Studiendesign	Multizentrische, prospektive Studie
Verantwortlicher Studienleiter nach AMG	PD Dr. med. Michael Quante, II. Medizinische Klinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar
Kontaktadresse/ Kontaktperson:	Prof. Dr. med. Michael Quante Klinikum rechts der Isar - Technische Universität München II. Medizinische Klinik, Ismaninger Straße 22, 81675 München michael.quante@tum.de Prof. Dr. med. Michael Quante Universitätsklinikum Freiburg Klinik für Innere Medizin II, Gastrointestinale Onkologie Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg michael.quante@uniklinik-freiburg.de
Studienziele/ Objectives	1. Analyse von potentiellen Biomarkern (Expression, Sequencing, Methylierung) als diagnostisches und prognoserelevantes Kriterium zur Bestimmung des Risikos im Barrett-Ösophagus (Metaplasie) eine Neoplasie zu entwickeln. 2. Bestimmung der Inzidenz der Entwicklung von LG-IEN, HG-IEN und AEG ausgehend von einem BE 3. Bestätigung, dass die Ursprungszelle des BE, wie in der Maus, in der Cardia lokalisiert ist, in den Ösophagus wandert und dort zur metaplastischen und dysplastischen Zelle differenziert. 4. Korrelation von epidemiologischen und anamnestischen Faktoren mit der BE-Progression und möglichen Serumparametern.
Zielparameter/ Objectives	In den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass das Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG) die Tumorentität mit der am schnellsten wachsenden Inzidenz in der industrialisierten Welt ist. Da die Prognose des AEG trotz verbesserter Therapiemodalitäten sehr schlecht ist, ist es wichtig die maligne Entartung frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln. Barrett-Ösophagus (BE) ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines AEG, weshalb Patienten mit BE regelmäßig endoskopiert werden, um mögliche intraepitheliale Neoplasien frühzeitig zu diagnostizieren. Biomarker, die mit wenig Surveillance Biopsien eine individuelle Prognose für die maligne Entartung der Metaplasie (BE) und damit eine Risikoevaluation ermöglichen, fehlen leider bisher. Um in Zukunft eine deutlichere Prognose zu ermöglichen und somit die Abstände der Surveillance-Endoskopien verlängern und die Belastung für den Patienten, als auch die Kosten minimieren zu können, wir nun in ein deutschlandweites Register (AIO BarrettNET) überführen.
Patientenzahl Number of patients	Geplant 2.000 Bereits eingeschlossen: Anzahl Studienpatienten: 851 (Stand 19.08.2021) Anzahl Studienvisiten: 1156 (Stand 19.08.2021)
Rekrutierungzeitraum	01/2013 – 12/2023
Weitere teilnehmende Zentren erwünscht?	Ja Rekrutierung weiterer Studienzentren ist in Prozess Stand zum 18.10.2020 : initiiert: 23, davon geschlossen: 5, geplante Initiierungen: 1
Haupt-Einschlusskriterien Key inclusion criteria	Alter zwischen 18 und 80 Jahren Überwachungsendoskopie bei Patienten mit bereits diagnostiziertem Barrett-Ösophagus ohne bisher bekannter LG-EIN, HG-IEN oder AEG (Barrett-Ösophagus sollte anhand der Prag-Klassifikation ausgemessen sein und mindestens C0M1 sein) unterschriebene Einwilligungserklärung

Haupt-Ausschlusskriterien Key exlusion criteria	andersartige Tumorerkrankung (unabhängig der Therapie) fehlende Zustimmungsfähigkeit zur Studie Kontraindikation zur Biopsie-Entnahme (Thrombozytopenie < 50.000/µl, Quick < 60%, pTT > 50 sec) Patienten in reduziertem Allgemeinzustand
Therapieschema Scheme of therapy	**Studienablauf:** Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, erhalten ein Aufklärungsgespräch mit dem verantwortlichen Arzt bevor die erste Untersuchung durchgeführt wird. Die endoskopischen Kontrollen sollen nach Empfehlung der behandelnden Gastroenterologen in Abhängigkeit der histopathologischen Befunde nach internationalem Standard im halb- bis dreijährigen Abstand erfolgen, wobei auch die Studienbiopsien entnommen werden. Sich im Verlauf entwickelnde und diagnostizierte Neoplasien werden innerhalb der Studienbiopsien analysiert und als Endpunkt definiert. Im Falle eines bioptisch gesicherten mukosomalen Karzinoms wird unabhängig von der Studie die weitere Diagnostik und Therapie eingeleitet und vom Studienprotokoll nicht beeinflusst. Die Patienten werden mit Beginn der Therapie nicht weiter beobachtet werden.
Tumorevaluierung Criteria for evaluation	Die histologische Begutachtung erfolgt nach histopathologischem Goldstandard mit leichter zeitlicher Verzögerung im Institut für Pathologie am Klinikum rechts der Isar, sowie durch einen Referenzpathologen (PD Dr. med M Vieth, Klinikum Bayreuth). Ein vom pathologischen Befund der Routine-Biopsie abweichender Befund wird in einem Nachtrag zum originalen Befund dem behandelnden Arzt (Gastroenterologen) mitgeteilt. Weiterhin werden zu Studienzwecken RNA, DNA und Protein von den Proben zur weiteren Analyse isoliert.
Rationale	In den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) die Tumorentität mit der am schnellsten wachsenden Inzidenz in der industrialisierten Welt ist. Die Prognose des AEG ist hinsichtlich des Langzeitüberlebens sehr limitiert, da der Tumor bei Diagnosestellung häufig kurativ nur noch durch eine radikale Operation behandelt werden kann. Auch nach der kurativ intendierten Operation ist die 5-Jahresüberlebensrate mit ca. 20% niedrig. Der Barrett-Ösophagus (BE) ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines AEG. Man geht davon aus, dass das Plattenepithel des Ösophagus im distalen Bereich durch chronischen Reflux von Mageninhalt alteriert und durch präkanzeröses, spezialisiertes, intestinal-metaplastisches Zylinderepithel ersetzt wird. Ein BE wird, älteren Daten nach, bei ca. 10% aller Refluxpatienten diagnostiziert und zeigt in weiteren 10% eine Entartungstendenz so dass eine Inzidenz der Entstehung von AEG aus BE mit ca. 0,5-1%pr Jahr (abhähing von der Definitionangenommen wird. Diese verläuft von der histopathologisch fassbaren „niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien“ (LG-IEN) über die „hochgradige intraepitheliale Neoplasien“ (HG-IEN) hin zum AEG. Dieser Umstand hatte zur Folge, dass regelmäßige endoskopisch-bioptische Kontrollen (sogenannte Surveillance-Endoskopien) empfohlen wurden, um die Entartungssequenz möglichst in einem Frühstadium zu detektieren. Derzeit ist die Surveillance-Endoskopie die einzig etablierte Methode der Überwachung der Barrett-Patienten. Obwohl hierdurch für Erkrankte die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens verbessert werden konnte, gerät die Surveillance-Strategie aufgrund des enormen Aufwands und der hohen Kosten sowie des pro Patienten kalkulierten, niedrigen Gesamtrisikos ein AEG zu entwickeln zunehmend in die Kritik. Somit besteht der dringende Bedarf nach eindeutigen Markern oder Prognosekriterien, um die Wahrscheinlichkeit - aber auch die Ursache - der Entwicklung einer LG-IEN oder HG-IEN aus dem BE zu beurteilen. Identifizierung von neuen Biomarker, die eine deutlichere Prognose ermöglichen und somit die Abstände der Surveillance-Endoskopien verlängern können, würde sowohl die Belastung für den Patienten, als auch die Kosten minimieren.

Statistik (optional)	Primäres Studienziel ist die Identifizierung (Sequencing), Analyse und Bestätigung (Maus-Model) von Biomarkern die zur Prognosebestimmung der Entwicklung einer Neoplasie in metaplastischem Gewebe genutzt werden können. Die ermittelten Biomarker sollten zur Prognose zwischen Barrett-Patienten mit bzw. ohne maligner Transformation mit wenigstens 80% Sensitivität und 80% Spezifität unterscheiden können. Bei einer Wahrscheinlichkeit von 1% für das Vorliegen oder Entstehen einer malignen Transformation während des Beobachtungszeitraumes ergibt sich daraus ein negativer prädiktiver Wert von mindestens 99,75%. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit "negativem Testergebnis" bei Verwendung eines solchen Biomarkers tatsächlich keine maligne Transformation hat, ist also sehr hoch, nur 0,25% (einer aus 400) der Patienten wären falsch-negativ getestet, sodass ein solcher Biomarker als Ausschluss-Test gesehen werden kann.