

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für

Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

Ergebnisse der Endosonografie im prätherapeutischen Staging des Kardia- und Magenkarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Fynn-Paavo Flender

aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.05.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. Andreas Block, MBA

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. med. Asad Kutup

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungen.....	V
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie.....	1
1.2. Ätiologie und Pathogenese	1
1.3. Pathologie	3
1.4. Klassifikation	4
1.4.1. Grading	5
1.4.2. TNM-Klassifikation.....	6
1.5. Staging	8
1.5.1. Endosonografie	9
1.5.2. Computertomografie (CT)	11
1.6. Therapie	11
1.6.1. Lokale Therapie	11
1.6.2. Minimal-invasive Chirurgie.....	12
1.6.3. Chirurgische Therapie.....	12
1.6.4. Perioperative Therapie	13
1.7. Prognose	15
1.8. Ziel der Arbeit.....	16
2. Materialien und Methoden	17
2.1. Patientenkollektiv	17
2.2. Datenerhebung	17
2.3. Dokumentation	18
2.4. Statistische Analyse	18

3. Ergebnisse	20
3.1. Charakteristika des Patientenkollektivs	20
3.2. Endosonografie	22
3.2.1. T-Status	22
3.2.1.1. Over- und Understaging	22
3.2.1.2. Vergleich zwischen Kardial und Magen.....	23
3.2.2. N-Status	23
3.2.2.1. Over- und Understaging	24
3.2.2.2. Vergleich zwischen Kardial und Magen.....	24
3.2.3. Stadiengruppierung	25
3.2.3.1. Vergleich zwischen Kardial und Magen.....	25
4. Diskussion	27
5. Zusammenfassung	34
Literaturverzeichnis	VI
Danksagung.....	XII
Lebenslauf	XIII
Eidesstattliche Erklärung	XIV

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. „Correa-Sequenz“: H.-p.-induzierte Karzinogenese.	3
Abbildung 2. Auswahl stadienabhängiger Therapieoptionen.....	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Makroskopische Klassifikation nach Borrmann.....	4
Tabelle 2. WHO Klassifikation des Magenkarzinoms.	4
Tabelle 3. Charakteristika des intestinalen und diffusen Magenkarzinoms nach Laurén.	5
Tabelle 4. Grading.	5
Tabelle 5. TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (2002).....	6
Tabelle 6. TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (2009).....	7
Tabelle 7. UICC Stadieneinteilung (2002).	8
Tabelle 8. UICC Stadieneinteilung (2009).	8
Tabelle 9. Definition des Ausmaßes der Lymphadenektomie.....	13
Tabelle 10. Kumulatives 5-Jahresüberleben (5-JÜL) in Deutschland.....	15
Tabelle 11. Schematische Darstellung von Spezifität und Sensitivität.	19
Tabelle 12. Charakteristika der Patienten und Tumore (n=123).	21
Tabelle 13. T-Status in der Endosonografie.	22
Tabelle 14. T-Status in der Endosonografie nach Lokalisation. Kardia- und Magenkarzinome im Vergleich.	23
Tabelle 15. N-Status in der Endosonografie.....	24
Tabelle 16. N-Status in der Endosonografie nach Lokalisation. Kardia- und Magenkarzinome im Vergleich.	24
Tabelle 17. Stadiengruppierung in der Endosonografie.	25
Tabelle 18. Stadiengruppierung in der Endosonografie nach Lokalisation. Kardia- und Magenkarzinome im Vergleich.	26
Tabelle 19. Studienvergleich: Overstaging und Treffsicherheit des T-Status.....	28
Tabelle 20. Studienvergleich: Under-/ Overstaging und Treffsicherheit des N-Status.	29
Tabelle 21. Studienvergleich: Stadiengruppierung (uT1/2uN0 vs. uT3/4, jedes uN+).....	31

Abkürzungen

5-JÜL	5-Jahresüberleben
95%KI	95%-Konfidenzintervall
A.	Arteria
AEG	Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
cm	Zentimeter
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomografie
CTx	Chemotherapie
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ESD	endoskopische Submukosadisektion
H.-p.	Helicobacter pylori
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
sog.	sogenannt/e/er/es
UICC	Union internationale contre le cancer
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Sinkender Inzidenz und Mortalität in den Industrieländern zum Trotz ist das Magenkarzinom als weltweit vierthäufigste maligne Entität auch heute noch von enormem klinischen und gesundheitsökonomischen Interesse. Beinahe zwei Drittel aller Neuerkrankungen sind in Schwellen- und Entwicklungsländern zu verzeichnen, 42% allein in China. Mit 700.349 Todesfällen weltweit pro Jahr stellt es als zweithäufigste krebsbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom eine besondere globale medizinische Herausforderung dar. Die Inzidenzraten sind von großen internationalen Unterschieden geprägt: Hochrisikoregionen sind Ostasien (Japan, China), Osteuropa und Teile Mittel- und Südamerikas. Ein geringes Erkrankungsrisiko besteht in Südasien, Nord- und Ostafrika, Nordamerika sowie Australien und Neuseeland. (Parkin et al. 2005)

In Deutschland wurden im Jahre 2004 18.800 Neuerkrankungen registriert (11.000 Männer, 7.780 Frauen), womit das Magenkarzinom nach wie vor die fünft- bzw. siebthäufigste maligne Neoplasie darstellt. Der hierzulande seit Jahrzehnten zu beobachtende Rückgang an Neuerkrankungen setzt sich fort: Inzidenzschätzungen durch das Robert Koch-Institut ergaben für den Zeitraum zwischen 1980 und 2004 eine Abnahme um 25%. (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2008)

Bemerkenswerterweise hat sich die bevorzugte Lokalisation der Magentumoren in den letzten Jahrzehnten verändert. Während es früher eher im distalen Magen zu finden war, werden heute zunehmend Karzinome der Kardia und des proximalen Magens diagnostiziert. (Siewert und Stein 1998) Deren Anteil erhöhte sich zwischen 1984 und 1993 von 29,1% auf 52,2%. (Hohenberger und Gretschel 2003)

1.2. Ätiologie und Pathogenese

Der stete Rückgang an Neuerkrankungen in Industriestaaten scheint vor allem besseren Lebensbedingungen, qualitativ hochwertiger Ernährung und hygienischer Konservierung von Speisen geschuldet. (Levi et al. 2004) Insbesondere scheinen die Therapie und der damit verbundene Rückgang an Infektionen mit *Helicobacter pylori* (H.-p.) verantwortlich zu sein.

Die Rolle des Bakteriums als Karzinogen gilt insbesondere für distale Karzinome als gesichert. (International Agency for Research on Cancer 1994, McColl 1997) Verschiedene Studien belegen ein erhöhtes Risiko für Infizierte. Eine Metaanalyse mehrerer Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zeigte eine gemittelte Odds ratio für das Magenkarzinom bei H.-p.-positiven Patienten von 1,92 (95%KI 1,32-2,78). Interessanterweise scheint sich die Inzidenz der Kardiakarzinome allerdings nicht zu erhöhen. (Rocco und Nardone 2007) In einer japanischen Studie an 1526 Patienten, die sich aufgrund gastroduodener Ulzera oder dyspeptischer Symptomatik einer endoskopischen Untersuchung mit Biopsie unterzogen, zeigten sich im Verlauf bei 2,9% der H.-p.-positiven Patienten neu aufgetretene Magenkarzinome. Hingegen entwickelte keiner der 280 negativ diagnostizierten Patienten ein neues Karzinom. (Uemura et al. 2001)

Ob und wie eine Kolonisation der Magenschleimhaut den präkanzerösen Prozess in Gang setzt, hängt indes von vielen Faktoren ab und kann nicht sicher vorhergesagt werden (Abbildung 1). Abhängig von der Virulenz des Bakterienstammes kommt es über die initiale Immunantwort zu einem gastritischen Geschehen mit benignen Folgeerkrankungen oder aber auch bis hin zu maligner Entartung. Endogene Faktoren des Patienten spielen hierbei eine Rolle. So sind beispielsweise Mutationen bekannt, die die Vulnerabilität für derartige Prozesse erhöhen: Genotypen bestimmter Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase- (MTHFR) und Cyclooxygenase-2-Polymorphismen (COX-2) scheinen mit einem höheren Risiko assoziiert zu sein. (Zintzaras 2006, Liu et al. 2006)

Die atrophische Gastritis ist charakterisiert durch ein chronisch inflammatorisches Infiltrat der Mukosa mit Verlust der magentypischen Drüsenformationen. Werden diese durch intestinales Epithel ersetzt, spricht man von intestinaler Metaplasie, die unter Umständen zu dysplastischen Veränderungen und neoplastischen Formationen führen kann. (Correa et al. 2006) Nichts desto trotz lassen sich bei einem Großteil der Krebspatienten keine meta- oder dysplastischen Vorstufen des Karzinoms sichern. Daher wird angenommen, dass sich ein Teil der Karzinome auch direkt aus früheren Stadien der Erkrankung heraus entwickeln kann. (Vauhkonen et al. 2006) Des Weiteren gibt es eine hereditäre Form des Magenkarzinoms, welche auf Mutationen im E-Cadherin-Gen zurückgeführt wird. (Guilford et al. 1998)

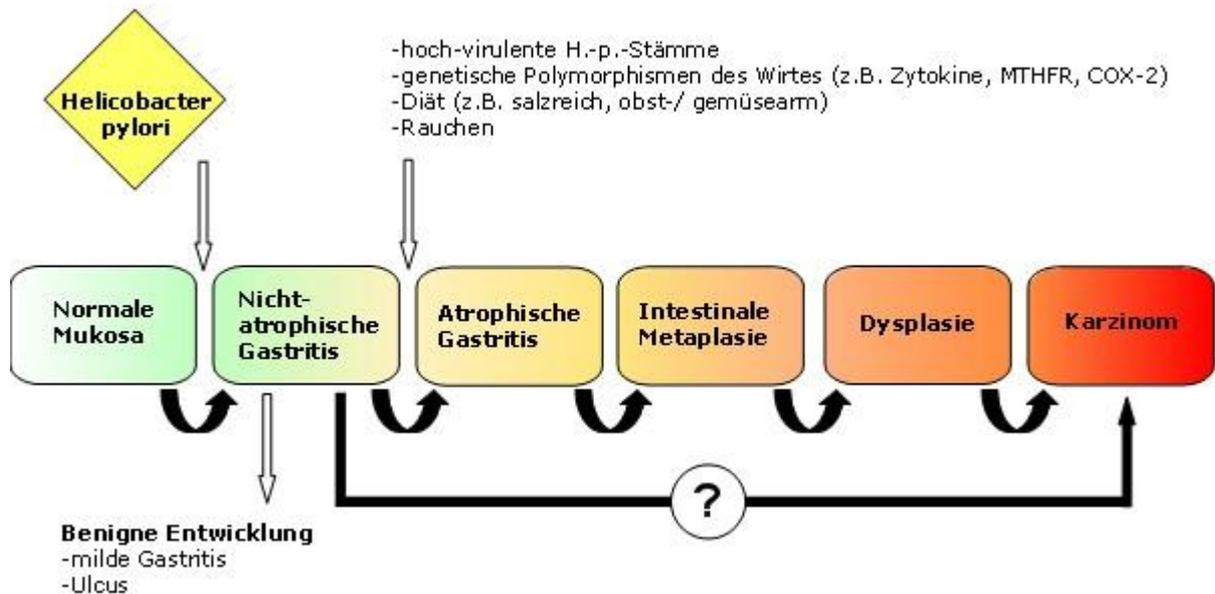


Abbildung 1. „Correa-Sequenz“: H.-p.-induzierte Karzinogenese. MTHFR: Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase, COX-2: Cyclooxygenase-2.

In Anlehnung an: Correa et al. 2006, Vauhkonen et al. 2006.

Auch wenn der Eradikationstherapie das Potential zugesprochen wird, das Risiko für Magenkrebs und dessen Vorläuferstufen zu senken, kann in Deutschland zurzeit keine allgemeine Empfehlung zu generellen Screeninguntersuchungen gegeben werden. Diese erweisen sich allenfalls in Regionen mit höchsten Inzidenzraten – wie in Ostasien – als kosteneffektiv und werden in Japan bereits seit den Sechziger Jahren durchgeführt. (Dan et al. 2006, Malfertheiner et al. 2007)

Andere Umwelteinflüsse wie die Ernährung spielen nach heutigem Kenntnisstand ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Karzinogenese. Gesalzene, gepökelte oder geräucherte Nahrung, getrocknetes Fleisch und getrockneter Fisch sowie raffinierte Kohlenhydrate erhöhen das Risiko, an Magenkrebs zu erkranken. Dem gegenüber scheint eine frucht-, gemüse- und getreidereiche, sowie fleisch-, fett- und salzarme Diät protektiven Charakter zu haben. (Rocco und Nardone 2007)

1.3. Pathologie

Bei etwa 95% aller diagnostizierten malignen Neoplasien des Magens handelt es sich um Adenokarzinome. Seltene Varianten des Magenkarzinoms sind das adenosquamöse

Karzinom, das Plattenepithelkarzinom, das kleinzellige Karzinom und das undifferenzierte Karzinom. Andere Entitäten mit Ursprung im Magen sind die Ausnahme und umfassen im Wesentlichen Lymphome, Gastrointestinale Stromatumore sowie Karzinoide. (Gallo und Cha 2006)

1.4. Klassifikation

Fortgeschrittene Karzinome werden makroskopisch in vier verschiedene Typen nach Borrmann eingeteilt. Die äußere Erscheinung des Tumors erlaubt dem erfahrenen Untersucher bereits während der Endoskopie eine Abschätzung über Infiltrationstiefe und damit Prognose zu treffen. Darüber hinaus ist ein Wissen über die Klassifikation zur gezielten Biopsie wichtig. (Meyer und Öfner 2008)

Die konventionelle histologische Klassifikation des Magenkarzinoms in seine Subtypen zeigt Tabelle 2. Für die Diagnose ist zusätzlich die Angabe des histopathologischen Typs nach Laurén erforderlich. Diese bereits 1965 vorgestellte Klassifikation unterscheidet das Karzinom nach mikroskopischer Morphologie in einen intestinalen und einen diffusen Typ. (Laurén 1965) Der Zellverband des intestinalen Typs erinnert histo-morphologisch an Drüsen, die von intestinalen Zylinderzellen umgeben werden. Diese Tumoren erscheinen demarkiert und kompakt. Karzinome des diffusen Typs bestehen meist aus nicht zusammenhängenden Zellen und infiltrieren die Magenwand exzessiv. Sie sind schlecht demarkiert und zeigen oft weit verstreute Tumorzellen. (Siewert et al. 2006) Der intestinale Typ zeichnet sich durch eine bessere Prognose aus und ist der vorherrschende Subtyp in Regionen hoher Prävalenz. Demgegenüber tritt der diffuse Typ eher in Regionen

I.	Exophytisch wachsend, polypös
II.	Schüsselförmig mit wallartigem Rand
III.	Ulzerierend
IV.	Diffus infiltrativ

Tabelle 1. Makroskopische Klassifikation nach Borrmann.

In Anlehnung an: Meyer und Öfner 2008.

• Adenokarzinom
• tubuläres Adenokarzinom
• papilläres Adenokarzinom
• muzinöses Adenokarzinom
• Siegelringzellkarzinom
• Adenosquamöses Karzinom
• Plattenepithelkarzinom
• Kleinzelliges Karzinom
• Undifferenziertes Karzinom

Tabelle 2. WHO Klassifikation des Magenkarzinoms.

In Anlehnung an: Siewert et al. 2006.

niedriger Prävalenz auf und hat eine schlechtere Prognose. (Laurén 1965) Typische Charakteristika der zwei Karzinomtypen zeigt Tabelle 3.

	intestinaler Typ	diffuser Typ
Makroskopie	Exophytisch	Ulzerierend, diffus
Mikroskopie	Glandulär	einzelne Zellen, Siegelringzellen
Vorläuferläsion	Atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie	Nicht-atrophische Gastritis
prämaligene Läsion	Adenom, Dysplasie ("Correa Sequenz")	Foveoläre Hyperplasie?
Alter	Höheres Alter	Alle Altersgruppen, insbes. Jüngere
Geschlecht	Männer > Frauen	Gleich
Prädilektionsstelle	Antrum, Angulus	Korpus, gesamter Magen
Metastasen	Lymphknoten, Leber	Lymphknoten, viszeral
H. pylori	wichtigster Risikofaktor	wichtigster Risikofaktor

Tabelle 3. Charakteristika des intestinalen und diffusen Magenkarzinoms nach Laurén.
In Anlehnung an: Vauhkonen et al. 2006.

1.4.1. Grading

Abhängig von bestimmten histo- und zytologischen Parametern werden vier Differenzierungsgrade unterschieden (Tabelle 4).

In die Bewertung fließen u. a. Ähnlichkeit mit dem Umgebungsgewebe, Zellularität, Differenzierung von Kern- und Zellpleomorphismen, mitotische Aktivität und

Nekrose ein. Adenokarzinome werden G1 bis G3 graduiert. Siegelringzellkarzinome werden G3, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome G4 bezeichnet. G1- und G2-Tumore werden als Low-grade-, G3- und G4-Tumore als High-Grade-Tumore zusammengefasst. (Siewert et al. 2006)

Grad 1 (G1)	gut differenziert
Grad 2 (G2)	mäßig differenziert
Grad 3 (G3)	schlecht differenziert
Grad 4 (G4)	undifferenziert

Tabelle 4. Grading.
In Anlehnung an: Siewert et al. 2006.

1.4.2. TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Magenkarzinoms erfolgt nach den UICC-Kriterien der TNM-Klassifikation. Die T-Kategorie beschreibt definitionsgemäß die Ausdehnung des Primärtumors. Die N-Kategorie bezeichnet das Vorhandensein oder Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen. Als regionäre Lymphknotenstationen des Magens gelten nach WHO-Definition die perigastrischen Lymphknoten entlang der großen und kleinen Kurvatur, die Lymphknoten entlang der A. gastrica sinistra, A. hepatica communis und A. lienalis sowie der Coeliacalgefäße. Andere intra-abdominellen Lymphknotenstationen – wie die retropankreatischen, mesenterischen oder paraaortalen – werden als Fernmetastasen gewertet und zusammen mit diesen in der M-Kategorie beschrieben. (UICC 2002) Einen Überblick über die TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms gibt Tabelle 5.

T – Primärtumor	
T1	Tumor infiltriert Lamina propria mukosae (T1m) oder Submukosa (T1sm)
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria oder Subserosa
T2a	Tumor infiltriert Muskularis propria
T2b	Tumor infiltriert Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa ohne Infiltration benachbarter Strukturen
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen und/ oder Organe
N - Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in >15 regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5. TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (2002).
In Anlehnung an: UICC 2002.

Maßgeblich für die Datenerhebung und -analyse dieser Arbeit war die oben angegebene TNM-Klassifikation von 2002, wobei zur Übersicht und zum Vergleich Tabelle 6 die aktuell gültige TNM-Klassifikation und Tabelle 8 die Stadieneinteilung von 2009 darstellt. In dieser Neufassung bemerkenswert ist die Zuordnung der Subserosainfiltration ins Tumorstadium T3 sowie die Serosapenetration ins Tumorstadium T4. Bereits bei Infiltration von mindestens drei Lymphknoten ist nach neuer Klassifikation das Stadium N2 erreicht, bei mindestens 7 befallenen Lymphknoten das Stadium N3.

T – Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria der Mukosa (T1m)
T1b	Tumor infiltriert Submukosa (T1sm)
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor penetriert Serosa
T4a	ohne Infiltration benachbarter Strukturen
T4b	mit Infiltration benachbarter Strukturen
N - Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in >15 regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 6. TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (2009).
In Anlehnung an: UICC 2009.

Entsprechend der jeweiligen TNM-Formel wird das Magenkarzinom einem UICC Stadium zugeordnet. Tabelle 7 veranschaulicht die für diese Arbeit maßgebliche Systematik: je fortgeschrittener die Erkrankung desto höher das UICC-Stadium.

		T1	T2	T3	T4
M0	N0	Ia	Ib	II	IIIa
	N1	Ib	II	IIIa	IV
	N2	II	IIIa	IIIb	IV
	N3	IV	IV	IV	IV
M1		IV	IV	IV	IV

Tabelle 7. UICC Stadieneinteilung (2002).
In Anlehnung an: UICC 2002.

Nach Anpassung der TNM-Klassifikation durch die UICC 2009 ergibt sich das Stadium gemäß Tabelle 8. Neu ist die Differenzierung der Stadien IIa und IIb, das Stadium III wurde um das Stadium IIIc erweitert.

		T1	T2	T3	T4a	T4b
M0	N0	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIb
	N1	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb
	N2	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc
	N3	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IIIc
M1		IV	IV	IV	IV	IV

Tabelle 8. UICC Stadieneinteilung (2009).
In Anlehnung an: UICC 2009.

1.5. Staging

Das Staging des Magenkarzinoms orientiert sich an der TNM-Klassifikation der UICC. Die Diagnostik soll das Stadium der Erkrankung vor einer Therapie exakt festlegen, um die individuelle Therapieentscheidung zu ermöglichen.

