlichen Organfunktionen (Lunge, Herz, Leber) abzuklären [8, 9].

## Therapiewahl

Aus dem Mosaik dieser Informationen ergibt sich dann eine individuelle, auf den Einzelpatienten und seine Tumorerkrankung fokussierte Therapieentscheidung [10]:

*Beim Nachweis von Fernmetastasen (M1)* scheidet grundsätzlich jede chirurgische Option aus. Diese Patienten bedürfen einer palliativen Therapie, die im Regelfall nicht chirurgisch ist. Palliative chirurgische Maßnahmen sind nur noch ausnahmsweise indiziert.

*Das eigentliche Frühkarzinom (T1a und b)* der Speiseröhre wird je nach Histologie unterschiedlich behandelt. Handelt es sich um ein *Plattenepithel-Frühkarzinom*, kommt zwar theoretisch auch – zumindest beim reinen Mukosakarzinom – eine lokoregionale endoskopische Mukosektomie in Frage. In aller Regel liegt aber in unseren Breiten ein Submukosakarzinom (T1b) vor. In Anbetracht der opulenten Lymphgefäßversorgung der Speiseröhre ist beim Vorliegen eines Submukosakarzinoms bereits in über 40% mit einer regionären Lymphknotenmetastasierung zu rechnen [11]. Aus diesem Grund kommt in der westlichen Hemisphäre nur eine subtotale Ösophagektomie mit mediastinaler und abdomineller Lymphadenektomie als Therapie in Frage.

Anders ist die Situation beim Vorliegen eines *Adeno-Frühkarzinoms*. Hier kann in Anbetracht der besonderen Situation des Barrett-Ösophagus und als Konsequenz einer lang andauernden Refluxkrankheit von einer erst deutlich später einsetzenden Lymphknotenmetastasierung ausgegangen werden. T1a-Karzinome haben praktisch niemals Lymphknotenmetastasen, T1b-Karzinome in etwa 20% [12]. Besteht der Verdacht auf ein Mukosakarzinom, ist die endoskopische Mukosektomie indiziert. Ergibt das Mukosa-Exzidat tatsächlich ein reines Mukosakarzinom, ist eine weitere chirurgische Therapie nicht notwendig. Liegt dagegen ein Submukosakarzinom vor, entstehen chirurgische Konsequen-

zen. Da die Unterscheidung zwischen T1a und T1b präoperativ in der Regel nicht gelingt [13], kann bei jüngeren und Nichtrisiko-Patienten auch beim Frühkarzinom eine chirurgische Option erwogen werden. Bei älteren und risikobelasteten Patienten ist dagegen die endoskopische Mukosektomie angezeigt. In Anbetracht der Tatsache, dass Lymphknotenmetastasen relativ spät entstehen und darüber hinaus in aller Regel zunächst rein regional sind, ist eine limitierte Chirurgie dieser Frühkarzinome mittlerweile allgemein anerkannt und erprobt [12, 14]. Hier gilt es, immer die maligne Läsion und vor allen Dingen auch den gesamten präoperativ endoskopisch am oralen Ende Clip-markierten Barrett-Ösophagus zu exstirpieren. Die Wiederherstellung der Intestinalpassage erfolgt vorzugsweise durch ein gefäßgestieltes Dünndarmsegment von 8–12 cm Länge. Dieses Operationsverfahren wurde vor vielen Jahren von Merendino als Antirefluxoperation beschrieben [12, 14]. Neben der limitierten Ösophagus- bzw. Kardiaresektion ist zunächst immer noch die regionale Lymphadenektomie im unteren Mediastinum und im Bereich des Truncus coeliacus Bestandteil der Operation. Inwieweit hier das derzeit in Erprobung befindliche «sentinel lymph node mapping» eine Modifikation und Individualisierung der Lymphadenektomie ermöglichen wird, muss noch offen bleiben.

Darüber hinaus bedürfen die die Muscularis der Ösophaguswand infiltrierenden *Karzinome (T2)* der radikalen chirurgischen Ösophagektomie mit intrathorakaler oder zervikaler Ösophagogastronomie.

*Lokal fortgeschrittene Tumoren der Speiseröhre (T3/T4)* werden heute zunehmend der präoperativen, d. h. neoadjuvanten, Therapie zugeführt. Hier ist das Vorgehen bei den beiden Tumortypen unterschiedlich [15].

Während das *Plattenepithelkarzinom* in aller Regel im mittleren oder oberen Drittel der Speiseröhre gelegen ist und häufig bereits im engeren Kontakt zum Tracheobronchialsystem steht, ist das Barrett-Karzinom überwiegend im unteren Drittel, ohne Bezug zum Tracheobronchialsystem, lokalisiert.

Die höher lokalisierten Plattenepithelkarzinome benötigen, um später doch noch R0-resezierbar zu sein, ein so genanntes Tumor Downsizing. Dies kann am Besten durch eine kombinierte Radiochemotherapie erreicht werden. Deswegen ist die kombinierte Radiochemotherapie auch die neoadjuvante Therapie der Wahl beim lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre. Die Ansprechraten liegen bei etwa 50%. Das Ansprechen kann durch eine PET-Untersuchung verifiziert werden [6].

Diese präoperative Identifikation von Respondern bzw. Non-Respondern unter der präoperativen Therapie hat zunehmend größere therapeutische Relevanz. Während Responder in unserer Erfahrung in jedem Fall «second line» radikal chirurgisch behandelt werden sollten, muss man dieses Vorgehen bei den Non-Respondern mehr und mehr in Frage stellen. Da der Eingriff der subtotalen Ösophagektomie mit Lymphadenektomie bei einem vorbestrahlten Patienten mit einem höheren Risiko (Immunsuppression) [16] als beim nicht vorbehandelten Patienten behaftet ist, sind wir zu einer so genannten Sicherheitschirurgie übergegangen. Dies bedeutet eine subtotale Ösophagektomie und mediastinale Lymph-

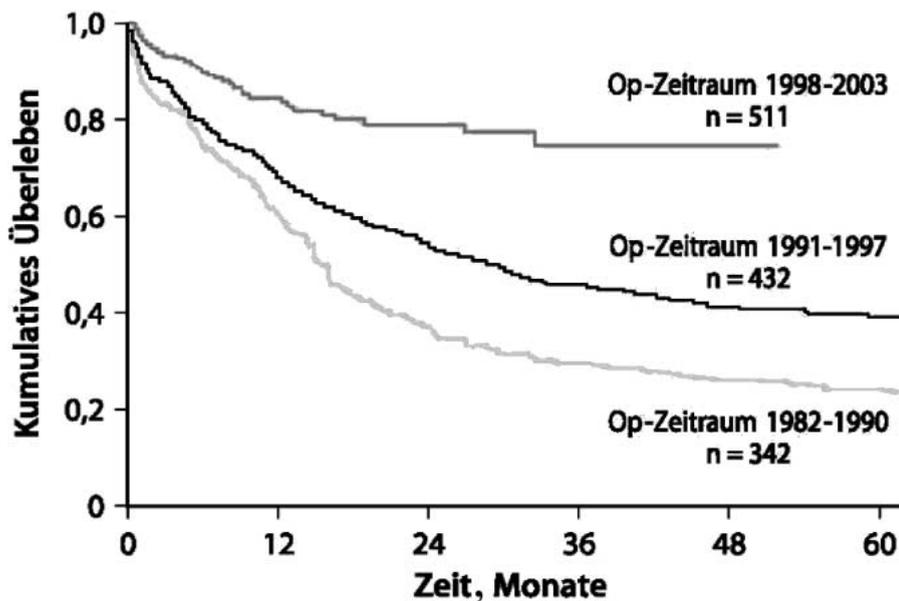


Abb. 1. Verbesserte Prognose des Ösophaguskarzinoms als Folge von Risikominimierung und Individualisierung der Therapie. Darstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier mit differentieller Analyse dreier Zeitperioden. Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (modifiziert nach [4]).

adenektomie in der ersten Operation und eine Rekonstruktion nach etwa 8–12 Tagen nach Verklebung des hinteren Mediastinums durch Magenschlauchinterposition im vorderen Mediastinum [17]. Auf diese Weise können mögliche postoperative Komplikationen, z. B. Anastomoseninsuffizienzen, gut therapiert werden. Die Letalität dieses zweiten Eingriffs liegt bei unter 2% und damit deutlich unter der Mortalität der einzeitigen Resektion [17].

Non-Responder-Patienten haben darüber hinausgehend ein deutlich erhöhtes Risiko. Sowohl Komplikationsrate als auch Mortalität liegen höher als bei den Patienten mit positivem Response. Da die Prognose auch durch die Operation bei Non-Respondern nicht mehr günstig zu beeinflussen ist, sondern die Operation rein palliativen Charakter hat, muss zunehmend intensiver und sorgfältiger überlegt werden, ob Patienten, die als Non-Responder im PET identifiziert worden sind, überhaupt noch einer chirurgischen Therapie unterzogen werden sollen.

Anders ist das Vorgehen beim lokal fortgeschrittenen *Barrett-Karzinom*. Hier wird in Anlehnung an das Magenkarzinom eine präoperative Chemotherapie ohne gleichzeitige Strahlentherapie als ausreichend angesehen, weil das «Downsizing» des Tumors in Anbetracht seiner günstigeren Lage nicht essentiell ist. Die Ansprechquoten unter präoperativer Chemotherapie liegen bei etwa 60%. Auch hier lässt sich das Ansprechen sehr gut und zuverlässig durch eine PET-Untersuchung dokumentieren. Diese Unterscheidung zwischen Responder und Non-Responder gelingt bereits nach 14 Tagen. Ist ein Patient ein Responder, so sollte in jedem Fall die komplette Chemotherapie (in der Regel drei Zyklen) ausgeschöpft werden und erst dann die Operation durchgeführt werden.

Erweist sich der Patient nach 14 Tagen als Non-Responder, so ist der Umstieg auf die operative Therapie derzeit gut belegt, weil in jedem Fall das Fortsetzen der Chemotherapie zu keinem weiteren Erfolg führt. Aus diesem Grund führen wir bei Non-Respondern mit resektablen Tumoren nach initialer Chemotherapie die Resektion durch. Ist ein Tumor lokal nicht R0-resektabel, wird die Therapie als kombinierte Radiochemotherapie fortgesetzt, in der

Hoffnung doch noch ein «Downsizing» zu erzielen. Ist diese Therapie erfolgreich, erfolgt die chirurgische Therapie [15].

Erfreulicherweise hat die Chemotherapie praktisch keine negativen Auswirkung auf das Immunsystem und damit auch auf den postoperativen Verlauf. Auch diese Erfahrung spricht bei Non-Respondern für einen zügigen Umstieg auf die Operation.

Als Therapie der Wahl beim Barrett-Karzinom gilt heute die abdominothorakale Resektion vom proximalen Magen und subtotalen Ösophagus. Die Rekonstruktion erfolgt mit intrathorakaler Ösophagogastronomie. Die intrathorakale Anastomose hat in Anbetracht der Möglichkeiten der mediastinalen Lymphadenektomie im kontrollierten Vergleich eine bessere Prognose [18] als die transmediastinale Ösophagektomie. Darüber hinaus sind die Lebensqualität und vor allen Dingen die Schluckfunktion besser.

## Ergebnisse

Zunächst gilt festzuhalten, dass die postoperative Mortalität durch Standardisierung der Operationstechniken, durch zunehmend bessere Patientenselektion und schließlich durch standardisierte postoperative Intensivpflege in erfahrenen Zentren deutlich unter 2% gesunken ist. Hier ist zu erwähnen, dass dies stark assoziiert ist mit dem Faktum des so genannten *High-Volume-Hospitals* [19, 20]. Diese Zahlen lassen eine Konzentration der Ösophagus-Chirurgie auf Zentren dringend wünschenswert erscheinen.

Grundsätzlich gilt weiter, dass die Lebensqualität nach subtotaler Ösophagektomie gut ist und dafür der interponierte Magenschlauch so schmal wie möglich gewählt werden sollte und dass schließlich die Schluckfunktion nach intrathorakaler Anastomose besser ist als nach zervikaler Anastomose.

Das Überleben der Patienten ist bei Frühkarzinomen und insbesondere beim Barrett-Frühkarzinom exzellent und führt zu keiner Beeinträchtigung der normalen Lebenserwartung.

Lokal fortgeschrittene Tumoren werden heute standardisiert der neoadjuvanten Therapie – wie oben beschrieben – zugeführt. Diese Therapiemodalität ist deswegen so wichtig und sinnvoll, weil immer noch zirka 50% aller Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor in die chirurgische Behandlung kommen. Die beste Prognose haben Patienten, die auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprechen und dann R0-reseziert werden können. In diesem Subkollektiv von Patienten ist die Prognose anschließend so gut wie bei primär operierten Frühkarzinomen. Deutlich schlechter ist die Prognose bei Non-Respondern und bei solchen Patienten, in denen eine R0-Resektion nicht gelingt.

Die Prognose des Plattenepithelkarzinoms ist grundsätzlich schlechter, wiederum mit einer deutlich besseren Prognose der Responder gegenüber den Non-Respondern. Insgesamt gilt, dass die Prognose als Folge von Risikominimierung und Individualisierung der Therapie im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich besser geworden ist (Abb. 1). Insofern gibt es keinen Grund mehr zu zögern, die Ösophaguskarzinome aggressiv in der beschriebenen Form zu behandeln. Resignation ist nicht mehr angezeigt!

## Literatur

- 1 Becker N, Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg): Deutscher Krebsatlas. Berlin, Springer, 1997.
- 2 von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR: Barrett's esophagus and Barrett's carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2003;5:203–209.
- 3 Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049–2053.
- 4 Siewert JR, Stein HJ, Lordick F: Ösophaguskarzinom; in Siewert JR, Harder F Rothmund M (Hrsg): *Praxis der Viszeralchirurgie*, 2. Aufl. Berlin, Springer, 2004 (im Druck).
- 5 Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U: Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: Lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001;234:360–367.
- 6 Brücher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ, Werner M, Zimmerman F, Siewert JR, Schwaiger M: Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: Response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001;233:300–309.
- 7 Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmsberger H, Avril NE, Meisetschlager G, Busch R, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U: Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *Clin Oncol* 2001;19:3058–3065.
- 8 Bartels H, Stein HJ, Siewert JR: Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 1998;85:840–844.
- 9 Bartels H, Stein HJ, Siewert JR: Risk analysis in esophageal surgery. *Recent Results Cancer Res* 2000;155:89–96.
- 10 Stein HJ, Brücher BL, Sendlar A, Siewert JR: Esophageal cancer: Patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol* 2001;10:103–111.
- 11 Feith M, Stein HJ, Siewert JR: Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg* 2003;27:1052–1057.
- 12 Stein HJ, Feith M, von Rahden BHA, Siewert JR: Approach to early Barrett's cancer. *World J Surg* 2003;27:1040–1046.
- 13 Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdzarra V, Siewert JR, Classen M, Hofler H, Rösch T: You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002;50:599–603.
- 14 Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR: Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2000;232:733–742.
- 15 Lordick F, Stein HJ, Peschel C, Siewert JR: Neoadjuvant therapy in oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 2004;91:540–551.
- 16 Heidecke CD, Weighardt H, Feith M, Fink U, Zimmermann F, Stein HJ, Siewert JR, Holzmann B: Neoadjuvant treatment of esophageal cancer: Immunosuppression following combined radiochemotherapy. *Surgery* 2002;132:495–501.
- 17 Stein HJ, Bartels H, Siewert JR: Oesophaguscarcinom: Zweizeitiges Operieren als Mediastinitisprophylaxe beim Risikopatienten. *Chirurg* 2001;72:881–886.
- 18 Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662–1669.
- 19 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;349:2117–2127.
- 20 Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsitt PA: Surgical volume and quality of care for esophageal resection: Do high-volume hospitals have fewer complications? *Ann Thorac Surg* 2003;75:337–341.