

Aus der Klinik für Innere Medizin

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Endoskopischer Ultraschall des Magenkarzinoms-

Eine Untersuchung zur Bedeutung im klinischen Kontext

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Brand

aus Marienberg

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

I. Hintergrund.....	8
I.1. Allgemeines zum Magenkarzinom.....	8
I.1.1. Epidemiologie und Prognose.....	8
I.1.2. Schutz- und Risikofaktoren.....	8
I.1.3. Klassifikationen.....	9
I.1.4. Prognose.....	10
I.2. Diagnostik und Staging des Magenkarzinoms.....	10
I.2.1. Klinische Symptomatik.....	10
I.2.2. Endoskopische Diagnostik.....	11
I.2.3. Rolle der Endosonographie.....	11
I.2.4. Rolle von Sonographie, Computer- und Magnetresonanztomographie.....	12
I.2.5. Tumormarker.....	13
I.3. Therapie.....	13
I.3.1. Lokale Therapie des Magenfrühkarzinoms.....	13
I.3.2. Therapie des operablen Magenkarzinoms.....	14
I.3.3. Therapie des metastasierten Magenkarzinoms (Stadium IV)...	15
I.4. Aufgabenstellung.....	15

II. Material und Methoden.....	17
II.1. Patienten.....	17
II.2. Histopathologische Aufarbeitung.....	18
II.3. Endosonographie.....	19
II.4. Verwendete Klassifikationen.....	21
II.4.1. Pathologische Klassifikation des Magenkarzinoms.....	21
II.4.2. Endosonographische Klassifikation des Magenkarzinoms....	22
II.5. Verwendete statistische Verfahren.....	27
III. Ergebnisse.....	28
III.1. Patientencharakteristik.....	28
III.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....	28
III.1.2. Tumorlokalisierung und Laurén-Klassifikation.....	29
III.2. Tumorklassifikation: Vergleich zwischen EUS und Histopathologie...	31
III.2.1. T-Stadium.....	31
III.2.2. N-Stadium.....	35
III.2.3. M-Stadium und Aszites.....	37
III.2.4. UICC-Stadium.....	39
III.2.5. Prognose in Abhängigkeit vom endosonographischen und histopathologischen T- und UICC-Stadium.....	40

IV. Diskussion.....	45
IV.1. Patientencharakteristik.....	45
IV.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....	45
IV.1.2. Tumorlokalisation und Laurén-Klassifikation.....	45
IV.2. Tumorklassifikation.....	46
IV.2.1. T-Stadium.....	46
IV.2.2. N-Stadium.....	49
IV.2.3. M-Stadium.....	51
IV.2.4. Prognose in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.....	52
IV.2.5. Prognose in Abhängigkeit vom endosonographischen und histopathologischen T- und UICC-Stadium	53
V. Limitationen.....	54
VI. Zusammenfassung.....	55
VII. Literatur.....	56
VIII. Danksagung.....	60
IX. Lebenslauf.....	61
X. Eidesstattliche Erklärung.....	62

Abstract

EINLEITUNG: Der endoskopische Ultraschall (EUS) ist etablierter Standard im lokalen Tumorstaging des Magenkarzinoms. Ziel der Arbeit ist es, die Genauigkeit der Methode unter Alltagsbedingungen bei Patienten mit Magenkarzinom und die prognostische Wertigkeit zu prüfen. PATIENTEN UND METHODEN: Zwischen 2002 und 2005 wurden konsekutiv alle Patienten mit endoskopisch malignitätsverdächtigen Magentumoren erfasst und durch Endosonographie untersucht. Bei histologischem Nachweis eines Adenokarzinoms und Operabilität erfolgte der Vergleich zwischen endosonographischer und histopathologischer TNM- Klassifikation (entsprechend UICC von 2002 und retrospektiv von 2010). Zusätzlich wurde geprüft, ob die endosonographisch bestimmte Tiefe der Infiltration über die Muscularis propria hinaus bei T3-Tumoren Bedeutung hat. ERGEBNISSE: Von 221 Patienten erfüllten 82 die Einschlusskriterien. Die Accuracy des Endoultraschalls für das T-Stadium nach UICC 2002 bzw. 2010 lag bei 52% bzw. 62%. Die therapeutisch wichtige Differenzierung zwischen T1/2 und T3/4 war in 73% nach der alten und in 89% nach der neuen TNM-Klassifikation möglich. Nach endosonographischer Befundung zeigte sich für UICC I ein Überleben von 2298 Tagen im Vergleich zu 2461 Tagen nach histopathologischer Definition. Für fortgeschrittene Befunde (UICC II-IV) war ein Überleben von 863 Tagen nach endosonographischer und von 934 Tagen nach histopathologischer Befundung zu finden. Außerdem ergab sich für uT1/2 ein Überleben von 2065 und für pT1/2 von 2185 Tagen bzw. für uT3/4 von 735 und pT3/4 von 852 Tagen. Eine Infiltration von mehr als 4mm über die Muscularis propria hinaus weist auf eine Penetration der Serosa und somit ein T4b-Stadium hin. ZUSAMMENFASSUNG: Die Treffsicherheit des Endoultraschalls ist für einzelne TNM-Stadien limitiert, während die therapeutische Zuordnung der Patienten gemessen am pathologischen Goldstandard in 89% gelingt. Die prätherapeutische Endosonographie

lässt eine der Pathologie äquivalente Aussage zur Prognose hinsichtlich des Überlebens zu.

Abstract

BACKGROUND: Endoscopic ultrasound is an established tool for local tumor staging of gastric carcinoma. The intention of this study is to investigate the accuracy of this method and its prognostic value for patients with gastric carcinoma in clinical routine.

PATIENTS AND METHODS: From 2002 to 2005 consecutively all patients with endoscopic suspicion of gastric carcinoma were registered and examined by endoscopic ultrasound. In case of proven adenocarcinoma and operability, TNM-classification (according to UICC classification of 2002 and retrospectively from 2010) based on endoscopic ultrasound and histopathology were compared. Additionally, the impact of infiltration beyond the muscularis propria in T3 cancer as determined by endoscopic ultrasound was evaluated. **RESULTS:** In total, 82 von 221 patients fulfilled the inclusion criteria. The accuracy of T-staging according to UICC 2002 and 2010 was 52% and 62%, respectively. Therapeutically important differentiation between T1/2 and T3/4 was possible in 73% and 89% according to former and new TNM classification, respectively. Survival of UICC I patients based on endoscopic ultrasound or histopathology was 2298 days and 2461 days, respectively. For advanced tumors (UICC II-IV) survival based on endoscopic ultrasound and histopathology was 863 days and 934 days, respectively. Additionally, survival of T1/2 patients was 2065 and 2185 days while in T3/4 patients it was 735 and 852 days. Tumor infiltration of more than 4 mm beyond the muscularis propria was indicative for penetration of the serosa and thereby resulting in T-stage T4b. **CONCLUSIONS:** Accuracy of endoscopic ultrasound is limited for separate TNM-stages, while assignment to treatment groups is accurate in 89% compared to gold standard pathology. Therefore pretherapeutic endoscopic ultrasound enables a statement on prognosis equivalent to pathology.

I. Hintergrund

I.1. Allgemeines zum Magenkarzinom

I.1.1. Epidemiologie und Prognose

Das Magenkarzinom ist eine häufige Tumorentität mit weltweit 870.000 Neuerkrankungen und 650.000 Todesfällen pro Jahr.¹ Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes liegt die Inzidenz in Deutschland bei 28/100 000. Das Magenkarzinom tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf, der Erkrankungsgipfel liegt in der 7. Lebensdekade. Abweichend erkranken Patienten mit einem diffusen Typ des Magenkarzinoms häufig vor dem 50. Lebensjahr und weisen eine besonders schlechte Prognose auf.

I.1.2. Schutz- und Risikofaktoren

Die Genese des Magenkarzinoms ist multifaktoriell. Anerkannte Schutz- und Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.²⁻⁶

Schutzfaktoren	Risikofaktoren
frisches Obst und Gemüse	Hoher Salzkonsum
Ascorbinsäure	Pökeln/Räuchern
Betacarotin	hoher Nitratgehalt des Trinkwassers
Acetylsalicylsäure	Rauchen
Helicobacter-pylori-Eradikation	Alkoholkonsum
Nichtsteroidale Antirheumatika	Helicobacter-pylori-Infektion
	niedriger sozioökonomischer Status
	Blutgruppe A
	Typ A-Gastritis/Perniziosa

	Morbus Ménétrier
	Familiäre Belastung
	B-I-oder B-II-Magen

Tabelle 1: etablierte Schutz- und Risikofaktoren des Magenkarzinoms ²⁻⁶

Dem Bakterium *Helicobacter pylori*, von der WHO als Gruppe-I-Karzinogen eingestuft, kommt eine besondere Bedeutung zu.⁷ Entsprechend den Maastricht-Kriterien sollte eine Eradikation erfolgen, wenn eine symptomatische *Helicobacter*gastritis, atrophische *Helicobacter*gastritis, Riesenfaltengastritis, gastroduodenale Ulcuskrankheit mit *Helicobacter*nachweis, positive Familienanamnese, Magenteilresektion, MALT-Lymphom, Resektion eines Magenfrühkarzinoms oder die Dauertherapie mit NSAR vorliegen.⁸

I.1.3. Klassifikationen

95% aller Magenkarzinome sind Adenokarzinome.⁹ Folgende Subtypen werden dabei unterschieden:

- papillär
- tubulär
- muzinös
- Siegelringzellkarzinom

Adenosquamöse Karzinome nehmen einen Anteil von 4% ein, Plattenepithelkarzinome, undifferenzierte und unklassifizierte Karzinome sind mit jeweils < 1% selten.

I.1.4. Prognose

Die nachfolgende Übersicht (Tabelle 2) zeigt die 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit des Tumorstadiums für drei Länder mit hohem diagnostischen und therapeutischen Standard.¹⁰ Sie basiert auf der alten UICC-Klassifikation von 2002.¹¹

Stadium	USA	Japan	Deutschland
IA	78%	95%	86%
IB	58%	86%	72%
II	34%	71%	47%
IIIA	20%	59%	34%
IIIB	18%	35%	25%
IV	7%	17%	16%

Tabelle 2: 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium¹⁰ (nach UICC 2002)

I.2. Diagnostik und Staging des Magenkarzinoms

I.2.1. Klinische Symptomatik

Die klinischen Zeichen des Magenkarzinoms sind in aller Regel unspezifisch. Eine große Untersuchung von über 18.000 Patienten (siehe Tabelle 3) gibt eine gute Übersicht.¹² Gewichtsverlust, Erbrechen, Dysphagie und Melaena sind in aller Regel erst in fortgeschrittenen Stadien zu beobachten, so dass eine Diagnosestellung durch klinische Symptome bei frühen Tumorstadien fast nie möglich ist.

Symptom	Prozent
Gewichtsabnahme	62
Abdominalschmerz	52
Erbrechen	34
Dysphagie	26
Melaena	20
Völlegefühl	18
Ulcustypischer Schmerz	17

Tabelle 3: klinische Symptomatik bei Diagnosestellung eines Magenkarzinoms (Mehrfachnennung möglich)¹²

I.2.2. Endoskopische Diagnostik

Grundpfeiler der Diagnostik des Magenkarzinoms ist die Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie zur histologischen Sicherung. So sind verdickte Falten, eine Wandstarre und ein blutendes oder nicht abheilendes Ulcus malignomverdächtig. Werden 6-10 Gewebeproben mit einer großvolumigen Biopsiezange entnommen, liegt die Trefferquote bei 97-98%.¹³

I.2.3. Rolle der Endosonographie

Mit der Endosonographie konnten bereits Ende der 1980er Jahre Mukosa, Submukosa und Muskularis propria unterschieden werden, die bis dato nur mikroskopisch differenzierbar waren. Damit bestand erstmalig die Möglichkeit, frühe potentiell endoskopisch resektable Tumore vor einer Intervention zu diagnostizieren.

Die veränderten diagnostischen Möglichkeiten haben die Algorithmen bei der Erstdiagnose des Magenkarzinoms im klinischen Alltag beeinflusst. Der endoskopische Ultraschall wird in der Regel nur bei lokalisiertem Befall, also ohne Metastasierung empfohlen, da dann in Abhängigkeit von T- und N-Klassifikation über die Art der Resektion (endoskopisch, laparoskopisch oder offen chirurgisch) und über eine perioperative Chemotherapie entschieden wird. Er kann aber auch fortgeschrittene Stadien nachweisen, die der Vordiagnostik entgangen sind. Für den Nachweis von geringen Mengen Aszites hat die Endosonographie die höchste Sensitivität.^{14, 15} Als Konsequenz erfolgt eine Laparoskopie, da der Aszites auf eine Peritonealkarzinose hinweisen kann. Auch kleine Lebermetastasen stellen sich vereinzelt ausschließlich endosonographisch dar und können zusätzlich durch endosonographische Feinnadelpunktion histologisch gesichert werden. Somit dient die Endosonographie inzwischen sowohl dem lokalen Staging von Magentumoren (T- und N-Klassifikation) als auch der Suche nach Hinweisen auf ein metastasiertes Stadium.

I.2.4. Rolle von Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Die Sonographie ist ein Grundpfeiler für die Detektion von Fernmetastasen. Sie kann schnell und kostengünstig eine Lebermetastasierung oder Aszites als Hinweis auf eine Peritonealkarzinose zeigen. In den letzten Jahren wird sie zur Metastasendetektion und zur Differenzierung von Leberherden zunehmend mit Kontrastmittel kombiniert. Parallel kommt im klinischen Alltag die Computertomographie (CT) zum Einsatz. Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird bei Patienten genutzt, die Kontraindikationen für ein CT aufweisen. Neuere Studien zeigen, dass mit dem MRT in höheren T-Stadien Sensitivitäten bis 80% erreicht werden können. Die Ergebnisse liegen damit statistisch nicht signifikant unter den Ergebnissen für das Multidetektor-CT.¹⁶ Insgesamt ist aber die Datenlage zum lokalen Staging durch CT und MRT eher dünn, so dass der Schwerpunkt ihres Einsatzes im Lymphknotenstaging und der Suche nach Fernmetastasen liegt.¹⁶

I.2.5. Tumormarker

Der diagnostische Stellenwert der Tumormarker (CA 72-4; CEA; CA 19-9) ist in der prätherapeutischen Phase gering und für die Planung der weiteren Behandlung nicht wesentlich. Allerdings hat die Höhe des Tumormarkers CA 72-4 eine unabhängige prognostische Bedeutung, Patienten mit einem CA 72-4 Wert >6U/ml haben ein 4,2fach höheres Risiko, an der Krankheit zu versterben.¹⁷ Im Hinblick auf das Ansprechen der Therapie und die Diagnose eines Rezidivs haben sie eine eigenständige Bedeutung. Sind bei Diagnosestellung CA 72-4, CEA oder CA 19-9 erhöht, wird durch die Tumormarker im Verlauf ein Rezidiv mit einer Sensitivität von 100% angezeigt.¹⁸

I.3. Therapie

Unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, aber auch der Histologie und des Zustandes des Patienten werden folgende Therapieoptionen unterschieden:

I.3.1. Lokale Therapie des Magenfrühkarzinoms

Nur bei fünf Prozent der Patienten liegt ein Magenfrühkarzinom vom Mukosatyp (pT1a) vor. Sie können endoskopisch reseziert werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind^{19, 20}.

- hohe Wahrscheinlichkeit der En-bloc-Resektion
- Tumorhistologie: Intestinaler Typ
 Mukosabefall
 Fehlende venöse und lymphatische Invasion

- Tumorgröße und –morphologie:

Läsion bis 20mm Durchmesser ohne Ulzeration

Läsion bis 10mm Durchmesser Typ IIb oder IIc nach

der Pariser Klassifikation²¹

Erweiterte Kriterien:

- Mukosaler Tumor jeder Größe ohne Ulzeration
- Mukosaler Tumor bis 30mm mit Ulzeration
- Submukosaler Tumor bis 30mm beschränkt auf die oberen 0,5mm der Submukosa ohne lymphogene und vaskuläre Invasion

Die erweiterten Kriterien finden für Patienten Anwendung, die einer Operation ablehnend gegenüber stehen oder ein sehr hohes Operationsrisiko aufweisen. In Deutschland sollen sie derzeit aufgrund der viel geringeren Fallzahl an Frühkarzinomen nur im Rahmen von Studien Anwendung finden.²⁰

I.3.2. Therapie des operablen Magenkarzinoms (ab Stadium T1b)

Das Risiko der Lymphknotenmetastasierung steigt mit Infiltration der Submukosa (pT1b) deutlich an.²² Daher muss für diese Patienten eine Operation folgen. Der Standard proximaler Tumore ist die totale, ggf. proximal erweiterte Gastrektomie. Beim distalen Karzinom ist die subtotale Gastrektomie sowohl beim diffusen als auch intestinalen Typ onkologisch ausreichend.²³⁻²⁵

Sie umfasst zusätzlich die Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie).^{26, 27}

Die MAGIC-Studie²⁸ und nachfolgend die Daten von Ychou et al.²⁹ legten den Grundstein für die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom (ab Stadium UICC II). Beide Studien zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil der vorthera-pierten Patienten. Mittlerweile ist die perioperative Chemotherapie als Standard etabliert.³⁰

I.3.3. Therapie des metastasierten Magenkarzinoms (Stadium IV)

Für lokal fortgeschrittene inoperable oder metastasierte Magenkarzinome ist die systemische Chemotherapie eine valide Option mit signifikantem Überlebensvorteil. Unter Beachtung der individuellen Situation ist eine systemische platin-/fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie Standard. Moderne Therapieprotokolle (z. B. FLOT) können Remissionsraten von bis zu 58% bei einem medianen Überleben von zirka 11 Monaten erzielen.³¹ Bei Überexpression von Her2-Neu profitieren die Patienten von einer zusätzlichen Behandlung mit Trastuzumab.³² Für Patienten mit einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand ist der Nutzen einer palliativen Chemotherapie nicht belegt.³³ Palliative Resektionen sind wegen des fehlenden Einflusses auf die Prognose nur bei Blutung, Passage-störung oder Perforation etabliert.

I.4. Aufgabenstellung

Angesichts der differenzierten Therapie ist ein prätherapeutisches Staging unerlässlich. Der endoskopische Ultraschall (EUS) hat in aktuellen Leitlinien einen festen Stellenwert in der Beurteilung der Tumorausbreitung beim Magenkarzinom.³⁰

Seine klinische Bedeutung muss jedoch aus mehreren Gründen immer wieder geprüft werden: Sowohl die Endosonographie als auch konkurrierende diagnostische Methoden haben sich weiter entwickelt. Des Weiteren haben sich durch neue Therapiekonzepte die entscheidenden Grenzen zwischen den Therapiegruppen verändert. Schließlich hat die neue UICC-Klassifikation für das Magenkarzinom sowohl die Grenzen für die T- und N-Stadien als auch die Zuordnung zu den einzelnen UICC-Stadien modifiziert.

Diese prospektive Arbeit soll die bisher nur unzureichend evaluierte eigenständige prognostische Aussagefähigkeit der Endosonographie beleuchten und Kriterien für die Zuordnung von Untersuchungsergebnissen zu den einzelnen Tumorstadien gemäß der neuen TNM-Klassifikation entwickeln. Hierzu erfolgte eine Langzeitbeobachtung von Patienten, deren Magenkarzinom am Klinikum Chemnitz zwischen 2002 und 2005 endosonographisch untersucht wurde.

Zentrale Hypothesen:

1. Besteht eine Korrelation des Tumorstadiums zwischen Endosonographie und Histopathologie ?
2. Gibt es Faktoren, die endosonographisch eine mögliche Serosainfiltration durch ein Magenkarzinom voraussagen?
3. Welche Bedeutung hat die Endosonographie bei der Festlegung therapeutischer Konzepte?
4. Korreliert der endosonographischer Nachweis von Aszites mit einem metastasierten Tumorstadium?
5. Erlaubt die Endosonographie eine Aussage zur Prognose (Überleben)?
6. Haben sich die endosonographischen Staging-Ergebnisse mit Einsatz von neuer Gerätetechnik verbessert?

II. Material und Methoden

II.1. Patienten

In einer prospektiven Langzeitanalyse erfassten wir über einen Zeitraum von 4 Jahren (01/02 – 12/05) 221 Patienten, die wegen einer malignitätsverdächtigen Magenveränderung durch Endosonographie in der Endoskopie des Klinikums Chemnitz untersucht wurden.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Histologischer Nachweis eines Adenokarzinoms des Magens
- Vollständige endosonographische Untersuchung unter der Fragestellung Magenkarzinom/Magenraumforderung
- Komplettes pathologisches Staging erfolgt durch operative Tumorresektion mit histologischer Aufarbeitung des Resektates *oder* Laparoskopie mit histologischer Sicherung des Maximalbefalles

Ausschlusskriterium:

- Bereits erfolgte neoadjuvante Tumorthherapie zum Zeitpunkt der Endosonographie
- primär inoperables Tumorstadium

82 der 221 Patienten (38%) erfüllten diese Einschlusskriterien. 139 Patienten konnten aus folgenden Gründen nicht eingeschlossen werden: Bei 69 Patienten zeigte sich histologisch kein Adenokarzinom, 59 Patienten waren primär inoperabel, 5 Patienten wurden vor Operation neoadjuvant chemotherapiert und 1 Patient verstarb vor der geplanten Operation. Bei 5 Patienten waren trotz Einbeziehung des Heimatkrankenhauses und Hausarztes die Informationen über die erfolgte Therapie und/oder das Ergebnis der histologischen Untersuchung unzureichend, so dass ein Einschluss nicht möglich war.

Das Einzugsgebiet der Patienten umfasst Chemnitz, Aue, Annaberg, Glauchau und Hartmannsdorf großräumig und schließt ebenfalls einzelne Fälle aus dem Dresdner Raum ein. Die Nachbeobachtung erfolgte über Kontakt mit dem Hausarzt und das Sächsische Krebsregister.

Es erfolgte eine systematische Erfassung folgender Patientendaten:

- Name, Vorname
- Geschlecht
- Alter zur Diagnosestellung
- Tumorlokalisation
- Tumordifferenzierung nach Lauren
- Datum der Erstdiagnose
- Tumorklassifikation über Endosonographie
 - detaillierte Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Tumorklassifikation über Pathologie
- Überlebenszeitraum/Sterbedatum

II.2. Histopathologische Aufarbeitung

Die histologische Aufarbeitung der Resektate wurde ausschließlich im pathologischen Institut der Klinikum Chemnitz gGmbH unter Leitung von Chefarzt PD Dr. med. habil. J. Habeck vorgenommen. In diesem Bereich sind sechs erfahrene Pathologen tätig, die jährlich 164.000 histologische Präparate begutachten. Zur Untersuchung wurden ausschließlich Licht-Mikroskope der Firma Olympus (BX 40 und BX 50) verwendet, die eine 3,2 bis 60-fache Vergrößerung ermöglichen.

Die Resektionspräparate wurden an der großen Krümmung aufgeschnitten, um die Länge und Breite des Karzinoms zu ermitteln. Angrenzende anatomische Strukturen (Ösophagus und Duodenum) wurden ebenfalls vermessen. Das eigentliche Magenkarzinom wurde in 2 Dimensionen evaluiert. Nach Durchtrennung des Tumorgewebes folgten eine makroskopische Beurteilung der Tiefenausdehnung des Karzinoms und die Schnittlegung an der tiefsten Tumorstelle. Darüber hinaus wurden

makroskopisch tumorfreies Magengewebe, die oralen und aboralen Resektionsränder sowie das kleine Netz über weitere Schnitte beurteilt.

Die Lymphknoten entlang der großen und kleinen Krümmung des Magens wurden standardmäßig präpariert und lymphknotenverdächtige Strukturen durch 5 Schnitte begutachtet.

Als Standard-Färbemethode wurde die Hämatoxylin-Eosin-Färbung eingesetzt. Die Alcianblau- van Gieson-Färbung wurde verwendet, um die Schleimbildung des Tumors zu erkennen. Die Schnittdicke der Präparate variierte zwischen 3 und 4 µm.

Das Ergebnis der histologischen Aufarbeitung des Resektats wurde als Goldstandard betrachtet. Bei intraoperativem Nachweis einer Inoperabilität wurde ersatzweise die Laparoskopie mit bioptischer Sicherung einer Peritonealkarzinose akzeptiert.

II.3. Endosonographie

Am Vortag der geplanten Untersuchung wurden die Patienten im Gespräch über den Ablauf der Endosonographie aufgeklärt. Durch intravenöse Applikation von Dormicum, Ketanest, Dolantin und/oder Propofol wurde eine ausreichende Analgosedierung des Patienten für einen ruhigen Untersuchungsablauf gewährleistet. Es erfolgte standardmäßig eine pulsoxymetrische Überwachung. Bei Bedarf wurde Sauerstoff über eine Nasensonde verabreicht.

Die Untersuchung wurde stets in Linksseitenlage begonnen. Im Einzelfall erfolgte bei Schwierigkeiten der Ankoppelung eine Umlagerung in Bauch-, Rücken- oder Rechtsseitenlage.

Die Untersuchungen wurden von drei Gastroenterologen, Herrn Dr. med. Ch. Jürgensen, Herrn Dr. med. F. Nesper und Herrn Dr. med. M. Richter, durchgeführt, von denen jeder zu Beginn dieser Beobachtung eine Erfahrung von über 1000 eigenständig durchgeführten Endosonographien aufwies. In der Regel waren sie in Kenntnis des endoskopischen Befundes und der transabdominellen Sonographie. Eine

Computertomographie lag nicht regelhaft vor bzw. wurde diese häufig erst nachgeschaltet.

In der gastroenterologischen Abteilung des Klinikum Chemnitz werden jährlich 1600 Endosonographien des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes durchgeführt.

Für die Untersuchung wurden bevorzugt Radial-Endosonoskope (EG 3630 UR und 3670 URK) der Firma PENTAX (Pentax Instruments, Tokyo, Japan), vereinzelt auch Longitudinalscanner (FG 34 UX, FG 38 UX) der gleichen Firma verwendet. Die Charakteristika der verwendeten Geräte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Gerätetyp	Untersuchungs- ebene	Arbeitskanal	Außen- durchmesser	Endoskopie- Bild	Schallfrequenz
EG 3630UR	Radial 270°	2,4mm	12,1 mm	Video	5-10 MHz
EG 3670URK	Radial 360°	2,4mm	12,1 mm	Video	5-10 MHz
FG 34UX	Longitudinal	2,0mm	12,5 mm	Fieberoptik	2-7,5 MHz
FG 38UX	Longitudinal	3,2mm	12,8 mm	Fieberoptik	2-7,5 MHz

Tabelle 4: Kenndaten der verwendeten Endosonoskope

Zum Untersuchungsablauf im Einzelnen:

Initial wird das Endosonoskop unter Sicht auf das begleitende Endoskopiebild bis in die Pars descendens des Duodenum eingeführt. Im Rückzug werden zunächst die Strukturen im Direktkontakt untersucht. Im Magen erfolgte bedarfsweise eine

Wasserfüllung nach Absaugen der intraluminalen Luft. Es erfolgte eine strukturierte Befundung der abdominellen und mediastinalen Strukturen. Dies sind im Einzelnen:

- Passierbarkeit des Tumors / Vollständigkeit der Untersuchung / maximale Einführtiefe des Endoskopes
- Zuordnung des Tumors zu Substrukturen des Magens (Antrum, Corpus, Fundus, Kardia)
- Orientierung des Tumors (Vorder-/Hinterwand, große/kleine Krümmung)
- Ausdehnung des Tumors in der Zirkumferenz
- Ausdehnung des Tumors in die Tiefe mit Zuordnung zu Magenwandschichten und Augenmerk auf mögliche Infiltration von Nachbarstrukturen (siehe Tabelle 5)
- Nachweis / fehlender Nachweis von Aszites und Pleuraerguss
- Nachweis / fehlender Nachweis von Lymphknoten (siehe Tabelle 6)
- Nachweis / fehlender Nachweis von Metastasen (insbesondere in den einsehbaren Anteilen der Leber) (siehe Tabelle 7)

Diese Befunde wurden im Rahmen eines Endoskopiebefundungssystems (clinic windata, Erlangen) in Berichtform und mit Bildern/ Video dokumentiert.

II.4. Verwendete Klassifikationen

II.4.1. Pathologische Klassifikation des Magenkarzinoms

Das Magenkarzinom wird gemäß der TNM-Klassifikation nach UICC klassifiziert. Das T-Stadium orientiert sich an der Eindringtiefe des Magenkarzinoms. Sofern nicht explizit ausgeführt, wird im Weiteren die Klassifikation von 2010 verwendet.^{34, 35} Hierzu wurde die Befundung auf Basis der histologischen Details der Klassifikation von 2010 angepasst. Die Klassifikation änderte sich gegenüber ihrem Vorgänger von 2002¹¹ in mehreren Punkten:

Mit Einführung der Klassifikation 2010 werden T1-Tumore bei Beschränkung auf die Mukosa als pT1a und mit Submukosainfiltration als pT1b bezeichnet. Der Durchbruch über die Muskularis propria hinaus unterscheidet jetzt pT2- von pT3-Tumoren (zuvor pT2a vs. pT2b), der Durchbruch durch die Serosa jetzt pT3- von pT4a-Tumoren (zuvor

pT2b vs. pT3), Die Infiltration von Nachbarorganen kennzeichnet jetzt das Stadium pT4b (vorher Stadium pT4). Details sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Das N-Staging änderte sich ebenfalls mit veränderten Grenzen hinsichtlich der Anzahl der Lymphknoten zwischen den einzelnen Stadien (siehe Tabelle 6), während die M-Klassifikation unverändert blieb (siehe Tabelle 7).

II.4.2. Endosonographische Klassifikation des Magenkarzinoms

Das endosonographische Staging des Magenkarzinoms erfolgte gemäß der uTNM-Klassifikation. Das vorangestellte „u“ kennzeichnet das Ergebnis einer endosonographischen Untersuchung. Diese unterscheidet sich im Detail geringfügig von der (pathologischen) pTNM Klassifikation. Die Definitionen von T1 und T2 entsprechen sich. Für Patienten mit dem endosonographisch über die Muskularis propria hinaus gehendem Wachstum aber ohne Infiltration von Nachbarorganen erfolgte eine Unterteilung in zwei Subgruppen: Ausdehnung bis zu 4 mm jenseits der Muskularis propria vs. Wachstum mehr als 4 mm über die Muskularis propria hinaus (Abbildung 1 und 2). Die Einteilung erfolgte nach Länge des maximalen Ausläufers. Die Grenze von 4 mm erwies sich als diagnostisch bedeutsam zur Unterscheidung von Tumoren ohne Serosa-Durchbruch (pT3) vs. Tumore mit Serosa-Penetration (pT4a nach der 7. UICC-Klassifikation) und ergab sich aus dem Ergebnis einer separaten Analyse (siehe Ergebnisteil). Die Erfassung dieser Ausläuferlänge erfolgte ab 2004 (nach Publikation der Relevanz von endosonographischen Daten bzgl. des Rektumkarzinoms³⁶) prospektiv, für zuvor untersuchte Patienten, sofern nicht bereits unsystematisch erfolgt, retrospektiv. Eine darstellbare Infiltration in Nachbarstrukturen wie Leber oder Pankreas wird als uT4b klassifiziert. Diese revidierte Form des Endosonographie-Staging orientiert sich an der 7. Ausgabe der UICC-Klassifikation und unterscheidet sich in der Abgrenzung zwischen uT3 und uT4a von der klassischen Form des endosonographischen Stagings.

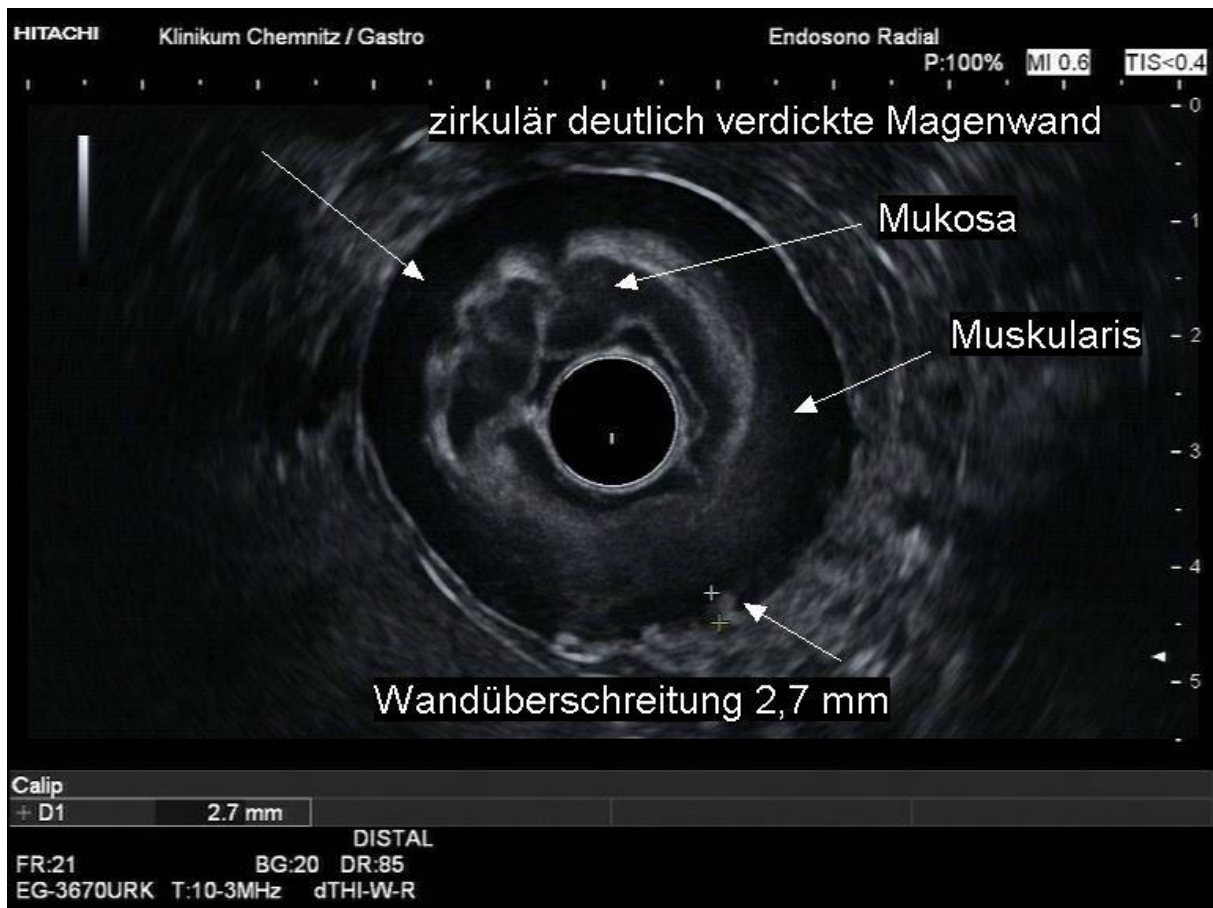


Abbildung 1: endosonographisch T3-Magenkarzinom mit Ausläufer jenseits der Muskularis kürzer als 4mm. Man beachte die Abgrenzung der einzelnen Schichten. Diese Pseudoschichtung ist regelmäßig beim Siegelringkarzinom zu beobachten.

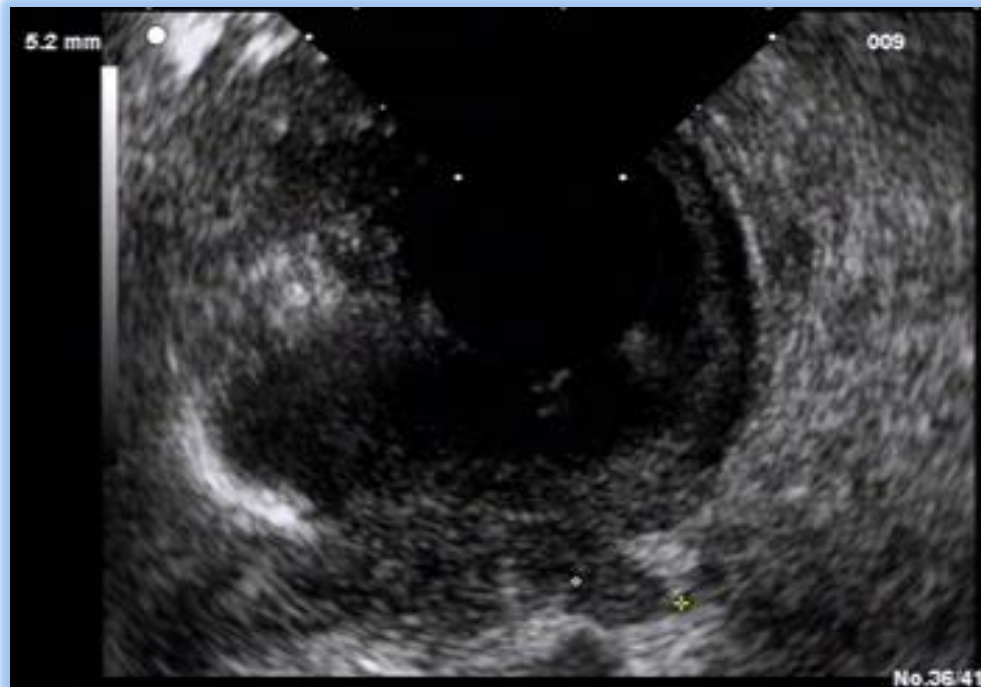


Abbildung 2: endosonographisch T4a-Magenkarzinom mit Ausläufer jenseits der Muskularis propria über 4mm (hier 5,2 mm)

Bei der Lymphknoten-Beurteilung wurde jeder paragastrische Lymphknoten über 5 mm als befallen (uN+) bewertet. In Abhängigkeit von der Anzahl der Lymphknoten erfolgte entsprechend der N-Klassifikation von 2010 eine Reklassifikation. Alle Angaben bezüglich des Lymphknotenstatus beziehen sich somit ebenfalls auf die UICC-Klassifikation 2010. Bei Nachweis von Aszites wurde der Verdacht auf Peritonealmetastasen geäußert, aber nicht als uM1 gewertet. Hingegen wurde jeder nachgewiesene Rundherd in der Leber als Lebermetastasierung gezählt (uM1).

Die endosonographische UICC-Einteilung (uUICC I bis IV) orientiert sich an der pathologischen Klassifikation.

T-Stadium	Klassifikation durch		Klassifikation durch Pathologie	
	Endosonographie (uT)		(pT)	
Maximale Infiltrationstiefe	Klassische Version	revidierte Version (hier angewendet)	pT-Klassifikation nach UICC 2002 [6th ed.]	pT-Klassifikation nach UICC 2010 [7th ed.]
Mucosa	uT1m	uT1a	pT1m	pT1a
Submucosa	uT1sm	uT1b	pT1sm	pT1b
Muscularis propria	uT2	uT2	pT2a	pT2
Subserosa	uT3	uT3 (Ausläufer bis 4mm)	pT2b	pT3
über Serosa hinaus		uT4a (Ausläufer >4mm)	pT3	pT4a
Organinfiltration	uT4	uT4b	pT4	pT4b

Tabelle 5: maximale Infiltration des Tumors als Kriterium zur Bestimmung des T-Stadiums: Endosonographie (klassische und revidierte Version) und Pathologie (UICC 2002¹¹ und 2010^{34, 35}) im Vergleich

N-Stadium	Klassifikation durch Endosonographie		Klassifikation durch Pathologie	
	klassische Version	Revidierte Version	6. Edition 2002 [11]	7. Edition 2010 [34, 35]
Keine Lymphknoten	uN0	uN0	pN0	pN0
1-2 Lymphknoten	uN1	uN1	pN1	pN1
3-6 Lymphknoten	uN2	uN2	pN1	pN2
7-15 Lymphknoten	uN2	uN3a	pN2	pN3a
>15 Lymphknoten	uN3	uN3b	pN3	pN3b

Tabelle 6: Anzahl der Lymphknoten als Kriterium für das N-Stadium: Endosonographie, alte und neue pN-Klassifikation (UICC 2002¹¹ und 2010^{34, 35}) im Vergleich

M-Stadium	uM-Klassifikation durch Endosonographie	pM nach UICC 2002 ¹¹ / 2010 ^{34, 35}
Keine Fernmetastasen	uM0	pM0
Fernmetastasen (Lebermetastasen)	uM1	pM1

Tabelle 7: Definition des M-Stadiums für Endosonographie und pM-Klassifikation (UICC 2002 / 2010)

UICC –Stadium	T- und N-Stadium	M-Stadium
I A	T1 N0	M0
I B	T1 N1, T2N0	M0
II A	T1N2, T2N1, T3N0	M0
II B	T4aN0, T3N1, T2N2, T1N3	M0
III A	T4aN1, T3N2, T2N3	M0
III B	T4bN0, T4bN1, T4aN2, T3N3	M0
III C	T4bN2, T4bN3, T4aN3	M0
IV	jedes T, jedes N	M1

Tabelle 8: UICC-Stadien in Abhängigkeit von T- N- und M-Stadium (Klassifikation 2010)

34, 35

II.5. Verwendete statistische Verfahren

Alle Analysen wurden unter Verwendung von R, einer statistischen Programmiersprache, ausgewertet. Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Cox-Regression sind Modelle aus der mathematischen Statistik und dienen zur Modellierung von Überlebensanalysen. Verschachtelte Cox-Regressionsmodelle wurden miteinander durch einen Wahrscheinlichkeits-Quotienten-Test verglichen.³⁷ Als signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% bewertet.

III. Ergebnisse

III.1. Patientencharakteristik

III.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Das mediane Alter lag bei 71 Jahren und unterschied sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Das männliche Geschlecht überwog. Für weitere Details siehe Abbildung 3 und Tabelle 9.

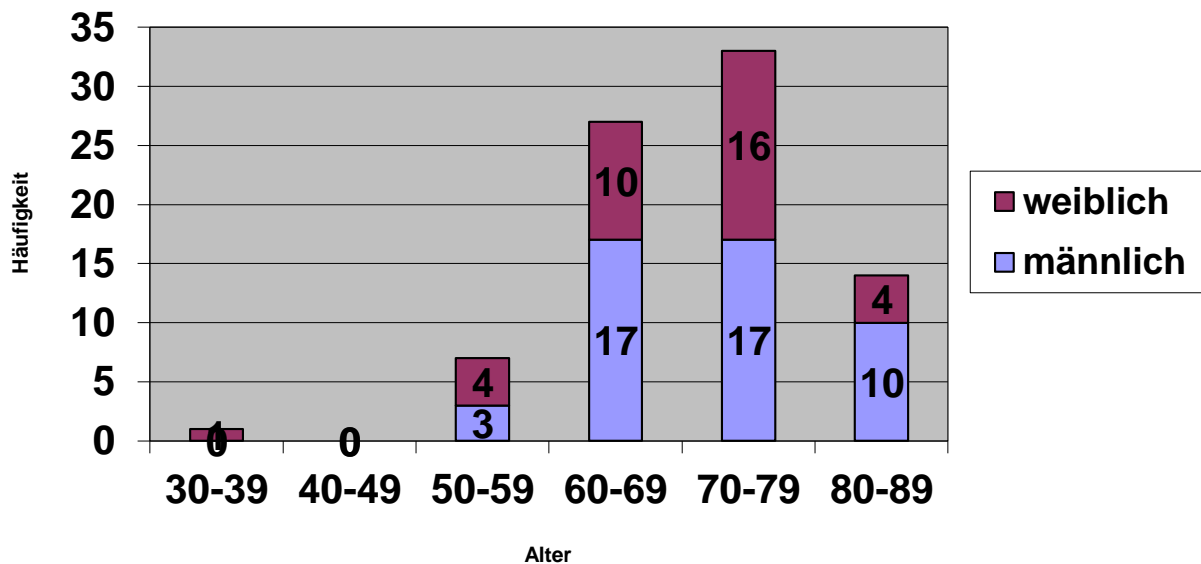


Abbildung 3: Altersverteilung von Patienten (n=82) mit histologisch gesichertem Magenkarzinom bei Diagnosestellung

	männlich	weiblich
Anteil (absolut)	57% (47 von 82)	43% (35 von 82)
Medianes Alter [Jahre]	72	71
Altersminimum /-maximum [Jahre]	53 - 84	32 - 86

Tabelle 9: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Diagnosestellung des Magenkarzinoms

III.1.2. Tumorlokalisation und Laurén-Klassifikation

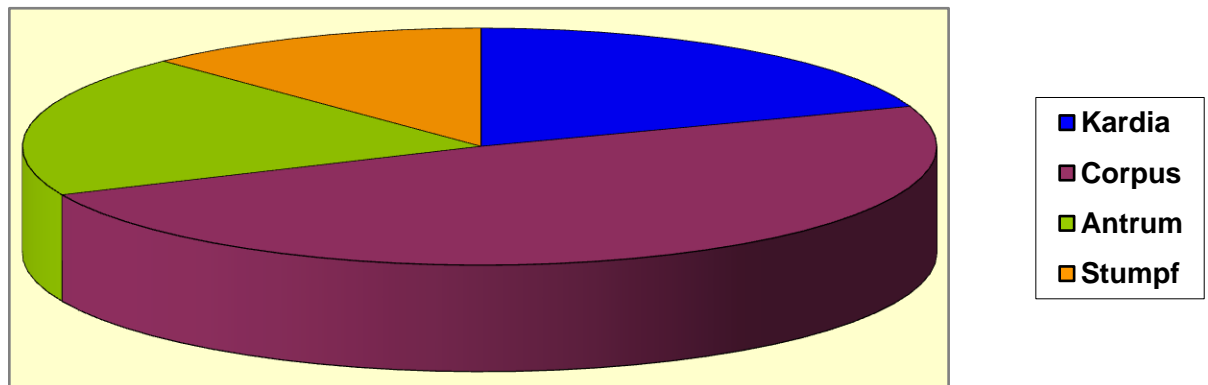


Abbildung 4: Lokalisation des Magenkarzinoms bei Diagnosestellung

Von insgesamt 82 Patienten lag bei 20% (16 Patienten) ein Karzinom der Kardia, bei 49% (40 Patienten) ein Karzinom des Korpus, bei 20% (16 Patienten) ein Karzinom des Antrums und bei 12% (10/82) ein Karzinom des Magenstumpfes vor (siehe Abbildung 4). Bei 39% der Patienten (32 Patienten) fand sich ein diffuser Typ nach Laurén, bei 61% (50 Patienten) ein intestinaler Typ. Die Verteilung ist in Abbildung 5 nach Lage und Lauren-Klassifikation differenziert dargestellt.

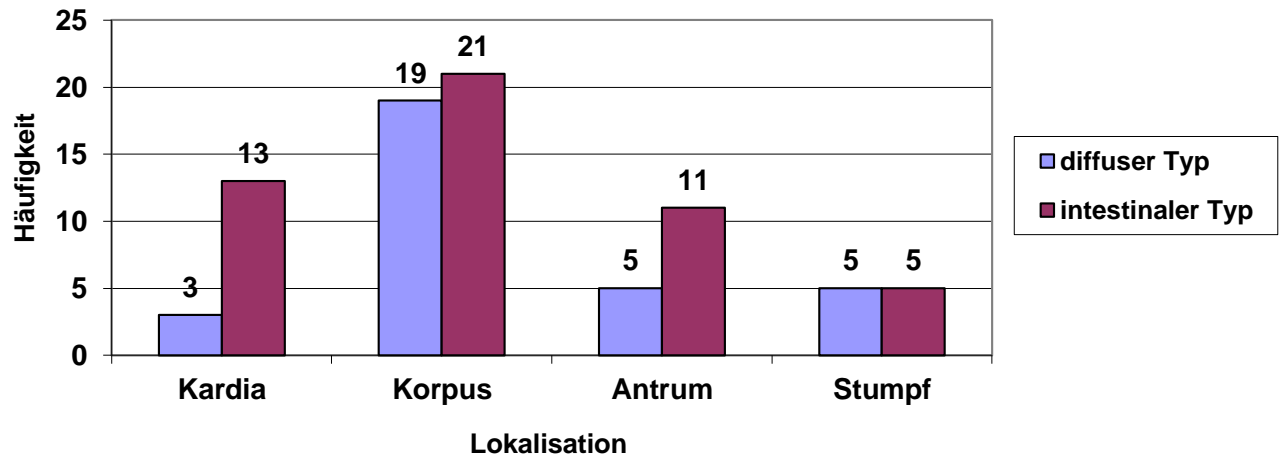


Abbildung 5: Verteilung der Magenkarzinome entsprechend der Laurén-Klassifikation

III.2. Tumorklassifikation: Vergleich zwischen Endosonographie und Pathologie

III.2.1. T-Stadium

Zunächst wurden für die Patienten das endosonographisch und das pathologisch bestimmte T-Stadium miteinander verglichen. Der erste Vergleich basierte auf der UICC-Klassifikation von 2002¹¹, die zwischenzeitlich geändert wurde. Hierbei zeigte sich über alle T-Stadien eine Genauigkeit von 52% (43 von 82 Patienten). Die Genauigkeit für die therapeutisch wichtige Unterscheidung von T1/2-Stadien vs. T3/4-Stadien betrug 73 % (60 von 82 Patienten) (siehe Tabelle 10).

	pT1m	pT1sm	pT2a	pT2b	pT3	pT4
uT1	3	3				
uT2	1	10	10	6	1	1
uT3	-	-	1	19	14	4
uT4	-	-	-	-	2	7

Tabelle 10: Vergleich zwischen endosonographisch klassisch bestimmtem T-Stadium und pathologischem T-Stadium nach (veralteter) Klassifikation von 2002¹¹. Die Felder mit übereinstimmendem T-Staging-Ergebnis wurden dunkel hinterlegt, die Abgrenzung T1/2 versus T3/4 rot markiert.

Die pathologische Zuordnung wurde auf Basis der histologischen Detailbefundung der TNM-Klassifikation von 2010 angepasst. Endosonographisch wurden alle als uT3 klassifizierten Tumore, die Ausläufer über die Muskularis propria hinaus von über 4 mm aufwiesen, neu als uT4a klassifiziert. Tumore mit endosonographisch nachgewiesener Infiltration in Nachbarorgane (bisher uT4) wurden als uT4b reklassifiziert.

Bei Anwendung der neuen TNM-Klassifikation war eine korrekte Vorhersage des pT-Stadiums bei insgesamt 62% (51/82) der Patienten mittels EUS möglich. Bei 16 diskrepanten Befunden lag ein endosonographisches Overstaging vor, bei 15 Befunden ein Understaging (siehe Tabelle 11). Die Genauigkeit für die Unterscheidung von T1/T2 versus T3/T4 in Anlehnung an den differierenden Therapieansatz betrug 89% (73 von 82 Patienten). Die statistischen Parameter für die Subklassen sind aus Tabelle 13 erkennbar.

	pT1a	pT1b	pT2	pT3	pT4a	pT4b
uT1	3	3				
uT2	1	10	10	6	1	1
uT3				15	6	1
uT4			1	4	9	11

Tabelle 11: Endosonographisches versus histologisches Tumorstadium auf der Basis der 7. TNM-Klassifikation (2010). Die Felder mit übereinstimmendem Staging wurden dunkel hinterlegt, die Abgrenzung T1/2 versus T3/4 rot markiert.

Die höchste Sensitivität erreichten wir mit 91% für das T2-Stadium, für das T1-Stadium lag sie bei 35%. Dementgegen steht die Spezifität für das T1-Stadium mit 100%, am niedrigsten lag sie für das T3-Stadium mit 62,1% (siehe Tabelle 12).

	Sensitivität des EUS [%]	Spezifität des EUS [%]	PPV des EUS [%]	NPV des EUS [%]
Stadium pT1	35	100	100	88
Stadium pT2	91	76,1	34	61
Stadium pT3	60	62,1	68	93
Stadium pT4	69	92,9	80	93

Tabelle 12: Statistische Parameter für die endosonographische Bestimmung des T-Stadiums auf der Basis der 7. TNM-Klassifikation (2010)

Differenziert man die endosonographisch als uT3 definierten Patienten, also diejenigen mit Tumorausläufern über die Muskularis propria hinaus ohne Infiltration in Nachbarorgane, so ergab sich folgendes Bild: Betrug die Länge der Tumorausläufer über die Muscularis propria hinaus bis zu 4 mm (=uT3früh), so lag in 75% (15 von 20 Patienten) die maximale Infiltrationstiefe in der Subserosa (pT2b UICC 2002, pT3 UICC 2010). Die Serosa wurde also nicht von dem Tumor durchbrochen. Betrug die Länge der Tumorausläufer mehr als 4 mm (uT3spät) so handelte es sich in 77% (10 von 13 Patienten) um ein pT4a Stadium (UICC 2010) und die Infiltration ging über die Serosa hinaus (siehe Tabelle 13).

	pT3	pT4a	pT4b
uT3 früh	15	5	0
uT3 spät	3	10	0
uT3 n. def.	3	1	1

Tabelle 13: Getrennte Betrachtung von uT3 Patienten (früh: Ausläufer bis 4mm, spät: Ausläufer über 4mm, n. def.: Ausläuferlänge nicht definiert, da eine Klassifikation ist retrospektiv nicht möglich war). Pathologische Beurteilung gemäß UICC 2010.

III.2.2. N-Stadium

Für das N-Stadium war die endosonographische Diagnose in 49% (39/79 Patienten) korrekt. Für 3 Patienten lag kein pathologisches N-Staging zum Vergleich vor (Nx) (siehe Tabelle 14).

	pN0	pN1	pN2	pN3a	pN3b	pNx
uN0	26	4	3	4		
uN1	6	8	6	5	5	
uN2	1		4	3	2	2
uN3	1			1		1

Tabelle 14: Endosonographisches versus histologisches Lymphknotenstaging basierend auf der Grundlage der 7. Auflage der Tumorklassifikation nach UICC.³⁸ Die Felder mit übereinstimmendem Staging wurden dunkel hinterlegt, die Abgrenzung N0 versus N+ rot markiert.

Die Sensitivität für das N0-Stadium lag mit 76% am höchsten, für das Stadium N3 mit 5% am niedrigsten. Die Spezifität für N0 war 70%, am niedrigsten für das N2-Stadium (Tabelle 15).

	Sensitivität des EUS [%]	Spezifität des EUS [%]	PPW des EUS [%]	NPW des EUS [%]
Stadium pN0	76	70	70	83
Stadium pN1	67	26	27	73
Stadium pN2	31	33	33	89
Stadium pN3	5	33	33	92

Tabelle 15: Statistische Parameter für die endosonographische Bestimmung des N-Stadiums auf Basis der 7. TNM-Klassifikation (2010).

Fasst man N1/N2/N3 als N+ und N0 als N- zusammen, beträgt die Accuracy für die Vorhersage einer Lymphknotenbeteiligung 76% (60/79). Von 19 diskrepanten N-Befunden hatte die EUS in 14% (11/79) eine falsch negative (uN-, pN+) und in 10% (8/79) eine falsch positive (uN+, pN-) Einschätzung gezeigt (Tabelle 16).

	pN-	pN+
uN-	26	11
uN+	8	34

Tabelle 16: Endosonographisches versus histologisches Lymphknotenstaging für N-/N+. Die Felder mit übereinstimmendem Staging wurden grau hinterlegt.

III.2.3. M-Stadium und Aszites

Bei 12 Patienten lag ein pathologisch bestätigtes metastasiertes Stadium vor (pUICC IV). Durch die Endosonographie ergab sich bei 5 von ihnen ein Hinweis in Form von Aszites (n=3), Lebermetastasen (n=1) oder beidem (n=1).

Bei 4 von 17 Patienten mit endosonographisch diagnostiziertem Aszites wurde histologisch ein metastasiertes Stadium bestätigt (UICC IV: 23%). In jeweils 10, 3 und 1 Fall lag ein UICC III, II und I-Stadium vor.

12 der 17 Patienten mit Aszites hatten eine Penetration der Serosa (pT4a, b), während dies bei 5 Patienten nicht der Fall war (pT3: n=3; pT2: n=2). Bemerkenswert ist, dass die endosonographische Detektion von Aszites keine eigenständige prognostische Relevanz zeigte.

	pM0	pM1
uM0	70	10
uM1	0	2

Tabelle 17: Endosonographisches versus histologisches Metastasenstaging (Accuracy 72 von 82 Patienten = 88%). Die Felder mit übereinstimmendem Staging wurden dunkel hinterlegt.

Mit 100% war die Sensitivität für das M0-Stadium hoch, die Spezifität lag bei 88%. Für das M1-Stadium verhielten sich die Parameter umgekehrt mit einer Sensitivität von 17% und einer Spezifität von 100% (Tabelle 18).

	Sensitivität für EUS	Spezifität für EUS
Stadium pM0	100	88
Stadium pM1	17	100

Tabelle 18: Statistische Parameter [%] für die endosonographische Bestimmung des M-Stadiums

III.2.4. UICC-Stadium

Die Accuracy der Vorhersage des pathologischen UICC-Stadiums (7. TNM-Klassifikation (2010)) durch die Endosonographie lag über alle UICC-Stadien bei 62% (51/82). Für die Differenzierung des UICC-Stadium I gegenüber II-IV betrug die Accuracy 89% (73/82).

Bei 7 Patienten mit pUICC Stadium II (IIa: n=2; IIb: n=5) wurden dieses endosonographisch als uUICC Stadium Ib unterschätzt. Dabei kam es in je 2 Fällen zur Fehlklassifikation des T- bzw. N-Stadiums und in 3 Fällen differierte beides.

		pUICC							
		la	lb	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IV
uUICC	la	6							
	lb	8	4	2	5				
	IIa	1		4	2	3	1	2	
	IIb			2	5			1	2
	IIIa		1		2	1	4	1	2
	IIIb			1	1	1	1	5	2
	IIIc					2		3	2
	IV						2	1	2

Tabelle 19: endosonographisches (uUICC) versus histopathologisches (pUICC) UICC-Stadium. Die Stadien basieren auf der UICC-Klassifikation 2010^{34, 35} und der modifizierten EUS-Klassifikation. Die Felder mit Übereinstimmung des numerischen UICC-Stadiums wurden dunkel hinterlegt.

III.2.5. Prognose in Abhängigkeit von endosonographischem und pathologischem T- und UICC-Stadium

Für die Magenkarzinompatienten wurde die Abhängigkeit des Überlebens vom endosonographischen und pathologischen T- und UICC-Stadium untersucht. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in Abbildung 6 und 7 dargestellt. In der Cox-Regressionsanalyse war das pUICC-Stadium ein klarer Prädiktor für das Patientenüberleben ($r^2=0.415$, log-rank $p=4.1 \times 10^{-7}$, $df=7$). Auch die Endosonographie ist ein Prädiktor für das Überleben ($r^2=0.309$, logrank $p=7.4 \times 10^{-5}$, $df=7$). Das pUICC-Stadium war im Cox-Regressionsmodell signifikant überlegen (LR Test: $p=2.2 \times 10^{-4}$).

Von therapeutischer Relevanz ist die Selektion von Patienten, für die laut Leitlinie eine perioperative Chemotherapie indiziert ist. Sowohl für den endoskopischen Ultraschall wie für die Histopathologie wurden das Ergebnis der UICC-Klassifikation (Stadium I versus II-IV) mit dem Überleben verglichen. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigt die Abbildung 6, die obere Abbildung präsentiert das Überleben auf der Grundlage des endosonographisch klassifizierten UICC-Stadiums, die untere auf der Basis des histopathologischen UICC-Stadiums. Das Überleben im UICC-Stadium I nach Endosonographie (Mittelwert 2298 Tage, SA 229 Tage, medianes Überleben wurde nicht erreicht) und nach Pathologie (Mittelwert 2461 Tage, SA 259, medianes Überleben wurde nicht erreicht) waren ähnlich. Das gleiche galt für fortgeschrittene Magenkarzinome (UICC-Stadium II bis IV): Endosonographie-basierter Mittelwert 863 Tage, (SA 138 Tage, medianes Überleben 461 Tage) und Pathologie-basierter Mittelwert 934 Tage (SA 134 Tage, medianes Überleben 463 Tage). Eine Analyse des verschachtelten Cox-Regressionsmodells bestätigte für das UICC-Stadium sowohl für den Einschluss der Pathologie in das EUS-basierte Modell (likelihood ratio test $\chi^2=4.90$, $df=1$, $p=0.03$) als auch für den Einschluss der Endosonographie in das Pathologie-basierte Modell ($\chi^2=4.11$, $df=1$, $p=0.04$) eine vergleichbare Aussagekraft beider Methoden zum Überleben der Patienten.

7 Patienten mit pUICC Stadium II, die durch die Endosonographie als UICC-Stadium Ib unterschätzt wurden, hatten ein medianes Überleben von 1770 Tagen (Mittelwert 1759 Tage, SA 368 Tage). Das Überleben in dieser Subgruppe der Patienten war nicht schlechter als bei Patienten im pUICC-Stadium Ib mit einem medianen Überleben von 599 Tagen (Mittelwert 1297 Tage, SA 547 Tage) (Tabelle 20).

Eine ähnliche Analyse wurde für das T-Stadium unter Verwendung von endosonographischem und histopathologischem Befund durchgeführt. Das mittlere Überleben für das uT1+2 Stadium betrug 2065 Tage (SA 217 Tage, medianes Überleben wurde nicht erreicht) im Vergleich zu 2185 Tagen (SA 244 Tage, medianes Überleben wurde nicht erreicht) bei pT1+2-Stadien. Das Überleben für fortgeschrittene Magenkarzinome (T3 und T4), die über die Endosonographie definiert wurden, lag bei 735 Tagen (SA 131 Tage, medianes Überleben 461 Tage) im Vergleich zu 852 Tagen (SA 134 Tage, medianes Überleben 461 Tage) für das histopathologische T3 und T4-Stadium. Eine Analyse des verschachtelten Cox-Regressionsmodells bestätigte für das T-Stadium sowohl für den Einschluss der Pathologie in das EUS-basierte Modell (likelihood ratio test $\chi^2=2.20$, df=1, p=0.14) als auch für den Einschluss der Endosonographie in das Pathologie-basierte Modell ($\chi^2=4.24$, df=1, p=0.04) eine vergleichbare T-Stadium basierte Aussagekraft zum Überleben der Patienten beider Methoden mit geringem Vorteil für die Endosonographie.

Stadium	pUICC Überleben			uUICC Überleben		
	Mittelwert	SA	Median	Mittelwert	SA	Median
Ia	2532	180.3	n/a	2543	113	n/a
Ib	1297	547.1	599.0	1880	236	n/a
IIa	1519	402.9	1339.0	1255	307	1123
IIb	1228	261.3	1054.0	1000	310	828
IIIa	1313	394.8	874.0	639	207	461
IIIb	584	153.0	443.5	635	211	368
IIIc	536	181.1	205.0	571	335	91
IV	201	69.9	99.5	273	162	50

Tabelle 20: Überleben auf der Grundlage des uUICC und pUICC entsprechend Klassifikation 2010³⁸ Das Überleben der Patienten wurde zum einen auf der Basis der endosonographischen (uUICC) und zum anderen auf der histopathologischen Tumorklassifikation (pUICC) berechnet. Dargestellt sind der Mittelwert des Überlebens in Tagen, die Standardabweichung (SA) und das mediane Überleben. n/a: das mediane Überleben wurde nicht erreicht.

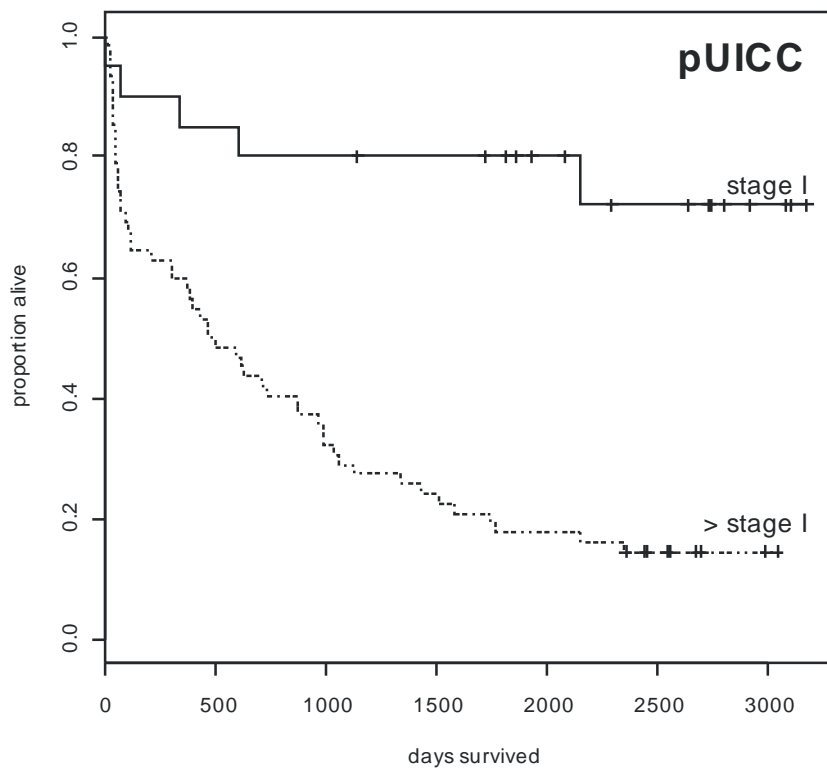
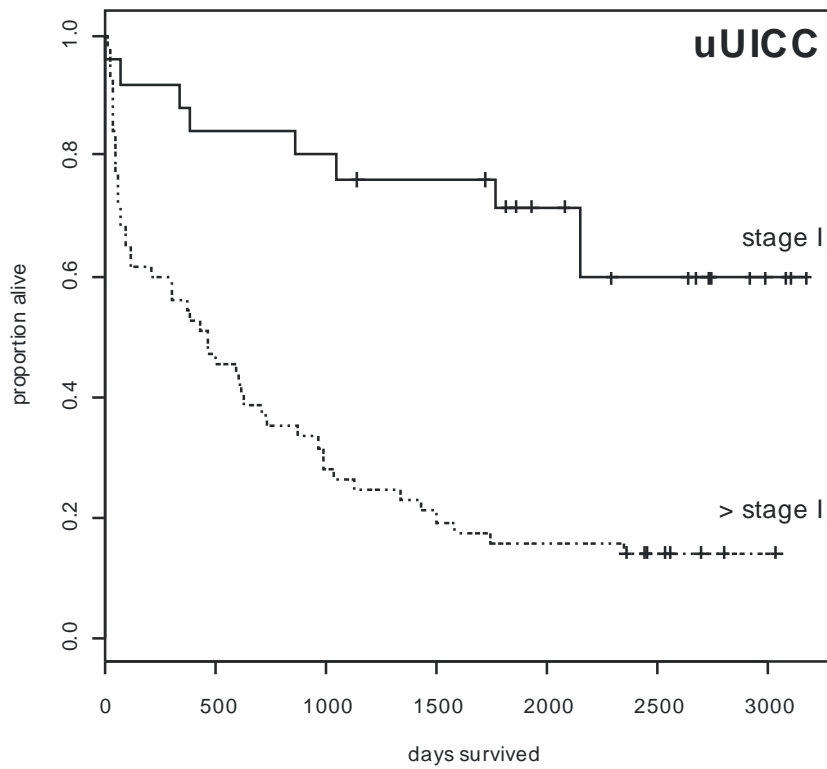


Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebenskurven in Abhängigkeit des UICC Stadiums I vs. II-IV basierend auf der endosonographischen (oben) und histopathologischen Stadienbestimmung (unten).

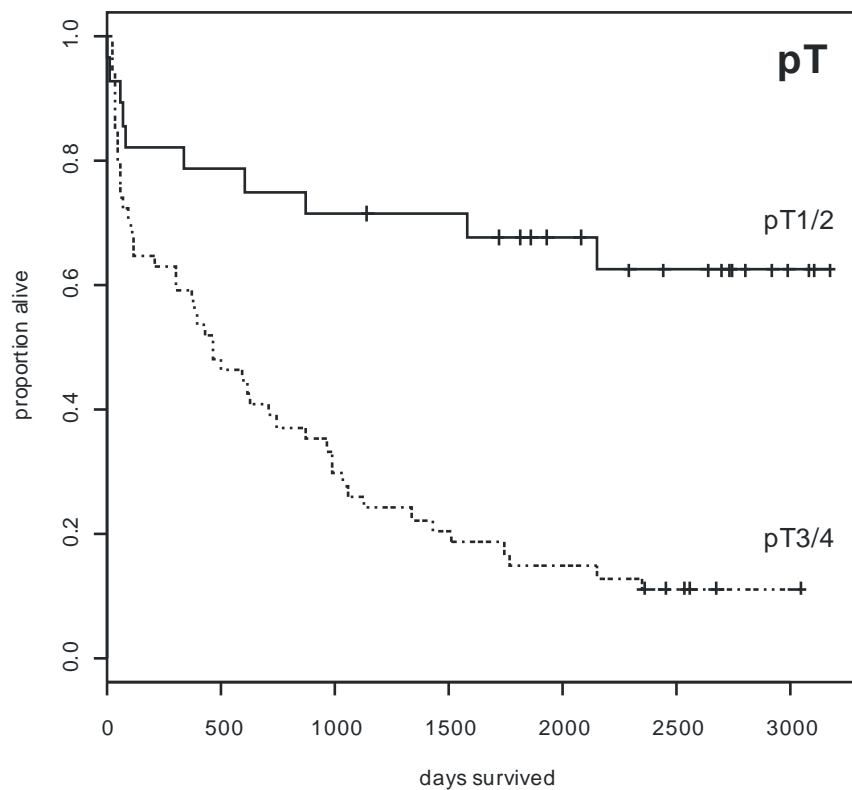
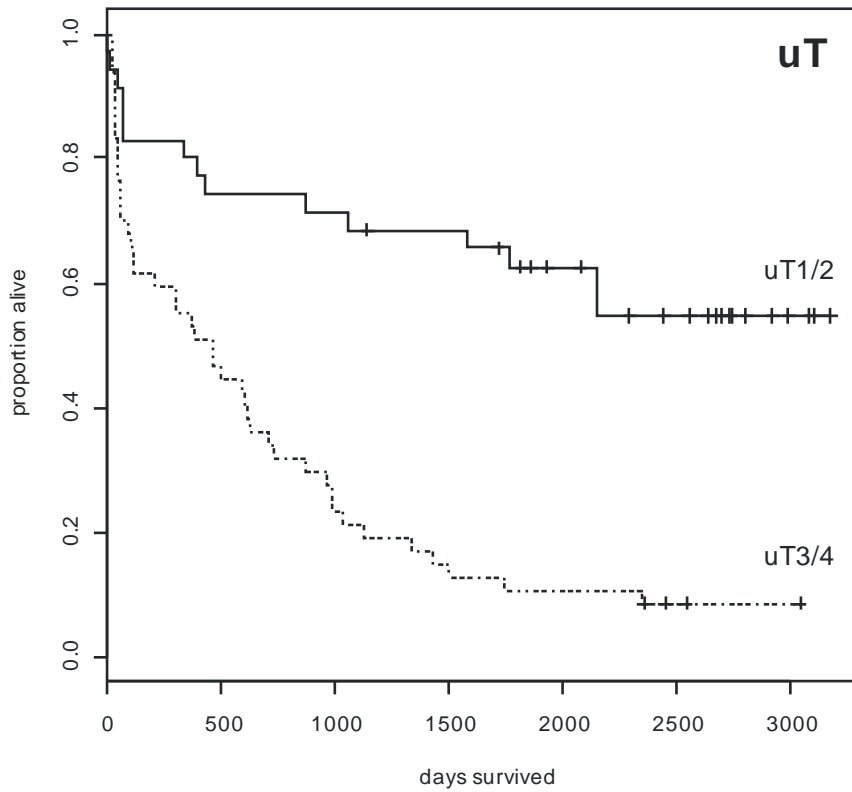


Abbildung 7: Einteilung der Patienten in T1/2 und T3/4-Stadien: Die obere Abbildung zeigt das Überleben für uT1/2 gegenüber uT3/4, die untere Abbildung für histopathologisch klassifizierte pT1/2 und pT3/4.

IV. Diskussion

IV.1. Patientencharakteristik

IV.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mediane Erkrankungsalter im untersuchten Kollektiv (Männer 72 Jahre, Frauen 71 Jahre) entspricht annähernd den Angaben des Robert-Koch-Institutes (RKI) von 2007/08 mit einem mittleren Erkrankungsalter für Männer von 71 und für Frauen von 76 Jahren.³⁹ Es bestätigt sich die Geschlechtsdominanz für Männer gegenüber Frauen (hier 1:1,3, lt. RKI 1:1,8). Somit spiegelt sich in dieser Arbeit ein realistisches Bild der Erkrankungen in Deutschland wieder, während ein mittleres Erkrankungsalter bei 61 +/- 7,8 Jahre in einer Vergleichsarbeit⁴⁰ möglicherweise ein speziell selektiertes Patientengut repräsentiert.

IV.1.2. Tumorlokalisation und Laurén-Klassifikation

Im untersuchten Patientenkollektiv fanden sich 69% proximale Karzinome (Corpus und Kardia), während bei Pilco et al.⁴¹ und Wanebo et al.¹² ein deutlich geringeres Vorkommen beschrieben wird. Bei Kutup et al. dominieren mit 44,7% Corpuskarzinome. In 43,1% lag ein Kardiakarzinom und in 15% ein Antrumkarzinom vor.⁴⁰ Wie diese Daten zeigt sich auch bei unseren Patienten die Zunahme proximaler Karzinome. Die in der Literatur beschriebene Zunahme des diffusen Typs nach Laurén mit Dominanz gegenüber des intestinalen Typs⁴² lässt sich in unserer Arbeit nicht zeigen. Eine Erklärung könnten die beim diffusen Typ häufig inoperablen Befunde sein, die aufgrund der in den Einschlusskriterien geforderten postoperativen Histologie in unserer Arbeit nicht erfasst wurden und damit unterrepräsentiert sind.

IV.2. Tumorklassifikation

IV.2.1. T-Stadium:

Die Accuracy für das T-Stadium unterliegt in der auf der alten TNM-Klassifikation basierenden Literatur einer Schwankungsbreite von 45 bis 92%.^{16, 43, 44} In unseren Daten liegt die Gesamt-Accuracy für das endosonographische T-Stadium und das uUICC-Stadium bei 52% und damit im unteren Bereich der Arbeiten, die auf der TNM-Klassifikation von 2002 basieren (siehe Tabelle 21). Ein ähnliches Ergebnis zeigen die Studie von Bentrem et al. aus Deutschland mit einer Accuracy für das T-Stadium von 57%⁴⁵ und eine aktuelle Studie von Kutup et al. mit einer Gesamtaccuracy für das T-Stadium von nur 44,7%.⁴⁰ Studien aus dem asiatischen Raum zeigen in der Gesamtheit bessere Ergebnisse. Diese könnten auf der erhöhten Inzidenz für Magenkarzinome mit resultierender Expertise der Untersucher basieren.^{46, 47}

Ein bereits bekanntes Problem zeigt sich in der Differenzierung zwischen T2b und T3. Mehr als die Hälfte der Patienten (19 von 26 Patienten mit pT2b) wurde endosonographisch fälschlich dem höheren Tumorstadium T3 zugeordnet. Dieses Phänomen findet sich in der Literatur durchgehend unabhängig von der Fallzahl der Untersuchungen. Nach der TNM Klassifikation von 2002¹¹ war ein pT3 Stadium erst mit Serosadurchtritt erreicht. Bei fehlender endosonographischer Darstellbarkeit der Serosa wurde im klinischen Alltag bereits die Überschreitung der Muskularis propria endosonographisch als uT3 gewertet, obwohl nach bis 2010 geltender Klassifikation die Serosapenetration pathologisch entscheidendes Kriterium für das pT3 Stadium war. Somit unterschieden sich endosonographische und pathologische Klassifikation in einem entscheidenden Kriterium an einer für die Therapie relevanten Grenze.

Autor	Jahr	n	T1	T2	T3	T4	Tges.
Dittler ⁴⁸	1993	254	81%	71%	87%	79%	83%
Hünerbein ⁴⁹	1996	60	40%	47%	65%	-	65%
Tseng ⁴⁷	2000	74	100%	74%	87%	86%	85%
Willis ⁵⁰	2000	116	80%	63%	95%	83%	78%
Kienle ⁵¹	2002	33	-	-	-	-	63%
Chen ⁴⁶	2002	57	100%	33%	93%	100%	88%
Meining ⁵²	2002	33	60%	63,6%	84,8%	-	66,7%
Bosing ⁵³	2003	222	47%	36%	86%	17%	50%
Xi ⁵⁴	2003	35	100%	71,4%	87,5%	72,7%	80%
Bhandari ⁵⁵	2004	67	-	-	-	-	82,4%
Polkowski ⁵⁶	2004	88	-	-	-	-	63%
Habermann ⁵⁷	2004	51	-	-	-	-	86%
Ang ⁵⁸	2006	77	92,9%	57,1%	81,8%	-	77,2%
Ganpathi ⁵⁹	2006	102	79%	73,9%	85,7%	72,7%	80,4%
Bentrem ⁴⁵	2007	223					57%
Kutup ⁴⁰	2012	123	73,3%	44,1%	39,7%	33,3%	44,7%
Eigene Daten	2013	82					52%

Tabelle 21: Literaturübersicht zur endosonographischen Genauigkeit in der Beurteilung von Magenkarzinomen im T-Stadium

Die direkte Darstellung einer Serosainfiltration ist für den endosonographischen Ultraschall nicht möglich. Die Serosa besteht aus einer einlagigen Zellschicht und hat somit eine Dicke von wenigen Mikrometern und ist somit zu dünn für eine Darstellung. Fälschlich wird in endosonographischen Lehrbüchern eine echoreiche Linie als Serosa

beschrieben, die eigentlich einem Grenzflächenecho entspricht. Der Verlauf dieses Echos korreliert nicht mit dem der Serosa. Eine Darstellung der Umschlagsfalte an großer und kleiner Krümmung gelingt naturgemäß nicht. Deshalb bleibt jedes endosonographische Staging für die Frage einer Serosapenetration ungenau. Der von uns gefundene Ersatzparameter, also die Länge der Überschreitung von bis zu versus über 4 mm, kann diese Entscheidung mit einer Genauigkeit von 75% treffen. Vor dem Hintergrund der neuen TNM-Klassifikation von 2010 und der aktuellen Therapieleitlinien stellt die fehlende Serosa-Darstellbarkeit keinen wesentlichen Nachteil dar, da nach S3-Leitlinie Tumore ohne (pT3) und mit Serosa-Perforation (pT4a) identisch behandelt werden.

Nach der Arbeit von Meining spielt die Kenntnis von Vorbefunden in der endosonographischen Beurteilung des Tumors eine ganz wesentliche Rolle. Erfolgt die Untersuchung verblindet, zeigen sich deutlich schlechtere Ergebnisse.⁵² In der vorgelegten Arbeit wurde der Untersucher nicht für die Vorergebnisse verblindet und der Einfluss der Vorinformationen auf das Staging-Ergebnis nicht untersucht.

Abgesehen von der Endosonographie gibt es bisher keine Bildgebung, die die einzelnen Wandschichten differenziert darstellen kann. Mit dem Einsatz der CT kann eine Tumorklassifikation erfolgen, insbesondere dann, wenn eine optimierte Untersuchungstechnik (Hydro-CT) zum Einsatz kommt. Damit wäre ein korrektes T-Staging in 77,1-89% möglich.^{16, 60} Eine Arbeit von Zhong et al. beschreibt eine Accuracy von 79 %, ist allerdings bisher nur chinesisch publiziert und englisch lediglich als Abstract verfügbar.⁶¹ Die vorgelegten Daten zur guten T-Stadien-Prädiktion der Computertomographie sind allerdings zu hinterfragen, da die Computertomographie insbesondere Frühkarzinome im klinischen Alltag häufig überhaupt nicht darstellen kann. Auch ist dem CT eine Darstellung der Serosa nicht möglich und ein Ersatzparameter für die Differenzierung zwischen T3- und T4a Tumoren wurde nicht beschrieben. Auch vor dem Hintergrund von Alltagserfahrungen sind die Daten von Zhong et al. zu hinterfragen.

Die MRT ist zur Differenzierung des T-Stadiums nicht etabliert, da es kostengünstigere Verfahren gibt und weniger Studien durchgeführt wurden. Sie stellt aber, insbesondere wenn Kontraindikationen für eine CT vorliegen, eine Alternative dar, zumal mit

Sensitivitäten bis 80% für höhere T-Stadien die Ergebnisse sich nicht vom MD-CT unterscheiden.¹⁶

Wir konnten zeigen, dass bei Verwendung der T-Klassifikation von 2010³⁸ die Endosonographie eine Treffgenauigkeit von 89% für die lt. S3-Leitlinie³⁰ therapeutische Wasserscheide zwischen T1/2-Karzinomen (direkte Operation) und T3/4-Karzinomen (neoadjuvante Therapie) erreicht. Die therapieentscheidende Grenze liegt lt. Leitlinie zwischen Tumoren, die die Muskularis propria lediglich infiltrieren (T2) und denen, die sie überschreiten (T3). Die Entscheidung über eine Überschreitung der Muskularis propria ist endosonographisch einfacher zu treffen als die über eine Penetration der nicht darstellbaren Serosa. Es resultiert die gezeigte bessere Genauigkeit an der therapeutisch entscheidenden Grenze T1/2 versus T3/4.

IV.2.2. N-Stadium

Die Treffsicherheit in der Beurteilung des Lymphknotenbefalls zeigt in der Literatur erhebliche Schwankungen (siehe Tabelle 22). Besonders gute Ergebnisse zeigen Arbeiten aus Korea mit einer Accuracy zwischen 90 und 92%.^{62, 63} Die therapeutisch entscheidende Frage nach lymphknotenpositivem und lymphknotennegativem Status wurde in unserem Patientenkollektiv in 76% richtig differenziert. Ein ähnliches Ergebnis haben Bohle et al. mit einer Accuracy von 77% gefunden.⁶⁴ Auch Kutup et al. zeigten mit einer Accuracy von 71,5% für das Lymphknotenstaging ähnliche Ergebnisse.⁴⁰ Aufgrund dieser nicht befriedigenden Resultate hat die deutsche S3-Leitlinie³⁰ das Ergebnis des prätherapeutischen Lymphknotenstagings nicht in die Therapie-Entscheidung eingebunden.

Die CT zeigt ähnliche Ergebnisse im Staging des Lymphknotenstatus und ist demnach der Endosonographie gleichwertig. Eine aktuelle systematische Metaanalyse von Kwee et al. zeigt, dass kein Verfahren eine verlässliche Aussage zum Lymphknotenbefall leistet.¹⁶

Autor	Jahr	n	N0	N1	N2	N3	Nges
Dittler ⁴⁸	1993	254	93%	65%	52%		66%
Hünerbein ⁴⁹	1996	60					73%
Tseng ⁴⁷	2000	74	86%	55%	70%		72%
Willis ⁵⁰	2000	116	83%	75%	65%		77%
Kienle ⁵¹	2002	33					83%
Chen ⁴⁶	2002	57	80%				79%
Meining ⁵²	2002	33					
Bosing ⁵³	2003	222					64%
Xi	2003	35	70%				68,6%
Polkowski ⁵⁶	2004	88					67%
Habermann ⁵⁷	2004	51					90%
Ang ⁵⁸	2006	77					59,6%
Ganpathi ⁵⁹	2006	126					77,7%
Bentrem ⁴⁵	2007	218					50%
Kutup ⁴⁰	2012	123					71,5%
Eigene	2013	82					49%
Daten							

Tabelle 22: Literaturübersicht zur endosonographischen Genauigkeit in der Beurteilung des N-Stadiums von Magenkarzinomen

IV.2.3. M-Stadium

Zusätzlich kann der endoskopische Ultraschall helfen, auf Basis einer Fernmetastasierung inoperable Patienten präoperativ zu identifizieren.

Bei 5 von 12 Patienten mit metastasierter Erkrankung (diagnostiziert auf der Grundlage der Pathologie oder intraoperativ) konnte die Endosonographie Aszites oder Lebermetastasen nachweisen. Singh et al.⁶⁵ konnten sogar eine Überlegenheit der Endosonographie gegenüber der Computertomographie insbesondere bezüglich der Charakterisierung kleiner Läsionen zeigen. Diese Frage wurde in der vorgelegten Arbeit nicht untersucht.

Die Endosonographie gilt als sensitivste Methode für die Detektion von geringen Mengen Aszites¹⁴. Die Wahrscheinlichkeit einer Peritonealkarzinose liegt bei unseren Patienten bei 23% (4 von 17 Patienten), wenn Aszites endosonographisch diagnostiziert wurde. Den Nachweis von Aszites mit der Existenz einer Peritonealkarzinose gleichzusetzen ist somit auf Basis unserer Daten nicht gerechtfertigt. Jedoch muss bei endosonographischem Aszitesnachweis eine Laparoskopie gefordert werden, da das Risiko einer Peritonealkarzinose erhöht ist.

Andere Arbeiten zeigen mit einer Spezifität von 84 bzw. 52%^{14, 66} eine engere Korrelation zwischen endosonographischem Nachweis von Aszites und dem Vorliegen einer Peritonealkarzinose. Der in der vorgelegten Arbeit niedrigere Anteil an Patienten mit Peritonealkarzinose unter denen mit nachgewiesenem Aszites erklärt sich möglicherweise durch die hier angewandten Einschlusskriterien. In unserer Arbeit wurden Patienten nicht erfasst, die zu einem früheren Zeitpunkt der Diagnostik wegen Inoperabilität und in der Folge fehlender postoperativer Histologie nicht in die Studie eingeschlossen wurden, so dass metastasierte Patienten möglicherweise gegenüber anderen Studien unterrepräsentiert sind. Es zeigte sich, dass der Nachweis von Aszites nicht mit der Diagnose einer Peritonealkarzinose gleichzusetzen ist, jedoch bereits präoperativ auf ein erhöhtes Risiko einer Peritonealkarzinose hinweist. In Fällen mit dieser Risikokonstellation sollte eine Staging-Laparoskopie in das therapeutische Vorgehen mit eingebunden werden.

Im Vergleich mit der Endosonographie ist die Sensitivität der CT und der Sonographie für Aszites deutlich geringer.¹³ In der Folge sinkt auch die Sensitivität im Nachweis einer Peritonealmetastasierung (18%), steigt aber gleichzeitig die Spezifität für peritoneale Metastasierung auf bis zu 99%.

Generell gilt die Computertomographie als Methode mit der höchsten Sensitivität zur Detektion von Lebermetastasen.⁶⁷ Die Endosonographie kann nur den linken Leberlappen komplett darstellen. Trotzdem konnte eine Arbeitsgruppe sogar für die Lebermetastasierung eine höhere Sensitivität der EUS zeigen, die auf der hohen Auflösung und der konsekutiv höheren Nachweisrate basierte.⁶⁵ Eine breitere Datenbasis für den endoskopischen Ultraschall als Methode der Wahl zum Leber-Metastasen-Nachweis besteht jedoch nicht.

Das 18F-FDG-PET-CT, aber auch die Magnetresonanztomographie hat in der Primärdiagnostik des Magenkarzinoms keinen standardisierten Stellenwert.⁶⁷ Diesbezüglich stehen andere, auch kostengünstigere Verfahren zur Verfügung, die die Patienten anhand der differenzierten Tumorklassifikation in die adäquate Therapieschiene ordnen. Allerdings hat diese Methode die Fähigkeit, mit hoher Sensitivität ein Tumorrezidiv insbesondere in sekundären Organen zu finden.⁶⁸

Zusammenfassend ist die Endosonographie nicht Methode der Wahl zur direkten Metastasen-Detektion, jedoch sensitivste Methode zur Erfassung von Aszites als Risikofaktor für Peritonealkarzinose. Der Nachweis sollte zu einer präoperativen Staging-Laparoskopie führen. Zur Metastasen-Detektion gilt die Computertomographie als Methode der Wahl, auch wenn einzelne Metastasen nur durch Endoultraschall nachgewiesen werden können.

IV.2.4. Prognose in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Der endosonographische Ultraschall ist in der Lage unter dem Staging-Ergebnis uUICC I eine Gruppe von Patienten zu selektieren, deren (günstiges) Überleben dem der nach histopathologischem Befund klassifizierten Patienten (pUICC I) entspricht. Umgekehrt besteht eine mit der postoperativen Pathologie vergleichbare Fähigkeit der Endosonographie zur Vorhersage der schlechteren Prognose für Patienten mit UICC II

bis IV. Damit stellt die Endosonographie ein Verfahren dar, welches bereits präoperativ eine histopathologisch-äquivalente Aussage zum Gesamtüberleben liefert. Dieses konnte bisher für kein anderes bildgebendes Verfahren beim Magenkarzinom gezeigt werden.

IV.2.5. Prognose in Abhängigkeit von endosonographischem und histopathologischem T- und UICC-Stadium

Endosonographisches T-Staging⁴⁵ oder die Kombination von endoskopischem und laparoskopischem Ultraschall⁶⁹ lassen eine Einschätzung der Patientenprognose zu. Unsere Untersuchung zeigt, dass das EUS-definierte T-Stadium prognostische Aussagen treffen kann, die in der Aussagekraft derjenigen des pathologischen Befunds vergleichbar ist. Es handelt sich somit um das einzige Staging-Instrument, das für eine vergleichbare Prognosebeurteilung nicht auf die postoperative Histologie angewiesen ist. Vergleichbare Untersuchungen zu anderen Verfahren, also insbesondere CT und MRT, gibt es nicht.

Diese Fähigkeit zur Vorhersage der Prognose hat mehrfache Bedeutung: Die Endosonographie kann präoperativ, also in Unkenntnis des postoperativen histologischen Befundes, sowohl T-Stadium-basiert als auch UICC Stadium-basiert eine Patientengruppe definieren, die eine deutlich schlechtere Ausgangsprognose hat. Sie kann somit eine präoperative oder perioperative Chemotherapie rechtfertigen. Außerdem kann sie als prognostisch relevantes Instrument auch die Basis für präoperative Therapiestudien sein. Patienten mit einem endosonographisch definierten Risiko, sei es hoch oder niedrig, bilden eine homogenere Gruppe verglichen mit Studienkollektiven, die unselektiert Magenkarzinome einschließen, so dass sich ein Therapie-Effekt bereits in kleineren Gruppen nachweisen lässt.

Für jede Stagingmethode muss mit einer Fehlbeurteilung bei einzelnen Patienten gerechnet werden. Ein wichtiger Aspekt unserer Arbeit ist, dass Patienten mit einem endosonographisch unterdiagnostiziertem Tumorstadium, denen eine neoadjuvante Therapie auf Basis des Endosonographiebefundes und aktuellen Therapieempfehlungen vorenthalten würde, kein schlechteres Überleben als Patienten

mit pathologischen UICC-Stadium Ib haben, die auch entsprechend der aktuellen Leitlinien keine Chemotherapie erhalten. Im Gegenteil, in unserer Arbeit wurde sogar eine bessere Prognose nachgewiesen. Unklar bleibt, ob sich dieser Befund auch nachweisen ließe, wenn der Untersucher geblindet wäre zu weiteren Informationen über die Patienten oder ob der endoskopische Ultraschallbefund unabhängig vom Pathologie-Stadium etwas Prognoserelevantes erfasst.

In jedem Falle stellt der endosonographische Ultraschall eine wichtige Methode dar, die in der Lage ist, die therapeutische Wasserscheide zwischen direkter chirurgischer Sanierung und neoadjuvanter Therapie in der Behandlung des Magenkarzinoms zu finden.

V. Limitationen der vorgelegten Arbeit

Trotz der prospektiven Datenerfassung wurde der Parameter „Eindringtiefe bei T3-Tumoren“ für die ersten Patienten retrospektiv bestimmt. Die Untersucher waren beim endosonographischen Staging nicht bezüglich des Resultates von Voruntersuchungen verblindet. Gleichzeitig wurde die Interobserver-Variabilität zwischen den einzelnen Untersuchern nicht durch Mehrfachbefundung, zum Beispiel auf Basis von Videoaufnahmen geprüft. Die operative und auch die Nachbehandlung der Patienten erfolgten in unterschiedlichen Kliniken nach unterschiedlichen Standards. Außerdem erfolgte keine standardisierte Untersuchung mit anderen Verfahren wie Sonographie, CT und MRT. Dementsprechend ist auch kein Methodenvergleich möglich. Diese Arbeit stellt in erster Linie Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag dar.

VI. Zusammenfassung

1. Die Endosonographie ist ein sehr gutes Verfahren zum lokalen Tumorstaging des Magenkarzinoms. Sie sollte bei allen kurativ therapierbaren Patienten zum Einsatz kommen.
2. Die Endosonographie ist in der Lage, die nach Leitlinie relevante Entscheidung zwischen frühen (T1/2 bzw. UICC I) und fortgeschrittenen (T3/4 bzw. UICC II bis IV) Tumoren mit einer hohen Sicherheit (89%) zu treffen. Sie stellt eine solide Basis für die Entscheidung über eine perioperative Chemotherapie dar und besitzt zudem Potential für einen Ansatz im Rahmen präoperativer Therapiestudien.
3. Mit Hilfe der Endosonographie ist es möglich, bereits präoperativ eine pathologie-äquivalente, prognostische Aussage zu gewinnen. Somit rechtfertigt sie den Einsatz potentiell lebensbedrohlicher Therapieformen durch den Nachweis einer ohne Therapie eingeschränkten Prognose.
4. Die Endosonographie ist eine sensitive Methode zur Detektion von Aszites. Auf der Basis unserer Daten erlaubt der Nachweis allerdings nicht die Diagnose einer Peritonealkarzinose. Zur definitiven Abklärung sollte deshalb für diese Fälle eine diagnostische Laparoskopie ergänzt werden.

VII. Literatur

1. Bollschweiler E, Leers, J., Hölscher, A. H. *Gastroenterologie* 2009;193-201.
2. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008;66:237-49.
3. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-60.
4. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, Nyren O. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172:1280-5.
5. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:89-104.
6. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424-33.
7. de Martel C, Franceschi, S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;183-194.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
9. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333:32-41.
10. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-32.
11. Wittekind C, Meyer, H.-J., Bootz, F. UICC:TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2002.
12. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583-92.
13. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-31.
14. Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, Chu WC, Sung JJ. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 2005;54:1541-5.
15. Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:336-9.
16. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:2107-16.
17. Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, Diez-Alonso M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol* 2001;22:318-22.
18. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, de Manzoni G, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2001;78:253-8.
19. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:561-9.
20. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-8.

21. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43.
22. Torii A, Sakai M, Inoue K, Yamabe H, Ueda S, Okuma M. A clinicopathological analysis of early gastric cancer: retrospective study with special reference to lymph node metastasis. *Cancer Detect Prev* 1994;18:437-41.
23. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:404-9.
24. Jentschura D, Winkler M, Strohmeier N, Rumstadt B, Hagemüller E. Quality-of-life after curative surgery for gastric cancer: a comparison between total gastrectomy and subtotal gastric resection. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1137-42.
25. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, Young S, May J, Griffith J, Miller G, Martin I. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg* 1998;22:1048-55.
26. Degiuli M, Sasako M, Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg* 2010;97:643-9.
27. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
28. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, Participants MT. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
29. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Geneve J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
30. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Bohle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer WA, Dietrich CF, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J, Feussner H, Fietkau R, Fischbach W, Fleig W, Flentje M, Gabbert HE, Galle PR, Geissler M, Gockel I, Graeven U, Grenacher L, Gross S, Hartmann JT, Heike M, Heinemann V, Herbst B, Herrmann T, Hocht S, Hofheinz RD, Hofler H, Hohler T, Holscher AH, Horneber M, Hubner J, Izbicki JR, Jakobs R, Jenssen C, Kanzler S, Keller M, Kiesslich R, Klautke G, Korber J, Krause BJ, Kuhn C, Kullmann F, Lang H, Link H, Lordick F, Ludwig K, Lutz M, Mahlberg R, Malfertheiner P, Merkel S, Messmann H, Meyer HJ, Monig S, Piso P, Pistorius S, Porschen R, Rabenstein T, Reichardt P, Ridwelski K, Rocken C, Roetzer I, Rohr P, Schepp W, Schlag PM, Schmid RM, Schmidberger H, Schmiegel WH, Schmoll HJ, Schuch G, Schuhmacher C, Schutte 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, et al. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol* 2011;49:461-531.
31. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, Stoehmacher J, Clemens MR, Mahlberg R, Fritz M, Seipelt G, Sievert M, Pauligk C, Atmaca A, Jager E. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19:1882-7.

32. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
33. Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer* 2010;116:2511-8.
34. Wittekind C, Tannapfel A. [The current TNM system for gastrointestinal tumors part I]. *Pathologe* 2010;31:344-7.
35. Tannapfel A, Wittekind C. [The current TNM system for gastrointestinal tumors part II]. *Pathologe* 2010;31:348-52.
36. Harewood GC, Kumar KS, Clain JE, Levy MJ, Nelson H. Clinical implications of quantification of mesorectal tumor invasion by endoscopic ultrasound: All T3 rectal cancers are not equal. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:750-5.
37. Cox D. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society B* 1972;187-220.
38. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe* 2010;31:331-2.
39. RKI. Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.
40. Kutup A, Vashist YK, Groth S, Vettorazzi E, Yekebas EF, Soehendra N, Izbicki JR. Endoscopic ultrasound staging in gastric cancer: Does it help management decisions in the era of neoadjuvant treatment? *Endoscopy* 2012;44:572-6.
41. Pilco P, Viale S, Ortiz N, Deza C, Juarez N, Portugal K, Velasquez E, Quispe I, Paredes O. [Gastric cancer in a general hospital. Santa Rosa Hospital. Experience]. *Rev Gastroenterol Peru* 2009;29:66-74.
42. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992;87:572-9.
43. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:4011-9.
44. Rosch T, Kassem, MA. Endoscopic ultrasound. *Gastroenterological Endoscopie* 2004;177-197.
45. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1853-9.
46. Chen CH, Yang CC, Yeh YH. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:321-7.
47. Tseng LJ, Mo LR, Tio TL, Fresner YT, Jao N, Lin RC, Kuo JY, Chang KK, Wang CH, Wey KC. Video-endoscopic ultrasonography in staging gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000;47:897-900.
48. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 1993;25:162-6.
49. Hunerbein M, Dohmoto M, Rau B, Schlag PM. Endosonography and endosonography-guided biopsy of upper-GI-tract tumors using a curved-array echoendoscope. *Surg Endosc* 1996;10:1205-9.
50. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000;14:951-4.

51. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C, Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002;66:230-6.
52. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert JR, Classen M, Hofler H, Rosch T. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002;50:599-603.
53. Bosing N, Schumacher B, Frieling T, Ohmann C, Jungblut R, Lubke H, Bohner H, Verreet P, Roher HD. [Endoscopic ultrasound in routine clinical practice for staging adenocarcinomas of the stomach and distal esophagus]. *Chirurg* 2003;74:214-21; discussion 222-3.
54. Xi WD, Zhao C, Ren GS. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability. *World J Gastroenterol* 2003;9:254-7.
55. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 2004;59:619-26.
56. Polkowski M, Palucki J, Wronska E, Szawlowski A, Nasierowska-Guttmejer A, Butruk E. Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy* 2004;36:617-23.
57. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, Dieckmann C, Schoder V, Adam G. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology* 2004;230:465-71.
58. Ang TL, Ng TM, Fock KM, Teo EK. Accuracy of endoscopic ultrasound staging of gastric cancer in routine clinical practice in Singapore. *Chin J Dig Dis* 2006;7:191-6.
59. Ganpathi IS, So JB, Ho KY. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? *Surg Endosc* 2006;20:559-62.
60. Makino T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Tsuboyama T, Kim T, Nushijima Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, Doki Y. Preoperative T staging of gastric cancer by multi-detector row computed tomography. *Surgery* 2011;149:672-9.
61. Zhong BY, Liu YX, Huang WF, Liu QQ, Liu SQ, Liu Y. [Clinical value of 64-slice spiral 3-phase CT enhanced scanning for preoperative TNM staging assessment of gastric carcinoma]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2012;15:706-9.
62. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009;99:20-7.
63. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy* 2010;42:705-13.
64. Bohle W, Scheidig A, Zoller WG. Endosonographic tumor staging for treatment decision in resectable gastric cancer. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011;20:135-9.
65. Singh P, Mukhopadhyay P, Bhatt B, Patel T, Kiss A, Gupta R, Bhat S, Erickson RA. Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:367-73.
66. Sultan J, Robinson S, Hayes N, Griffin SM, Richardson DL, Preston SR. Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 2008;95:1127-30.
67. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011;11:19.

68. Sharma P, Singh H, Suman SK, Sharma A, Reddy RM, Thulkar S, Bal C, Malhotra A, Kumar R. 18F-FDG PET-CT for detecting recurrent gastric adenocarcinoma: results from a Non-Oriental Asian population. Nucl Med Commun 2012;33:960-6.
69. Mortensen MB, Frstrup C, Ainsworth A, Nielsen HO, Pless T, Hovendal C. Combined pretherapeutic endoscopic and laparoscopic ultrasonography may predict survival of patients with upper gastrointestinal tract cancer. Surg Endosc 2011;25:804-12.

VIII. Danksagung

Mein Dank geht an Herrn PD Dr. Carsten Büning (Charité Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. Stölzel (Klinikum Chemnitz gGmbH) für die Unterstützung bei meinem Promotionsvorhaben. In ausgezeichnete Qualität und mit fachlich hoher Kompetenz hat mich mein Betreuer und ehemaliger 1. Oberarzt Herr Dr. Jürgensen (ehemals Klinikum Chemnitz gGmbH, jetzt Charité Universitätsmedizin Berlin) in besonderem Ausmaß akribisch und außerordentlich produktiv begleitet. Dafür gilt mein ganz besonderer Dank. Informationen zur histologischen Aufarbeitung der Resektate erhielt ich dankenswerterweise von Herrn PD Dr. Habeck aus unserem Klinikum für Pathologie. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Schubotz (Tumorzentrum Chemnitz) und den Endoskopieschwestern Jana Fankhänel und Andrea Lailach für die Zuarbeit von Patientendaten aus archiviertem Bestand danken. Es war mir eine Freude mit dem Erzgebirgsklinikum Annaberg und der Gemeinschaftspraxis Dr. Meissner/Unger zu korrespondieren, um fehlende Angaben zum Tumorstadium nach chirurgischem Eingriff zu ergänzen. Ein großer Dank gilt ebenfalls Herrn Professor Dr. Hampe und Herrn Dr. Nothnagel (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) für die Unterstützung bei der Datenauswertung. Geduldig und ermunternd war stets mein Mann, Enrico Brand, der mich durch Höhen und Tiefen mit Bravour begleitet hat.

IX. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

X. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Jana Brand, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Endoskopischer Ultraschall des Magenkarzinoms – eine Untersuchung zur Bedeutung im klinischen Kontext“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Jana Brand hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Jürgensen, C., Brand, J., Notnagel, M., Arlt, A., Naser, F., Habeck, J. O., Schreiber, S., Stölzel, U., Zeitz, M., Hampe, J.; Prognostic relevance of gastric cancer staging by endoscopic ultrasound; Surg Endosc; 2013

Aufarbeitung, Ergänzung und Erfassung aller Patientendaten in Excel-Datei

Anteilmäßige statistische Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin