

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie,
Neurogastroenterologie, Infektiologie, Hämatologie, Onkologie

Des Klinikum Krefeld

Direktor: Prof. Dr. med. T. Frieling

**Endosonographie des Magenkarzinoms in der klinischen Routine -
Was leistet die Methode wirklich?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Jacqueline Yvonne Schwartz

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

gez.: Univ. –Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H. -M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. T. Frieling

Korreferent: Prof. Dr. med. vom Dahl

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
1.1	MAGENKARZINOM	4
1.1.1	Epidemiologie	4
1.1.2	Ätiologie	4
1.1.3	Histologie und Lokalisation	5
1.1.4	Einteilungen	6
1.1.4.1	Lauren-Klassifikation	6
1.1.4.2	Magenfrühkarzinom	6
1.1.4.3	Fortgeschrittenes Magenkarzinom	7
1.1.4.4	TNM-Klassifikation	7
1.1.5	Grading	10
1.1.6	Klinik	10
1.1.7	Diagnostik	10
1.1.8	Therapie	11
1.1.9	Prognose	12
1.2	ENDOSONOGRAPHIE	13
1.2.1	Indikation und Verwendung	13
1.2.2	Durchführung und Instrumente	14
1.2.3	Endosonographische Organbeurteilung	15
1.2.4	Vorteile/Nachteile	15
1.2.5	Nutzen der Untersuchung	16
1.3	FRAGESTELLUNG	17
2	PATIENTEN UND METHODEN	18
2.1	ZUSAMMENSETZUNG DES KOLLEKTIVS	18
2.2	ENDOSONOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG	19
2.3	ENDOSONOGRAPHISCHE BEURTEILUNG	19
2.4	HISTOLOGISCHE BEURTEILUNG	20
2.5	DATENERFASSUNG UND STATISTIK	20
3	ERGEBNISSE	22
3.1	ZUSAMMENSETZUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS	22
3.2	UNTERSUCHER	24
3.3	UICC-STADIUM	24
3.4	T-STADIUM	26
3.4.1	Richtigkeit im T-Stadium	27
3.5	N-STADIUM	29
3.5.1	Richtigkeit im N-Stadium	30
3.5.2	N+/ N-	32
3.5.3	T/N	33
3.6	OVERSTAGING/ UNDERSTAGING IM T-STADIUM	33
3.7	OVERSTAGING/ UNDERSTAGING IM N-STADIUM	34
4	DISKUSSION	39
5	ZUSAMMENFASSUNG	48
6	LITERATURVERZEICHNIS	49
7	DANKSAGUNG	57
8	LEBENS LAUF	58

1 Einleitung

1.1 Magenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Magenkarzinom stellt in Deutschland mit über 18.500 geschätzten Neuerkrankungen pro Jahr einen der häufigsten malignen Tumore dar (72). Dabei setzt sich die Zahl aus ca. 9500 erkrankten Männern und ca. 9000 erkrankten Frauen zusammen. Bei Männern ist das Magenkarzinom mit einem prozentualen Anteil von 5,6 % aller Krebsneuerkrankungen im Jahr 1998 der fünfthäufigste Tumor gewesen (72). Bei Frauen steht es mit 5,1 % der Neuerkrankungen im selben Jahr sogar an vierter Stelle. Damit ist das Magenkarzinom nach den colorektalen Tumoren der zweithäufigste Tumor im Gastrointestinaltrakt (72).

Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres, jedoch kommen 10 % der Erkrankungen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr vor (83).

Die Verteilung des Magenkarzinoms zeigt große geographische Unterschiede mit einem Häufigkeitsgipfel in Japan, vermutlich induziert durch exogene Faktoren, z.B. durch Nahrungsaufnahme (82). Die Inzidenzzahlen sind in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Industrieländern deutlich zurückgegangen und ein weiteres Sinken der Neuerkrankungen wird für die nächsten Jahre prognostiziert (4,84). Trotz abnehmender Inzidenzzahlen gehört das Magenkarzinom zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen.

1.1.2 Ätiologie

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Magenkarzinoms gelten Umweltfaktoren, insbesondere Nahrungseinflüsse. Als ursächlich gelten hier nitrathaltige Lebensmittel, sehr heiße Speisen, Aflatoxine sowie Genußgifte wie Alkohol und Nikotin (82). Außerdem bestehen genetische Prädispositionen zur Entwicklung eines Magenkrebses. Einerseits zeigen Menschen mit der Blutgruppe A ein erhöhtes Risiko, andererseits sind erstgradige Verwandte eines Magenkarzinompatienten mit einem 3,7-fach erhöhten Risiko behaftet (82, 83).

Auch Erkrankungen des Magens gehen mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines Magenkarzinoms einher. Dazu gehören die Typ A Gastritis, Morbus Ménétrier sowie die intestinale Metaplasie vom Kolontyp. Auch die Infektion mit H.pylori wird als Risiko für eine Malignomentstehung angesehen. Echte Präkanzerosen stellen die seltenen tubulären und villösen Adenome dar, sowie die schwere Dysplasie (48,83).

Auch andere Erkrankungen des Körpers können im Rahmen von Paraneoplasien auf das Vorliegen eines Magentumors hinweisen. Hierzu zählen Sklerodermie, Dermatomyositis und Acanthosis nigricans (41).

1.1.3 Histologie und Lokalisation

Magenkarzinome entwickeln sich meist aus Vorstufen über nichtinvasive Epithelveränderungen (Dysplasien) zu Adenokarzinomen (71). Da jedoch auch stammzellartige Elemente entarten können, kann es, wenn auch weitaus seltener, zu Plattenepithelkarzinomen oder undifferenzierten Karzinomen kommen (71). Die WHO unterscheidet diesbezüglich fünf verschiedene histologische Typen, unter denen das Adenokarzinom mit einer Häufigkeit von 95 % deutlich dominiert (s.Tabelle 1,83). Dabei gilt die histologische Subtypisierung für alle Arten des Magenkarzinoms, also auch für die Magenfrühkarzinome.

<i>WHO-Klassifikation</i>	<i>Häufigkeit</i>
Adenokarzinom	95%
- papillärer Typ	
- tubulärer Typ	
- muzinöser Typ	
- Siegelringzellkarzinom	
Adenosquamöses Karzinom	4%
Plattenepithelkarzinom	<1%
Undifferenziertes Karzinom	<1%
Unklassifiziertes Karzinom	<1%

Tab. 1: Histologische Einteilung des Magenkarzinoms nach WHO und Häufigkeiten der Subtypen (83)

Magenkarzinome treten in allen drei Regionen (oberes Drittel: Kardia und Fundus, mittleres Drittel: Korpus, unteres Drittel: Antrum) des Magens auf. Bevorzugt ist jedoch das Antrum betroffen, wo zwei Drittel aller Magenkarzinome lokalisiert sind (82).

1.1.4 Einteilungen

1.1.4.1 Lauren-Klassifikation

Diese Klassifikation unterscheidet zwei histopathologisch verschiedene Typen des Magenkarzinoms. Der „intestinale“ und prognostisch günstigere Typ bildet Drüsen und wächst polypös in das Magenlumen vor. Der „diffuse“ Typ wächst infiltrativ und besteht aus entdifferenzierten Adenkarzinomzellen oder Siegelringzellen. Der diffuse und prognostisch ungünstigere Typ penetriert Nachbarorgane und weist einen frühzeitigen Lymphknotenbefall auf. Mischformen aus beiden Typen sind möglich (71).

1.1.4.2 Magenfrühkarzinom

Das Magenfrühkarzinom wird nach prognostischen Gesichtspunkten vom fortgeschrittenen Magenkarzinom unterschieden. Beim Frühkarzinom ist das Tumorwachstum auf die Mukosa (= Mukosatyp) oder Submukosa (= Submukosatyp) der Magenwand beschränkt. Dieses lokale Tumorwachstum schließt jedoch eine lymphogene Metastasierung nicht aus, sie kommt bei Befall der Submukosa in bis zu 20 % der Fälle vor (71). Nach der Klassifizierung der japanischen Gesellschaft für Endoskopie von 1962 werden hier verschiedene Wachstumsformen unterschieden: Typ I (= polypoide Form) mit exophytischem Wachstum, Typ IIa mit oberflächlicher leicht erhabener Ausbreitung, Typ IIb mit komplett flachem Wachstum, Typ IIc mit leichter Ulzeration und Typ III mit ulcerösem Wachstum (71).

Von besonderer Bedeutung ist hier die Früherkennung des Tumors.

1.1.4.3 Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Beim fortgeschrittenen Magenkarzinom werden drei makroskopische Wachstumsformen nach Borrmann unterschieden. Das polypöse Karzinom mit exophytischem Wachstum und blumenkohlartiger Oberfläche, das schlüsselförmig ulzerierende Karzinom mit wallartigem Rand und das diffus infiltrierende Karzinom mit endophytischem Wachstum (Linitis plastica) mit transmuraler Tumorausbreitung in alle Wandschichten (71).

Bezüglich der Metastasierungswege kommen neben der Ausbreitung per continuitatem in das Pankreas, die Milz, die Leber, den Ösophagus, das Querkolon und das Zwerchfell auch lymphogene und hämatogene Metastasierung vor. Lymphogen metastasiert das Magenkarzinom zunächst in die regionalen Lymphknoten dann in abdominellen und über den Ductus thoracicus in links supraclaviculär gelegene Lymphknoten (Virchowdrüse). Zusätzlich kann eine peritoneale Metastasierung auftreten. Hämatogen metastasiert das Magenkarzinom primär in die Leber (Pfortadertyp) und anschließend in andere Organe wie Lunge, Skelett oder auch Gehirn. Eine Besonderheit stellt der Krukenbergtumor dar: hier kommt es zu Abtropfmetastasen eines Siegelringzellkarzinoms in die Ovarien (71).

1.1.4.4 TNM-Klassifikation

Die wichtigste Einteilung, und klinisch von größter Bedeutung, ist die TNM-Klassifikation. Hier erfolgt die Klassifikation anhand vier Stadien der Tumorausbreitung in der Magenwand (T1, T2, T3, T4), vier Stadien der Lymphknotenbeteiligung (N0, N1, N2, N3) und anhand des Vorliegens von Fernmetastasen (M0, M1), s. Tabelle 2 (100).

Klinische TNM- Klassifikation des Magenkarzinoms

T- Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Karzinoma in situ:intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), infiltriert aber nicht benachbarte Strukturen (1.)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (2.,3.)

N- Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten

M- Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 2: Klinische TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms nach Richtlinien der UICC von 1997(100)

Anmerkung zu Tabelle 2:

1. Ein Tumor kann sich über die Muscularis propria in das Lig. Gastrocolicum oder hepatogastricum oder in das große oder kleine Netz ausbreiten, ohne dass diese Strukturen bedeckende Peritoneum zu penetrieren. In diesem Fall wird der Tumor als T2 klassifiziert. Findet sich eine Perforation des viszeralen Peritoneums über den gastrischen Ligamenten oder dem großen oder kleinen Netz, ist der Tumor als T3 zu klassifizieren.
2. Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebenniere, Niere Dünndarm und Retroperitoneum.
3. Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert.

Nach den Richtlinien der UICC von 1997 erfolgt zusätzlich die Stadieneinteilung in Stadium I bis Stadium IV, basierend auf der TNM-Klassifikation, s. Tabelle 3.

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IV	T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N1,N2,N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tab. 3: Stadiengruppierung des Magenkarzinoms basierend auf der TNM-Klassifikation nach den Richtlinien der UICC von 1997(100)

1.1.5 Grading

Nach Vorschlägen der WHO erfolgt die histopathologische Einteilung von papillären, tubulären und muzinösen Karzinomen nach unterschiedlichen Differenzierungsgraden (83). Dabei wird ein gut differenziertes Karzinom als G1-Tumor bezeichnet, ein mäßig differenziertes als G2-Tumor, ein schlecht differenziertes als G3-Tumor und ein undifferenziertes Karzinom als G4-Tumor (100).

1.1.6 Klinik

Eine spezifische Anamnese bei Magenkarzinompatienten fehlt oft, zudem bleibt der Tumor lange klinisch stumm. Uncharakteristische Beschwerden wie Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Leistungsabnahme oder Gewichtsverlust werden beschrieben. Je nach Stadium und Lokalisation des Tumors kann es zu Magenausgangsstenosen mit Begleitsymptomatik kommen, oder z.B. auch zu Zeichen einer bereits erfolgten Lebermetastasierung als Hinweis auf das Vorliegen eines Magenkarzinoms. Wichtig ist bei unklarer Symptomatik die frühzeitige endoskopische Abklärung.

1.1.7 Diagnostik

Laborchemische Marker, die zusätzlich zu Routineuntersuchung und klinischer Untersuchung erfolgen sollten, sind CEA, CA 19-9 und Ca 72-4 (82,83). Diese Tumormarker können besonders bei fortgeschrittenen Tumorstadien erhöht sein. Sie sind jedoch nicht spezifisch und sollten ausschließlich einer Verlaufsbeurteilung dienen.

Bei der apparativen Diagnostik ist in erster Linie die Ösophagogastroduodenoskopie mit Probeentnahmen aus suspekten Arealen entscheidend. Außerdem können Endosonographie und CT-Abdomen zur weiteren Differenzierung des Tumorstadiums beitragen (55). Zur Abklärung eventueller Fernmetastasen sind zusätzlich Röntgenuntersuchung des Thorax, Abdomensonographie (respektive CT-Abdomen) und Skelettszintigraphie hilfreich (83).

Als weiteres bildgebendes Verfahren wird die Kernspintomographie verwendet. Dabei zeigen sich im Vergleich zur Computertomographie ähnliche Richtigkeit in der Beurteilung von T-Stadium (70%) und N-Stadium (55%) (88). Dabei besteht, wie auch bei der

Computertomographie, das Problem nicht vergrößerte aber infiltrierte Lymphknoten zu erkennen (32).

Zur Staginguntersuchung wird darüber hinaus die Laparoskopie eingesetzt. Es können z.B. Lebermetastasen und Lymphknotenmetastasen detektiert werden (26). Insbesondere hat sich die Laparoskopie jedoch zur Diagnostik der Peritonealkarzinose bewährt. Hier erreicht die Laparoskopie mit einer Sensitivität von 86% bessere Ergebnisse als bildgebende Verfahren wie z.B. die Computertomographie mit einer Sensitivität von 38% in der gleichen Studie (23).

1.1.8 Therapie

Die Therapie des Magenkarzinoms ist vom jeweiligen Tumorstadium abhängig. In Betracht kommen minimal invasive Techniken, Operation, Chemotherapie, vereinzelt Strahlentherapie sowie palliative lokale Maßnahmen und Supportivmaßnahmen.

Bei Magenfrühkarzinomen vom T1-Mukosatyp ist eine kurative lokale Therapie mittels endoskopischer Mukosaresektion möglich.

Bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen im Stadium IB, II und IIIA ist die radikale Resektion mit Lymphadenektomie Mittel der Wahl. Ist bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine R0-Resektion nicht möglich, besteht im Rahmen von Studien die Möglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie, deren Stellenwert noch nicht gesichert ist.

Bei metastasierten Tumoren ist die Chemotherapie, als Palliativtherapie, Mittel der Wahl. Verwandt werden hier z.B. verschiedene Kombinationen mit 5-Fluoruracil. Die Chemotherapie führt gegenüber alleinigen Supportivmaßnahmen zu einer, wenn auch begrenzten, Verlängerung der Überlebenszeit sowie bei einem Großteil der Patienten zu einem Rückgang der Tumorlast und Verbesserung der Lebensqualität (83). Möglich ist auch das Erreichen eines stabilen Tumorstatus ohne weiteren Progreß über eine begrenzte Zeit. Studien haben den Effekt der palliativen Chemotherapie gegenüber „best supportive care“ belegt. Die Chemotherapie z.B. nach dem ELF-Schema (Etoposid, Folinsäure, 5-Fluoruracil) erzielt ein medianes Überleben von 8 Monaten, „best supportive care“ erreicht in der gleichen Studie ein medianes Überleben von 5 Monaten (27).

Desweiteren besteht die Möglichkeit einer palliativen chirurgischen Maßnahme. Indikationen hierfür stellen die akute Blutung und Perforation dar (83).

Eine palliative Radiatio des Primarius ist möglich und wird besonders in Kombination mit der Chemotherapie eingesetzt. Neuere Studien belegen den Überlebensvorteil der kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation (50). Darüber hinaus

wird die Radiatio aus stabilisierenden oder analgetischen Gesichtspunkten bei ossären Metastasen genutzt.

1.1.9 Prognose

Die Prognose des Magenkarzinoms ist abhängig vom jeweiligen Tumorstadium und vom postoperativen Ergebnis (sofern eine Operation erfolgen konnte, s.Tabelle 4). Dementsprechend variieren die 5-Jahres-Überlebensraten stark. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für alle Patienten ca. 28 %. Das Magenfrühkarzinom hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90 % eine deutlich bessere Prognose (84).

UICC-Stadium	Medianes Überleben(Monate)			Kumulative 5-JÜR		
	USA (n=6525)	D (n=1654)	Japan (n=1679)	USA (n=6525)	D (n=1654)	Japan (n=1679)
IA	-	-	-	60	85	96
IB	48	-	-	45	70	94
II	23	36	-	28	45	87
IIIA	15	19	-	45	30	60
IIIB	13	12	48	10	18	40
IV	9	9	12	5	10	10

Tab. 4: Stadienspezifisches Überleben nach Gastrektomie in Abhängigkeit des UICC-Stadiums, Sandler et al.(84)

1.2 Endosonographie

1.2.1 Indikation und Verwendung

Seit den achtziger Jahren steht die Methode des endoskopischen Ultraschalls zur Diagnostik verschiedener Erkrankungen des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes (95) zur Verfügung. In Anbetracht der Vielzahl veröffentlichter Studien wird die zunehmende Bedeutung der Untersuchungsmethode evident (25).

Die Endosonographie kann prinzipiell bei Veränderungen des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes eingesetzt werden, insbesondere aber zu Staginguntersuchungen bei Ösophaguskarzinomen, Magenkarzinomen, Lymphomen des Magens, submukösen Tumoren, Pankreas- und Papillenkarzinomen, extraintestinalen Lymphomen, biliären Tumoren (Gallenwege und Gallenblase) sowie kolorektalen Tumoren (73,76). Die Endosonographie ist hierbei vor allem zum Staging eines bereits bekannten Malignoms geeignet, weniger zur Primärdiagnose einer Tumorerkrankung. Die endosonographische Unterscheidung von benignen und malignen Veränderungen beruht im Wesentlichen auf einer sichtbaren Zerstörung der Magenwandarchitektur (93). Auch benigne Veränderungen wie z.B. Lipome, Cysten, Leiomyome Varizen oder Riesenfaltengastritis (M. Ménétrier) können durch die Endosonographie detektiert werden (8). Desweiteren bietet die Methode die Möglichkeit Magenfrühkarzinome zu diagnostizieren, die dann endoskopisch mittels Mukosaresektion therapiert werden (2,25).

Die Einsatzmöglichkeit der Endosonographie wurde zuletzt durch die Entwicklung der Feinnadelbiopsie erweitert. Unter direkter Ultraschallkontrolle können hierbei, über eine durch einen Arbeitskanal eingeführte Nadel, pathologische Veränderungen biopsiert und einer cytologischen Untersuchung zugeführt werden. Die endosonographischen Punktionsgeräte erlauben in der Regel die Durchführung einer Dopplersonographie. Hierdurch können vor Punktion Gefäße sicher erkannt werden.

Neuerdings besteht die Möglichkeit des therapeutischen Einsatzes der Endosonographie. Genutzt wird diese Option zur Schmerztherapie beim inoperablen Pankreaskarzinom (Ganglion coeliacum- Blockade) (13,69,90), die bisher ausschließlich CT-gesteuert durchgeführt wurde. Hier wird unter endosonographischer Kontrolle ein Ethanol-Bupivacaingemisch in das Ganglion coeliacum injiziert. Dadurch kommt es zu einer signifikanten Schmerzreduktion und damit zu einer Reduktion der verbrauchten Analgetika (9).

1.2.2 Durchführung und Instrumente

Durchgeführt wird die Endosonographie beim nüchternen Patient in Linksseitenlage. Eine Prämedikation mit Midazolam und /oder Propofol wird verabreicht.

Verwendet werden zwei Typen von Endosonographiegeräten: Geräte mit radialem Schallkopf und der Möglichkeit eines 360°-Blickwinkels. Demgegenüber stehen die linearen Schallköpfe bzw. Sektorschallköpfe. Hier erfolgt der Scan parallel zur Geräteachse wodurch die Möglichkeit der Feinnadelbiopsien und von Doppleruntersuchungen besteht (s. Abbildung 1 und 2).

Um einen zur Beurteilung ausreichenden Organkontakt (akustische Ankopplung) herzustellen, wird entweder das zu untersuchende Organ oder der am Gerät angebrachte Ballon mit Wasser gefüllt. Eine Kombination beider Methoden ist ebenfalls möglich. Dadurch entsteht einerseits ein Dichteunterschied zur untersuchten Organwand, wodurch es zur gewünschten Teilreflexion des Schalls kommt. Andererseits werden Magenfalten geglättet und störende Luft verdrängt. Durch diese kann es wegen der hohen Dichtedifferenz im Vergleich zum angrenzenden Gewebe zu einer Totalreflexion des Schalls (Schallschatten) kommen.

Die bei der Untersuchung auftretenden Risiken bzw. Komplikationen entsprechen denen der konventionellen oberen und unteren gastroenterologischen Endoskopie. Blutungen oder auch iatrogene Pankreatitiden nach Feinnadelpunktionen sind in der Literatur beschrieben (8). Dabei besteht das größte Risiko in der Organperforation beim Passageversuch von stenosierenden Ösophaguskarzinomen, besonders nach erfolgter Bougierung.



Abb.: Radiärer Schallkopf

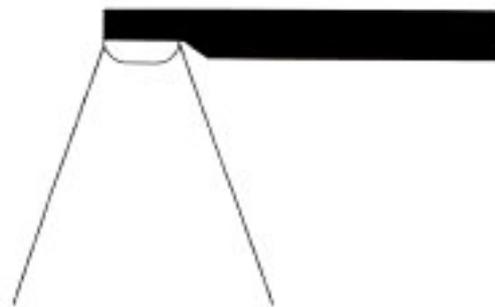


Abb. 2: Sektorschallkopf

1.2.3 Endosonographische Organbeurteilung

Die endosonographisch untersuchten Organe wie Ösophagus, Magen oder Rektum weisen eine Wandschichtung auf, die sich endosonographisch durch den Wechsel echoreicher und echoarmer Schichten darstellt. Bei der hier untersuchten Magenendosonographie ergibt sich nach Tio et al.(93) eine Fünffschichtung der Magenwand: Die erste echoreiche Schicht und die zweite echoarme Schicht entsprechen der Mukosa, wobei die echoarme Schicht der Muscularis mucosae zugeordnet wird. Nach Sanhu et al.(81) wird die erste echoreiche Schicht als oberflächliche Mukosa, die zweite echoarme Schicht als tiefe Mukosa bezeichnet. Die dritte echoreiche Schicht entspricht der Submukosa. Die vierte echoarme Schicht entspricht der Muscularis propria und die fünfte echoreiche Schicht der Serosa (93). Anhand der endosonographischen Darstellung der Magenwandschichten ist die Beurteilung der Infiltrationstiefe eines Magenkarzinoms (T-Stadium) gemäß der TNM-Klassifikation möglich. Ein Malignom stellt sich dabei als echoarme Raumforderung dar, die die normale Wandschichtung zerstört. Ein T1-Tumor liegt vor bei Infiltration der ersten drei endosonographischen Schichten (= Mukosa und Submukosa). Ein T2-Tumor ist definiert durch Infiltration der vierten Schicht (= Muscularis propria). Ein T3-Tumor bedeutet Befall der fünften Schicht (= Serosa) und ein T4-Tumor penetriert Nachbarorgane (49).

1.2.4 Vorteile/Nachteile

Charakteristisch für die Endosonographie ist die hohe Auflösung bei geringer Eindringtiefe von ca. 5-6 cm in das zu untersuchende Gewebe. Hier liegen Vorteil und Nachteil der Untersuchungsmethode: Diskrete Läsionen können bereits ab einer Größe von nur wenigen Millimetern dargestellt werden. Zur Abklärung oberflächlicher Schleimhautveränderungen eignen sich hochauflösende Minipröbes mit Eindringtiefen von nur 1-2 cm. Die Darstellung der Wandschichten des Gastrointestinaltrakts ist durch die Endosonographie verlässlich möglich. Damit stellt die Endosonographie die beste Grundlage für die Anwendung der TNM-Klassifikation maligner Tumoren dar.

Der Nachteil der Endosonographie besteht in der rein lokoregionären Beurteilung der Veränderungen. So sind z.B. beim Tumorstaging nur Aussagen über das T- und N-Stadium zu treffen, das M-Stadium ist in der Regel nicht beurteilbar.

Ein weiteres Problem stellt die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen dar. Peritumoröse oder entzündliche Veränderungen können zu einer Fehlinterpretation z.B. im Sinne eines „Overstaging“ des Tumorstadiums führen. Auf der anderen Seite können mikroskopische Infiltrationen tieferer Wandschichten bei Malignomen der Endosonographie entgehen und so zu einem „Understaging“ führen (74).

Besonders die Beurteilung der Lymphknotenmetastasen bereitet Schwierigkeiten. So gelten homogene echoreiche und scharf abgrenzbare LK als benigne (92), sie können jedoch durchaus bereits infiltriert sein.

1.2.5 Nutzen der Untersuchung

Den Nutzen des endoskopischen Ultraschalls belegen Untersuchungen, die Vergleiche zur histopathologischen Klassifikation nach erfolgter Magenresektion bei Magenkarzinomen aufstellen. Viele Studien zeigen hier die hohen Richtigkeiten sowie Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Beurteilung des T- und N-Stadiums (Tabelle 22 und 23 in Diskussion). So liegen die Richtigkeiten je nach Studie für das T-Stadium über 80 %, für das N-Stadium über 70%.

Im klinischen Alltag wird die Endosonographie im Staging von Malignomen zusätzlich zu anderen bildgebenden Verfahren eingesetzt. Dabei spiegeln sich methodisch bedingte Vorteile des endosonographischen Ultraschalls in besseren Richtigkeiten bezüglich der morphologischen Darstellung verglichen zur Computertomographie wider (38). Im Vergleich zum CT gelingt endosonographisch eine bessere Darstellung der einzelnen Wandschichten z.B. des Magens bei der Diagnostik des Magenkarzinoms. Der Nachteil gegenüber der CT besteht in der unzureichenden Beurteilbarkeit weiter entfernt gelegener Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen. Insgesamt zeigt ein Literaturvergleich verschiedener Studien zum Staging von Magenkarzinomen eine deutlich höhere Richtigkeit der endosonographisch detektierten T- und N-Stadien im Vergleich zur mittels CT getroffenen Einteilung (45). So zeigt je nach Studie die endosonographische Einteilung der Stadien eine Richtigkeit von 82-92% (29). Die im CT erzielte Richtigkeit liegt nur bei 11-43% (62). Auch die Beurteilung des N-Stadiums zeigt, obwohl insgesamt schlechter als die Beurteilung des T-Stadiums, deutlich höhere Werte im Bereich der Endosonographie. Hier differieren die Angaben zur Richtigkeit zwischen 74-87%, im CT nur zwischen 25-51%.

1.3 Fragestellung

Die bereits durchgeführten Studien bezüglich der Zuverlässigkeit der endosonographischen Beurteilung im Staging von Magenkarzinomen erbrachten zum großen Teil hervorragende Ergebnisse. Neuere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass die Aussagekraft der Endosonographie in der breiten klinischen Anwendung limitiert ist (6,53).

Ziel dieser retrospektiven Studie war es herauszufinden, inwieweit die unter Studienbedingungen erzielten Ergebnisse auf den Routinealltag übertragbar sind.

Zugrunde gelegt wurde das Patientengut aus dem klinischen Routinebetrieb der Medizinischen Klinik II des Klinikum Krefeld von Dezember 1996 bis Dezember 2001.

2 Patienten und Methoden

In dieser Studie wurde die Richtigkeit der endosonographischen Beurteilung von Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium) und Lymphknotenbefall (N-Stadium) im Vergleich zur postoperativen histopathologischen Untersuchung bei Adenokarzinomen des Magens untersucht.

Dafür wurde das Patientengut der Medizinischen Klinik II des Klinikums Krefeld über einen Zeitraum von fünf Jahren von Dezember 1996 bis Dezember 2001 retrospektiv analysiert. Histologisch gesicherte Plattenepithelcarcinome wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.1 Zusammensetzung des Kollektivs

Zwischen Dezember 1996 und Dezember 2001 wurden in der Medizinischen Klinik II des Klinikums Krefeld 412 Magenendosonographien an 361 Patienten durchgeführt, hiervon waren 210 Patienten männlich und 151 Patienten weiblich.

Bei 133 Patienten wurde endosonographisch ein Magenkarzinom diagnostiziert, davon konnten 109 Fälle ausgewertet und damit in die Studie eingeschlossen werden.

In fünfzehn Fällen war eine Auswertung mangels unzureichender Aktenlage nicht möglich. Ein Patient verstarb bereits in der Diagnostikphase und wurde aus der Studie ausgeschlossen.

Acht Patienten wurden neoadjuvant chemotherapiert und konnten damit ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Von den 109 untersuchten Patienten waren 82 primär chirurgische Patienten aus der chirurgischen Abteilung des Klinikums Krefelds, die uns zur Endosonographie zugewiesen wurden; 27 Patienten rekrutierten sich aus unserem eigenen Patientengut.

Alle als primär resektabel eingestufte Patienten wurden nach Abschluss der weiteren Staginguntersuchungen einer Operation in der viszeralchirurgischen Abteilung unseres Hauses zugeführt. Dies war in 69 Fällen möglich. Bei den übrigen 40 Patienten wurde eine palliative Radiochemotherapie in unserer Abteilung eingeleitet.

2.2 Endosonographische Untersuchung

Die endosonographische Beurteilung wurde von insgesamt drei unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt, vor endosonographischer Beurteilung erfolgte zunächst eine Gastroskopie.

Verwendet wurde das Endosonographiegerät GF UM20 (Olympus Optical Co. (Europa) GmbH, Hamburg) mit radialen 7,5 Mhz bzw. 12 Mhz Ultraschallköpfen.

Die Patienten blieben für die Untersuchung nüchtern und erhielten eine intravenöse Sedierung mit 5 mg Dormicum® (Midazolam). Bei Bedarf wurde die Sedierung mit Disoprivan® (Propofol) ca. 30-200 mg verstärkt.

2.3 Endosonographische Beurteilung

Die endosonographische Einteilung des T-Stadiums erfolgte anhand der Fünfschichtung der Magenwand und der Eindringtiefe des Tumors.

Ein T1-Stadium lag demnach vor bei Eindringen des Tumors in die ersten drei Schichten (Mucosa und Submucosa), ein T2-Stadium bei Vordringen in die vierte Schicht (Muscularis propria), ein T3-Stadium bei Ausdehnung bis zur fünften Schicht (Serosa), und ein T4-Stadium bei Infiltration benachbarter Organe.

Die Beurteilung der Dignität der Lymphknoten (N-Stadium) erfolgte auf dem Boden der von Tio et al. (92) sowie Heintz et al. (35) erarbeiteten Kriterien. Hierbei wurde ein echoarmer inhomogener und über 10 mm vergrößerter Lymphknoten als maligne eingestuft, ein echoreicher homogener und kleinerer Lymphknoten als benigne.

Die endosonographische Beurteilung (eT) wurde im T-Stadium dann als „richtig“ gewertet, wenn sie mit der pathologischen Einteilung (pT) übereinstimmte (eT=pT).

Bezüglich des Lymphknotenstatus konnten einerseits die übereinstimmenden Beurteilungen (eN=pN) untersucht werden, andererseits war die Evaluation von „richtig positiv“, „richtig negativ“, „falsch positiv“, „falsch negativ“ möglich. Hieraus ergab sich im N-Stadium die Möglichkeit der Berechnung von Sensitivität und Spezifität der untersuchten Methode.

Bezüglich des untersuchten Over- bzw. Understaging lag ein Overstaging bei allen endoskopisch „zu hoch“ eingestuften T- bzw. N-Stadien vor, ein Understaging bei „zu niedrig“ beurteilten T- bzw. N-Stadien (jeweils im Vergleich zur pathologischen Referenz).

2.4 Histologische Beurteilung

Als histopathologische Referenz diente die TNM-Klassifikation nach den Richtlinien der UICC von 1997 (100).

Alle pathologisch-anatomischen Untersuchungen der Resektate erfolgte dabei im Institut für Pathologie des Klinikum Krefelds (Direktor Prof.Dr.D.Gokel).

2.5 Datenerfassung und Statistik

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten. Wegen unvollständiger Datenlage war eine Auswertung in 15 Fällen nicht möglich. In die Datenerfassung wurden einbezogen Alter, Name, Geschlecht, zuweisende Station, Untersucher, operative Therapie bzw. palliative Chemotherapie, endosonographische und pathologische TNM- Einteilung. Ausgeschlossen wurden neoadjuvant behandelte Patienten, sowie histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome. Dokumentiert wurden die Daten mittels Tabellenkalkulation in Microsoft Excel.

Sensitivität und Spezifität konnten im N-Stadium für das Fehlen bzw. Vorliegen von Lymphknotenmetastasen untersucht werden. Berechnet wurden Sensitivität und Spezifität anhand der „richtig positiv“, „falsch positiv“, „richtig negativ“ und „falsch negativ“ beurteilten Lymphknotenstadien (N+/N-). Dabei lagen folgende Berechnungen zu Grunde:

	eN+	eN-
pN+	RP	FN
pN-	FP	RN

Sensitivität = $RP:(RP+FN)$

Spezifität = $RN:(RN+FN)$

Tab. 5: Berechnung von Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung des Vorliegens bzw. Fehlens von Lymphknotenmetastasen (N+/N-).

pN+= positiver Lymphknotennachweis durch pathologische Untersuchung

pN-= Fehlen von Lymphknotenmetastasen in der pathologischen Untersuchung

eN+= positiver Lymphknotennachweis durch Endosonographie

eN-= Fehlen von Lymphknotenmetastasen in der Endosonographie

RP= richtig positiv= Vorliegen von Lymphknotenmetastasen in der Endosonographie und in der pathologischen Untersuchung

FP= falsch positiv= Vorliegen von Lymphknotenmetastasen in der Endosonographie bei Fehlen von Lymphknotenmetastasen in der pathologischen Untersuchung

RN= richtig negativ= Fehlen von Lymphknotenmetastasen in der Endosonographie und in der pathologischen Untersuchung

FN= falsch negativ= Fehlen von Lymphknotenmetastasen in der Endosonographie bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen in der pathologischen Untersuchung

3 ERGEBNISSE

3.1 Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

Aus dem oben beschriebenen Gesamtkollektiv der 109 untersuchten Patienten konnte in 69 Fällen eine primäre Operation durchgeführt werden. Die im weiteren Verlauf beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf dieses Kollektiv, s.Abb.3.

Von 69 operierten Patienten war der überwiegende Anteil von 51 Patienten männlich (=74%), nur 18 (=26) waren weiblich. Der Altersdurchschnitt lag im Gesamtkollektiv bei 65 Jahren. Im Vergleich waren die männlichen Patienten mit im Mittel 64 Jahren geringfügig jünger (Altersmaximum: 78 Jahre, Minimum: 22 Jahre) als die weiblichen Patienten mit im Median 66,5 Jahren (Altersmaximum: 79 Jahre, Minimum: 43 Jahre).

In allen untersuchten Fällen handelte es sich histologisch um Adenokarzinome des Magens. Plattenepithelkarzinome bzw. Tumoren des ösophagogastralen Übergangs wurden nicht mit einbezogen.

Unterteilt nach Lokalisation lag in 19% der Fälle (n= 13) ein Kardiakarzinom vor, in den übrigen 81% der Fälle lag der Tumor im Fundus- Korpus- bzw. Antrumbereich, s.Abb.4.

Bei allen untersuchten Patienten war endosonographisch eine vollständige Tumorpassage möglich.

Gesamtkollektiv

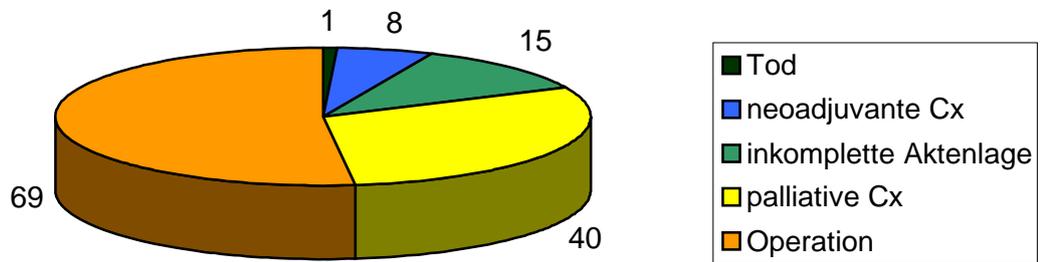


Abb.3: Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

Lokalisation

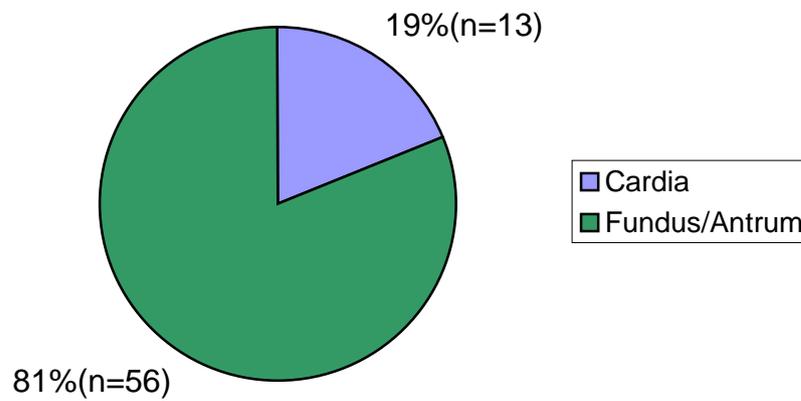


Abb.4: Lokalisation der operierten Magenkarzinome

3.2 Untersucher

An den untersuchten Fällen waren insgesamt drei verschiedenen Untersucher beteiligt, s. Tabelle 6. Dabei handelte es sich um den Direktor der Klinik sowie zwei Oberärzte. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen zweier Untersucher bzw. der Verteilung wurde auf eine Beschreibung der untersucherabhängigen Ergebnisse verzichtet. Zusätzlich wurden einige Endosonographien von zwei Untersuchern durchgeführt.

	Untersucher	Untersucher	Untersucher
	a	b	c
Anzahl der EUS	58	2	9

Tab. 6: Verteilung der Untersucher

3.3 UICC-Stadium

Nach den Richtlinien der UICC konnte das endosonographisch untersuchte Patientenkollektiv wie folgt verteilt werden: In 6 Fällen lag ein IA- Stadium vor, in 8 Fällen ein IB-Stadium, in 15 Fällen ein Stadium II, in 28 Fällen ein IIA- Stadium, in 2 Fällen ein IIIB-Stadium und in 10 Fällen ein Stadium IV. Damit ist das Stadium IIIA mit einer Häufigkeit von 41% deutlich am häufigsten vertreten.

Die Beurteilung nach Operation anhand des Op-Präparates und der Histologie ergaben eine unterschiedliche Verteilung. Hier fand sich in 7 Fällen ein Stadium IA , in 16 Fällen ein Stadium IB, in 13 Fällen ein Stadium II, in 14 Fällen ein Stadium IIIA, in 13 Fällen ein Stadium IIIB und in 6 Fällen ein Stadium IV. Die meisten Fälle wurden nach Stadium IB klassifiziert (23%), mit einer gleichmäßigeren Verteilung auf die übrigen Stadien.

Insgesamt wurde in 17 Fällen das UICC-Stadium endosonographisch richtig klassifiziert. Die höchste Rate an endosonographisch richtig klassifizierten Stadien zeigten das Stadium IA und IIIA mit jeweils 43%. Dabei wurden in Stadium IA 3 von 7 Fällen und in Stadium IIIA 6 von 14 Fällen endosonographisch richtig beurteilt. In Stadium IV und III ergaben sich mit keinem (Stadium IV) und einem (Stadium IIIB) richtig klassifizierten Stadium die niedrigsten Anzahlen, s. Tabelle 7.

Sowohl bei der endosonographischen als auch bei der pathologischen Einteilung wurde dabei das M-Stadium nicht miteinbezogen.

<i>UICC</i>	<i>pIA</i>	<i>pIB</i>	<i>pII</i>	<i>pIIIA</i>	<i>pIIIB</i>	<i>pIV</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Overstaging</i>	<i>Understaging</i>
eIA	3(43%)	1	1	0	0	1	6	0	3
eIB	3	3(19%)	0	2	0	0	8	3	2
eII	1	5	4(31%)	4	0	1	15	6	5
eIIIA	0	5	5	6(43%)	8	4	28	10	12
eIIIB	0	0	0	1	1(8%)	0	2	1	0
eIV	0	2	3	1	4	0	10	10	0
Gesamt	7	16	13	14	13	6	17(24%)	30(44%)	22(32%)

Tab. 7: Verteilung nach UICC- Stadien durch endosonographische (e) und pathologische (p) Einteilung (bei Nichtbeachten des M-Stadiums). Die fettgedruckten Zahlen entsprechen den endosonographisch richtig klassifizierten Fällen.

3.4 T-Stadium

Die endosonographische Einteilung des T-Stadiums erfolgte nach den oben beschriebenen Kriterien in Bezug auf die Fünffachschichtung der Magenwand.

Dabei lag ein T1-Stadium in 7 von 69 Fällen vor (= 10%), ein T2-Stadium ebenfalls in 7 von 69 Fällen (= 10%) , ein T3-Stadium in 44 von 69 Fällen (= 64%) und ein T4-Stadium in 11 von 69 Fällen (= 16%). Die histopathologische Beurteilung der gleichen Fälle zeigte eine andere Verteilung. Ein T1-Stadium lag histologisch in 11 von 69 Fällen vor (= 16%), ein T2-Stadium in 26 von 69 Fällen (= 38%), ein T3-Stadium in 31 von 69 Fällen (= 45%) und ein T4-Stadium in einem Fall (= 1%). Den Vergleich der Häufigkeitsverteilung zwischen endosonographischer und pathologischer Beurteilung zeigt Abbildung 5 und Tabelle 8.

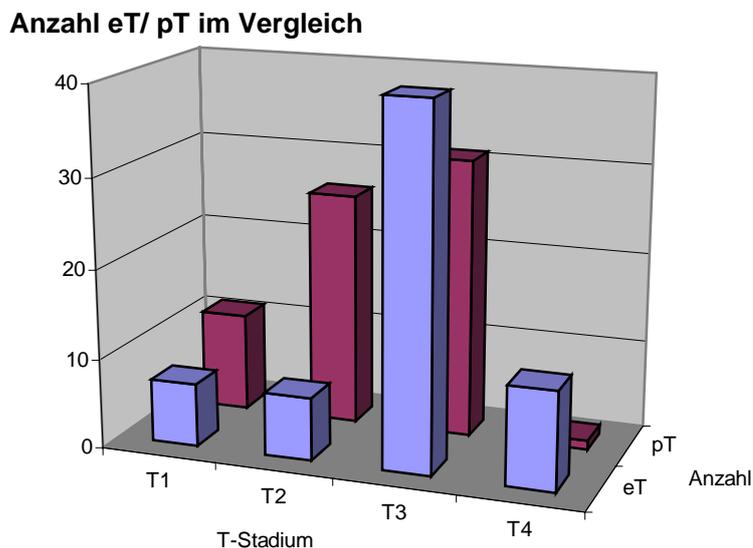


Abb.5: Vergleich der T-Stadien nach endosonographischer Untersuchung bzw. nach Beurteilung des Op-Präparates durch die Pathologen. Dabei bedeutet „eT“ die Klassifizierung nach endosonographischer Beurteilung, „pT“ bezeichnet die pathologische Klassifikation.

	T1	T2	T3	T4
eT	7	7	44	11
pT	11	26	31	1

Tab. 8: Anzahl der T-Stadien nach endosonographischer und pathologischer Klassifikation. Dabei bedeutet „eT“ die Klassifizierung nach endosonographischer Beurteilung, „pT“ bezeichnet die pathologische Klassifikation

3.4.1 Richtigkeit im T-Stadium

Bei der Evaluation der Richtigkeit (eT = pT) zeigte sich eine Gesamtrichtigkeit von 46 %, d.h. von 69 Patienten wurden insgesamt 32 mittels Endosonographie in das jeweilige histologisch richtige T-Stadium klassifiziert.

Betrachtet man die Richtigkeiten in den einzelnen Stadien, s. Abbildung 6 und Tabelle 9, so zeigte sich im T1-Stadium eine Richtigkeit von 45 % (5 von 11 Fällen richtig klassifiziert), im T2-Stadium eine Richtigkeit von 12 % (3 von 12 Fällen) . Im T3-Stadium lag die Richtigkeit bei 77 % (24 von 31 Fällen) und im T4-Stadium bei 0 %. Damit wurde im T3-Stadium die größte Anzahl der Fälle richtig klassifiziert. Abbildung 6 zeigt die endosonographisch richtig klassifizierten T-Stadien im Vergleich zur pathologischen Klassifikation.

Richtigkeit im T-Stadium

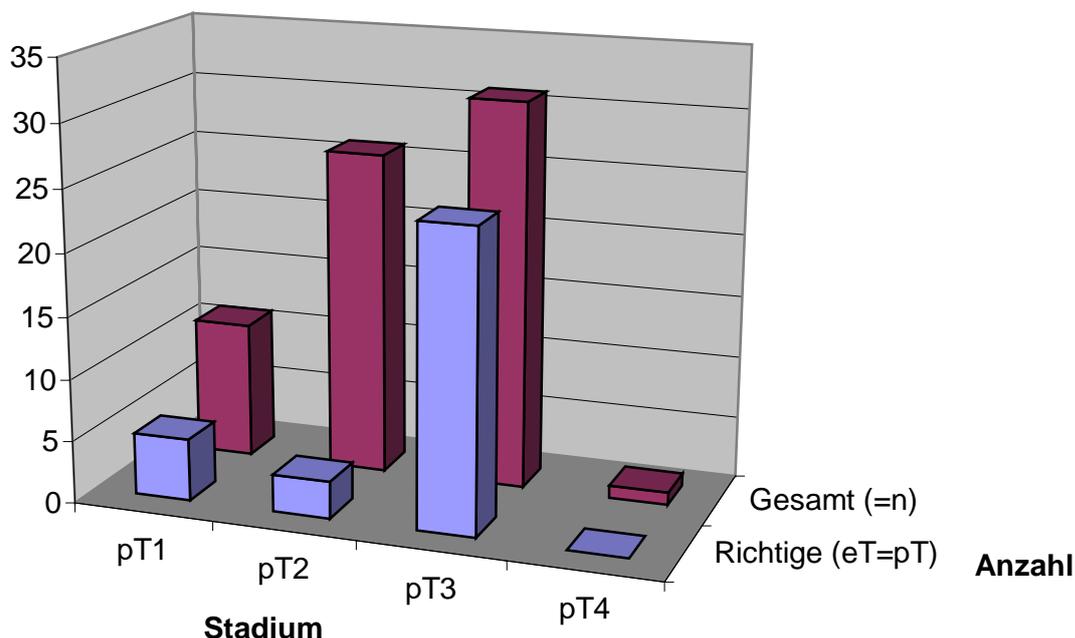


Abb.6: Endosonographisch richtig klassifizierte T-Stadien im Vergleich zur pathologischen Einteilung. Dabei bedeutet „eT“ die endosonographische Klassifikation, „pT“ bezeichnet die pathologische Klassifikation.

	p T 1	p T 2	p T 3	p T 4	Gesamt
e T 1	5	2	0	0	7
e T 2	3	3	1	0	7
e T 3	3	16	24	1	44
e T 4	0	5	6	0	11
Gesamt:	11	26	31	1	69
Richtig:	45%	12%	77%	0%	46%

Tab. 9: Anzahl der endosonographisch richtig klassifizierten T-Stadien in Vergleich zur pathologischen Einteilung. Dabei bedeutet „eT“ die endosonographische Klassifikation, „pT“ bezeichnet die pathologische Klassifikation. Die fettgedruckten Zahlen geben die richtig klassifizierten T-Stadien an (eT=pT).

3.5 N-Stadium

Bezüglich der Klassifizierung des N-Stadiums wurden die oben beschriebenen Merkmale nach den Richtlinien der UICC von 1997 verwandt. Die endosonographische Einteilung zeigte das Vorliegen eines N0-Stadiums in 29 von 69 Fällen (= 42 %), des N1-Stadiums in 37 von 69 Fällen (= 54 %), des N2-Stadiums in 3 von 69 Fällen (= 4 %) und des N3-Stadiums in keinem von 69 Fällen (= 0 %), s. Abbildung 7.

Dagegen zeigte die histopathologische Klassifizierung eine andere Verteilung der Häufigkeiten. Ein N0-Stadium lag dabei in 24 von 69 Fällen vor (= 35 %), ein N1-Stadium in 23 von 69 Fällen (= 33 %), ein N2-Stadium in 16 von 69 Fällen (= 23 %) und ein N3-Stadium in 6 von 69 Fällen (= 9 %) vor, s. Abbildung 7 und Tabelle 10. N0- und N1-Stadium waren mit annähernd gleicher Fallzahl ähnlich zwischen Endosonographie und Pathologie verteilt.

Anzahl eN/pN im Vergleich

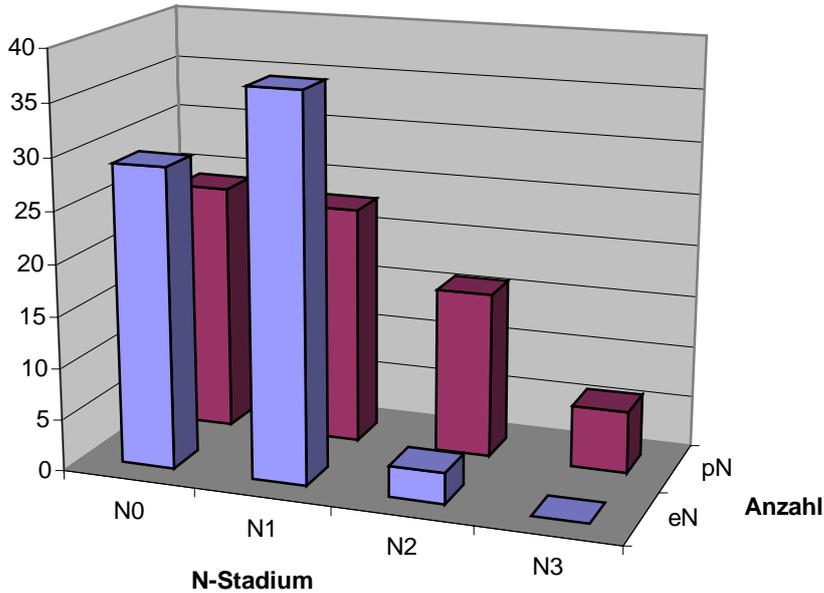


Abb.7: Vergleich der N-Stadien nach endosonographischer Untersuchung bzw. nach Beurteilung des Op-Präparates durch die Pathologen. Dabei bedeutet „eN“ die Beurteilung durch Endosonographie, „pN“ die pathologische Klassifikation.

	N0	N1	N2	N3
eN	29	37	3	0
pN	24	23	16	6

Tab. 10: Anzahl der N-Stadien nach endosonographischer und pathologischer Klassifikation. Dabei bedeutet „eN“ die Klassifizierung nach endosonographischer Beurteilung, „pN“ bezeichnet die pathologische Klassifikation

3.5.1 Richtigkeit im N-Stadium

Betrachte man die Richtigkeit der endosonographischen Einteilung des Gesamtkollektivs, so wurden 27 von 69 Fällen korrekt klassifiziert, entsprechend einer Richtigkeit von 39 %.

Dabei lag im N0-Stadium eine Richtigkeit von 63 % (= 15 von 24 Fällen), im N1-Stadium eine Richtigkeit von 48 % (= 11 von 23 Fällen), im N2-Stadium eine Richtigkeit von 16 % (= 1 von 6 Fällen) und im N3-Stadium eine Richtigkeit von 0 % (= 0 von 6 Fällen) vor, s. Abbildung 8.

Richtigkeit im N-Stadium

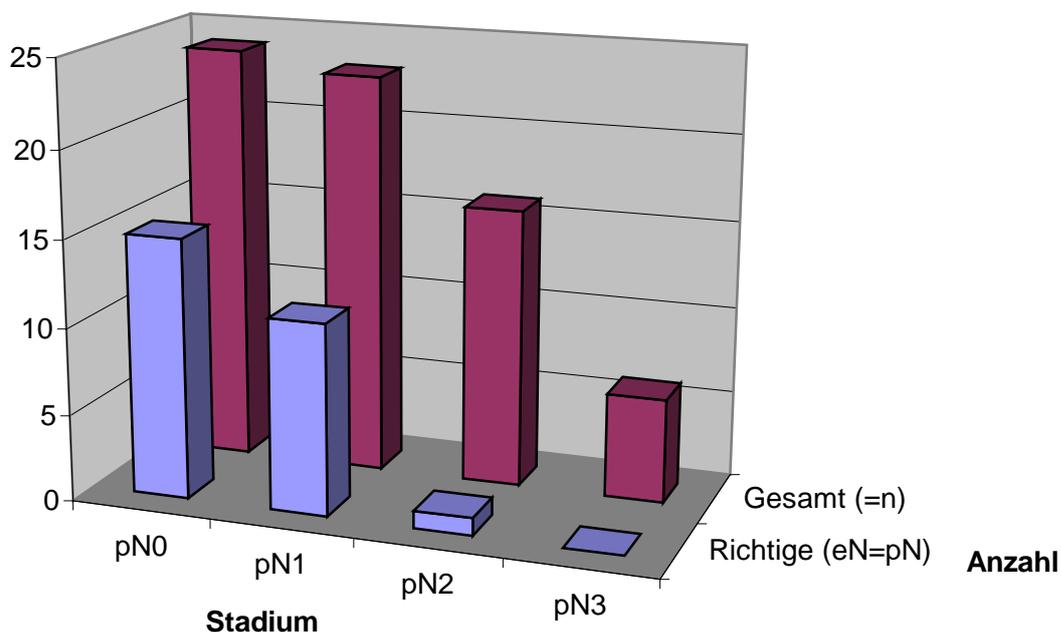


Abb.8: Endosonographisch richtig klassifizierte N-Stadien im Vergleich zur pathologischen Einteilung. Dabei bedeutet „eN“ die endosonographische Klassifikation, „pN“ bezeichnet die pathologische Klassifikation.

	p N 0	p N 1	p N 2	p N 3	Gesamt
e N 0	15	10	2	2	29
e N 1	9	11	13	4	37
e N 2	0	2	1	0	3
e N 3	0	0	0	0	0
Gesamt:	24	23	16	6	69
Richtig:	63%	48%	6%	0%	39%

Tab. 11: Anzahl der endosonographisch richtig klassifizierten N-Stadien in Vergleich zur pathologischen Einteilung. Dabei bedeutet „eN“ die endosonographische Klassifikation, „pN“ bezeichnet die pathologische Klassifikation. Die fettgedruckten Zahlen geben die richtig klassifizierten N-Stadien an (eN=pN).

3.5.2 N+/ N-

Bei der Beurteilung Nodalpositivität/Nodalnegativität (N+/N-) ohne weitere Subklassifikation lag ein positiver Lymphknotennachweis histologisch in 45 von 69 Fällen, nach endosonographischer Einstufung in 31 von 69 Fällen vor. Die Richtigkeit für N+/N- lag bei 69%.

Für das endosonographische Staging der Lymphknoten (N+/ N-) konnten Spezifität und Sensitivität berechnet werden. Die Sensitivität betrug 68 % bei Vorliegen von 31 richtig positiven und 14 falsch negativen Fällen.

Die Spezifität betrug 63 % bei 9 falsch positiven und 15 richtig negativen Fällen, s. Tabelle 12.

	eN+	eN-
pN+	31	14
	richtig positiv (RP)	falsch negativ (FN)
pN-	9	15
	falsch positiv (FP)	richtig negativ (RN)

Sensitivität: $RP:(RP+FN)= 31 : (31+14) = 0,68$

Spezifität: $RN:(RN+FP)= 15: (15+9) = 0,63$

Tab. 12: Verteilung der endosonographischen Einteilung des N-Stadiums sowie Spezifität und Sensitivität der Untersuchungsmethode für die Beurteilung N⁺/N⁻.

3.5.3 T/N

Kombiniert man jeweils die richtige Einteilung des T-Stadiums und die richtige Unterscheidung in N^+ / N^- , so ergibt sich eine Gesamtrichtigkeit von 32 %. In 22 von 69 Fällen wurden sowohl das T-Stadium als auch Nodalpositivität bzw. Nodalnegativität richtig beurteilt. Dabei waren 4 Fälle im T1-Stadium richtig bezüglich des Lymphknotenstatus (N^+ / N^-) beurteilt und zwei Fälle im T2-Stadium. Die überwiegende Mehrheit von 16 Fällen wurde im T3-Stadium richtig bezüglich Nodalpositivität bzw. Nodalnegativität beurteilt. Dabei lag in 15 Fällen ein richtig klassifiziertes $T3N^+$ -Stadium vor und in einem Fall ein richtig klassifiziertes $T3N^-$ -Stadium.

3.6 Overstaging/ Understaging im T-Stadium

Die Anzahl der im Vergleich zur Pathologie endosonographisch zu hoch klassifizierten Fälle im T-Stadium überwogen im Vergleich zu den endosonographisch zu niedrig klassifizierten. In 48 % des Gesamtkollektivs kam es zu einem Overstaging des T-Stadiums, in 6 % zu einem Understaging.

Differenziert nach den einzelnen Stadien wurden im T1-Stadium 6 von 11 Fällen (= 54 %) zu hoch eingestuft, davon waren jeweils drei Fälle ein T2- und drei Fälle ein T3-Stadium.

Im T2-Stadium wurden 80 % der falsch klassifizierten Fälle zu hoch eingestuft, (21 von 26 Fällen), dabei waren 16 Fälle als T3-Stadium bewertet worden. Weitere fünf Fälle wurden als T4-Stadium interpretiert. Im T2-Stadium kam es in 2 Fällen (=8%) zu einem Understaging.

Im T3-Stadium wurden 19 % der Fälle zu hoch eingestuft, entsprechend 6 Fällen die als T4-Stadium bewertet wurden. Ein Fall (= 3 %) wurde als T2-Stadium und damit als zu niedrig klassifiziert. Der einzig vorliegende Fall im T4-Stadium wurde endosonographisch unterschätzt und als T3-Stadium eingestuft, s. Tabelle 13.

EUS	Overstaging	Understaging
pT1	n=6 (54 %)	n=0
pT2	n=21 (80 %)	n=2 (8 %)
pT3	n=6 (19 %)	n=1(3%)
pT4	n=0	n=1(100%)

Tab. 13: Overstaging/Understaging im T-Stadium

3.7 Overstaging/ Understaging im N-Stadium

In 16 % der Fälle des Gesamtkollektivs kam es endosonographisch zu einem Overstaging, in 45 % zu einem Understaging des jeweiligen N-Stadiums. In 38 % der Fälle wurde ein vorliegendes N0-Stadium zu hoch eingestuft (9 von 24 Fällen). Dabei wurde in allen neun vorliegenden Fällen endosonographisch ein N1-Stadium diagnostiziert.

Im N1-Stadium wurden 2 von 23 Fälle überschätzt (= 8 %) und als N2-Stadium eingestuft, zehn Fälle endosonographisch jedoch unterbewertet (= 43 %).

Im N2-Stadium wurde kein Fall überschätzt, jedoch kam es bei insgesamt 16 vorliegenden Fällen in 15 Fällen (= 93 %) zu einem Understaging, wobei 13 Fälle als N1-Stadium bewertet wurden und zwei Fälle als N0-Stadium. Im N3-Stadium wurden alle pathologisch als N3-Stadium charakterisierten Fälle nicht endosonographisch richtig erkannt. Vier Fälle wurden endosonographisch als N1-Stadium bewertet, zwei Fälle als N0-Stadium, entsprechend einem Understaging von 100 %, s. Tabelle 14.

EUS	Overstaging	Understaging
pN0	n=9 (38 %)	n=0
pN1	n=2 (8 %)	n=10 (43 %)
pN2	n=0	n=15(93%)
pN3	n=0	n=6(100%)

Tab. 14: Overstaging/Understaging im N-Stadium

1.8 Richtigkeit im T- und N-Stadium in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Die Richtigkeit der endosonographischen Einteilung wurde in Abhängigkeit der Tumorlokalisation untersucht. In der Gruppe der endosonographisch als Kardiakarzinome klassifizierten Tumore (n=13) ergab sich im T1-Stadium eine Richtigkeit von 100% (1 von 1 Fall), im T2-Stadium eine Richtigkeit von 0%, im T3-Stadium eine Richtigkeit von 67% (2 von 3 Fällen) und im T4-Stadium eine Richtigkeit von 0%. Damit wurde im T3-Stadium die höchste Anzahl der Fälle richtig klassifiziert (s. Tabelle 15), bei einer Richtigkeit von 23% für das Gesamtkollektiv der Kardiakarzinome. Bei den falsch klassifizierten Fällen kam es in 69% zu einem Overstaging und in 8% zu einem Understaging, s. Tabelle 17.

Richtigkeit im T-Stadium (Kardia)					
	pT1	pT2	pT3	pT4	Gesamt
eT1	1	0	0	0	1
eT2	0	0	0	0	0
eT3	0	8	2	1	11
eT4	0	0	1	0	1
Gesamt	1	8	3	1	13
Richtig	100%	0%	67%	0%	23%

Tab. 15: Endosonographisch richtig klassifizierte T-Stadien der untersuchten Kardiakarzinome. Dabei bezeichnet „pT“ die pathologische Klassifikation, „eT“ bezeichnet die endoskopische Klassifikation. Die fettgedruckten Zahlen geben die richtig klassifizierten Fälle an (eT=pT)

Bezüglich der Lymphknotenklassifikation wurden im N0-Stadium 43% der Fälle richtig beurteilt (7 von 13 Fällen), im N1-Stadium 67% der Fälle (2 von 3 Fällen). Im N2- und N3-Stadium wurde kein Fall endosonographisch richtig klassifiziert, s. Tabelle 16. Die höchste Anzahl der richtig klassifizierten N-Stadien fand sich somit im N0-Stadium, bei einer Richtigkeit von 38% für das Gesamtkollektiv.

Bei der Beurteilung der Nodalpositivität bzw. Nodalnegativität (N+/N-) der Kardiakarzinome ergibt sich eine Richtigkeit von 62% (8 von 13 Fällen). Für diese Einteilung ist die Berechnung von Sensitivität und Spezifität möglich. Dabei ergab sich eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 75% für die endosonographische Beurteilung der Kardiakarzinome, s. Tabelle 21. Bei Untersuchung der falsch klassifizierten Lymphknotenstadien zeigte sich ein Overstaging und Understaging von jeweils 31% (4 von 13 Fällen), s. Tabelle 17.

Richtigkeit im N-Stadium (Kardia)					
	pN0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
eN0	3	1	0	0	4
eN1	4	2	2	1	9
eN2	0	0	0	0	0
eN3	0	0	0	0	0
Gesamt	7	3	2	1	13
Richtig	43%	67%	0%	0%	38%

Tab. 16: Endosonographisch richtig klassifizierte N-Stadien der untersuchten Kardiakarzinome. Dabei bezeichnet „pN“ die pathologische Klassifikation, „eN“ bezeichnet die endosonographische Klassifikation. Die fettgedruckten Zahlen geben die richtig klassifizierten Fälle an (eN=pN).

	Overstaging gesamt (Kardia)	Understaging gesamt (Kardia)
T-Stadium	n=9(69%)	n=1(8%)
N-Stadium	n=4(31%)	n=4(31%)

Tab. 17: Overstaging und Understaging im T- und N-Stadium der untersuchten Kardiakarzinome.

Bei Untersuchung der endosonographisch als Fundus-, Korpus- oder Antrumkarzinom klassifizierten Karzinome (n=56) ergab sich im T1-Stadium eine Richtigkeit von 40% (4 von 10 Fällen), im T2-Stadium eine Richtigkeit von 17% (3 von 18 Fällen) und im T3-Stadium eine Richtigkeit von 79% (22 von 28 Fällen). Die höchste Anzahl der richtig klassifizierten Fälle fand sich damit im T3-Stadium, s. Tabelle 18, bei einer Gesamtrichtigkeit von 52% für das Gesamtkollektiv. Bei den falsch klassifizierten Fällen kam es in 43% zu einem Overstaging und in 5% zu einem Understaging, s. Tabelle 20.

Richtigkeit im T-Stadium (Fundus/Corpus/Antrum)					
	pT1	pT2	pT3	pT4	Gesamt
eT1	4	2	0	0	6
eT2	3	3	1	0	7
eT3	3	8	22	0	33
eT4	0	5	5	0	10
Gesamt	10	18	28	0	56
Richtig	40%	17%	79%	0%	52%

Tab. 18: Endosonographisch richtig klassifizierte T-Stadien der untersuchten Fundus-, Korpus- und Antrumkarzinome. Dabei bezeichnet „pT“ die pathologische Klassifikation, „eT“ bezeichnet die endoskopische Klassifikation. Die fettgedruckten Zahlen geben die richtig klassifizierten Fälle an (eT=pT)

Bei Beurteilung des Lymphknotenstadiums ergab sich eine Richtigkeit von 71% im N0-Stadium (12 von 16 Fällen), eine Richtigkeit von 45% im N1-Stadium (9 von 20 Fällen), eine Richtigkeit von 7% im N2-Stadium (1 von 14 Fällen) und eine Richtigkeit von 0% im N3-Stadium. Die höchste Anzahl der richtig klassifizierten Fälle fand sich im N0-Stadium, bei einer Gesamtrichtigkeit von 39%, s. Tabelle 19. Für die endosonographische Beurteilung der Nodalpositivität bzw. Nodalnegativität (N+/N-) bei Karzinomen des Fundus, Korpus oder Antrums ergab sich eine Richtigkeit von 46%. Hier ergab sich eine Sensitivität der Untersuchungsmethode von 66 % und eine Spezifität von 48%, s. Tabelle 21. Bei den endosonographisch falsch klassifizierten Fällen zeigt sich eine Understaging von 48% (27 von 56 Fällen) und ein Overstaging von 13 % (7 von 56 Fällen), s. Tabelle 20.

Richtigkeit im N-Stadium (Fundus/Korpus/Antrum)					
	pN0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
eN0	12	9	2	2	25
eN1	5	9	11	3	28
eN2	0	2	1	0	3
eN3	0	0	0	0	0
Gesamt	17	20	14	5	56
Richtig	71%	45%	7%	0%	39%

Tab. 19: Endosonographisch richtig klassifizierte N-Stadien der untersuchten Fundus-, Korpus- und Antrumkarzinome. Dabei bezeichnet „pN“ die pathologische Klassifikation, „eN“ bezeichnet die endosonographische Klassifikation. Die fettgedruckten Zahlen geben die richtig klassifizierten Fälle an (eN=pN).

	Overstaging gesamt (Fundus/Korpus/Antrum)	Understaging gesamt (Fundus/Korpus/Antrum)
T-Stadium	n=24(43%)	n=3(5%)
N-Stadium	n=7(13%)	n=27(48%)

Tab. 20: Overstaging und Understaging im T- und N-Stadium der untersuchten Fundus-, Korpus- und Antrumkarzinome.

N⁺/N⁻	Sensitivität	Spezifität
Kardia	83%	75%
Fundus/Korpus/Antrum	66%	48%
Gesamt	68%	63%

Tab. 21: Sensitivität und Spezifität für die endosonographische Beurteilung des N-Stadiums (N⁺/N⁻) bei Kardiakarzinomen, Fundus-, Korpus- und Antrumkarzinomen sowie im Gesamtkollektiv.

4 Diskussion

Das Magenkarzinom gehört trotz abnehmender Inzidenzen zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Im Jahr 2002 stand es mit einem Anteil von 6,8% an der vierten Stelle der Krebstodesursachenstatistik (47). Bei einer relativen 5-JÜR von nur 28% aller Magenkarzinompatienten zeigt sich die Wichtigkeit einer möglichst frühzeitigen und auch stadiengetreuen Diagnostik. Wichtige Prognosefaktoren bei operierten Patienten stellen dabei T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium, R-Klassifikation, Lokalisation, Laurenklassifikation, Grading aber auch Tumorgröße und Verhältnis von befallenen zu nicht befallenen Lymphknoten dar. Dabei wird die Prognose besonders vom postoperativen Ergebnis bestimmt. Bei jedoch deutlich unterschiedlichem Benefit der Patienten in Abhängigkeit ihres Tumorstadiums (5JÜR im Stadium Ib nach Gastrektomie ca.70%, 5JÜR im Stadium IV nach Gastrektomie ca.10%) ist die Stadienklassifikation durch Primärdiagnostik von entscheidender Bedeutung (83,84). Die optimale patientenbezogene Therapie erfordert daher ein möglichst exaktes Tumorstaging, um die Entscheidung Gastrektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie versus palliativer Therapie zu ermöglichen.

Neben den bewährten bildgebenden Verfahren wie z.B. der Computertomographie, hat sich seit den achtziger Jahren zunehmend die Endosonographie zur Beurteilung besonders des T-Stadiums etabliert. Dieses Verfahren kombiniert die Möglichkeiten des Ultraschalls und der Endoskopie. Das regionale Untersuchungsverfahren mittels hochfrequenter Schallköpfe bei niedriger Eindringtiefe ermöglicht so die Beurteilung der Invasionstiefe des Tumors. Die Endosonographie stellt damit das einzige Verfahren dar, das eine präoperative Beurteilung des Tumorwachstums in der Magenwand mit Unterscheidung der einzelnen Wandschichten zulässt.

Die überwiegende Mehrheit der zur Richtigkeit der endosonographischen Beurteilung publizierten Studien weist sehr gute Ergebnisse auf (43). Hier liegen die Richtigkeiten der Beurteilung von Tumor- und Lymphknotenstadium z.T. weit über 80%, besonders in der Klassifikation des T-Stadiums (siehe Tabelle 22). Die vorliegende Studie zeigt aber, daß die unter Studienbedingungen erhobenen Ergebnisse nicht unbedingt auf den klinischen Routinealltag übertragbar sind. Die im eigenen Kollektiv retrospektiv erhobenen Ergebnisse weisen mit Richtigkeiten von weniger als 50% für T- und N-Stadium deutlich niedrigere Werte auf.

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten rekrutierten sich aus 361 Patienten der Medizinischen Klinik II des Klinikum Krefeld, bei denen zwischen Dezember 1996 und Dezember 2001 insgesamt 412 Magenendosonographien durchgeführt wurden. 69 Patienten mit Adenokarzinom wurden primär einer Operation zugeführt. Das Patientenkollektiv präsentierte ein Geschlechterverhältnis von 2,8 zu 1 (Männer/Frauen) und einen Altersdurchschnitt von 65 Jahren. Somit stellt das eigene Patientenkollektiv ein mit der Literatur vergleichbares Krankengut dar (31, 106).

Bei Untersuchung der Häufigkeitsverteilung auf die verschiedenen T-Stadien im eigenen Patientengut zeigt sich ein deutlich gehäuftes Vorkommen des T3-Stadiums mit 64% nach endosonographischer Klassifikation. Alle anderen T-Stadien traten mit 10-16% deutlich seltener auf. Auch in der pathologischen Einteilung dominiert das T3-Stadium mit 45% der Fälle. In der Literatur überwiegt ebenfalls nach histologischen und endosonographischen Einteilungen das T3-Stadium (18, 97).

Die Analyse der Richtigkeit der endosonographischen Einteilung für das T-Stadium zeigt im eigenen Krankengut eine Richtigkeit von 46% für alle T-Stadien. Damit liegen die erhobenen Werte im unteren Bereich der in der Literatur zu findenden Angaben. In der Literatur werden Richtigkeiten für das T-Stadium zwischen 78% und 83% angegeben, siehe Tabelle 22.

Die Richtigkeit für die einzelnen T-Stadien im eigenen Krankengut zeigt mit 77% die höchste Richtigkeit für das T3-Stadium. Auch in der Literatur finden sich mit 65-100% ebenfalls hohe Richtigkeiten für das T3-Stadium, siehe Tabelle 22. Diese unterschiedlichen Ergebnisse erklären sich durch die unterschiedliche Verteilung der T-Stadien innerhalb der untersuchten Kollektive. So weisen einige Studien höhere Anteile an T3-Stadien auf. Zudem sind T3-Stadien in der Regel endosonographisch verlässlicher zu detektieren als die anderen Stadien. Ein hoher Anteil von T3-Tumoren bedeutet damit auch höhere Werte für die Richtigkeit aller T-Stadien im untersuchten Kollektiv.

Die anderen T-Stadien wurden im eigenen Krankengut mit 45% (T1-Stadium) 12% (T2-Stadium) bis 0% (T4-Stadium) deutlich seltener richtig beurteilt. In der Literatur finden sich für diese Stadien höhere Richtigkeiten von 63% bis 100% (18, 51, 99), (siehe Tabelle 22).

Erst in der letzten Zeit werden zunehmend Studien publiziert, in denen die hohen Richtigkeiten bei der endosonographischen Beurteilung der T-Stadien, wie sie in den großen Zentren unter Studienbedingungen erhoben wurden, relativiert werden. So zeigen Meining et al. (53) niedrigere Richtigkeiten von 66% bei der endosonographischen Beurteilung unter klinischen Alltagsbedingungen. Ähnlich niedrige Richtigkeiten der T-Klassifikation wie im eigenen Patientengut berichten Bösing et al. (6). In dieser Studie wurde die Gesamtrichtigkeit für die endosonographische Beurteilung des T-Stadiums bei Patienten mit

Adenokarzinomen des Magens und des distalen Ösophagus mit 50% angegeben (siehe Tabelle 22).

Im eigenen Patientenkollektiv war die korrekte endosonographische Erfassung des T2-Stadiums problematisch. So lag die Richtigkeit für das T2-Stadium mit 12% deutlich unter den Werten für das T3-Stadium (77%) bzw. das T1-Stadium (45%). Die Schwierigkeit der endosonographischen Erfassung des T2-Stadiums ist bekannt. So zeigen zahlreiche Studien insbesondere für das T2-Stadium schlechtere Ergebnisse (16,75,99). Hierfür werden in der Literatur verschiedene Gründe angeführt. Einerseits ist in bestimmten Magenregionen wie am Ligamentum gastrocolicum, Ligamentum gastrohepaticum, Omentum majus und Omentum minus eine Unterscheidung zwischen T2- und T3-Stadium sehr schwierig. In diesen Arealen liegt eine Fettgewebsschicht zwischen Muscularis propria und Serosa. Ist diese Schicht befallen, kann ein nicht vorliegender Serosabefall vermutet werden und das Tumorstadium dann falsch zu hoch als T3-Stadium klassifiziert werden (106). Andererseits fehlt in anderen Bereichen des Magens wie z.B. in der hinteren Funduswand der Serosaüberzug gänzlich, sodaß hier nach TNM-Klassifikation auch bei transmuralen Tumorwachstum nur ein T2-Stadium klassifizierbar ist (18,99).

Die Analyse der endosonographisch nicht korrekt klassifizierten T-Stadien zeigt, dass deutlich mehr Fälle falsch zu hoch als zu niedrig eingestuft wurden. So fand sich im eigenen Krankengut in 48% ein Overstaging des T-Stadiums und in 6 % ein Understaging bei der endosonographischen Beurteilung des T-Stadiums.

Das Dominieren des Overstagings ist in der Literatur beschrieben (18, 75, 99, 106), siehe Tabelle 17. Erklärt wird das Overstaging einerseits durch Auftreten von Artefakten bei nicht korrekter tangentialer Ankopplung. Zusätzlich können peritumoröse Entzündungsreaktionen bzw. fibröse Veränderungen auftreten (18, 31, 75, 97), die nicht von tumorösen Veränderungen differenziert werden können. Außerdem wird die richtige Unterscheidung der Stadien bei fehlendem Aszites (89, 90) erschwert. Vorhandener Aszites ermöglicht aufgrund der besseren Kontrastierung die Unterscheidung zwischen subseröser und seröser Wandschicht (75) und damit die Differenzierung zwischen T2- und T3-Stadium. Endosonographisch bestehen daher insbesondere bei der Differenzierung zwischen T2- und T3-Stadien große Schwierigkeiten. So zeigt die endosonographische Beurteilung des T2-Stadiums im eigenen Kollektiv die geringste Richtigkeit (12%) und die höchste Rate an Overstaging (80%) auf.

Das Understaging erklärt sich durch eine mikroskopische Tumorinvasion, die in der Endosonographie nicht detektierbar ist. Das seltenere Understaging wird in der Literatur bestätigt (43, 75, 99), (siehe Tabelle 22).

In unserem Kollektiv betrug die Richtigkeit der Endosonographie in der Beurteilung des N-Stadiums 39%. Damit war die Richtigkeit der endosonographischen Beurteilung im N-Stadium im Vergleich zur Beurteilung des T-Stadiums deutlich niedriger. Dieses Ergebnis wird durch andere Studien bestätigt. So erzielen z.B. Willis et al.(99) eine Gesamtrichtigkeit von 77% für das N-Stadium, in anderen Studien differieren die Richtigkeiten zwischen 50% und 88% (75). In der vorliegenden Studie ergab sich die höchste Richtigkeit für das N0-Stadium mit 63%, die Richtigkeit des N1-Stadiums lag bei 48% und die Richtigkeit des N2-Stadiums bei 16%. Im N3-Stadium wurde keiner der nur sechs vorliegenden Fälle richtig eingestuft. In der Literatur zeigen sich ähnliche Ergebnisse, siehe Tabelle 23. So beschreiben Wang et al. (97) eine Richtigkeit im N0-Stadium von 73%, im N1-Stadium von 69% und im N2-Stadium von 52%. Auch Willis et al. (99) erzielten die besten Ergebnisse mit 87% im N0-Stadium, wohingegen jedoch die Richtigkeiten in den anderen Stadien mit Werten von 61% bis 70% nur wenig voneinander abweichen. Dittler et al. (19) bestätigen mit einer Richtigkeit von 93% im N0-Stadium ebenfalls den Nachweis der höchsten Richtigkeit im N0-Stadium, mit dann deutlich niedrigeren Werten im N1- und N2-Stadium von 65 % und 52%.

Die Richtigkeit für das T- und N-Staging (N+/N-) gesamt lag in unserem Patientengut bei 39%. Vergleichbare Daten finden sich in der Literatur. So berichten Bösing et al. (6) bei der Beurteilung des Adenokarzinoms des Magens und des distalen Ösophagus über eine Richtigkeit von 35% für das T- und N-Staging (T/ N+/-).

Anhand der Richtigkeiten im N-Stadium konnten in der vorliegenden Studie Sensitivität und Spezifität für die Endosonographie berechnet werden. Es ergab sich insgesamt eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 63%. Diese Ergebnisse differieren mit den Literaturangaben. Während Dittler et al. (19) eine vergleichbare Sensitivität von 66% beschreiben, wird in dieser Studie eine höhere Spezifität von 93% erzielt. Auch andere Studien zeigen höhere Sensitivitäten und Spezifitäten in der Detektion des N-Stadiums. So beschreiben Willis et al. (99) eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 84%. Insgesamt weisen die Studienergebnisse in der Literatur aber eine große Streubreite der Ergebnisse auf. So zeigen Kelly et al. in ihrer Übersicht Sensitivitäten zwischen 67,9% und 100% und Werte zwischen 87,5% und 100% für die Spezifität (43) (s.Tabelle 23).

Als Ursache für die geringere Sensitivität und Spezifität werden verschiedenen Gründe aufgeführt. So erschwert u.a. die geringe Eindringtiefe der EUS und die problematische Beurteilung weiter entfernter und möglicherweise befallener Lymphknoten, z.B. paraaortal oder zöliakal gelegener Lymphknoten (90,99) eine exakte Stadienbeurteilung. Die größte

Schwierigkeit besteht jedoch in der endosonographischen Differenzierung zwischen befallenen von nicht befallenen Lymphknoten. 1986 wurden von Tio et al. (92) Kriterien zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknotenveränderungen erarbeitet. So imponieren benigne Lymphknoten endosonographisch eher als homogen, echoreich und unscharf begrenzt, während maligne Lymphknoten eher inhomogen, echoarm und scharf begrenzt erscheinen (92). Zusätzlich wird auch die Größe zur Dignitätsbeurteilung herangezogen. So fanden Heintz et al. (34) eine höhere Detektion metastatisch befallener Lymphknoten durch eine Größenbeurteilung, während die Beurteilung anhand des Echomusters schlechtere Ergebnisse ergab. So gelten über 10 mm vergrößerte Lymphknoten als metastasensuskzept. Entzündlich vergrößerte Lymphknoten können allerdings eine Metastasierung vortäuschen (18, 31). Insgesamt bleibt die endosonographische Beurteilung der Lymphknoten aber problematisch, da kein spezifischer Parameter vorhanden ist, der die sichere endosonographische Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten erlaubt.

In 45 % der Fälle des eigenen Kollektivs kam es beim Lymphknotenstaging zu einem Understaging und in 16% der Fälle zu einem Overstaging. Von 29 endosonographisch als lymphknotenmetastasenfrei beurteilten Fällen, befanden sich nach chirurgisch-pathologischen Kriterien nur 15 Fälle einem N0-Stadium. In den übrigen 14 Fällen wurde die Metastasierung nicht erkannt. Als Ursache werden in der Literatur besonders endosonographisch nicht erkennbare Mikrometastasen herangezogen (18, 31).

Ein weiterer Aspekt, der die endosonographische Lymphknotenklassifikation beeinflusst, ist untersucherbezogen. So zeigen Studien eine Korrelation zwischen steigendem Tumorstadium und Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (16, 75). Hier scheint der Untersucher durch ein vorliegendes hohes T-Stadium eher zur Festlegung auf ein höheres N-Stadium verleitet zu werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen, daß die Ergebnisse der initialen Studien, in denen die Wertigkeit der Endosonographie bezüglich des Tumorstaging von großen Zentren überprüft wurden, nicht unbedingt auf den klinischen Routinealltag zu übertragen sind. Die methodenbedingten Nachteile liegen in der Diagnostik von Fernmetastasen, Peritonealkarzinosen, T-Stadien-Differenzierung bzw. der Einschätzung des N-Stadiums. Diese Limitierung der Endosonographie wurde bereits in anderen Studien aufgeführt (6, 19, 31, 43, 53, 75).

Ein weiteres Problem der Endosonographie in klinischen Alltag ist die Abhängigkeit von der Einschätzung des Untersuchers (52). In der hier beschriebenen Studie wurden 84% der erfolgten Endosonographien von einem Untersucher durchgeführt, sodass hier ein untersucherabhängiger Einfluß zu vernachlässigen ist. Zu dieser Problematik zeigte eine Studie von Meining et al. (53) aus dem Klinikum rechts der Isar einen deutlichen Einfluß von Zusatzinformationen, die einem Teil der Untersucher zu Verfügung stand. Retrospektive Evaluierung an Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Pankreascarcinomen erbrachten eine Richtigkeit von 73% im T-Stadium. Bei geblindeter Untersuchung der Videoaufzeichnungen ergab sich nur eine Richtigkeit von 53%, bei zusätzlicher Information z.B. in Form von CT-Ergebnissen stieg die Richtigkeit dann wieder auf 62% (53). In der vorliegenden Studie konnte der Einfluß von Zusatzinformationen nicht überprüft werden. Die Kenntnis von Ergebnissen anderer Untersuchungsverfahren vor endosonographischer Untersuchung ist in der vorliegenden Studie aber wahrscheinlich.

Trotz der aufgeführten Nachteile der Endosonographie, die durch die in der vorliegenden Studie beschriebenen Ergebnisse unterstützt werden, bleibt die Endosonographie nach wie vor eine wertvolle Methode zur Staginguntersuchung des Magenkarzinoms. So ergeben sich im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (z.B. Computertomographie) eine höhere Wertigkeit der Endosonographie (7, 28, 106). Der Hauptvorteil der Endosonographie ist hierbei die genauere Beurteilung der Tumoreindringtiefe (T-Stadium) in die einzelnen Wandschichten. Auch bei der Differenzierung metastatisch befallener Lymphknoten ist die Computertomographie limitiert (7, 31).

Die Computertomographie ist in der Beurteilung von Fernmetastasen (z.B. Lebermetastasen) der Endosonographie überlegen. Aufgrund der geringen Eindringtiefe der Endosonographie sind durch diese Technik verlässliche Aussagen zur Fernmetastasierung nicht möglich. Auch der Nachweis von Peritonealkarzinosen gelingt mittels Endosonographie kaum. Allerdings weist hier auch das CT Nachteile auf (31). So wurden in einer Studie von Grimm et al. Etwa 30% der Peritonealkarzinosen erst intraoperativ diagnostiziert. Hier müssen weitere

Zusatzuntersuchungen wie z.B. eine Laparoskopie, deren Stellenwert besonders in der Detektion von Peritonealkarzinosen durch Studien bestätigt wird (23, 26), in Betracht gezogen werden.

Wichtig für das weitere Therapiekonzept ist die Aussagekraft hinsichtlich einer möglichen R0-Resektion. Hier wurden für die Endosonographie gute Sensitivitäten (94%, respektive 81%) und Spezifitäten (83%) in der Vorhersage der R0-Resektion gefunden (18, 99). Demgegenüber weisen die hierzu evaluierten Daten aus CT-Untersuchungen schlechtere Werte auf. Die Richtigkeit der Vorhersage einer R0-Resektion beträgt nur 60%, die Richtigkeit bezüglich eines nicht resektablen Tumorstadiums 47% (75).

Zusammenfassend stellt sich die Endosonographie nach wie vor als ein sinnvolles Untersuchungsverfahren im Staging von Magenkarzinomen dar. Die bisherige Begeisterung für eine Methode mit Richtigkeiten von über 80% besonders in der Klassifikation des T-Stadiums hat sich allerdings im klinischen Routinebetrieb relativiert.

Autor	Jahr	n	Richtigkeit T				Overstaging im T- Stadium		Understaging im T- Stadium	
			gesamt	T1	T2	T3	T4			
Grimm (31)	1989	56	77%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Tio (90)	1989	80	83%	77%	89%	83%	78%	9%	8%	
Tio (91)	1989	72	84%	77%	93%	81%	87,50%	9,70%	5,60%	
Aibe (1)	1989	67	73%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Botet (7)	1991	50	92%	92%	92%	97%	86%	2%	6%	
Heintz (34)	1991	26	79%	100%	50%	90%	67%	Ø	Ø	
Saito (80)	1991	110	81%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Akahoshi (3)	1991	74	81%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Rösch (78)	1992	41	71%	71%	64%	83%	64%	19,50%	10%	
Ziegler (106)	1993	108	86%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Dittler (19)	1993	254	83%	81%	71%	87%	79%	11%	7%	
Nattermann (60) ¹	1993	78	82%	79%	82%	92%	67%	Ø	Ø	
Nattermann (62)	1993	64	82%	80%	81%	100%	67%	6%	6%	
Greenberg (28) ²	1994	28	85%	Ø	67%	92%	100%	Ø	Ø	
Grimm (30)	1995	147	78,00%	74%	73%	85%	85%	17%	5%	
Hünerbein (39)	1996	60	65%	40%	47%	65%	Ø	25%	10%	
Massari (51)	1996	99	89%	100%	85,70%	85,70%	88,80%	1,50%	9%	
Francois (21) ³	1996	29	79%	87,50%	75%	77%	75%	7%	14%	
Holden (38)	1996	15	87%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	
Wang (97)	1998	119	70%	68%	67%	81%	53%	17%	13%	
Yucel (104)	1999	22	82%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	
Willis (99)	2000	116	78%	80%	63%	95%	83%	14%	9%	
Tseng (94)	2000	74	85%	100%	74%	87%	86%	11%	4%	
Kienle (45) ³	2002	33	63%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	
Chen (14)	2002	57	88%	100%	33%	93%	100%	5%	7%	
Meining (53)	2002	33	66,70%	60%	63,60%	84,80%	/	Ø	Ø	
Xi (101)	2003	35	80%	100%	71,40%	87,50%	72,70%	Ø	Ø	
Bösing (6) ⁴	2003	222	50%	47%	36%	86%	17%	36%	14%	

Tab. 22: Literaturübersicht zur endosonographischen Richtigkeit der Beurteilung von Magenkarzinomen im T-Stadium.

¹Karzinome und Lymphome. ² Ösophagogastraler Übergang. ³ Kardiakarzinome. ⁴ distale Ösophaguskarzinome und Magenkarzinome.

Autor	Jahr	n	Richtigkeit N gesamt	N0	N1	N2	Overstaging im N-Stadium	Understaging im N-Stadium	Spezifität	Sensitivität	N+	N+/-
Grimm (31)	1989	56	87%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Tio (90)	1989	80	66%	46,70%	60%	85,70%	Ø	Ø	47%	86%	Ø	Ø
Tio (91)	1989	72	68%	50%	61,50%	89,70%	50%	14,30%	Ø	Ø	Ø	Ø
Aibe (1)	1989	67	69%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Botet (7)	1991	50	78%	91%	68%	82%	2%	20%	Ø	Ø	Ø	Ø
Heintz (34)	1991	26	72%	75%	91%	0%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Saito (80)	1991	110	82%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Akahoshi (3)	1991	74	50%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Rösch (78)	1992	41	78%	75%	86%	63%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Ziegler (106)	1993	108	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	74%	Ø
Dittler (19)	1993	254	66%	93%	65%	52%	Ø	Ø	93%	66%	Ø	Ø
Nattermann (60) ¹	1993	78	78%	Ø	Ø	Ø	16%	19%	72%	81%	Ø	Ø
Nattermann (62)	1993	64	78%	72%	93%	72%	10%	12%	72%	81%	Ø	Ø
Greenberg (28) ²	1994	28	Ø	100%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	60%	Ø
Grimm (30)	1995	147	87%	84,50%	50%	80,40%	Ø	Ø	84,50%	82,22%	Ø	Ø
Hünerbein (39)	1996	60	73%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Massari (51)	1996	99	68%	58,30%	65,20%	73,30%	12%	20%	54%	74%	Ø	Ø
Francois (21) ³	1996	29	79%	100%	100%	57%	0%	43%	Ø	Ø	Ø	Ø
Holden (38)	1996	15	73%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Wang (97)	1998	119	65%	73%	69%	52%	12%	24%	Ø	Ø	59%	Ø
Yucel (104)	1999	22	82%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Willis (99)	2000	116	77%	83%	75%	65%	10%	13%	84%	91%	Ø	Ø
Tseng (94)	2000	74	72%	86%	55%	70%	Ø	Ø	86%	74%	Ø	Ø
Kienle (45) ³	2002	33	83%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Chen (14)	2002	57	79%	80%	Ø	Ø	Ø	Ø	80%	79%	78%	Ø
Meining (53)	2002	33	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Xi (101)	2003	35	68,60%	70%	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	66,70%	Ø
Bösing (6) ⁴	2003	222	Ø	Ø	Ø	Ø	14%	21%	Ø	Ø	Ø	65%

Tab. 23: Literaturübersicht zur endosonographischen Beurteilung von Magenkarzinomen im N-Stadium. N+ bezeichnet die Richtigkeit, mit der ein positiver Lymphknotennachweis erbracht wurde. N+/- bezeichnet die richtige Beurteilung der Nodalpositivität bzw. Nodalnegativität.

¹Karzinome und Lymphome. ²Ösophagogastraler Übergang. ³Kardiakarzinome. ⁴distale Ösophaguskarzinome und Magenkarzinome.

5 Zusammenfassung

In den letzten zwanzig Jahren hat sich im klinischen Alltag die Endosonographie als Methode zum Staging von Magenkarzinomen immer mehr durchgesetzt. Hierzu publizierte Studien bescheinigen diesem Untersuchungsverfahren sehr gute Richtigkeiten in der Beurteilung von T- und N-Stadium mit Werten von über 80% respektive über 60%. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, inwieweit sich diese unter Studienbedingungen erhobenen Daten auf den klinischen Routinealltag übertragen lassen. Zwischen Dezember 1996 und Dezember 2001 wurden im Klinikum Krefeld 69 Patienten mit Adenokarzinom des Magens nach endosonographischem Staging einer Operation zugeführt. Retrospektiv wurde die Richtigkeit der endosonographischen Beurteilung von T- und N-Stadium anhand des Goldstandards der pathologischen Klassifikation beurteilt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 51 männlichen und 18 weiblichen Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 65 Jahren zusammen. In 81% der Fälle lag der Tumor im Fundus-, Korpus- bzw. Antrumbereich, in 19% lagen Kardiakarzinome vor. Im Gesamtkollektiv zeigte sich insgesamt eine Richtigkeit von 46 % für die endosonographische Beurteilung des T-Stadiums, wobei das T3-Stadium die höchste Richtigkeit mit 77% aufwies. Dabei kam es in 48% der Fälle zu einem Overstaging und in 6% der Fälle zu einem Understaging. In der endosonographischen Beurteilung des Lymphknotenstadiums zeigte sich eine Richtigkeit des Gesamtkollektivs von 39%. Dabei war die höchste Richtigkeit mit 63% im N0-Stadium zu finden. Hier kam es in 16% der Fälle zu einem Overstaging und in 45% zu einem Understaging. Die Untersuchung von Sensitivität und Spezifität im N-Stadium erbrachte Werte von 68% respektive 63%. In Abhängigkeit der Tumorlokalisation ergab sich in den 13 Fällen der nachgewiesenen Kardiakarzinome eine Richtigkeit von 23% für die endosonographische Beurteilung des T-Stadiums mit einem Overstaging von 69% und einem Understaging von 8%. Bei Beurteilung des N-Stadiums ergab sich eine Richtigkeit von 38% mit einem Overstaging und Understaging von jeweils 31%, sowie eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 75%. Bei den als Fundus-, Korpus- oder Antrumkarzinom klassifizierten Tumoren (56 Fälle) ergab sich in der Beurteilung des T-Stadiums eine Richtigkeit von 52% mit einem Overstaging von 43% und einem Understaging von 5%. Die Beurteilung des N-Stadiums ergab eine Richtigkeit von 39% mit einem Overstaging von 13% und einem Understaging von 48%, sowie eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 48%. Anhand der erhobenen Werte zeigt diese Studie, dass die guten Studienergebnisse nicht auf den klinischen Routinealltag übertragbar sind. Die Endosonographie erweist sich als weniger zuverlässig, als es die bisherigen Publikationen gezeigt haben.

6 Literaturverzeichnis

1. Aibe, Fujimura: Endosonographic detection and staging of early gastric cancer: Dancygier, H., Classen, M.(eds.): 5th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography. Demeter, München 1989,71-78
2. Akahoshi, K., Chijiwa, Y., Hamada, S., Sasaki, I., Maruoka, A., Kabemura, T., Nawata, H. Endoscopic ultrasonography: a promising method for assessing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer. *Endoscopy* 1997 Sep;29(7):614-9.
3. Akahoshi, K., Misawa, T., Fujishima, H., Chijiwa, Y., Maruoka, A., Ohkubo, A., Nawata, H., Preoperative evaluation of gastric cancer by endoscopic ultrasound. *Gut* 1991 May;32(5):479-82.
4. Alberts, S.R., Cervantes, A., van de Velde, C.J., Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 2:ii31-6.
5. Beseth, B.D., Bedford, R., Isacoff, W.H., Holmes, E.C., Cameron, R,B. Endoscopic ultrasound does not accurately assess pathologic stage of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am Surg* 2000 Sep;66(9):827-31.
6. Bosing, N., Schumacher, B., Frieling, T., Ohmann, C., Jungblut, R., Lubke, H., Bohner, H., Verreet, P., Roher, H.D. Endoscopic ultrasound in routine clinical practice for staging adenocarcinomas of the stomach and distal esophagus. *Chirurg* 2003 Mar;74(3):214-23.
7. Botet, J.F., Lightdale, C.J., Zauber, A.G., Gerdes, H., Winawer, S.J., Urmacher, C., Brennan, M.F. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991 Nov;181(2):426-32.
8. Boyce, G.A., Sivak, M.V.Jr., Rosch, T., Classen, M., Fleischer, D.E., Boyce, H.W.Jr., Lightdale, C.J., Botet, J.F., Hawes, R.H., Lehman, G.A. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1991 Jul-Aug;37(4):449-54
9. Brugge, W.R. Endoscopic Ultrasonography: The current status. *Gastroenterology* 1998;115:1577-1583.
10. Bruneton, J.N., Francois, E., Padovani, B., Raffaelli, C. Primary tumour staging of gastric and colorectal cancer. *Eur Radiol* 1996;6(2):140-6.
11. Caletti, G., Fusaroli, P. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2001 Feb;33(2):158-66.;*Endoscopy* 2001 Feb;33(2):158-66.
12. Cannizzaro, R., Fornasarig, M., Lacchin, T. Endoscopic diagnosis and staging of gastric tumors. *Suppl Tumori* 2003 Sep-Oct;2(5):S16-8.

13. Chang, K.J., Erickson, R.A. A primer on linear array endosonographic anatomy. *Gastrointest Endosc* 1996 Feb;43(2 Pt 2):S43-7.
14. Chen, C.H., Yang, C.C., Yeh, Y.H. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2002 Oct;35(4):321-7.
15. Classen, M. Burning issues in gastrointestinal endoscopy at the start of the new millenium. *Endoscopy* 2003 Jan;35(1):2-8.
16. Colin-Jones, D.G., Rösch, T., Dittler, H.J. Staging of Gastric Cancer by Endoscopy. *Endoscopy* 1993;25:34-38.
17. Cooper, G.S., Yuan, Z., Chak, A., Rimm, A,A. Association of prediagnosis endoscopy with stage and survival in adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer* 2002 Jul 1;95(1):32-8.
18. Dittler, H.J. Surgical endoscopy for staging and the selection of procedure. *Chirurg.* 2002 Jan;73(1):2-8.
19. Dittler, H.J., Siewert, J.R. Role of Endoscopic Ultrasonography in Gastric Carcinoma. *Endoscopy* 1993;25:162-166.
20. Fickling, W.E., Wallace, M.B. Endoscopic ultrasound and upper gastrointestinal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2003 Feb;36(2):103-10.
21. Francois, E., Peroux, J.-L., Mouroux, J., Chazalle, M., Hastier, P., Ferrero, J.-M., Simon, J.-M., Bourry, J. Preoperative endosonographic staging of cancer of the cardia. *Abdom Imaging* 1996;21:483-487.
22. Fuchs, C.S, Mayer, R.J., Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995 Jul 6;333(1):32-41.
23. Fujimura, T., Kinami, S., Ninomiya, I., Kitagawa, H., Fushida, S., Nishimura, G., Kayahara, M., Shimizu, K., Ohta, T., Miwa, K., Diagnostic laparoscopy, serum CA125, and peritoneal metastasis in gastric cancer *Endoscopy* 2002 Jul;34(7):569-74
24. Fujino, Y., Nagata, Y., Ogino, K., Watahiki, H. Evaluation of endoscopic ultrasonography as an indicator for surgical treatment of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 Jun;14(6):540-6.
25. Fusaroli, P., Vallar, R., Togliani, T., Khodadadian, E., Caletti, G. Scientific publications in endoscopic ultrasonography: a 20-year global survey of the literature. *Endoscopy* 2002 Jun;34(6):451-6.
26. Giger, U., Schafer, M., Krahenbuhl, L., Technique and value of staging laparoscopy. *Dig Surg* 2002;19(6):473-8.

27. Glimelius, B., Ekstrom, K., Hoffman, K., Graf, W., Sjoden, P.O., Haglund, U., Svensson, C., Enander, L.K., Linne, T., Sellstrom, H., Heuman, R., Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997 Feb;8(2):163-8.
28. Greenberg, J., Durkin, M., Van Druenen, M., Aranha, G.V. Computed tomography or endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric and oesophageal tumors. *Surgery* 1994;116:696-701.
29. Grimm, H., Binmoeller, K.F., Hamper, K., Koch, J., Henne-Bruns, D., Soehendra, N. Endosonography for Preoperative Locoregional Staging of Esophageal and Gastric Cancer. *Endoscopy* 1993;25:224-230.
30. Grimm, H., Hamper, K., Henne-Bruns, D., Kremer, B. Preoperative locoregional staging of stomach carcinoma with endosonography. *Zentralbl Chir* 1995;120(2):123-7.
31. Grimm, H., Soehendra, N., Hamper, K., Maas, R. Beitrag der Endosonography zum präoperativen Staging bei Oesophagus- und Magencarcinom. *Chirurg* 1989;60:684-689.
32. Halvorsen, R.A. Jr., Yee, J., McCormick, V.D., Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996 Jun;23(3):325-35.
33. Hawes, R.H. New approaches in interventional EUS. *Gastrointest Endosc* 2002 Oct;56(4 Suppl):S62-5.
34. Heintz, A., Junginger, T. Endosonographic staging of cancers of the esophagus and stomach. Comparison with surgical and histopathologic staging. *Bildgebung* 1991;58(1):4-8.
35. Heintz, A., Mildenerger, P., Georg, M., Braunstein, S., Junginger, T. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of regional lymph nodes in esophageal and gastric cancer--results of studies in vitro. *Endoscopy* 1993 Mar;25(3):231-5.
36. Hizawa, K., Iwai, K., Esaki, M., Matsumoto, T., Suekane, H., Iida, M. Is endoscopic ultrasonography indispensable in assessing the appropriateness of endoscopic resection for gastric cancer? *Endoscopy* 2002 Dec;34(12):973-8.
37. Hohenberger, P., Gretschel, S., Gastric cancer. *Lancet* 2003 Jul 26;362(9380):305-15.
38. Holden, A., Mendelson, R., Edmunds, S. Pre-operative staging of gastro-oesophageal junction carcinoma: comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography. *Australas Radiol* 1996 Aug;40(3):206-12.
39. Hunerbein, M., Dohmoto, M., Rau, B., Schlag, P.M. Endosonography and endosonography-guided biopsy of upper-GI-tract tumors using a curved-array echoendoscope. *Surg Endosc* 1996 Dec;10(12):1205-9.

40. Hunerbein, M., Ghadimi, B.M., Haensch, W., Schlag, P.M. Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes.
Gastrointest Endosc 1998 Oct;48(4):371-5.
41. Jung, E.G., Dermatologie, 4.Aufl., Hippokrates Verlag Stuttgart 1998
42. Kaffes, A.J., Mishra, A., Simpson, S.B., Jones, D.B. Upper gastrointestinal endoscopic ultrasound and its impact on patient management: 1990-2000.
Intern Med J 2002 Aug;32(8):372-8.
43. Kelly, S., Harris, K.M., Berry, E., Roderick, P., Cullingworth, J., Gathercole, L., Smith, M.A. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. Gut 2001;49:534-539.
44. Kida, M., Tanabe, S., Watanabe, M., Kokutou, M., Kondou, I., Yamada, Y., Sakaguchi, T., Saigenji, K. Staging of gastric cancer with endoscopic ultrasonography and endoscopic mucosal resection.
Endoscopy 1998 Aug;30 Suppl 1:A64-8.
45. 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(4):230-6.
46. Knox, T.A. Endoscopic ultrasound. Diagnostic and therapeutic uses.
Surg Endosc 1998 Aug;12(8):1088-90.
47. Krebsatlas, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, www.dkfz.de
48. Lauwers, G.Y., Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma.
J Clin Gastroenterol 2003 May-Jun;36(5 Suppl):S37-43; discussion S61-2.
49. Lightdale, C.J. Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis, Staging and Follow-Up of Esophageal and Gastric Cancer. Endoscopy 1992;24:(Suppl.1)297-303.
50. Macdonald, J.S., Smalley, S.R., Benedetti, J., Hundahl, S.A., Estes, N.C., Stemmermann, G.N., Haller, D.G., Ajani, J.A., Gunderson L.L., Jessup J.M., Martenson, J.A., Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.
N Engl J Med 2001 Sep 6;345(10):725-30.
51. Massari, M., Cioffi, U., De Simone, M., Bonavina, L., D'elia, A., Rosso, L., Ferro, C., Montorsi, M. Endoscopic Ultrasonography for Preoperative Staging of Gastric Carcinoma. Hepato-Gastroenterology 1996;43:542-546.
52. Meining, A., Rosch, T., Wolf, A., Lorenz, R., Allescher, H.D., Kauer, W., Dittler, H.J. High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers.
Z Gastroenterol 2003 May;41(5):391-4.

53. Meining, A., Dittler, H.J., Wolf, A., Lorenz, R., Schusdziarra, V., Siewert, J.R., Classen, M., Hofler, H., Rosch, T. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002 May;50(5):599-603
54. Messmann, H., Schlottmann, K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2001 Mar;20(2):78-81.
55. Miller, F.H., Kochman, M.L., Talamonti, M.S., Ghahremani, G.G., Gore, R.M. Gastric cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997 Mar;35(2):331-49.
56. Moreto, M. Diagnosis of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 2003 Jan;35(1):36-42.
57. Mortensen, M.B., Pless, T., Durup, J., Ainsworth, A.P., Plagborg, G.J, Hovendal, C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. *Endoscopy* 2001 Jun;33(6):478-83.
58. Nagengast, F.M., van de Ven, M., Naber, A.H., Strijk, S.P., Rosenbusch, G. Endosonography of the esophagus and the stomach. *Radiologe* 1993 Jul;33(7):381-4.
59. Natsugoe, DS., Yoshinaka, H., Moringa, T., Shimada, M., Hokita, S., Baba, M., Takao, S., Fukumoto, T., Stein, H.J., Aikou, T. Assessment of Tumor Invasion of the Distal Esophagus in Carcinoma of the Cardia Using Endoscopic Ultrasonography. *Endoscopy* 1996;28:750-755.
60. Nattermann, C., Dancygier, H. Endosonography in diagnosis and staging of malignant tumors of the stomach. A prospective comparative study between endosonography, computerized tomography and conventional ultrasonography. *Z Gastroenterol* 1993 Dec;31(12):719-26.
61. Nattermann, C., Dancygier, H. Endosonography of stomach tumors. *Leber Magen Darm* 1992 Nov;22(6):211-9.
62. Nattermann, C., Galbenu-Grunwald, R., Nier, H., Dancygier, H. Endoscopic ultrasound in TN staging of stomach cancer. A comparison with computerized tomography and conventional ultrasound. *Z Gesamte Inn Med* 1993 Feb;48(2):60-4.
63. Neumaier, C.E., Cittadini, G., Grasso, A., Dahmane, M. Role of ultrasonography in the staging of gastrointestinal neoplasms. *Semin Surg Oncol* 2001 Mar;20(2):86-90.
64. Norton, I.D., Jones, D.B. Endoscopic ultrasound: diagnostic and therapeutic applications. *Intern Med J* 2003 Jan-Feb;33(1-2):26-32.
65. Parusel, M., Krakamp, B., Janssen, J., Runzi, M. [Endoscopic Ultrasonography (EUS) of the Upper Gastrointestinal Tract - Prospective Multicenter Study to Evaluate Time and Staff Requirements] *Z Gastroenterol* 2003 Sep;41(9):907-12.

66. Pfau, P.R., Chak, A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2002 Jan;34(1):21-8.
67. Pokieser, P., Memarsadeghi, M., Danzer, M., Prokesch, R., Partik, B., Wenzel, E. Staging von Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes. Standortbestimmung der Bildgebung. *Radiologe* 1999;39:555-561.
68. Pollack, B.J., Chak, A., Sivak, M.V. Endoscopic Ultrasonography. *Seminars in Oncology* 1996;23:336-346.
69. Powis, M.E., Chang, K.J. Endoscopic ultrasound in the clinical staging and management of pancreatic cancer: its impact on cost of treatment. *Cancer Control* 2000 Sep-Oct;7(5):413-20.
70. Preston, S.R., Clark, G.W., Martin, I.G., Sue, Ling H.M., Harris, K.M. Effect of endoscopic ultrasonography on the management of 100 consecutive patients with oesophageal and junctional carcinoma. *Br J Surg* 2003 Oct;90(10):1220-4.
71. Riede, U.-N., Schaefer, H.-E., *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4.Aufl., Thieme 1995
72. Robert-Koch-Institut, www.rki.de
73. Rösch, T. Endosonography of the gastrointestinal tract--an assessment of current status. *Bildgebung* 1993 Sep;60(3):169-75.
74. Rösch, T., Classen, M. Endosonographie in der Gastroenterologie- Eine Zwischenbilanz. *Z Gastroenterol* 1992;30:473-480.
75. Rösch, T., Classen, M. *Gastroenterologie, Endosonography*. Thieme 1992
76. Rösch, T., Classen, M. Richtlinien für die endoskopische Untersuchungen in der Gastroenterologie. *Z Gastroenterol* 1992;30:167-170.
77. Rösch, T., Kapfer, B., Will, U., Baronius, W., Strobel, M., Lorenz, R., Ulm, K. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002 Jul;37(7):856-62.
78. Rösch, T., Lorenz, R., Zenker, K., von Wichert, A., Dancygier, H., Hofler, H., Siewert, J.R., Classen, M. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1992 Jul-Aug;38(4):460-7.
79. Sahai, A.V., Siess, M., Kapfer, B., Ponchon, T., Palazzo, L., Yasuda, K., Rosch, T. Endoscopic ultrasonography for upper gastrointestinal submucosal lesions: a cost minimization analysis with an international perspective. *Am J Gastroenterol* 2003 Sep;98(9):1989-95.
80. Saito, N., Takeshita, K., Habu, H., Endo, M. The use of endoscopic ultrasound in determining the depth of cancer invasion in patients with gastric cancer. *Surg Endosc* 1991;5(1):14-9.

81. Sandhu, I.S., Bhutani, M.S. Gastrointestinal endoscopic ultrasonography. *Med Clin North Am* 2002 Nov;86(6):1289-317, vi.
82. Schettler, G., Greten, H. *Innere Medizin: verstehen-lernen-anwenden.9.Aufl.*, Thieme 1998
83. Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K.(Hrsg.) *Kompendium internistische Onkologie.Aufl.2* Springer, 1997
84. Sendler, A., Böttcher, K., Etter, M., Siewert, J.R. Das Magencarcinom. *Internist* 2000;41:817-830.
85. Shimizu, S., Tada, M., Kawai. Endoscopic Ultrasonography for Early Gastric Cancer. *Endoscopy* 1994;26:767-768.
86. Siewert, J.R., Feith, M., Werner, M., Stein, H., Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction, *Annals of Surgery* 2000;232(3):353-361.
87. Siewert, J.R., Stein, H.J., Sendler, A. Chirurgische Relevanz präoperativer Diagnostik bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts- Entscheidungswege beim Oesophagus-, Magen-, Colon- und Rectumcarcinom. *Chirurg* 1997;68:317-324.
88. Sohn, K.M., Lee, J.M., Lee S.Y., Ahn, B.Y., Park, S.M., Kim, K.M., Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000 Jun;174(6):1551-7.
89. Tio, T.L., Coene, P.P., Luiken, G.J., Tytgat, G.N. Endosonography in the clinical staging of esophagogastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1990 Mar-Apr;36(2 Suppl):S2-10.
90. Tio, T.L., Coene, P.P., Schouwink, M.H., Tytgat, G.N. Esophagogastric carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1989 Nov;173(2):411-7.
91. Tio, T.L., Schouwink, M.H., Cikota, R.J., Tytgat, G.N. Preoperative TNM classification of gastric carcinoma by endosonography in comparison with the pathological TNM system: a prospective study of 72 cases. *Hepatogastroenterology* 1989 Apr;36(2):51-6.
92. Tio, T.L., Tytgat, G.N. Endoscopic ultrasonography in analysing peri-intestinal lymph node abnormality. Preliminary results of studies in vitro and in vivo. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;123:158-63.
93. Tio, T.L., Tytgat, G.N. Endoscopic ultrasonography of normal and pathologic upper gastrointestinal wall structure. Comparison of studies in vivo and in vitro with histology. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;123:27-33.
94. Tseng, M.D., Mo, L.-R., Tio, T.-L., Fresner, Y. T., Jao, N., Lin, R.-C., Kuo, J.-Y., Chang, K.-K., Wang, C.-H., Wey, K.-C., Video-Endoscopic Ultrasonography in Staging Gastric Carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 200;47:897-900.
95. Tytgat, G.N., Fockens, P. Exploring the role of endosonography. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:71-4.

96. Wakelin, S.J., Deans, C., Crofts, T.J., Allan, P.L., Plevris, J.N., Paterson-Brown, S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002 Feb;41(2):161-7.
97. Wang, J.-Y., Hsieh, J.-S., Huang, Y.-S., Huang, C.-J., Hou, M.-F., Huang, T.-J. Endoscopic Ultrasonography for preoperative locoregional staging and assessment of resectability in gastric cancer. *Clinical Imaging* 1998;22:355-359.
98. Waxman, I., Dye, C.E. Interventional endosonography. *Cancer J* 2002 May-Jun;8 Suppl 1:S113-23.
99. Willis, S., Truong, S., Gribnitz, S., Fass, J., Schumpelick, V. Endoscopic ultrasonography in the peoperative staging of gastric cancer. *Surg Endos* 2000;14:951-954.
100. Wittekind, CH.(Hrsg.), Wagner, G.(Hrsg.) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5.Aufl. Springer 1997
101. Xi, W.D., Zhao, C., Ren, G.S. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability. *World J Gastroenterol* 2003 Feb;9(2):254-7.
102. Yanai, H., Matsumoto, Y., Harada, T., Nishiaki, M., Tokiyama, H., Shigemitsu, T., Tada, M., Okita, K. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 1997 Sep;46(3):212-6.
103. Yanai, H., Noguchi, T., Mizumachi, S., Tokiyama, H., Nakamura, H., Tada, M., Okita, K. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* 1999;44:361-365.
104. Yucel, C., Ozdemir, H., Isik, S. Role of endosonography in the evaluation of gastric malignancies. *J Ultrasound Med* 1999 Apr;18(4):283-8.
105. Ziegler, K., Sanft, C., Zeitz, M., Riecken, E.O. Preoperative staging of gastrointestinal tumors by endosonography. *Surg Endosc* 1990;4(3):154-60.
106. Ziegler, K., Sanft C., Zimmer, T., Zeitz, M., Felsenberg, D., Stein, H., Germer, C., Deutschmann, C., Riecken, E.O. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperativ assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34:604-610.

7 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Frieling für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die jederzeitige Diskussionsbereitschaft und seine fachlichen und persönlichen Ratschläge.

8 Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name:	Schwartz
Vornamen:	Jacqueline-Yvonne
Anschrift:	Schweizerstr. 56g 47058 Duisburg
Geburtsdatum:	03.06.1975
Geburtsort:	Hofheim

Schulbildung:

1981 – 1985	Grundschule, Duisburg
1985 – 1994	Städtisches Landfermann-Gymnasium Duisburg
1994	Abitur

Hochschulbildung:

1994 – 1996	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
1996 – 1999	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine- Universität, Düsseldorf
10/1999 – 10/2000	Praktisches Jahr am Evgl. Krankenhaus Bethesda, Duisburg (Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf)

Beruflicher Werdegang:

11/2000 bis 5/2002	Ärztin im Praktikum an der Medizinischen Klinik II des Klinikum Krefeld (Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf)
6/2002 bis dato	Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik II des Klinikum Krefeld (Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf)

Endosonographie des Magenkarzinoms in der klinischen Routine – Was leistet die Methode wirklich?

Jacqueline Yvonne Schwartz

Zusammenfassung

In den letzten zwanzig Jahren hat sich im klinischen Alltag die Endosonographie als Methode zum Staging von Magenkarzinomen immer mehr durchgesetzt. Hierzu publizierte Studien bescheinigen diesem Untersuchungsverfahren sehr gute Richtigkeiten in der Beurteilung von T- und N-Stadium mit Werten von über 80% respektive über 60%. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, inwieweit sich diese unter Studienbedingungen erhobenen Daten auf den klinischen Routinealltag übertragen lassen. Zwischen Dezember 1996 und Dezember 2001 wurden im Klinikum Krefeld 69 Patienten mit Adenokarzinom des Magens nach endosonographischem Staging einer Operation zugeführt. Retrospektiv wurde die Richtigkeit der endosonographischen Beurteilung von T- und N-Stadium anhand des Goldstandards der pathologischen Klassifikation beurteilt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 51 männlichen und 18 weiblichen Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 65 Jahren zusammen. In 81% der Fälle lag der Tumor im Fundus-, Korpus- bzw. Antrumbereich, in 19% lagen Kardiakarzinome vor. Im Gesamtkollektiv zeigte sich insgesamt eine Richtigkeit von 46 % für die endosonographische Beurteilung des T-Stadiums, wobei das T3-Stadium die höchste Richtigkeit mit 77% aufwies. Dabei kam es in 48% der Fälle zu einem Overstaging und in 6% der Fälle zu einem Understaging. In der endosonographischen Beurteilung des Lymphknotenstadiums zeigte sich eine Richtigkeit des Gesamtkollektivs von 39%. Dabei war die höchste Richtigkeit mit 63% im N0-Stadium zu finden. Hier kam es in 16% der Fälle zu einem Overstaging und in 45% zu einem Understaging. Die Untersuchung von Sensitivität und Spezifität im N-Stadium erbrachte Werte von 68% respektive 63%. In Abhängigkeit der Tumorlokalisation ergab sich in den 13 Fällen der nachgewiesenen Kardiakarzinome eine Richtigkeit von 23% für die endosonographische Beurteilung des T-Stadiums mit einem Overstaging von 69% und einem Understaging von 8%. Bei Beurteilung des N-Stadiums ergab sich eine Richtigkeit von 38% mit einem Overstaging und Understaging von jeweils 31%, sowie eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 75%. Bei den als Fundus-, Korpus- oder Antrumkarzinom klassifizierten Tumoren (56 Fälle) ergab sich in der Beurteilung des T-Stadiums eine Richtigkeit von 52% mit einem Overstaging von 43% und einem Understaging von 5%. Die Beurteilung des N-Stadiums ergab eine Richtigkeit von 39% mit einem Overstaging von 13% und einem Understaging von 48%, sowie eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 48%. Anhand der erhobenen Werte zeigt diese Studie, dass die guten Studienergebnisse nicht auf den klinischen Routinealltag übertragbar sind. Die Endosonographie erweist sich als weniger zuverlässig, als es die bisherigen Publikationen gezeigt haben.

Prof.Dr.med.T.Frieling

Referent