Als Goldstandard der Diagnostik und erste Staginguntersuchung gilt die Endoskopie mit bioptischer Sicherung des Karzinoms. In diesem ersten Schritt werden Lokalisation des Tumors und seine makroskopische Beschaffenheit beschrieben. Entscheidend für den zu wählenden therapeutischen Eingriff ist die Lokalisation des Tumors (Kardia-, proximales Magen-Ca, Magencorpus-, Magenantrum-Ca).

Das Kardiakarzinom (AEG = adenocarcinoma of the esophago-gastric junction) liegt definitionsgemäß 5cm ober- bis unterhalb der anatomischen Kardia (=orales Ende der längsgerichteten Magenfalten) und wird nach seiner Lage zur Z-Linie in drei Typen eingeteilt: Tumore mit ihrem Zentrum auf Höhe der Kardia werden als AEG Typ II („true Cardia-Ca“) bezeichnet. Liegt der Tumor oral der Kardia, handelt es sich um ein AEG Typ I und ist definitionsgemäß ein distales Ösophaguskarzinom. Tumore unterhalb der Kardia werden als Typ III („subkardiales Ca“) klassifiziert. (Siewert und Stein 1998)

Die wichtigen Prognosefaktoren Tumoreindringtiefe und Lymphknotenstatus werden prätherapeutisch mittels Endosonografie bestimmt. Ziel ist es, Patienten mit lokal begrenztem (T1/2N0) von Patienten mit lokal fortgeschrittenem (T3/4, jedes N+) Karzinom zu unterscheiden. Erstere werden nach Ausschluss einer Fernmetastasierung einer primär kurativen Resektion zugeführt, während es unklar ist, ob Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom von einer neo-/ adjuvanten Therapie profitieren würden. (Sendler et al. 2000)

Zum Ausschluss einer Fernmetastasierung wird eine Computertomografie (CT) des Abdomens durchgeführt. Zur Detektion kleiner Lebermetastasen (<1cm) und Ausschluss einer Peritonealkarzinose kann optional eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt werden. (Blackshaw et al. 2003) Eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgt zum Ausschluss pulmonaler Filiae, bei deren Verdacht eine CT des Thorax angeschlossen wird.

1.5.1. Endosonografie

Eine zentrale Stellung im Stagingprozess nimmt die Endosonografie ein. Andere bildgebende Modalitäten (CT, MRT) zeigen zwar eine vergleichbare Genauigkeit in der Beurteilung des lokoregionären Tumorstadiums (T- und N-Kategorie) (Habermann et al. 2004, Kwee und Kwee 2007), doch aufgrund der großen Erfahrung auf dem Gebiet der Endosonografie ist sie

die Bildgebung der Wahl. (Kwee und Kwee 2007) Zum Einsatz kommen in der Regel spezielle Ultraschallendoskope mit hochfrequentem Schallkopf (7,5-12,5 MHz) an der Spitze. In den letzten Jahren etablierten sich zusätzlich sog. Minisonden. Im Gegensatz zu den größeren herkömmlichen Geräten können diese durch den Arbeitskanal der Endoskope eingeführt werden und erlauben so eine einzeitige endosonografische Untersuchung im Rahmen der routinemäßigen Endoskopie. Die Eindringtiefe der Ultraschallwellen ist bei diesen kleinen Geräten allerdings auf 2-3cm beschränkt, so dass sie heutzutage nur bei Magenfrühkarzinomen zuverlässig angewandt werden können. (Englisch-Fritz et al. 2008, Hünerbein et al. 1998, Yasuda 2006)

Die Treffsicherheit der Endosonografie in Bezug auf das T-Stadium des Magenkarzinoms liegt zwischen 65,0 und 92,1%. (Kwee und Kwee 2007) Probleme bereitet insbesondere die Unterscheidung zwischen T2- und T3-Stadium. Entzündliche oder fibrosierende Begleitreaktionen können zu einer Überschätzung der eigentlichen Tumorausdehnung führen, dem sogenannten Overstaging. (Bösing et al. 2003, Bentrem et al. 2007, Ganpathi et al. 2006, Tsendsuren et al. 2006, Shimoyama et al. 2004, Willis et al. 2000) Die Sensitivität und Spezifität für die Detektion bzw. Einschätzung von Lymphknotenmetastasen liegt zwischen 17-97% respektive 48-100%. (Kwee und Kwee 2009)

Des Weiteren kann mittels Endosonografie die Infiltration benachbarter Strukturen beurteilt werden. Ebenso können als Anhaltspunkt für eine Peritonealmetastasierung kleinste Aszitesmengen diagnostiziert werden. (Chen et al. 2002) Grundsätzlich ist auch eine Detektion von Fernmetastasen möglich, erweist sich in der Praxis jedoch als nicht außerordentlich sensitiv und ist daher routinemäßig nicht Gegenstand der Untersuchung. (Puli et al. 2008)

Die diagnostischen Möglichkeiten werden indes durch die endosonografisch kontrollierte Feinnadelbiopsie erweitert. Durch sie ist eine gezielte transmurale Punktion suspekter Raumforderungen (z.B. Leberherde, Lymphknoten) oder die Aspiration von Aszites möglich. (Hünerbein et al. 1999) Ob und in welchem Maße diese Zusatzuntersuchung die Genauigkeit der Endosonografie beim Magenkarzinom erhöhen kann, ist aufgrund mangelnder Erfahrung und unzureichender Datenlage zurzeit nicht zu beurteilen. (Puli et al. 2008)

1.5.2. Computertomografie (CT)

Neben dem lokoregionären Tumorstadium wird mit Hilfe der CT vor allem die systemische Ausbreitung des Karzinoms beurteilt. Zunehmende Verbreitung findet heutzutage die Kontrastmittel-verstärkte Spiral-CT, welche den herkömmlichen Einzelschicht-CT-Scanner weitgehend verdrängt hat. Zur besseren Differenzierung des Magen-Darm-Traktes ist die orale Gabe eines wasserlöslichen Kontrastmittels notwendig. Die Aufnahme erfolgt mit hoher Scangeschwindigkeit während einer Atempause des Patienten und erlaubt danach lückenlose Rekonstruktionen beliebiger Schichtorientierung. (Helmberger und Reiser 2006)

Ziel der Untersuchung ist der Ausschluss abdomineller Fernmetastasen. Schwierigkeiten bereiten kleine Lebermetastasen und peritoneale Metastasen (<0,5cm), da sie aufgrund ihrer geringen Größe häufig nicht erfasst werden. (Davies et al. 1997, Lim et al. 2006)

Ein Problem der Beurteilung des lokoregionären Tumorstadiums (T und N-Kategorie) ist die unzureichende Darstellung der Magenwandschichten, was speziell bei frühen Tumoren die exakte T-Klassifikation erschwert. Daher steigt die Genauigkeit der CT mit Fortschreiten des Tumorstadiums. Analog zur Endosonografie erfolgt die Einschätzung der Lymphknoten nach Größe und Morphologie. (Blackshaw et al. 2008, Catalano et al. 2009) Im Gegensatz zur Endosonografie erlaubt die CT eine exaktere Beurteilung der Lymphknoten im entfernten D3-Kompartiment (paraaortal), so dass sich hier die beiden Modalitäten sinnvoll ergänzen. (Englisch-Fritz et al. 2008) Insgesamt beträgt die Vorhersagegenauigkeit des T-Stadiums 77 bis 89%. Sensitivität und Spezifität der Vorhersage von Lymphknotenmetastasen liegen bei 80% und 78%. (Kwee und Kwee 2007, Kwee und Kwee 2009)

1.6. Therapie

1.6.1. Lokale Therapie

Nur das sog. Magenfrühkarzinom (T1) kann kurativ mit einer lokalen Exzision therapiert werden. Mit der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) und endoskopischen Submukosadisektion (ESD) stehen zwei lokale Resektionsverfahren zur Verfügung. Indiziert sind diese zwei Verfahren bei Patienten mit „low-grade“ Mukosatumoren (T1m) intestinalen Typs und einer Größe <2cm. Eine Lymph- oder Gefäßinfiltration sollte ausgeschlossen sein. (Grundmann et al. 2009) Nur bei Vorliegen dieser „Low-risk“-Situation sollte eine lokale Therapie erwogen werden. Bereits eine Tumordinfiltration in die Submukosa (T1sm) erhöht

die Wahrscheinlichkeit einer bereits bei Diagnosestellung vorliegenden Lymphknotenmetastasierung auf bis zu 40%. (Hölscher et al. 2009)

1.6.2. Minimal-invasive Chirurgie

Gelingt es endoskopisch nicht, den Tumor histologisch gut beurteilbar und mikroskopisch restlos zu entfernen oder handelt es sich um ein submuköses Frühkarzinom (T1sm) ist ein minimal-invasives Vorgehen möglich. Auf diese Weise können ein Vollwandexzidat gewonnen und gleichzeitig tumorumgebende Lymphknoten entnommen und histologisch beurteilt werden. Eine geläufige Technik ist die laparoskopische Wedge-Resektion, bei der das Karzinom unter endoskopischer Lokalisation und Sichtkontrolle laparoskopisch reseziert wird. (Rabenstein et al. 2008)

1.6.3. Chirurgische Therapie

Magenkarzinome der Stadien Ib, II und IIIa sind eine Domäne der Chirurgie. Trotz der bereits in einem gewissen Maße erwarteten Lymphknotenmetastasierung ist eine R0-Resektion sowohl des Primärtumors als auch seines Lymphabflusses möglich. (Sendler et al. 2000) Die Wahl des Operationsverfahrens richtet sich dabei vor allem nach der Tumorlokalisation.

Eine limitierte Resektion der Kardia erfolgt als sog. OP nach Merendino. Nach Resektion erfolgt die Kontinuitätswiederherstellung mittels Jejunuminterponates zwischen distalen Ösophagus und proximalen Magen. (Merendino und Dillard 1955)

Bei Karzinomen des proximalen Magendrittels (subcardiales Ca) wird eine sog. erweiterte Gastrektomie durchgeführt, die eine Ösophagusmanschette von 2cm einschließt. Der notwendige Sicherheitsabstand wird vom Wachstumstyp des Tumors bestimmt: Er beträgt in situ beim intestinalen Typ nach oral 5cm, beim diffusen Typ 8cm und wird intraoperativ per Schnellschnittuntersuchung bestätigt. (Meyer und Öfner 2008)

Eine sog. totale Gastrektomie wird bei Karzinomen des mittleren Drittels durchgeführt. Zur Wiederherstellung der Passage kommt am häufigsten die Roux-Y-Rekonstruktion mit oder ohne Pouchrekonstruktion zum Einsatz. (Grundmann et al. 2009) Mehrere Metaanalysen legen diesbezüglich einen Vorteil zugunsten der Pouchrekonstruktion nahe. (Gertler et al. 2009, Lehnert und Buhl 2004, Piessen et al. 2010)

Therapie der Wahl bei Karzinomen des distalen Drittels ist die subtotale Gastrektomie. Die totale Gastrektomie zeigt ihr gegenüber keinen Überlebensvorteil und ist mit einer schlechteren postoperativen Lebensqualität verbunden, weshalb der subtotalen Gastrektomie der Vorzug gegeben werden sollte. (Bozzetti et al. 1999) Die Entscheidung zur subtotalen Resektion wird nach entsprechender Tumorlokalisation definitiv intraoperativ gefasst.

Unumstritten ist das Ausmaß der Lymphadenektomie in Kontinentaleuropa und Japan. Standard ist die D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie oder Pankreaslinksresektion. Durch Vermeiden der Splenektomie und Pankreaslinksresektion, welche mit einer erhöhten Morbidität verbunden sein kann, lässt sich – verglichen mit einer D1-Lymphadenektomie – ein besseres Patientenoutcome erreichen. (Hartgrink et al. 2004, Hartgrink und van de Velde 2005) Eine Lymphadenektomie über das Kompartiment II hinaus (D3) bringt keine Vorteile für das Gesamtüberleben. (Sasako et al. 2008) Einen Überblick über das Ausmaß der Lymphadenektomie gibt Tabelle 9.

D1	Kleine und große Kurvatur (Kompartiment I)
D2	Zusätzliche regionale Lymphknoten des Truncus coeliacus (Kompartiment I + II)
D3	Ausweitung auf Lig. hepatoduodenale, retroduodenal, paraaortal (Kompartiment I + II + III)

Tabelle 9. Definition des Ausmaßes der Lymphadenektomie.
In Anlehnung an: Hölscher und Bollschiweiler 1998.

1.6.4. Perioperative Therapie

Die Empfehlung zu einer perioperativen Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms (T3/4, jedes N+) stützt sich auf zwei europäische Studien. Drei Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie, anschließende Operation, gefolgt von drei weiteren Zyklen Chemotherapie zeigten eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. (Cunningham et al. 2006, Ychou et al. 2011)

Den Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion allein untersuchten Schuhmacher et al. (2010), die in ihrer Studie standardisiertes Staging und adäquate chirurgische Qualitätskontrollen vornahmen. Im Zweijahresüberleben

zeigte sich ein Trend zugunsten der präoperativen Therapie, jedoch ohne Signifikanz. Es fand sich demgegenüber allerdings ebenso ein Trend zu vermehrten Komplikationen im Chemotherapie-Arm. Der Chirurgie-Arm wies mit im Median 36 Monaten ein besser als erwartetes Überleben auf. Die Studie wurde nach Einschluss von 144 Patienten wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen.

Gar eine verkürzte mediane Überlebenszeit von perioperativ chemotherapierten Patienten gegenüber einer primären Operation zeigte eine französische Studie zur Therapie von Siegelringzellkarzinomen des Magens. (Messager et al. 2011) Demgegenüber konnte eine Metaanalyse an 31 Studien und 6390 Patienten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach kurativer Resektion eine signifikante Verbesserung des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens zeigen. (Paoletti et al. 2010)

Auf Grundlage dessen wird heute eine perioperative Therapie für T3- und T4-Karzinome empfohlen. (Grundmann et al. 2009, Moehler et al. 2011) Bei der Wahl einer perioperativen Therapie sollte einem neoadjuvanten Therapiekonzept der Vorzug gegeben werden: Studien zeigten, dass eine alleinige adjuvante Chemotherapie aufgrund des postoperativen Zustandes vielen Patienten nicht zumutbar war, der Nutzen eines neoadjuvanten Vorgehens durch Einzelstudien belegt sei und der Überlebensvorteil größer zu sein scheint. Im Rahmen der deutschen Leitlinienerstellung bezüglich der Durchführung einer perioperativen Chemotherapie wurde demnach eine „sollte/ soll“-Empfehlung für resektable \geq uT3-Stadien und eine „kann“-Empfehlung für uT2-Tumore beschlossen. (Moehler et al. 2011)

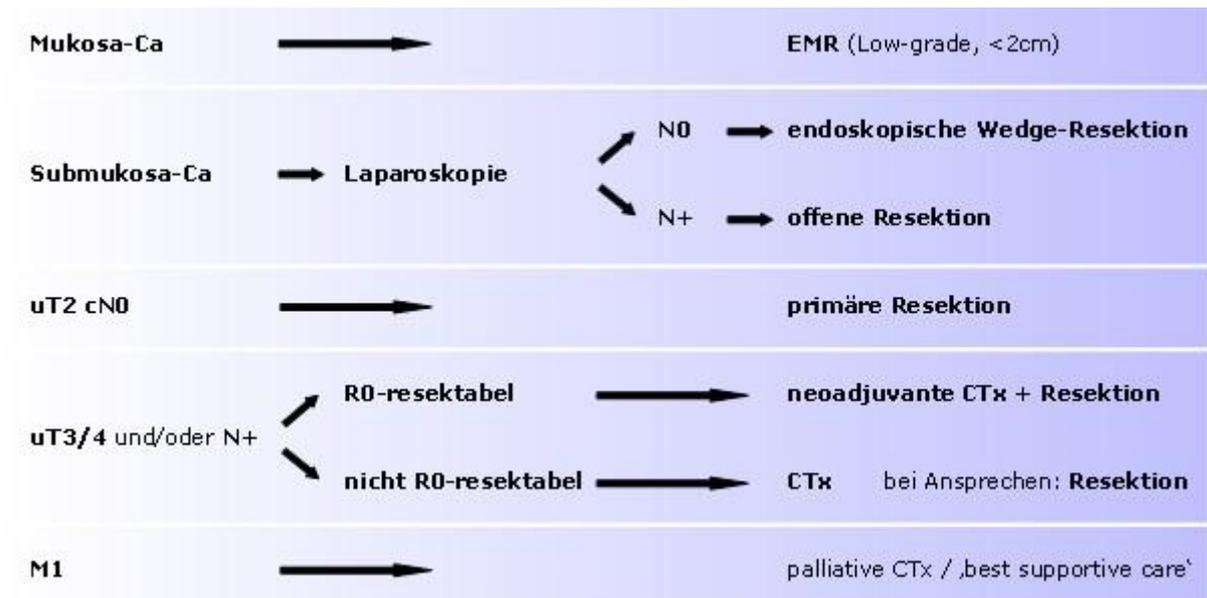


Abbildung 2. Auswahl stadienabhängiger Therapieoptionen. EMR: endoskopische Mukosaresektion, CTx: Chemotherapie.

1.7. Prognose

Ungeachtet sinkender Mortalität ist die Prognose des Magenkarzinoms nach wie vor schlecht: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Europa bei 24,9%. (Verdecchia et al. 2007) Große Unterschiede in der Prognose gibt es bei der Lokalisation des Tumors. So zeigen Tumoren der Kardia eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 7,5%, während pylorusnahe Karzinome oder Tumoren der großen und kleinen Kurvatur mit über 20% eine bessere Prognose haben. (Verdecchia et al. 2004)

Den größten Einfluss auf das Überleben haben das Stadium der Erkrankung bei Diagnose und die damit verbundene Chance auf vollständige Resektion des Tumors (R0-Resektion). (Roder et al. 1993, Verdecchia et al. 2004) Tabelle 10 zeigt das stadienabhängige 5-Jahresüberleben in Deutschland.

Als unabhängige Prognosefaktoren definierten Maehara et al. in einer multivariaten Analyse zehn Variablen: Invasionstiefe, Lymphknotenmetastasierung, Ausmaß der Lymphadenektomie, Tumorgöße, Lebermetastasierung,

UICC-Stadium	5-JÜL [%]
Ia	85
Ib	70
II	45
IIIa	30
IIIb	18
IV	10

Tabelle 10. Kumulatives 5-Jahresüberleben (5-JÜL) in Deutschland. In Anlehnung an: Roder et al. 1993

Peritonealmetastasierung, Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion, Karzinom des gesamten Magens und Karzinom des mittleren Drittels. (Maehara et al. 2000)

1.8. Ziel der Arbeit

Der Trend zur individualisierten Therapie des Magenkarzinoms zur Verbesserung der nach wie vor schlechten Prognose verlangt in Anbetracht der aufgezeigten Therapieoptionen eine präzise präoperative Diagnostik. Insbesondere die Unterscheidung zwischen lokalem (T1/ T2, N0) und lokal fortgeschrittenem (T3/4, jedes N+) Karzinom ist derzeit für die weitere Therapieplanung entscheidend (primäre Operation vs. neoadjuvante/ perioperative Chemotherapie).

Ziel der Arbeit ist es, die Genauigkeit des präoperativen endosonografischen Stagings zu überprüfen und hieraus Schlüsse für die klinische Routine zu ziehen.

Angesichts der genannten epidemiologischen, therapeutischen und prognostischen Unterschiede bezüglich der Lokalisation des Magenkarzinoms soll insbesondere auch der Frage nachgegangen werden, ob sich Kardiakarzinome und Magenkarzinome in der Verlässlichkeit der Untersuchungsergebnisse unterscheiden.

2. Materialien und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Mittels Datenbanken des Instituts für Pathologie und der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden für diese retrospektive Analyse 372 Patienten identifiziert, die im Zeitraum zwischen 1993 und 2008 eine Magenresektion erhielten und deren Resektate nach TNM-Kriterien untersucht wurden. Nach Studium der Krankenakten und zusätzlicher Auswertung der Daten aus der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie schieden folgende Patienten aus:

- 65 Patienten mit präoperativer Behandlung
- 58 Patienten mit palliativer Resektion
- 126 Patienten ohne präoperative endosonografische Beurteilung

2.2. Datenerhebung

Die Daten wurden größtenteils aus den Patientenakten des Zentralarchivs des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gewonnen. Bei fehlenden Endosonografiebefunden wurde das Datenarchiv der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ausgewertet, um die fehlenden präoperativen Befunde zu komplettieren. Das Datenmaterial wurde nach folgenden Kriterien ausgewertet:

- präoperatives Endosonografiestaging (uTN)
- Tumorlokalisation
- Chirurgische Therapie
- Histologische Diagnose und pTNM-Klassifikation

Zusätzliche Informationen konnten mit Arztbriefen und OP-Berichten aus dem Studiensekretariat der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie und nachgeforderten histologischen Befunden aus dem Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ergänzt werden. In den Fällen, in denen die exakte

Beschreibung der Tumorlokalisierung fehlte, wurde diese Anhand des OP-Berichts und histologischen Berichts nachbefundet.

2.3. Dokumentation

Zu Beginn wurde mit Hilfe des Programms Microsoft® Office Excel 2003 (11.5612.5606) eine Tabelle angelegt, in die die Daten kodiert eingegeben werden konnten. Für jeden Fall wurden auf diese Weise folgende Werte gesammelt:

- Patientenstammdaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht)
- Tumorlokalisierung
- uTNM
- Datum der Operation
- Operationsverfahren
- pTNM
- Klassifikation nach Laurén
- Grading

Erwähnenswert ist, dass das N-Stadium vor 1997 nach damalig gültigen UICC-Kriterien bewertet wurde, nach denen nicht die Anzahl sondern die Lokalisation der pathologischen Lymphknoten beurteilt wurde.

2.4. Statistische Analyse

Zur Kalkulierung der Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität wurden die endosonografisch erhobenen Befunde mit den histopathologischen Befunden korreliert. Die Sensitivität wurde definiert als das Verhältnis der histopathologisch bestätigten Befunde der lokal fortgeschrittenen Tumore (pT3/4, jedes pN+), die mittels EUS als korrekt klassifiziert wurden. Analog hierzu berechnet sich die Spezifität aus dem Verhältnis lokaler Tumore (pT1/2pN0). Ausgehend vom Endosonografiebefund beschreibt der positive prädiktive Wert (PPW) den Anteil lokal fortgeschrittener EUS-Befunde, die mittels Histopathologie bestätigt

werden konnten, entsprechende Berechnung des negativen prädiktiven Wertes (NPW) (Tabelle 11). Die Treffsicherheit umfasst alle Tumorstadien, die mittels EUS korrekt erkannt wurden. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) erstellt.

		p-Stadium		
		pT1/2pN0	pT3/4, jedes pN+	
u-Status	uT1/2uN0	a	y	NPW= $a/(a+y)$
	uT3/4, jedes uN+	x	b	PPW= $b/(b+x)$
		Spezifität= $a/(a+x)$	Sensitivität= $b/(b+y)$	

Tabelle 11. Schematische Darstellung von Spezifität und Sensitivität. NPW: negativer prädiktiver Wert, PPW: positiver prädiktiver Wert.
Eigene Darstellung.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Unter den 123 eingeschlossenen Patienten zeigte die Geschlechterverteilung 63,4% männliche und 36,6% weibliche Patienten. Bei 56,9% der Tumore handelte es sich um Magenkarzinome (44,7% Korpus, 12,2% Antrum), bei 43,1% um Kardiakarzinome (36,6% AEG II, 6,5% AEG III). Die häufigsten OP-Verfahren waren die erweiterte Gastrektomie in 56 Fällen (45,5%) und die Gastrektomie in 50 Fällen (40,7%). 13 Patienten erhielten eine subtotale Resektion, vier Patienten eine OP nach Merendino.

In der histopathologischen Gewebeuntersuchung zeigten sich 21,1% pT1-, 45,5% pT2-, 29,3% pT3- und 4,1% pT4-Tumore. Die Mehrzahl der Patienten war nodal positiv (65,9%).

71,6% der Karzinome wurden als High-grade-Karzinome klassifiziert, 28,4% als Low-grade-Karzinome (Tabelle 12).

Geschlecht			
Männlich	78	(63,4%)	
Weiblich	45	(36,6%)	
Tumorlokalisation			
AEG II	45	(36,6%)	
AEG III	8	(6,5%)	
Corpus	55	(44,7%)	
Antrum	15	(12,2%)	
OP-Verfahren			
Erweiterte Gastrektomie	56	(45,5%)	
Gastrektomie	50	(40,7%)	
Subtotale Resektion	13	(10,6%)	
Limitierte Resektion der Kardia (nach Merendino)	4	(3,3%)	
pT-Stadium			
pT 1	26	(21,1%)	
pT 2	56	(45,5%)	
pT 3	36	(29,3%)	
pT 4	5	(4,1%)	
pN-Stadium			
pN 0	42	(34,1%)	
pN +	81	(65,9%)	
Stadiengruppierung			
pT1/2pN0	37	(30,1%)	
pT3/4, jedes pN+	86	(69,9%)	
Grading			
G1	3	(2,4%)	
G2	32	(26,0%)	
G3/4	88	(71,6%)	

Tabelle 12. Charakteristika der Patienten und Tumore (n=123). AEG II: adenocarcinoma of the esophago-gastric junction Typ II, AEG III: adenocarcinoma of the esophago-gastric junction Typ III.

3.2. Endosonografie

3.2.1. T-Status

Der Vergleich des endosonografisch bestimmten uT-Status mit dem histologischen pT-Stadium zeigte für uT1-Befunde eine Übereinstimmung von 73,3%. Vier von 15 Karzinomen stellten sich als pT2-Tumore heraus. Der uT2-Befund entsprach in 44,1% der Fälle auch einem pT2-Stadium. 11 von 34 uT2-Befunden waren überbewertete pT1-Tumore (Overstaging 32%), 8 erwiesen sich als unterbewertete pT3-Tumor (Understaging 24%). Der uT3-Befund weist insgesamt eine Übereinstimmung von 39,7% auf: 50% der Tumore zeigten ein pT2-Stadium, 6% waren überbewertete pT1-Tumore (Overstaging). Ein Unterschätzen des Tumorstadiums kam in 4% der Fälle vor. Der endosonografische uT4-Befund zeigte bei 2 von 6 Patienten eine korrekte Diagnose. Überschätzt wurden drei pT2- sowie ein pT3-Tumor (Tabelle 13).

		pT-Stadium				n	% korrekt
		pT1	pT2	pT3	pT4		
uT-Befund	uT1	11	4	-	-	15	73,3
	uT2	11	15	8	-	34	44,1
	uT3	4	34	27	3	68	39,7
	uT4	-	3	1	2	6	33,3
	Total	26	56	36	5	123	44,7

Tabelle 13. T-Status in der Endosonografie.

3.2.1.1. Over- und Understaging

Besonders auffällig ist das Overstaging der frühen pT-Stadien. 15 von 56 pT2-Tumoren wurden endosonografisch als solche erkannt (26,8%). Der überwiegende Teil (60,7%) wurde als uT3-Tumor „overstaged“. Overstaging als uT4 kam in 5,4% der Tumore vor. Auch pT1-Tumoren wurden zum Großteil als uT2- oder uT3-Tumore fehlgedeutet (57,7%). Zusammenfassend ergibt sich für die frühen pT1/2-Stadien insgesamt ein Overstaging von 63,4%.

Understaging der fortgeschrittenen Karzinome kam zu 60% bei pT4-Tumoren vor. Ines wurden 22,2% der pT3-Tumore als uT2-Befunde unterschätzt. In allem ergibt sich für die lokal fortgeschrittenen Karzinome ein Understaging von 26,8% für das T-Stadium.

3.2.1.2. Vergleich zwischen Kardia und Magen

Betrachtet man die Ergebnisse der Endosonografie in Hinblick auf den T-Status getrennt nach der Lokalisation des Primärtumors, zeigt sich bei 53 Kardiakarzinomen eine Übereinstimmung im T-Status von 50,9%, während sie bei 70 Magenkarzinomen bei 40,0% liegt. Mit 80,0 bzw. 70,0% korrekten Befunden zeigt der uT1-Befund in beiden Kollektiven die größte Genauigkeit. Die Vorhersage eines T2-Tumors zeigt eine Treffsicherheit von 43,8 und 44,4% für beide Lokalisationen. Der uT3-Befund als größte Patientengruppe (n= 68) zeigt im Magen eine Übereinstimmung von 34,2% mit dem histologischen pT-Stadium, bei Karzinomen der Kardia von 46,7%. Die kleine Gruppe der uT4-Tumore zeigt in der Kardia eine 100%ige Übereinstimmung, im Magen 0% (Tabelle 14).

	Kardiakarzinome		Magenkarzinome	
	n	% korrekt	n	% korrekt
uT-Befund	53	50,9	70	40,0
uT1	5	80,0	10	70,0
uT2	16	43,8	18	44,4
uT3	30	46,7	38	34,2
uT4	2	100	4	0,0

Tabelle 14. T-Status in der Endosonografie nach Lokalisation. Kardia- und Magenkarzinome im Vergleich.

3.2.2. N-Status

Der Lymphknotenstatus aller Patienten wurde in 71,5% korrekt vorhergesagt. 41 Patienten wurden präoperativ als uN0 befundet (33%). In 17 dieser Fälle (41%) zeigte sich histologisch

ein Lymphknotenbefall (pN+). In der Endosonografie zeigten 82 Patienten einen nodal positiven Befund (uN+), der sich in 64 Fällen (78,0%) bestätigte (Tabelle 15).

		pN-Stadium		n	% korrekt
		pN0	pN+		
uN-Befund	uN0	24	17	41	58,5
	uN+	18	64	82	78,0
	Total	42	81	123	71,5

Tabelle 15. N-Status in der Endosonografie.

3.2.2.1. Over- und Understaging

Overstaging von histologisch nodal negativen Patienten zeigte sich in 18 von 42 Fällen (42,9%). Endosonografisches Unterschätzen von nodal positiven Patienten ergab sich in 17 von 81 Fällen (21,0%).

3.2.2.2. Vergleich zwischen Kardia und Magen

Die Endosonografie weist für die Kardia in 75,5% einen korrekten N-Status auf. Im Magen sind es 68,6%. Der uN0-Befund erwies sich bei Kardia-Tumoren in 58,3% treffend, bei Magen-Tumoren in 58,6%. Der uN+-Befund war in 80,5% respektive 75,6% korrekt (Tabelle 16).

	Kardiakarzinome		Magenkarzinome	
	n	% korrekt	n	% korrekt
uN-Status	53	75,5	70	68,6
uN0	12	58,3	29	58,6
uN+	41	80,5	41	75,6

Tabelle 16. N-Status in der Endosonografie nach Lokalisation. Kardia- und Magenkarzinome im Vergleich.

3.2.3. Stadiengruppierung

Die korrekte Unterscheidung zwischen lokalem (T1/2N0) und lokal fortgeschrittenem Tumor (T3/4, jedes N+) gelang mittels Endosonografie in 79,7% der Fälle. Die Klassifikation der lokal fortgeschrittenen Karzinome gelang in unserer Untersuchung mit einer Sensitivität von 91,9% und Spezifität von 51,4%. In Bezug auf die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms beträgt der positive prädiktive Wert der Endosonografie 81,4%, der negative prädiktive Wert 73,1% (Tabelle 17).

		p-Stadium		n	% korrekt
		pT1/2pN0	pT3/4, jedes pN+		
u-Status	uT1/2uN0	19	7	26	73,1
	uT3/4, jedes uN+	18	79	97	81,4
	Total	37	86	123	79,7

Tabelle 17. Stadiengruppierung in der Endosonografie.

3.2.3.1. Vergleich zwischen Kardia und Magen

Die Treffsicherheit der Endosonografie bei Kardia- und Magenkarzinomen in der Unterscheidung zwischen lokalem (T1/2N0) und lokal fortgeschrittenem Tumor (T3/4, jedes N+) liegt bei 85% respektive 76%. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,304$). Die Sensitivität und Spezifität beim Kardiakarzinom beträgt 95% und 50%, beim Magenkarzinom 89% und 52%. Auch hier bestanden keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 18).

	Kardiakarzinome		Magenkarzinome	
		95% KI		95% KI
Treffsicherheit	85%	(0,72, 0,93)	76%	(0,64, 0,85)
Sensitivität	95%	(0,83, 0,99)	89%	(0,76, 0,96)
Spezifität	50%	(0,21, 0,79)	52%	(0,31, 0,72)

Tabelle 18. Stadiengruppierung in der Endosonografie nach Lokalisation. Kardia- und Magenkarzinome im Vergleich. 95% KI: 95%-Konfidenzintervall.

4. Diskussion

In Zeiten stetig wachsender medizinischer Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie ist eine kritische Betrachtung in Hinblick auf Verlässlichkeit und Nutzen dieser vielfältigen Optionen unerlässlich. Die Forderung der Wissenschaft und des Patienten nach individualisierten Behandlungskonzepten verlangt heute mehr denn je eine aktuelle und differenzierte Überprüfung des Status quo, die dieser Entwicklung Rechnung trägt.

Die zentrale Stellung der Endosonografie in der Diagnostik und ihre derzeit vielerorts entscheidende Rolle in diesem Prozess war Ausgangspunkt dieser Arbeit. Die ermittelte Treffsicherheit im T-Stadium ist mit 44,7% vergleichsweise niedrig und lässt sich hauptsächlich auf die hohe Anzahl der zu hoch eingeschätzten pT1- und pT2-Tumore zurückführen (63,4%).

Dieser Effekt bestätigt sich in Arbeiten mit ähnlich hohem Anteil pT1/2-Tumoren. So ermittelten Bentrem et al. (2007) eine Treffsicherheit von 59,7%. Ihr Kollektiv bestand ebenfalls zu über 60% aus pT1/2-Tumoren, mit einem Overstaging in dieser Gruppe von 45,9%. Mit 59% pT1/2-Tumoren konnten Potrc et al. (2006) eine Treffsicherheit von 68,3% nachweisen. Eine Treffsicherheit von lediglich 62,5% gelang Polkowski et al. (2004) trotz eines nur geringen Anteils pT1/2-Tumoren.

Andere Arbeiten mit wenigen pT1/2-Tumoren zeigen hingegen durchweg bessere Ergebnisse. Javaid et al. (2004) konnten eine relativ hohe Treffsicherheit von 83,0% nachweisen. Das Overstaging der pT1/2-Stadien betrug lediglich 12,5%. Auffallend ist der sehr geringe Anteil der pT1- und pT2-Tumoren im Patientenkollektiv der Arbeit von nur 29%. Auch Willis et al. (2000) und Ganpathi et al. (2006) mit einem pT1/2-Anteil <50% konnten vergleichsweise gute Ergebnisse zeigen.

Eine hohe Zuverlässigkeit in der Beurteilung des T-Stadiums besitzt die Endosonografie bei pT3-Tumoren. Die Treffsicherheit liegt in Vergleichsstudien bei 80-95%. (Willis et al. 2000, Javaid et al. 2004, Polkowski et al. 2004, Ganpathi et al. 2006, Potrc et al. 2006, Bentrem et al. 2007) Auch in unserer Untersuchung konnte in diesem Stadium das beste Ergebnis erzielt werden (Treffsicherheit pT3 = 75%). Unsere Beobachtung bestätigt, dass eine Unterrepräsentation der für ein Overstaging anfälligen Tumorstadien pT1 und pT2, zu einer statistisch höheren Gesamt-Treffsicherheit führt (Tabelle 19) und für eine differenzierte Bewertung von Studienergebnissen berücksichtigt werden muss.

	pT1/2		Overstaging pT1/2	Treffsicherheit uT1-4
	n	%		
Bentrem et al. (2007)	133	63	45,9%	59,7%
Polkowski et al. (2004)	20	23	55,0%	62,5%
Potrc et al. (2006)	48	59	31,3%	68,3%
Willis et al. (2000)	56	49	28,6%	77,6%
Ganpathi et al. (2006)	42	42	19,0%	80,4%
Javaid et al. (2004)	32	29	12,5%	83,0%
Eigene Ergebnisse	82	67	63,4%	44,7%

Tabelle 19. Studienvergleich: Overstaging und Treffsicherheit des T-Status.

Eine Verbesserung der Untersuchungsergebnisse könnte in Zukunft durch Zusatzuntersuchungen mit höher frequenten Schallköpfen (20-30Mhz) erzielt werden. Durch ihre hohe Auflösung bei allerdings geringer Eindringtiefe könnte unter Umständen eine bessere Differenzierung zwischen pT1- und pT2-Tumoren gelingen und das Overstaging in diesem Stadium verringert werden. (Ichikawa et al. 2007) Nachteil dieses Vorgehens ist ein erhöhter gerätetechnischer und zeitlicher Aufwand.

Im pT2-Stadium weisen vor allem exulzierende Tumore eine schlechte endosonografische Treffsicherheit auf und sind besonders häufig vom Overstaging betroffen. (Akashi et al. 2006, Kim et al. 2010, Park et al. 2008) Dies sollte bei der Interpretation von Endosonografiebefunden berücksichtigt werden und das Staging gegebenenfalls auf eine breitere Basis gestellt werden.

Die Treffsicherheit des Lymphknotenstagings unserer Arbeit von 71,5% deckt sich mit Daten aktueller Literatur, in der sie mit 57-87% angegeben wird (Tabelle 20). Neben hohen Werten für das Overstaging nodal negativer Patienten, fällt die ebenfalls hohe Rate an präoperativ nicht erkannten Lymphknotenmetastasen auf (Understaging).

	n	Understaging pN+	Overstaging pN0	Treffsicherheit uN0/+
Potrc et al. (2006)	82	55,2%	12,5%	57,3%
Polkowski et al. (2004)	60	32,6%	35,7%	66,7%
Bentrem et al. (2007)	218	24,5%	34,3%	70,6%
Ganpathi et al. (2006)	99	17,2%	25,7%	79,8%
Willis et al. (2000)	116	9,3%	16,1%	87,1%
Eigene Ergebnisse	123	21,0%	42,9%	71,5%

Tabelle 20. Studienvergleich: Under-/ Overstaging und Treffsicherheit des N-Status.

Die prätherapeutische Einschätzung der untersuchten Lymphknotenstationen orientiert sich an Größe, Morphologie und Echogenität. Eine Studie der Universität Köln zum Magenkarzinom untersuchte die Beziehung von Lymphknotengröße zu metastatischem Befall an 31 Patienten und 1253 Lymphknoten. Es konnte ein signifikanter Größenunterschied festgestellt werden: Tumorfreie Lymphknoten waren im Mittel 4,1mm groß, während metastatische Lymphknoten durchschnittlich 6,0mm maßen. 80% aller tumorfreien Lymphknoten wiesen eine Größe von weniger als 5mm auf. Allerdings lagen ebenfalls 55% aller metastatischen Lymphknoten in dieser Größenordnung, was die Unsicherheit dieses Kriteriums deutlich macht. (Mönig et al. 1999)

Des Weiteren beeinflussen technische Details die Lymphknotendiagnostik. Hochfrequente Schallköpfe besitzen nur eine eingeschränkte Eindringtiefe, so dass entfernte Metastasen im D2- oder D3-Kompartiment nicht eingesehen werden können. Ultraschallgeräten mit niedriger Frequenz und größerer Eindringtiefe kann es hingegen an der nötigen Auflösung mangeln, um kleine Metastasen zuverlässig darzustellen. In einer Arbeit zur Evaluation der Endosonografie beim Ösophaguskarzinom ließen sich beispielsweise nur 6,7% der Lymphknoten <5mm überhaupt darstellen. Arbeiten, die die Beziehung von Echogenität und Morphologie zu Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen untersuchten, stellten fest, dass mittels dieser Merkmale keine zuverlässige Zuordnung möglich sei. (Heintz et al. 1992, Heintz et al. 1993)

In diesem Zusammenhang bemerkenswert ist der Einfluss des Untersuchers auf das Untersuchungsergebnis (Interobserver-Variabilität). Meinung et al. (2003) zeigten unter 5

erfahrenen Untersuchern (>300 Untersuchungen: n=3; >100 Untersuchungen: n=2) eine hohe Variabilität in der Interpretation endosonografischer Untersuchungen bei Karzinomen des Magens und Ösophagus. Objektivierbare Kriterien, die eine verlässliche Lymphknotendiagnostik ermöglichen, wie sie derzeit beispielsweise mit der endosonografisch gesteuerten Feinnadelpunktion erprobt werden, könnten in Zukunft die Vorhersagekraft verbessern.

Ob dieser Unsicherheiten bezüglich des Lymphknotenstagings per EUS wurde trotz der wichtigen prognostischen Bedeutung des Nodalstatus auf eine Implementierung in die deutsche Leitlinie verzichtet. Stattdessen gilt das besser untersuchbare T-Stadium als maßgeblich für die Therapieempfehlungen.

Die Hypothese, dass die Treffsicherheit der Endosonografie in der Kardia niedriger sei als im Magen, bestätigte sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Es wurde vermutet, die Genauigkeit könne in der Kardia – beispielsweise durch anatomisch bedingten Queranschnitt des Tumors oder inadäquate Füllung mit Wasser – negativ beeinflusst werden. (Kelly et al. 2001, Hizawa et al. 2002)

Unsere Arbeit zeigt hingegen keine signifikanten Unterschiede in der Treffsicherheit der Endosonografie zwischen Kardia- und Magenkarzinomen. Dies wird durch andere Arbeiten bestätigt und gestützt. Bösing et al. (2003) untersuchten 222 Patienten und konnten keine Unterschiede zwischen Magen- und Kardiakarzinomen (AEG I-III) feststellen. Insbesondere zeigten hier die AEG II und III ähnliche Resultate wie das Magenkarzinom (Treffsicherheit 47% vs. 50%).

Hwang et al. (2010) ermittelten für Kardiakarzinome eine Treffsicherheit von 53,3%. Etwas bessere Ergebnisse zeigten sich in der Studie für Magenkarzinome mit 62,7%. Diese Differenz bedeutet allerdings keinen signifikanten Unterschied und wegen der geringen Anzahl Kardiakarzinome (n=15) ist das Ergebnis ohnehin kritisch zu bewerten.

Eine weniger exakte Einteilung nehmen Potrc et al. (2006) in ihrer prospektiven Studie vor, indem sie 82 Patienten in Karzinome des proximalen, mittleren und distalen Drittels zuordneten. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede gesehen werden.

Zu beachten ist, dass unser Krankengut lediglich AEG II und III einschließt. Das distale Ösophaguskarzinom (AEG I) bleibt in unserer Arbeit unberücksichtigt, da es klinisch und

therapeutisch anders behandelt wird. Bösing et al. (2003) legen innerhalb der Kardiakarzinome einen Unterschied zugunsten des AEG I nahe.

Als Ausdruck dessen, dass die etablierten Prognosefaktoren Serosainvasion ($\geq pT3$) und Lymphknotenmetastasierung (pN+) zusammen oder getrennt voneinander vorliegen können, haben wir die Ergebnisse der Endosonografie auch auf die Treffsicherheit dieser Stadiengruppierung untersucht. Bentrem et al. (2007) konnten zeigen, dass aufgrund der dargestellten Unsicherheiten in der Beurteilung des endosonografischen T- und N-Status eine sinnvolle Risikostratifizierung nur durch Kombination dieser beiden Determinanten möglich ist.

Es ergab sich in unserer Arbeit eine auffallend niedrige Spezifität von 51,4%, die vor allem der hohen Overstagingrate geschuldet ist. Eine ebenfalls niedrige Spezifität von nur 60,9% fand sich bei Bentrem et al. (2007), die in der größten vergleichbaren Studie (n=225) ebenfalls diese Stadiengruppierung vornahm. Auch angesichts der Sensitivität und des positiven und negativen prädiktiven Wertes bei ähnlichen Patienteneigenschaften des Krankenguts scheinen unsere Ergebnisse vergleich- und reproduzierbar (Tabelle 21).

	Bentrem et al. (2007)	Eigene Ergebnisse
Sensitivität	88,4%	91,9%
Spezifität	60,9%	51,4%
Positiver prädiktiver Wert	76,0%	81,4%
Negativer prädiktiver Wert	78,9%	73,1%

Tabelle 21. Studienvergleich: Stadiengruppierung (uT1/2uN0 vs. uT3/4, jedes uN+).

Die unsichere endosonografische Grenzziehung zwischen uT2- und uT3-Tumoren führt dazu, dass sich die Prognose der zwei Gruppen einander angleicht. Die Serosainvasion als wichtiger Prognosefaktor verliert endosonografisch also an Vorhersagekraft und erscheint unter den beschriebenen Bedingungen nicht als geeigneter endosonografischer Limes, um das Therapieregime der Patienten zu individualisieren. (Bentrem et al. 2007)

Einer hohen Sensitivität stehen moderate prädiktive Werte entgegen. In 8 von 10 Fällen (81,4%) bestätigt sich die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms, nur in etwa 3

von 4 Fällen (73,1%) die Diagnose eines lokalen uT1/2N0-Status. Im Umkehrschluss wird also das Risiko jedes vierten Patienten der letzteren Gruppe unterschätzt.

Die Spezifität von 51,4% bedeutet, dass nahezu die Hälfte der Patienten mit einem lokalen pT1/2N0-Tumor fälschlicherweise dem lokal fortgeschrittenen Stadium zugeordnet wurde. Eine Entscheidung über eine perioperative Behandlung nach diesen Endosonografiebefunden allein führte demnach bei der Hälfte der primär resektablen Patienten zu einer Übertherapie.

Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse sind die bereits dargelegten Empfehlungen der deutschen Leitlinie bezüglich der Durchführung einer perioperativen Chemotherapie kritisch zu hinterfragen. Maßgebend für den Beschluss waren die hier bereits zitierten Studien von Cunningham et al. (2006) sowie Ychou et al. (2011).

Kritiker verweisen in diesem Zusammenhang auf erhebliche methodische Schwächen:

- Betrachtet wurde ein auffallend junges Patientenkollektiv: Lediglich 20% der Patienten waren >70 Jahre alt.
- Es fehlte ein valides Tumorstaging vor Studieneinschluss.
- Ein Tumorstaging vor Randomisierung fehlte bei 31% der Patienten.
- Nach neoadjuvanter Chemotherapie erfolgte kein Tumor-Restaging.
- Im Kollektiv der perioperativen Chemotherapie lag das prätherapeutische T-Stadium bei 75% und für das N-Stadium bei 59% der Patienten vor (Kollektiv der alleinigen Chirurgie: 79% bzw. 64%).
- Bei etwa einem Viertel der Patienten handelte es sich um Karzinome des Ösophagus oder der Kardia.
- Die kompletten sechs Zyklen der Chemotherapie absolvierten lediglich 42% der Patienten. Bei nur 34% der Patienten konnte nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation eine adjuvante Chemotherapie erfolgen.
- Es fehlt eine Angabe zum R-Status des chirurgischen Resektates, was eine Aussage über die chirurgische Qualität erschwert.

Bei bekannter Toxizität und erheblichen Komplikationen ist die Legitimation zur Anwendung einer perioperativen Chemotherapie unter diesen Gesichtspunkten fraglich. Im

Abstimmungsverfahren der deutschen Konsensuskonferenz zur Empfehlungsstärke einer perioperativen Chemotherapie kam es zu keiner Stimmenmehrheit für die eine oder andere Seite („sollte“-/ „soll“-Empfehlung), so dass in dieser Frage kein Konsens erreicht wurde. Die Verfasser der belgischen Leitlinie zum Magenkarzinom sprechen diesbezüglich beispielsweise eine „kann“-Empfehlung aus.

Um abschließende Therapieempfehlungen aus dem prätherapeutischen Staging abzuleiten, sind zunächst prospektiv-randomisierte Studien nötig, die Patienten nach standardisierter Diagnostik einer qualitativen R0-Resektion inkl. D2-Lymphadenektomie unterzögen. Zum aktuellen Zeitpunkt scheint eine perioperative Chemotherapie dann sicher indiziert, wenn eine R0-Resektion initial unwahrscheinlich ist.

5. Zusammenfassung

Sinkender Inzidenz und Mortalität in den Industrieländern zum Trotz ist das Magenkarzinom als weltweit vierthäufigste maligne Entität auch heute noch von enormem klinischen und gesundheitsökonomischen Interesse. In Deutschland wurden im Jahre 2004 18.800 Neuerkrankungen registriert (11.000 Männer, 7.780 Frauen), womit das Magenkarzinom nach wie vor die fünft- bzw. siebthäufigste maligne Neoplasie darstellt.

Das Staging des Magenkarzinoms orientiert sich an der TNM-Klassifikation der UICC. Die Diagnostik soll das Stadium der Erkrankung vor einer Therapie exakt festlegen, um die individuelle Therapieentscheidung zu ermöglichen.

Eine zentrale Stellung im Stagingprozess nimmt die Endosonografie ein. Ziel ist es, Patienten mit lokal begrenztem (T1/2N0) von Patienten mit lokal fortgeschrittenem (T3/4, jedes N+) Karzinom zu unterscheiden. Erstere werden nach Ausschluss einer Fernmetastasierung einer primär kurativen Resektion zugeführt, während es gegenwärtig weiter zu diskutieren gilt, ob Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen von einer perioperativen Therapie profitieren.

Unter den 123 eingeschlossenen Patienten dieser retrospektiven Arbeit ergab sich eine Treffsicherheit im T-Stadium von 44,7%. Insbesondere das sog. Overstaging niedriger T-Stadien führt zu dieser statistisch niedrigen Treffsicherheit. Die Treffsicherheit des Lymphknotenstagings dieser Arbeit liegt bei 71,5%. Einer hohen Sensitivität in der Differentialdiagnose eines lokal fortgeschrittenen (T3/4und/oder N+) oder lokalen T1/2N0-Status stehen moderate prädiktive Werte entgegen. In 8 von 10 Fällen (81,4%) bestätigt sich die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms, nur in etwa 3 von 4 Fällen (73,1%) die Diagnose eines lokalen uT1/2N0-Status. Eine ermittelte Spezifität von 51,4% bedeutet, dass nahezu die Hälfte der Patienten mit einem lokalen pT1/2N0-Tumor fälschlicherweise dem lokal fortgeschrittenen Stadium zugeordnet wurde. Eine Entscheidung über eine perioperative Behandlung nach diesen Endosonografiebefunden allein führte demnach bei der Hälfte der primär resektablen Patienten zu einer Übertherapie.

Literaturverzeichnis

- Akashi K, Yanai H, Nishikawa J, Satake M, Fukagawa Y, Okamoto T, Sakaida I (2006) Ulcerous change decreases the accuracy of endoscopic ultrasonography diagnosis for the invasive depth of early gastric cancer. *Int J Gastrointest Cancer*. 37(4):133-8.
- Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D (2007) Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 14(6):1853-9.
- Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG (2003) Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 6(4):225-9.
- Blackshaw GR, Lewis WG, Hopper AN, Morgan MA, Al-Khyatt W, Edwards P, Roberts SA (2008) Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer. *Clin Radiol*. 63(10):1092-8.
- Bösing N, Schumacher B, Frieling T, Ohmann C, Jungblut R, Lübke H, Böhner H, Verreet P, Röher H (2003) Endosonographie in der klinischen Routine beim Adenokarzinom des distalen Ösophagus und Magens. *Chirurg*. 74(3):214-21.
- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L (1999) Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 230(2):170-8.
- Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario E, Mariani L (2006) Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *Br J Surg*. 93(2):205-9.
- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E (2009) Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 71(2):127-64.
- Chen C, Yang C, Yeh Y (2002) Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol*. 35(4):321-7.
- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC (2006) Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg*. 95(4):218-24.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 355(1):11-20.
- Dan YY, So JBY, Yeoh KG (2006) Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 4(6):709-16.
- Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, May J, Miller GV, Martin IG, Johnston D (1997) Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut*. 41(3):314-9.
- Englich-Fritz C, Hünerbein M, Porschen R (2008) Diagnostik beim Magenkarzinom. *Onkologe*. 14(4):332-8.

- Gallo A, Cha C (2006) Updates on esophageal and gastric cancers. *World J Gastroenterol.* 12(20):3237-42.
- Ganpathi IS, So JB, Ho K (2006) Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? *Surg Endosc.* 20(4):559-62.
- Gertler R, Rosenberg R, Feith M, Schuster T, Friess H (2009) Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol.* 104(11):2838–51.
- Grundmann RT, Hölscher AH, Bembenek A, Bollschweiler E, Drogitz O, Feuerbach S, Gastinger I, Hermanek P, Hopt UT, Hünnerbein M, Illerhaus G, Junginger T, Kraus M, Meining A, Merkel S, Meyer HJ, Mönig SP, Piso P, Roder J, Rödel C, Tannapfel A, Wittekind C, Woeste G (2009) Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms - Workflow. *Zentralbl Chir.* 134(4):362-74.
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE (1998) E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature.* 392(6674):402-5.
- Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, Dieckmann C, Schoder V, Adam G (2004) Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology.* 230(2):465-71.
- Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JHJM, Meijer S, Plukker JTM, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJB, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M (2004) Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 22(11):2069-77.
- Hartgrink HH, van de Velde CJH (2005) Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol.* 90(3):153-65.
- Heintz A, Wahl W, Mildenerger P, Braunstein S, Georg M, Junginger T (1992) Endosonographie beim Ösophaguskarzinom. Ergebnisse einer klinischen Untersuchung und einer in vitro Analyse. *Chirur.* 63(8):629-33.
- Heintz A, Mildenerger P, Georg M, Braunstein S, Junginger T (1993) Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of regional lymph nodes in esophageal and gastric cancer – results of studies in vitro. *Endoscopy.* 25(3):231-5.
- Helmberger T, Reiser M (2006) Konventionelle radiologische Diagnostik. In: Siewert JR (Hrsg). *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie.* 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg. 121-40.
- Hizawa K, Iwai K, Esaki M, Matsumoto T, Suekane H, Iida M (2002) Is endoscopic ultrasonography indispensable in assessing the appropriateness of endoscopic resection for gastric cancer? *Endoscopy.* 34(12):973-8.
- Hölscher AH, Bollschweiler E (1998) Ausmaß von Resektion und Lymphadenektomie beim Magenkarzinom - eine anhaltende Kontroverse. *Der Onkologe.* 4(4):301-9.
- Hölscher AH, Drebber U, Mönig SP, Schulte C, Vallböhmer D, Bollschweiler E (2009) Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg.* 250(5):791-7.

- Hohenberger P, Gretschel S (2003) Gastric cancer. *Lancet*. 362(9380):305-15.
- Hünerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, Schlag PM (1998) Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes. *Gastrointest Endosc*. 48(4):371-5.
- Hünerbein M, Totkas S, Balanou P, Handke T, Schlag PM (1999) EUS-guided fine needle biopsy: minimally invasive access to metastatic or recurrent cancer. *Eur J Ultrasound*. 10(2-3):151-7.
- Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jung SH, Kim NY, Kim YH, Lee KH, Kim H, Park DJ, Lee HS, Jung HC, Song IS (2010) Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*. 25(3):512-8.
- Ichikawa T, Kudo M, Matsui S, Okada M, Kitano M (2007) Endoscopic ultrasonography with three miniature probes of different frequency is an accurate diagnostic tool for endoscopic submucosal dissection. *Hepatogastroenterology*. 54(73):325-8.
- International Agency for Research on Cancer (1994) Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans vol. 61. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1-241.
- Javaid G, Shah OJ, Dar MA, Shah P, Wani NA, Zargar SA (2004) Role of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric carcinoma. *ANZ J Surg*. 74(3):108-11.
- Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA (2001) A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*. 49(4):534-9.
- Kim GH, Park DY, Kida M, Kim DH, Jeon TY, Kang HJ, Kim DU, Choi CW, Lee BE, Heo J, Song GA (2010) Accuracy of high-frequency catheter-based endoscopic ultrasonography according to the indications for endoscopic treatment of early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 25(3):506-11.
- Kwee RM, Kwee TC (2007) Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 25(15):2107-16.
- Kwee RM, Kwee TC (2009) Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 12(1):6-22.
- Laurén P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 64:31-49.
- Lehnert T, Buhl K (2004) Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg*. 91(5):528-39.
- Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C (2004) Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. *Ann Oncol*. 15(2):338-45.
- Lim JS, Kim M, Yun MJ, Oh YT, Kim JH, Hwang HS, Park M, Cha S, Lee JD, Noh SH, Yoo HS, Kim KW (2006) Comparison of CT and 18F-FDG PET for Detecting Peritoneal Metastasis on the Preoperative Evaluation for Gastric Carcinoma. *Korean J Radiol*. 7(4):249-56.

- Liu F, Pan K, Zhang X, Zhang Y, Zhang L, Ma J, Dong C, Shen L, Li J, Deng D, Lin D, You W (2006) Genetic variants in cyclooxygenase-2: Expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Gastroenterology*. 130(7):1975-84.
- Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, Takahashi I, Akazawa K, Sugimachi K (2000) Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J Cancer*. 83(8):986-91.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ (2007) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 56(6):772-81.
- McColl KE (1997) *Helicobacter pylori*: clinical aspects. *J Infect*. 34(1):7-13.
- Meining A, Rösch T, Wolf A, Lorenz R, Allescher HD, Kauer W, Dittler HJ (2003) High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers. *Z Gastroenterol*. 41(5):391-4.
- Merendino KA, Dillard DH. The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction; with special reference to reflux esophagitis, cardiospasm and esophageal varices (1955) *Ann Surg*. 142(3):486-506.
- Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C (2011) The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg*. 254(5):684-93.
- Meyer H, Öfner D (2008) Magenkarzinom. In: Gnant M, Schlag PM (Hrsg.) *Chirurgische Onkologie. Strategien und Standards für die Praxis*. Springer, Berlin. 173-84.
- Moehler M, Al-Batran S-E, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Böhle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer W, Dietrich C, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J, Feußner H, Fietkau R, Fischbach W, Fleig W, Flentje M, Gabbert H, Galle P, Geissler M, Gockel I, Graeven U, Grenacher L, Groß S, Hartmann J, Heike M, Heinemann V, Herbst B, Herrmann T, Höcht S, Hofheinz R, Höfler H, Höhler T, Hölscher A, Horneber M, Hübner J, Izbicki J, Jakobs R, Jenssen C, Kanzler S, Keller M, Kiesslich R, Klautke G, Körber J, Krause B, Kuhn C, Kullmann F, Lang H, Link H, Lordick F, Ludwig K, Lutz M, Mahlberg R, Malfertheiner P, Merkel S, Messmann H, Meyer H-J, Mönig S, Piso P, Pistorius S, Porschen R, Rabenstein T, Reichardt P, Ridwelski K, Röcken C, Roetzer I, Rohr P, Schepp W, Schlag P, Schmid R, Schmidberger H, Schmiegel W-H, Schmoll H-J, Schuch G, Schuhmacher C, Schütte K, Schwenk W, Selgrad M, Sandler A, Seraphin J, Seufferlein T, Stahl M, Stein H, Stoll C, Stuschke M, Tannapfel A, Tholen R, Thuss-Patience P, Treml K, Vanhoefer U, Vieth M, Vogelsang H, Wagner D, Wedding U, Weimann A, Wilke H, Wittekind C (2011) S3-Leitlinie „Magenkarzinom“. *Z Gastroenterol*. 49(04):461-531.
- Mönig SP, Zirbes TK, Schröder W, Baldus SE, Lindemann DG, Dienes HP, Hölscher AH (1999) Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. *AJR Am J Roentgenol*. 173(2):365-7.
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon J-P, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M (2010) Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 303(17):1729-37.

- Park YS, Lee D, Lee DH, Kim NY, Jeong SH, Kim JW, Hwang JH, Lee SH, Kim JS, Jung HC, Song IS (2008) Assessment of factors affecting the accuracy of endoscopic ultrasonography in T2 stage gastric cancer. *Korean J Gastroenterol.* 52(2):86-90.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 55(2):74-108.
- Piessen G, Triboulet JP, Mariette C (2010) Reconstruction after gastrectomy: which technique is best. *J Visc Surg.* 147(5):e273-83.
- Polkowski M, Palucki J, Wronska E, Szawlowski A, Nasierowska-Guttmejer A, Butruk E (2004) Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy.* 36(7):617-23.
- Potrc S, Skalicky M, Ivanecz A (2006) Does endoscopic ultrasound staging already allow individual treatment regimens in gastric cancer. *Wien Klin Wochenschr.* 118(2):48-51.
- Puli S, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA (2008) How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 14(25):4011-9.
- Rabenstein T, Ell C, Feussner H (2008) Endoskopische Resektion und minimal-invasive Verfahren beim Magenkarzinom. *Onkologe.* 14(4):350-61.
- Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2008) Krebs in Deutschland 2003 – 2004: Häufigkeiten und Trends. 6. Aufl. Berlin. 30-3.
- Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ (1993) Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer.* 72(7):2089-97.
- Rocco A, Nardone G (2007) Diet, H pylori infection and gastric cancer: evidence and controversies. *World J Gastroenterol.* 13(21):2901-12.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K (2008) D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Eng J Med.* 359(5):453-62.
- Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Cutsem EV, Siewert JR, Schlag PM (2010) Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 28(35):5210-8.
- Sendler A, Böttcher K, Etter M, Siewert JR (2000) Das Magenkarzinom. *Internist.* 41(9):817-30.
- Shimoyama S, Yasuda H, Hashimoto M, Tatsutomi Y, Aoki F, Mafune K, Kaminishi M (2004) Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cardia cancer. *Gastrointest Endosc.* 60(1):50-5.
- Siewert JR, Stein HJ (1998) Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 85(11):1457-9.

- Siewert JR, Sendler A, Lordick F (2006) Magenkarzinom. In: Siewert JR (Hrsg). Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg. 446-81.
- Tsendsuren T, Jun S, Mian X (2006) Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 12(1):43-7.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ (2001) Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 345(11):784-9.
- UICC (2002) TNM Classification of Malignant Tumours. 6. Aufl. Wiley-Liss, New York.
- UICC (2009) TNM Classification of Malignant Tumours. 7. Aufl. John Wiley and Sons, New York.
- Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P (2006) Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 20(4):651-74.
- Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D (2004) Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer.* 109(5):737-41.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I (2007) Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 8(9):784-96.
- Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V (2000) Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc.* 14(10):951-4.
- Yasuda K (2006) New Trends in Endoscopic Ultrasonography. In: Fujita R, Jass JR, Kaminishi M, Schlemper RJ (Hrsg.). Early Cancer of the Gastrointestinal Tract: Endoscopy, Pathology, and Treatment. Springer, Japan. 181-8.
- Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre J-M, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 29(13):1715–21.
- Zintzaras E (2006) Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet.* 51(7):618-24.

Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen, die mich auf dem Weg dieser Arbeit begleitet und auf verschiedenste Weise unterstützt haben. Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki und der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des UKE, die mir die Möglichkeit gaben, mich mit diesem interessanten Thema zu beschäftigen.

Insbesondere sei Herrn PD Dr. Kutup und Herrn Dr. Schurr gedankt, die mir stets mit konstruktiver Kritik zur Seite standen und mit viel Zeit und Geduld den Fortgang meiner Arbeit betreuten.

Ein ganz großes Dankeschön gilt Frau Üzek und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentralarchivs des UKE, die mir in meiner Recherche und Aktensichtung eine große Hilfe waren und mich während der Arbeit freundlich und mit großer Hilfsbereitschaft unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bedanken bei meiner Frau Anna und meiner Familie, die mir über die Zeit eine große Motivationshilfe waren und zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Sorgen und Probleme - auch außerhalb der wissenschaftlichen Arbeit - hatten.

Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: